



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012108012/04, 01.03.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
01.03.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.03.2012

(45) Опубликовано: 10.04.2013 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2437870 C2, 27.12.2011. RU 2022959  
C1, 15.11.1994. SU 1822549 A3, 20.08.1996.  
EP 0147778 A2, 10.07.1985.

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-кт 100 лет  
Владивостоку, 159, ФГБУ науки  
Тихоокеанский институт биоорганической  
химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного  
отделения РАН, зав. патентным отделом  
Н.И. Стадниченко

(72) Автор(ы):

Полоник Никита Сергеевич (RU),  
Полоник Сергей Георгиевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

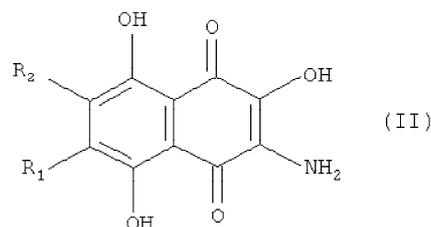
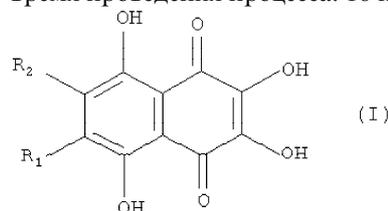
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Тихоокеанский институт  
биоорганической химии им. Г.Б. Елякова  
Дальневосточного отделения Российской  
академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6,7-ЗАМЕЩЕННЫХ 2,3,5,8-ТЕТРАГИДРОКСИ-1,4-НАФТОХИНОНОВ (СПИНАЗАРИНОВ)

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения 6,7-замещенных производных 2,3,5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона (спиназаринов) формулы I, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> оба одновременно обозначают H, Me, Cl, или R<sub>1</sub>=H, а R<sub>2</sub>=Me, Et, t-Bu, Cl, OMe; R<sub>1</sub>=Me, а R<sub>2</sub>=Cl, OMe, OEt, OH; R<sub>1</sub>=Et, а R<sub>2</sub>=Cl, OMe, OEt, OH, которые могут найти применение в медицине и косметологии. Предлагаемый способ осуществляют путем нагревания 6,7-замещенного 3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона формулы II, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> оба одновременно обозначают H, Me, Cl; или R<sub>1</sub>=H, а R<sub>2</sub>=Me, Et, t-Bu, Cl, OMe; или R<sub>2</sub>=H, а R<sub>1</sub>=Me, Et, t-Bu, Cl, OMe; или R<sub>1</sub>=Me, а R<sub>2</sub>=Cl, OMe, OEt; или R<sub>2</sub>=Me, а R<sub>1</sub>=Cl, OMe, OEt, OH; или R<sub>1</sub>=Et, а R<sub>2</sub>=Cl, OMe, OEt, OH, в реакционной смеси муравьиная кислота-водо-серная кислота-диметилсульфоксид при

весовом соотношении реагентов соответственно 40:7:3:2, при температуре 90-110°C, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником, в течение 10-30 мин. Способ позволяет повысить выход целевых спиназаринов и сократить время проведения процесса. 16 пр.





FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07C 50/32* (2006.01)  
*C07C 46/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012108012/04, 01.03.2012

(24) Effective date for property rights:  
01.03.2012

Priority:

(22) Date of filing: 01.03.2012

(45) Date of publication: 10.04.2013 Bull. 10

Mail address:

690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let  
Vladivostoku, 159, FGBU nauki Tikhookeanskij  
institut bioorganicheskoj khimii im. G.B.  
Eljakova Dal'nevostochnogo otdelenija RAN, zav.  
patentnym otdelom N.I. Stadnichenko

(72) Inventor(s):

Polonik Nikita Sergeevich (RU),  
Polonik Sergej Georgievich (RU)

(73) Proprietor(s):

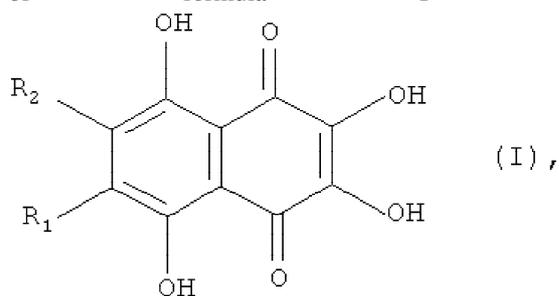
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut  
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Eljakova  
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii  
nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU)

(54) **METHOD OF PRODUCING 6,7-SUBSTITUTED 2,3,5,8-TETRAHYDROXY-1,4-NAPHTHOQUINONES (SPINAZARINS)**

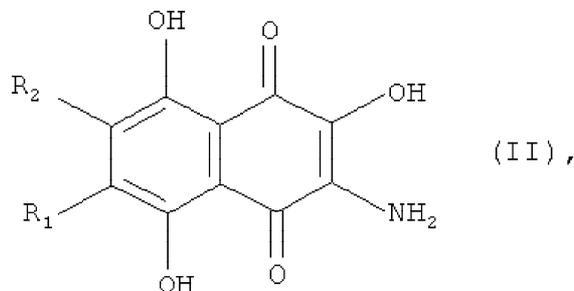
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to a method of producing 6,7-substituted derivatives of 2,3,5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (spinazarins) of



where  $R_1$  and  $R_2$  both simultaneously denote H, Me, Cl, or  $R_1=H$ , and  $R_2=Me$ , Et, t-Bu, Cl, OMe;  $R_1=Me$ , and  $R_2=Cl$ , OMe, OEt, OH;  $R_1=Et$ , and  $R_2=Cl$ , OMe, OEt, OH, which can be used in medicine and cosmetology. The disclosed method is realised by heating 6,7-substituted 3-amino-2,5,8-trihydroxy-1,4-naphthoquinone of formula II



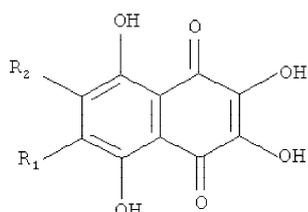
where  $R_1$  and  $R_2$  both simultaneously denote H, Me, Cl; or  $R_1=H$ , and  $R_2=Me$ , Et, t-Bu, Cl, OMe; or  $R_2=H$ , and  $R_1=Me$ , Et, t-Bu, Cl, OMe; or  $R_1=Me$ , and  $R_2=Cl$ , OMe, OEt; or  $R_2=Me$ , and  $R_2=Cl$ , OMe, OEt, OH; or  $R_1=Et$ , and  $R_2=Cl$ , OMe, OEt; or  $R_2=Et$ , and  $R_1=Cl$ , OMe, OEt, OH, in a reaction mixture of formic acid, water, sulphuric acid and dimethylsulphoxide, the reactants being in weight ratio of 40:7:3:2, respectively, at temperature of 90-110°C, preferably at boiling point under reflux for 10-30 minutes.

EFFECT: method increases output of the desired spinazarins and cuts duration of the process.

16 ex

Изобретение относится к органической химии, конкретно к способу получения 6,7-замещенных производных 2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинонов (спиназарин), которые могут найти применение в медицине и косметологии.

Полигидроксилированные производные нафтазарина (5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона) - природные соединения общей формулы (I), выделяемые из растений, грибов, микроорганизмов и морских животных, образуют группу соединений с практически полезными свойствами [Thomson R.H. Naturally occurring quinones. London-New York: Chapman and Hall, 1987. 3rd ed. 732 p.; Blackie Academic and Professional, London - New York, 1997, 4th ed., 746 p.]. Они проявляют выраженные антигрибковые и антимикробные свойства [GB 2159056 A, 1984].



(I)

R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H (спиназарин)R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H (метилспиназарин)R<sub>1</sub>=Et, R<sub>2</sub>=H (этилспиназарин)R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H (спинохром D)R<sub>1</sub>=Et, R<sub>2</sub>=OH (эхинохром)

Специфической особенностью производных нафтазарина является легкость таутомерных переходов между хиноидной и бензеноидной частями нафтазаринового ядра, которая обуславливает реакционную способность атомов (групп), присоединенных к различным кольцам нафтазаринового ядра и появлению у них антиокислительной активности [Изв. АН СССР, сер. хим. 1985, №7, с.1471-1476].

Описано применение метилспиназарина в качестве средства для лечения нервных расстройств и снижения кровяного давления [JP 7399389, 1977]. Предложено использовать полигидроксианафтохиноны, а также их хлор- и алкоксипроизводные в качестве средств для крашения человеческих волос [GB 2110723 A, 1982, GB 2119411A, 1983]. Примером биологически-активных полигидроксианафтазаринов является эхинохром - наиболее доступный пигмент морских ежей, соединение формулы (I), с R<sub>1</sub>=Et, R<sub>2</sub>=OH, на основе которого создан лекарственный препарат «Гистохром<sup>®</sup>», применяемый для лечений ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, травм и ожогов глаз [Хим. - Фарм. журнал 2003, т. 37. №1, с.49-53].

Известны способы получения 6,7-замещенных спиназаринов, в которых исходят из метоксипроизводных 1,2,3,4-тетрагидроксибензола и производных малеинового ангидрида (схема 1) [Tetrahedron 1968, v.24, p.2969-2978; Austr.J.Chem. 1987, v.40, p.119-1120].

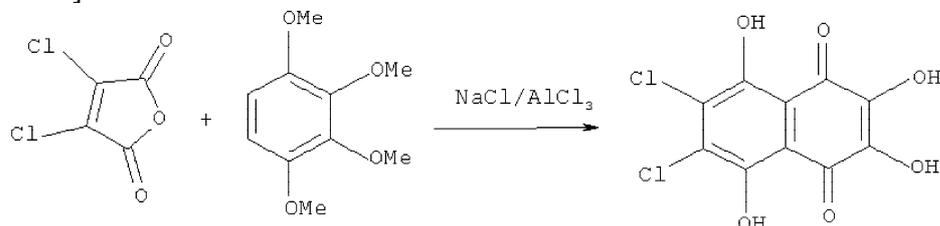
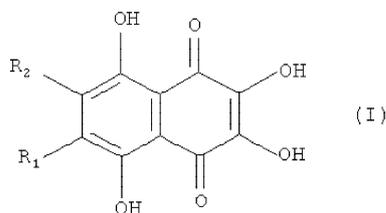


Схема 1

Среди известных способов предпочтительными, с точки зрения промышленного применения, являются способы, которые включают прямое замещение атомов хлора в доступных 6,7-замещенных 2,3-дихлорнафтазаринах формулы (II) [RU 2022959 C1, 15.11.1994].





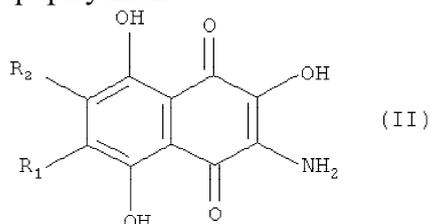
где  $R_1$  и  $R_2$  оба одновременно обозначают H, Me, Cl или

$R_1=H$ , а  $R_2=Me, Et, t-Bu, Cl, OMe$ ;

$R_1=Me$ , а  $R_2=Cl, OMe, OEt, OH$ ;

$R_1=Et$ , а  $R_2=Cl, OMe, OEt, OH$ ;

путем нагревания 6,7-замещенного 3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона формулы II



20 где  $R_1$  и  $R_2$  оба одновременно обозначают H, Me, Cl;

или  $R_1=H$ , а  $R_2=Me, Et, t-Bu, Cl, OMe$ ;

или  $R_2=H$ , а  $R_1=Me, Et, t-Bu, Cl, OMe$ ;

или  $R_1=Me$ , а  $R_2=Cl, OMe, OEt$ ;

или  $R_2=Me$ , а  $R_2=Cl, OMe, OEt, OH$ ;

или  $R_1=Et$ , а  $R_2=Cl, OMe, OEt$ ;

или  $R_2=Et$ , а  $R_1=Cl, OMe, OEt, OH$

25 в реакционной смеси при температуре 90-110°C, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником, согласно изобретению в качестве реакционной смеси используют смесь муравьиная кислота-вода-серная кислота-диметилсульфоксид при весовом соотношении реагентов соответственно 40:7:3:2 и процесс проводят в течение 10-30 мин.

30 Промежуточные соединения формулы IV, являющиеся исходными соединениями в заявляемом способе, обозначены в заявке, как соединения формулы II.

35 Технический результат, обеспечиваемый изобретением, заключается в повышении выхода целевого продукта, в среднем, с 50-76 до 80-88% по сравнению со способом-прототипом, в сокращении времени проведения процесса в 3-9 раз, что обусловлено уменьшением количества используемого высококипящего диметилсульфоксида и упрощением процедуры выделения целевого продукта. Предлагаемый способ осуществляют в мягких условиях с применением доступных и дешевых реагентов.

40 Авторы полагают, что резкое ускорение реакции и повышение выхода спиназарина связано с добавлением к реакционной среде серной кислоты, т.к. в этом случае реализуется другой механизм кислотно-катализируемой трансформации. Это позволяет в 10 раз уменьшить количество высококипящего диметилсульфоксида и упрощает процедуру выделения целевых продуктов.

45 Заявляемый способ позволяет получать соединения формулы I, имеющие хлор- и алкоксизаместители и другие кислотолабильные группы, которые могут быть использованы в фармации или в косметике в качестве средств для крашения волос.

Изобретение иллюстрируется примерами конкретного выполнения.

50 Пример 1 Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинона.

3-Амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинон 44,2 мг (0,20 ммоль) растворяют при перемешивании в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят 30 мин с обратным холодильником, затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие красные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 39,5 мг (89%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинона (спиназарина). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 6.68 (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), с 7.22 с (2H, ArH), 11.67 с (2H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр (m/z, 70 эВ): 222 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 2 Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-метил-1,4-нафтохинона.

К раствору 47 мг (0,20 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-метил-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-метил-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты, 1 мл 25% серной кислоты добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 39 мг (83%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-метил-1,4-нафтохинона (метилспиназарина), т.пл. 233-236°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 2.32 с (3H, ArCH<sub>3</sub>), 6.66 уш. с (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), 7.05 с (1H, ArH), 11.66 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.10 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр (m/z, 70 эВ): 236 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 3. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-этил-1,4-нафтохинона.

К раствору 50 мг (0,2 ммоль) смеси 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-этил-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 40 мг (80%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-этил-1,4-нафтохинона (этилспиназарина), т.пл. 230-234°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 1.26 т (3H, J=7,5 Гц ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.73 к (2H, J=7,5 Гц, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.66 уш. с (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), 7.06 с (1H, ArH), 11.69 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.15 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр (m/z, 70 эВ): 250 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 4. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-трет.-бутил-1,4-нафтохинона.

К раствору 55,4 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6- трет.-бутил-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-трет.-бутил-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 44,5 мг (80%) известного 6-трет.-бутил-2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинона, т.пл. 174-175°C (ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 1.43 с (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Ar), 6.72 уш. с (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), 7.16 с (1H, ArH), 11.73 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.87 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр (m/z, 70 эВ): 278 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 5. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6,7-диметил-1,4-нафтохинона.

3-Амино-2,5,8-тригидрокси-6,7-диметил-1,4-нафтохинон 49,8 мг (0,2 ммоль) растворяют в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30

мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 43.2 мг (86%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-6,7-диметил-1,4-нафтохинона. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ТМС): 2.18 с (6H,  $\text{ArCH}_3$ ), 10.36 уш. с (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), 12.88 уш.с (2H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 250 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 6. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-хлор-1,4-нафтохинона.

Смесь 52 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-хлор-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-хлор-1,4-нафтохинона растворяют в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды.

Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 38 мг (74%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-хлор-1,4-нафтохинона, т.пл. 206-209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 6.62 с (1H,  $\beta\text{-OH}$ ), 6.72 с (1H,  $\beta\text{-OH}$ ), 7.35 с (1H,  $\text{ArH}$ ), 11.56 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.16 (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 256/258 ( $\text{M}^+$ , 52).

Пример 7. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-метокси-1,4-нафтохинона.

К раствору 50,2 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-метокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-метокси-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 42.4 мг (84%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-метокси-1,4-нафтохинона. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ТМС): 3.91 с (3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 6.75 с (1H,  $\text{ArH}$ ), 10.44 уш. с (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), 12.73 уш. с (2H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 252 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 8. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6,7-дихлор-1,4-нафтохинона.

3-Амино-2,5,8-тригидрокси-6,7-дихлор-1,4-нафтохинон 58 мг (0,2 ммоль) растворяют при перемешивании и нагревании в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают красные иглы 49.5 мг (85%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-6,7-дихлор-1,4-нафтохинона, т.пл. 255-257°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 6.70 уш. с (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), 12.26 с (2H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 290/292 ( $\text{M}^+$ , 60).

Пример 9. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-метил-7-хлор-1,4-нафтохинона.

К раствору 54 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-метил-7-хлор-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-метил-6-хлор-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды.

Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 45.5 мг (84%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-метил-6-хлор-1,4-нафтохинона. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 2.32 с (3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.34 уш. с (2H,  $\beta\text{-OH}$ ), 10.54 уш.с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.73 уш. с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ):

270/272 ( $M^+$ , 56).

Пример 10. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-метил-6-метокси-1,4-нафтохинона.

К раствору 53,0 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-метил-6-метокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-метил-7-метокси-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 42,6 мг (80%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-метил-6-метокси-1,4-нафтохинона. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 2.22 с (3H,  $ArCH_3$ ), 4.03 с (3H,  $ArOCH_3$ ), 6.66 уш. с (2H,  $\beta-OH$ ), 12.19 с (1H,  $\alpha-OH$ ), 12.22 с (1H,  $\alpha-OH$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 266 ( $M^+$ , 100), 248 (54).

Пример 11. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-хлор-6-этил-1,4-нафтохинона.

К раствору 56,6 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-хлор-6-этил-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-хлор-7-этил-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 45,6 мг (80%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-хлор-6-этил-1,4-нафтохинона. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 1.13 т (3H,  $J=7,4$  Гц,  $ArCH_2CH_3$ ), 2.83 кв (2H,  $J=7,4$  Гц,  $ArCH_2CH_3$ ), 3.28 уш. с (2H,  $\beta-OH$ ), 10.56 уш. с (1H,  $\alpha-OH$ ), 12.73 (1H,  $\alpha-OH$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 284/286 ( $M^+$ , 100).

Пример 12. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-метокси-6-этил-1,4-нафтохинона.

К раствору 55,8 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-метокси-6-этил-1,4- в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 43,5 мг (82%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-метокси-6-этил-1,4-нафтохинона. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 1.16 т (3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J=7.0$  Гц), 2.73 кв (2H,  $CH_2CH_3$ ), 4.05 с (3H,  $ArOCH_3$ ), 6.62 уш. с (2H,  $\beta-OH$ ), 12.19 с (1H,  $\alpha-OH$ ), 12.24 с (2H,  $\alpha-OH$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 280 ( $M^+$ , 100).

Пример 13. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-этил-6-этокси-1,4-нафтохинона.

К раствору 58,6 мг (0,2 ммоль) 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-этил-6-этокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-этил-7-этокси-1,4-нафтохинона в смеси 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 48,8 мг (83%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-этил-6-этокси-1,4-нафтохинона. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 1.16 т (3H,  $J=7,5$  Гц,  $ArCH_2CH_3$ ), 1.43 т (3H,  $J=7,5$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 2.74 к (2H,  $J=7,5$  Гц,  $ArCH_2CH_3$ ), 4.31 к (2H,  $J=7,5$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 6.67 уш. с (2H,  $\beta-OH$ ), 12.26 уш. с (2H,  $\alpha-OH$ ). Масс-спектр ( $m/z$ , 70 эВ): 294 ( $M^+$ , 100).

Пример 14. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-метил-7-этокси-1,4-нафтохинона.

К раствору 55,8 мг (0,2 ммоль) смеси 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-метил-6-этокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-метил-7-этокси-1,4-нафтохинона в 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды.

Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 45 мг (80%) известного 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-метил-7-этокси-1,4-нафтохинона. Т.пл. 156-159°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 1.42 т (3H, J=7,5 Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.22 с (3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 4.30 кв (2H, J=7,5 Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.58 с (1H,  $\beta\text{-OH}$ ), 6.73 с (1H,  $\beta\text{-OH}$ ), 12.21 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.23 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр (m/z, 70 эВ): 280 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 15. Получение 2,3,5,6,8-пентагидрокси-6-метил-1,4-нафтохинона.

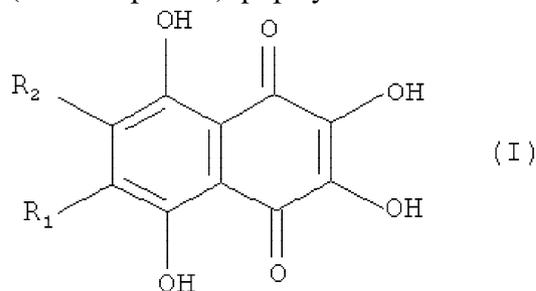
3-Амино-2,5,6,8-тетрагидрокси-7-метил-1,4-нафтохинон 50,2 мг (0,2 ммоль) растворяют при перемешивании в 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 10 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 40.3 мг (80%) известного 2,3,5,6,8-пентагидрокси-6-метил-1,4-нафтохинона. Т.пл. 218-221°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 2.19 с (3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 6.34 уш. с (1H,  $\beta\text{-OH}$ ), 6.55 уш. с (1H,  $\beta\text{-OH}$ ), 6.77 уш. с (1H,  $\beta\text{-OH}$ ), 12.03 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.26 (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр (m/z, 70 эВ): 252 ( $\text{M}^+$ , 100).

Пример 16. Получение 2,3,5,6,8-пентагидрокси-6-этил-1,4-нафтохинона.

3-Амино-2,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон 53 мг (0,2 ммоль) растворяют при перемешивании в 4 мл муравьиной кислоты и 1 мл 25% серной кислоты, добавляют 200 мкл диметилсульфоксида и кипятят с обратным холодильником 10 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 20 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и получают 42.6 мг (80%) известного 2,3,5,6,8-пентагидрокси-6-этил-1,4-нафтохинона (эхинохрома) идентичного природному образцу. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ТМС): 1.17 т (3H, J=7,5 Гц,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.73 к (2H, J=7,5 Гц,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.54 (3H,  $\beta\text{-OH}$ ), 12.05 с (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ), 12.27 (1H,  $\alpha\text{-OH}$ ). Масс-спектр (m/z, 70 эВ): 266 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### Формула изобретения

Способ получения 6,7-замещенных 2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинонов (спиназаринов) формулы I



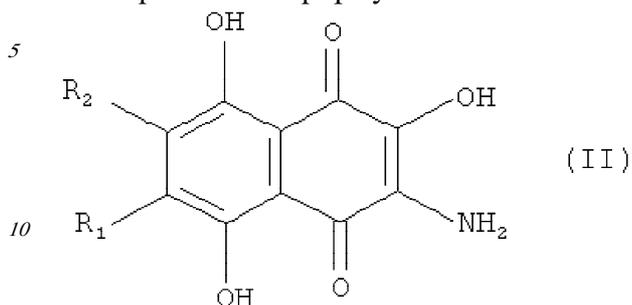
где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  оба одновременно обозначают H, Me, Cl или

$\text{R}_1$  - H, а  $\text{R}_2$  - Me, Et, t-Bu, Cl, OMe;

$\text{R}_1$  - Me, а  $\text{R}_2$  - Cl, OMe, OEt, OH;

$R_1$  - Et, а  $R_2$  - Cl, OMe, OEt, OH;

путем нагревания 6,7-замещенного 3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона формулы II



где  $R_1$  и  $R_2$  оба одновременно обозначают H, Me, Cl;

или  $R_1$  - H, а  $R_2$  - Me, Et, t-Bu, Cl, OMe;

или  $R_2$  - H, а  $R_1$  - Me, Et, t-Bu, Cl, OMe;

или  $R_1$  - Me, а  $R_2$  - Cl, OMe, OEt;

или  $R_2$  - Me, а  $R_1$  - Cl, OMe, OEt, OH;

или  $R_1$  - Et, а  $R_2$  - Cl, OMe, OEt;

или  $R_2$  - Et, а  $R_1$  - Cl, OMe, OEt, OH

15

20

25

в реакционной смеси при температуре 90-110°C, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником, отличающийся тем, что в качестве реакционной смеси используют смесь муравьиная кислота-вода-серная кислота-диметилсульфоксид при весовом соотношении реагентов соответственно 40:7:3:2 и процесс проводят в течение 10-30 мин.

30

35

40

45

50