



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016109512, 16.03.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.03.2016Дата регистрации:
09.10.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.03.2016

(43) Дата публикации заявки: 21.09.2017 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 09.10.2017 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Полоник Сергей Георгиевич (RU),
Сабуцкий Юрий Евгеньевич (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)

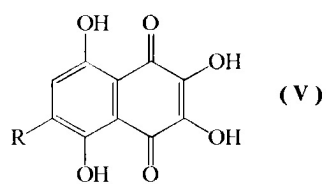
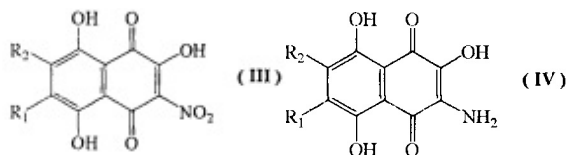
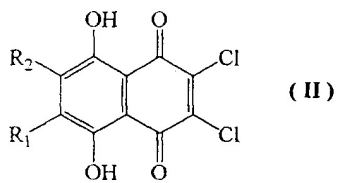
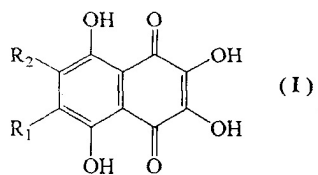
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2022959 C1, 15.11.1994. RU
2478607 C1, 10.04.2013. Н. А. Anderson et al.,
382. Naturally occurring quinones. Part VI.
Spinochrome D. Journal of the Chemical
Society, 1965, 2141-2144.

(54) Способ получения 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D) и промежуточные соединения, используемые в этом способе

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D) формулы I, где R₁=OH и R₂=H, который применяют в медицине и косметологии, а также к новым промежуточным соединениям формулы V, где R=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-. Способ включает взаимодействие соединения формулы II, где R₁=OH и R₂=H, с первичными неразветвленными спиртами C₃-C₅ при катализе серной или метансульфокислотой, с удалением образующейся при этом воды азеотропной отгонкой спирта C₃-C₅, с получением соединений формулы II, где R₁=н-пропил-О- и R₂=H, R₁=н-бутил-О- и R₂=H, R₁=н-амил-О- и R₂=H, с последующим взаимодействием полученных 6-алкоксизамещенных соединений формулы II с 4-, 6-кратным мольным избытком азотистокислого натрия в смеси ацетон-этанол при температуре кипения с обратным холодильником, с получением соединений

формулы III в виде смеси изомеров, где R₁=H, а R₂=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О- и R₂=H, а R₁=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-. Полученные соединения формулы III восстанавливают под действием дитионита натрия или сульфида натрия с образованием соединения формулы IV, где R₁ и R₂ определены выше, с последующим превращением соединения формулы IV путем кислотно-катализируемого гидролиза в смеси диметилсульфоксид-муравьиная кислота-серная кислота-вода при температуре кипения с обратным холодильником в соединение формулы V, где R=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-, которое путем кислотно-катализируемого гидролиза в смеси муравьиная кислота-метансульфокислота-вода при температуре кипения с обратным холодильником превращают в целевое соединение - спинохром D. Предлагаемый способ позволяет получить целевой продукт с выходом 40-51%. 2 н.п. ф-лы,



R U 2 6 3 2 6 6 8 C 2

R U 2 6 3 2 6 6 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

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

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2016109512, 16.03.2016

(24) Effective date for property rights:
16.03.2016Registration date:
09.10.2017

Priority:

(22) Date of filing: 16.03.2016

(43) Application published: 21.09.2017 Bull. № 27

(45) Date of publication: 09.10.2017 Bull. № 28

Mail address:

690022, Vladivostok, pr-kt 100 let Vladivostoku, 159,
FGBUN Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj
khimii im. G.B. Elyakova Dalnevostochnogo
otdeleniya RAN, zav. patentnym otdelom
Stadnichenko N.I.

(72) Inventor(s):

Polonik Sergej Georgievich (RU),
Sabutskij Yuriy Evgenevich (RU)

(73) Proprietor(s):

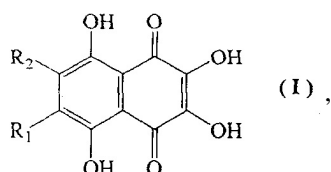
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Elyakova
Dalnevostochnogo otdeleniya Rossijskoj
akademii nauk (TIBOKH DVO RAN) (RU)

(54) **METHOD OF PRODUCING 2,3,5,6,8-PENTAGHYDROXY-1,4-NAPHTHOQUINONE (SPINOCHROME D) AND INTERMEDIATE COMPOUNDS USED IN THIS METHOD**

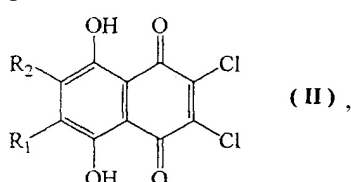
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the method of producing 2,3,5,6,8-pentahydroxy-1,4-naphthoquinone (spinochrome D) of formula I

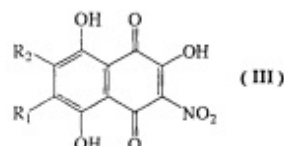


where $R_1=OH$ and $R_2=H$, which is used in medicine and cosmetology, as well as to new intermediate compounds of formula V, where $R=n$ -propyl-O-, n -butyl-O-, n -amyl-O-. The method comprises reacting a compound of formula II

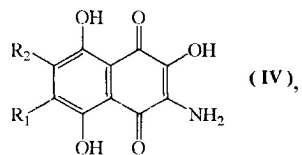


where $R_1=OH$ and $R_2=H$, with primary unbranched

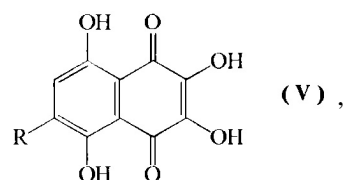
alcohols C_3 - C_5 when catalyzed by sulfuric or methanesulphonic acid, with removal of water thus formed by azeotropic distillation of alcohol C_3 - C_5 , to produce compounds of formula II, where $R_1=N$ -propyl-O- and $R_2=H$, $R_1=N$ -butyl-O- and $R_2=H$, $R_1=N$ -amyl-O- and $R_2=H$, followed by reacting the resulting 6-alkoxy-substituted compounds of formula II with a 4-, 6-fold mole excess of sodium nitrite in acetone-ethanol at reflux to produce compounds of formula III



as a mixture of isomers, where $R_1=H$, and $R_2=N$ -propyl-O-, n -butyl-O-, n -amyl-O- and $R_2=H$, and $R_1=N$ -propyl-O-, n -butyl-O-, n -amyl-O-. The resulting compounds of formula III are reduced by sodium dithionite or sodium sulphide to produce a compound of formula IV



where R_1 and R_2 are defined above, followed by conversion of the compound of formula IV by acid catalyzed hydrolysis in a dimethylsulfoxide-formic acid-sulfuric acid-water mixture at the reflux temperature to the compound of formula V



where $R = n\text{-propyl-O-}, n\text{-Butyl-O-}, n\text{-amyl-O-}$, which, by acid catalyzed hydrolysis in the mixture of formic acid-methanesulfonic acid-water at the reflux temperature, is converted to the desired compound by spinochrome D.

EFFECT: producing the desired product with high yield.

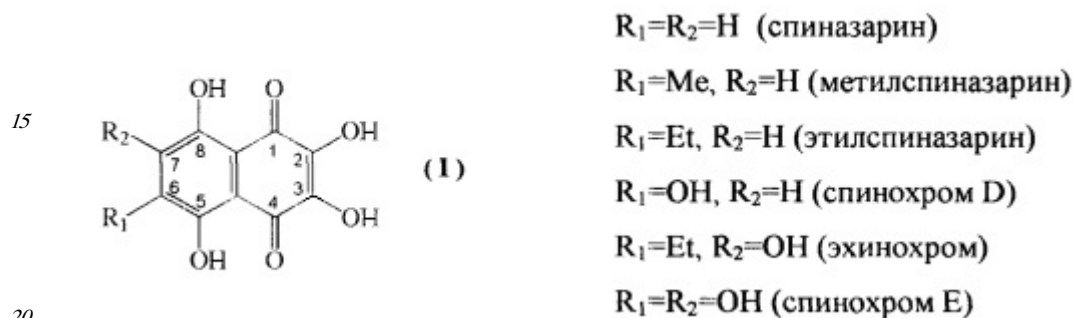
2 cl, 22 ex

R U
2 6 3 2 6 6 8
C 2

R U
2 6 3 2 6 6 8
C 2

Изобретение относится к органической химии, конкретно к способу получения 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D), который может найти применение в медицине и косметологии. Изобретение также касается промежуточных соединений, используемых в этом способе.

5 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
10 - New York, 1997, 4th ed., 746 p.]. Гидроксинафтазарин проявляют выраженные антигрибковые и антимикробные свойства [GB 2159056 A, 1984].



20 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 появление у них
25 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 полигидроксинафтохиноны, а также их хлор- и алкоксипроизводные в качестве средств для окраски человеческих волос [GB 2110723A, 1982, GB 2119411 A,
30 1983]. Примером биологически-активных полигидроксинафтазаринов является эхинохром - наиболее доступный пигмент морских ежей, соединение формулы (I), с $R_1=Et, R_2=OH$, на основе которого создан лекарственный препарат «Гистохром™», применяемый для лечений ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, травм и ожогов глаз [Хим. - Фарм. журн. 2003. Т. 37. №1. С. 48].

35 Установлено, что эхинохром эффективно защищает кардиомиоциты от побочных токсических эффектов противоопухолевых лекарственных препаратов, вызывающих повышенную продукцию активных форм кислорода и снижение митохондриального мембранного потенциала в клетках сердца [Marine Drugs 2014. V. 12. С. 2922-2936]. Эхинохром увеличивает массу митохондрий клеток и процесс окислительного
40 фосфорилирования [Marine Drugs 2014. V. 12. С. 4602-4615], что может быть клинически полезным при лечении различных митохондриальных дисфункций. Как ингибитор ацетилхолинэстеразы, эхинохром перспективен в качестве средства для лечения нервно-мышечных расстройств, болезней Альцгеймера и Паркинсона [Marine Drugs 2014. V. 12. С. 3560-3573].

45 Высокая эффективность эхинохрома и разнообразные направления его использования в клинической практике делают перспективным поиск в ряду полигидроксинафтазаринов новых антиоксидантов - аналогов эхинохрома.

Наиболее близким к эхинохрому по строению хиноидного ядра, содержащего пять

β -гидроксильных групп, отвечающих за антиоксидантные свойства и биологическую активность, является спинохром D, соединение формулы I ($R_1=OH$, $R_2=H$). Наличие свободного положения в бензеноидной части позволяет присоединять разнообразные заместители и делает спинохром D привлекательным субстратом для синтеза новых аналогов эхинохрома с полезными свойствами.

Известны способы получения 2,3-дигидрокси-6,7-замещенных нафтазаринов, 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]

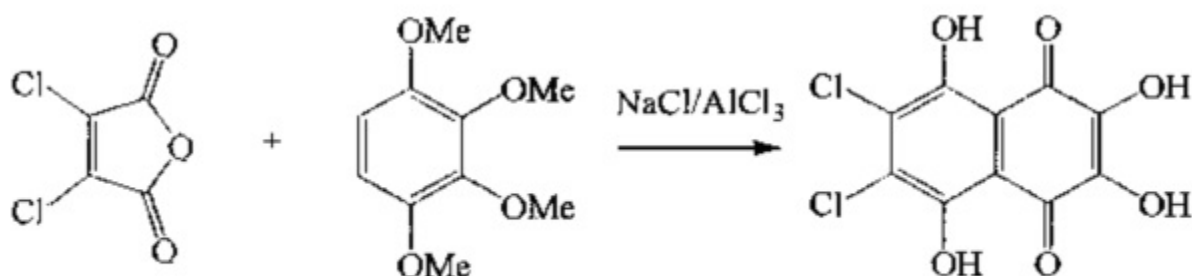


Схема 1

В другом варианте исходят из доступного 2,3-дихлорнафтазарина, при этом для облегчения замещения атомов хлора и блокирования таутомерных переходов в нафтазариновом ядре применяют предварительное метилирование α -гидроксильных групп нафтазарина (схема 2) [Can. J Chem. 1974, V. 54, P. 838-842]

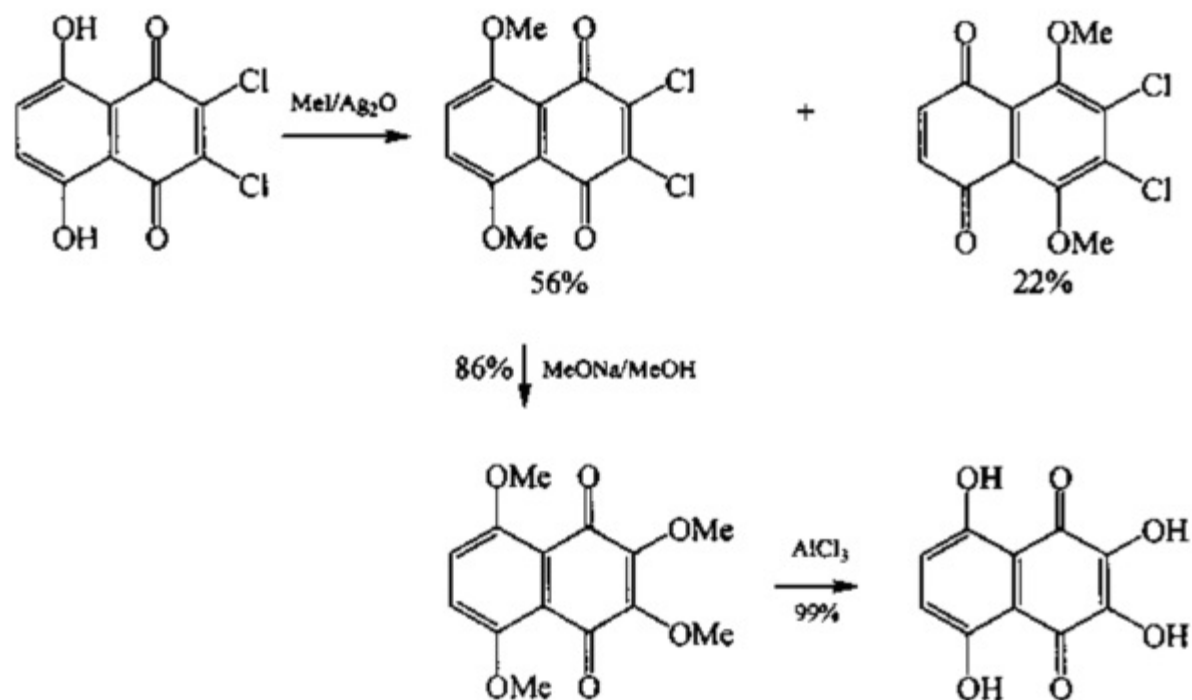


Схема 2

Однако в упомянутых методах получения спиназаринов использование труднодоступных метоксипроизводных 1,2,3,4-тетрагидроксибензола, ограниченность ассортимента доступных замещенных производных малеинового ангидрида (схема 1) либо многостадийность синтеза (схема 2) не позволяют получать спиназарин с

различными заместителями R_1 и R_2 (формула I).

Среди известных способов получения 6,7-замещенных 2,3-дигидрокси-нафтазаринов предпочтительными, с точки зрения промышленного применения, являются способы, которые включают прямое замещение атомов хлора в доступных 6,7-замещенных 2,3-дихлорнафтазаринах на алкоксильные радикалы с последующим деалкилированием полученных эфиров под действием бромоводородной кислоты или безводного хлорида алюминия [RU 2022959, 15.11.1994; Tetrah. Lett. 1995, V. 36. P. 2515-2518].

В качестве прототипа нами выбран способ получения спинохрома D, описанный в патенте [RU 2022959, 15.11.1994] и представленный на схеме 3.

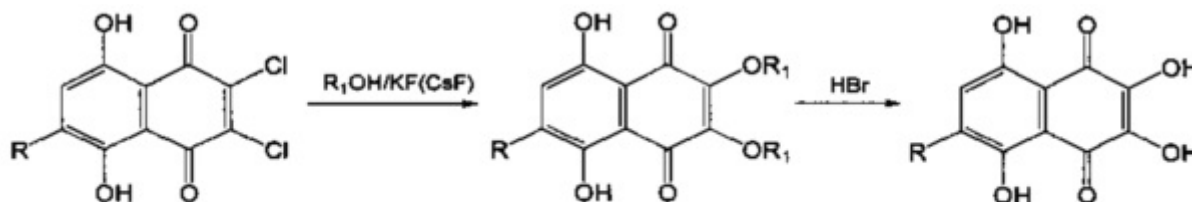


Схема 3

Согласно этому способу спинохром D получают замещением атомов хлора на алкоксигруппы в 2,3-дихлорнафтазаринах (схема 3), где $R = \text{OMe}, \text{Cl}, \text{OH}$, под действием системы реагентов: метилцеллозольв (этилцеллозольв) - $\text{KF}(\text{CsF})$ - оксид алюминия, при температуре кипения растворителя с последующим O-деалкилированием образующихся простых эфиров метилцеллозольва (этилцеллозольва) - 2,3-ди-O-алкокси-и 2,3,6-три-O-алкоксизамещенных производных нафтазарина под действием концентрированной бромоводородной кислоты при повышенной температуре.

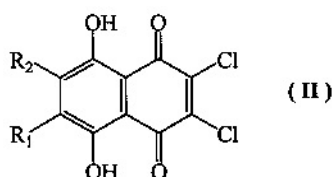
Недостатками упомянутого способа получения спинохрома D являются: использование в качестве стартового соединения малорастворимого 6-метокси-2,3-дихлорнафтазарина, который получают из 6-гидрокси-2,3-дихлорнафтазарина путем его метилирования токсичным диазометаном, применение дорогостоящих фторидов щелочных металлов, проведение замещения в сухих высококипящих растворителях (метил- или этилцеллозольва); необходимость в тщательном высушивании реагентов и аппаратуры, проведение процесса в атмосфере азота при 125-135°C (температуре кипения растворителей); проведение деалкилирования под действием кипящей концентрированной бромоводородной кислоты; недостаточно высокий выход продукта.

Так, для 6-метокси-2,3-дихлорнафтазарина выход 2,3,6-триалкоксинафтазарина составил на стадии замещения 82%, а для 6-гидрокси-2,3-дихлорнафтазарина выход 2,3-диалкоксинафтазарина составил 45%. Последующая стадия исчерпывающего O-деалкилирования под действием кипящей концентрированной бромоводородной кислоты протекала с выходами 48-62%, и суммарный выход спинохрома D на две стадии получения по этому способу составил 28-39%. Следует отметить, что использование на завершающей стадии O-деалкилирования бромоводородной кислоты приводит к загрязнению целевого спинохрома D токсичными галогеннафтазаринами, неизбежно образующимися в ходе конкурентной реакции замещения алкоксильных радикалов на атомы брома.

Технический результат, обеспечиваемый предлагаемым изобретением, заключается в получении 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D) без примесей токсичных галогеннафтазаринов с более высоким выходом (40-51%), чем в способе прототипе (28-39%), что стало возможным в результате использования новых хорошо растворимых промежуточных соединений, позволяющих проводить процесс в мягких условиях, эффективно удалять защитную алкоксигруппу на завершающей стадии и

получать спинохром D и новые промежуточные соединения с использованием доступных и дешевых реагентов.

Настоящее изобретение относится к способу получения 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D), в котором исходят из доступного соединения формулы II

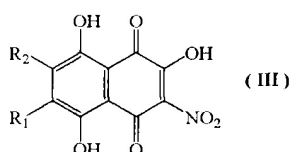


где R₁=OH и R₂=H,

причем способ включает следующие стадии:

а) взаимодействие соединения формулы II с первичными неразветвленными спиртами C₃-C₅ при катализе серной или метансульфокислотой, с удалением образующейся при этом воды азеотропной отгонкой спирта C₃-C₅, с получением 6-алкоксизамещенных соединений формулы II, где R₁=н-пропил-О- и R₂=H, R₁=н-бутил-О- и R₂=H, R₁=н-амил-О- и R₂=H;

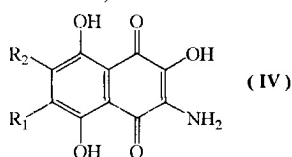
б) взаимодействие 6-алкоксизамещенных соединений формулы II, где R₁ и R₂ имеют указанные выше значения с 4-, 6 кратным мольным избытком азотистокислого натрия в смеси ацетон-этанол при температуре кипения с обратным холодильником, с получением соединений формулы III в виде смеси изомеров



где R₁=H, а R₂=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-;

R₂=H, а R₁=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-;

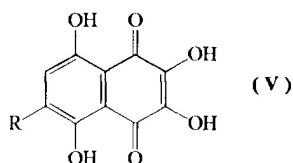
в) взаимодействие соединения формулы III, где R₁ и R₂ имеют указанные выше значения, с восстановителем с образованием соединения формулы (IV)



где R₁=H, а R₂=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-;

R₂=H, а R₁=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-;

д) превращение соединения формулы IV путем кислотно-катализируемого гидролиза в смеси диметилсульфоксид-муравьиная кислота-серная кислота-вода при температуре кипения с обратным холодильником в 6-алкоксипроизводное спинохрома D формулы V



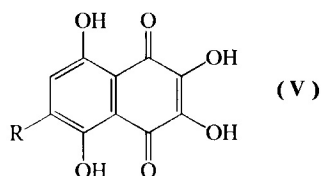
где R=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-;

е) превращение соединения V в целевой продукт - спинохром D - путем кислотного

гидролиза при температуре кипения смеси муравьиная кислота-метансульфоуксидная вода с обратным холодильником.

Промежуточные соединения II, III, IV являются новыми и получены авторами впервые.

5 Изобретение относится также к промежуточным соединениям формулы V



10

где R=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-.

Промежуточные соединения формулы V в доступной патентной и научно-технической литературе не обнаружены.

15 Известна реакция 6,7-замещенных 2,3-дихлорнафтазаринов формулы II, где R₁ и R₂ представляют собой одновременно H, Me, Cl или R₁=H, a R₂=Me, Et, трет-Bu, Cl, OMe, OEt; R₁=Me, a R₂=Cl, OMe, OEt, OH; R₁=Et, a R₂=Cl, OMe, OH с нитритом натрия с получением соответствующих соединений формулы III, где R₁ и R₂ имеют вышеупомянутые значения [RU 2437870, 20.07.2011]. Однако данный способ не охватывает получение спинохрома D, что обусловлено специфическими свойствами исходного дихлорнафтазарина формулы II, где R₁=OH и R₂=H. Данный хинон может быть вовлечен во взаимодействие с NaNO₂ только после защиты β-гидроксильной группы 6-гидрокси-2,3-дихлорнафтазарина путем его превращения в 6-метоксипроизводное нафтазарина формулы II, где R₁=OMe и R₂=H.

25

Вследствие специфических особенностей строения β-гидроксиафтазарина, не имеющие заместителей в соседнем положении, не алкилируются галоидными алкилами, алкилсульфатами и ортоэфирами [Synth Commun 1997, V. 27, 119-126]. Единственным известным на данный момент эффективным препаративным способом защиты β-гидрокси-дихлорнафтазарина формулы II, где R₁=OH и R₂=H, является метилирование токсичным диазометаном.

30

Предложенное в настоящей заявке алкилирование β-гидрокси-дихлорнафтазарина первичными неразветвленными спиртами C₃-C₅ при катализе неорганическими/органическими кислотами с удалением образующейся при этом воды азеотропной отгонкой алканол C₃-C₅ или улавливанием воды осушителем в аппарате Сокслета протекает с высокими выходами, дает хорошо растворимые промежуточные соединения, которые могут быть легко очищены кристаллизацией и хроматографическими методами. Последующее восстановление нитрогруппы во вновь полученных 2-гидрокси-3-нитронафтазаринах позволяет быстро и с высокими выходами синтезировать новую группу аминопобудовных нафтазарина формулы IV, которые обладают более высокой растворимостью в сравнении с известным аминогидроксиафтазаринем формулы IV, где R₁=OMe, R₂=H, что существенно упрощает экстракцию, хроматографическое выделение и кристаллизацию продуктов.

40

Для замещения обоих атомов хлора, находящихся во втором и третьем положениях нафтазаринового ядра соединений общей формулы II, на стадии b) в качестве реакционной среды предпочтительно использовать смесь этанола и ацетона, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником.

45

На стадии c) соединение формулы III восстанавливают под действием подходящего

восстановителя, например $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ или Na_2S , в соединение формулы IV. На стадии d) соединение формулы IV превращают в соединение формулы V путем кипячения в смесях водных растворов минеральных и органических кислот.

Для ускорения конверсии соединения IV в соединение V в реакционную среду добавляют органический растворитель, не снижающий температуру кипения реакционной массы, например диметилсульфоксид. Конверсию предпочтительно проводить в смеси муравьиная кислота-вода-диметилсульфоксид-серная кислота при температуре кипения с обратным холодильником.

На стадии e) гидролиз соединения формулы V, проводимый в смеси муравьиная кислота-метансульфо кислота-вода при температуре кипения с обратным холодильником, дает спинохром D - целевое соединение формулы I, в котором $R_1=\text{OH}$, а $R_2=\text{H}$.

Изобретение иллюстрируется примерами конкретного выполнения.

ПРИМЕР 1. Получение 5,8-дигидрокси-6-н-пропокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона

Смесь 274 мг (1.00 ммоль) 5,6,8-тригидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона, 50 мл *n*-пропанола и 0.10 мл 90% серной кислоты осторожно кипятят 20 ч с отгонкой ~10 мл *n*-пропанола до полной конверсии исходного хинона. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении до маслообразного состояния, остаток растворяют в 30 мл толуола, промывают водой 3×10 мл, органический слой упаривают без осушки, остаток растворяют при нагревании в 5 мл хлороформа, добавляют 10 мл этанола и выдерживают 2 ч при -18°C . Выпавшие кристаллы отделяют, промывают холодным этанолом, высушивают в вакууме и получают 242 мг (89%) соединения формулы II, в котором $R_1=\textit{n}$ -пропил-*O*, а $R_2=\text{H}$ (R_f 0.86, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красные иглы, т. пл. $202\text{--}204^\circ\text{C}$ (хлороформ-этанол).

ИК-спектр (CHCl_3 , ν/cm^{-1}): 2972, 2942, 2883, 1615, 1600, 1558, 1455, 1404, 1352, 1303, 1271, 1248, 1191. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.09 (т, $J=7.4$ Гц, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.95 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.03 (т, $J=6.6$ Гц, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 6.24 (с, 1H, ArH), 12.78 (с, 1H, $\alpha\text{-OH}$), 13.29 (с, 1H, $\alpha\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 10.24, 21.60, 70.79, 102.33, 106.73, 108.97, 140.56, 151.19, 157.11, 160.77 (2), 179.58, 181.48. Масс-спектр высокого разрешения, m/z 314.9830 $[\text{M-H}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{O}_5$ 314.9833.

ПРИМЕР 2. Получение 6-н-бутокси-5,8-дигидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона

Смесь 274 мг (1.00 ммоль) 5,6,8-тригидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона, 30 мл *n*-бутанола и 0.50 мл 90% серной кислоты осторожно кипятят 8.5 ч с отгонкой 5 мл *n*-бутанола до полной конверсии исходного хинона. В реакционную смесь добавляют 15 мл толуола для растворения выпавшего осадка, промывают водой 2×10 мл, органический слой упаривают досуха без осушки в вакууме, остаток растворяют при нагревании в 5 мл хлороформа, добавляют 10 мл этанола и выдерживают 2 ч при -18°C , выпавшие кристаллы отделяют, промывают холодным этанолом и высушивают в вакууме. Получают 273 мг (83%) соединения формулы II, в котором $R_1=\textit{n}$ -бутил-*O*, а $R_2=\text{H}$ (R_f 0.88, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красные призмы, т. пл. $178\text{--}180^\circ\text{C}$ (хлороформ-этанол).

ИК-спектр (CHCl_3 , ν/cm^{-1}): 2963, 2940, 2877, 1615, 1599, 1558, 1459, 1405, 1351, 1303, 1271, 1250, 1182, 1118 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (700 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.01 (т, $J=7.4$ Гц,

3H, -CH₂CH₃), 1.53 (м, 2H, -CH₂CH₃), 1.90 (м, 2H, -OCH₂CH₂), 4.07 (т, $J=6.6$ Гц, 2H, -OCH₂CH₂), 6.24 (с, 1H, ArH), 12.78 (с, 1H, α -OH), 13.29 (с, 1H, α -OH). Спектр ЯМР ¹³C (176 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 13.64, 19.08, 30.24, 70.20, 108.53, 109.92, 110.19, 132.83, 135.36, 156.30, 157.62, 160.16, 178.67, 184.75. Масс-спектр высокого разрешения, m/z 328.9979 [M-H]⁻. Вычислено для C₁₄H₁₁Cl₂O₅ 328.9989.

ПРИМЕР 3. Получение 6-н-бутокси-5,8-дигидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона

Смесь 274 мг (1.00 ммоль) 5,6,8-тригидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона, 30 мл *n*-бутанола и 2.30 г сульфокатионита КУ-2 (H⁺) помещают в нижнюю часть аппарата Сокслета, в верхнюю часть аппарата помещают 4.5 г высушенных молекулярных сит 4А и кипятят 28 ч, смолу отфильтровывают, промывают 30 мл горячего бутанола. Объединенный бутанольный экстракт упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 6 мл горячего хлороформа и высаживают продуктом добавлением 15 мл этанола. Выпавшие кристаллы промывают холодным этанолом и получают 285 мг (86%) соединения формулы II, в котором R₁=*n*-бутил-О, а R₂=H (R_f 0.88, гексан-бензол-ацетон 2:1:1). Красные призмы, т. пл. 178-180°C (хлороформ-этанол).

ПРИМЕР 4. Получение 6-н-бутокси-5,8-дигидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона

Смесь 274 мг (1.00 ммоль) 5,6,8-тригидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона, 30 мл *n*-бутанола и 0.30 мл (4.62 ммоль) метансульфокислоты помещают в нижнюю часть аппарата Сокслета, в верхнюю часть загружают 5.5 г высушенных молекулярных сит 4А и кипятят 35 ч, реакционную смесь упаривают до маслообразного состояния, остаток растворяют в 30 мл толуола и промывают 3×15 мл воды. Толуольный слой упаривают досуха, остаток растворяют в 6 мл горячего хлороформа, добавляют 15 мл этанола и выдерживают 3 ч при -18°C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом, высушивают в вакууме и получают 250 мг (73%) соединения формулы II, в котором R₁=*n*-бутил-О, а R₂=H, с т. пл. 178-180°C (хлороформ-этанол).

ПРИМЕР 5. Получение 6-н-бутокси-5,8-дигидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона

Смесь 820 мг (3.00 ммоль) 5,6,8-тригидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона, 30 мл *n*-бутанола и 0.50 мл 90% серной кислоты помещают в нижнюю часть аппарата Сокслета, в верхнюю часть загружают 5.5 г высушенных молекулярных сит 4А и осторожно кипятят 9.5 ч, реакционную смесь упаривают до маслообразного состояния, остаток растворяют в 30 мл толуола и промывают 3×15 мл воды. Толуольный слой упаривают досуха, остаток растворяют в 12 мл горячего хлороформа, добавляют 15 мл этанола и выдерживают 3 ч при -18°C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом, высушивают и получают 846 мг (85%) соединения формулы II, в котором R₁=*n*-бутил-О, а R₂=H, с т. пл. 178-180°C (хлороформ-этанол).

ПРИМЕР 6. Получение 6-н-амилокси-5,8-дигидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона

Смесь 2000 мг (7.33 ммоль) 5,6,8-тригидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона, 100 мл *n*-амилового спирта и 0.80 мл 90% серной кислоты осторожно кипятят 6 ч с отгонкой 15 мл *n*-амилового спирта до полной конверсии исходного хинона. В реакционную смесь добавляют 60 мл толуола, переносят в делительную воронку, органический слой промывают водой (3×180 мл), упаривают *n*-амиловый спирт азеотропной отгонкой с водой, добавляют толуол и упаривают экстракт досуха. Остаток растворяют при нагревании в 15 мл хлороформа, добавляют 20 мл этанола и выдерживают 2 ч при -18°C, выпавшие кристаллы отделяют, промывают холодным этанолом и высушивают в вакууме. Получают 2027 мг (80%) соединения формулы II, в котором R₁=*n*-амил-О,

а $R_2=H$ (R_f 0.90, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красные призмы, т. пл. 166-168°C (хлороформ-этанол).

ИК-спектр ($CHCl_3$, ν/cm^{-1}): 3054, 2960, 2875, 2361, 2342, 16015, 1600, 1558, 1458, 1404, 1304, 1272, 1250, 1204, 1192, 1118. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.95 т ($J=7.4$ Гц, 3H, $-CH_2CH_3$), 1.41 м (2H, $-CH_2CH_3$), 1.48 м (2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 1.92 м (2H, $-OCH_2CH_2$), 4.06 т ($J=6.7$ Гц, 2H, OCH_2CH_2), 6.23 с (1H, ArH), 12.79 с (1H, $\alpha-OH$), 13.29 с (1H, $\alpha-OH$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 13.87, 22.28, 27.91, 27.96, 70.50, 108.53, 109.93, 110.19, 132.82, 135.35, 156.28, 157.60, 160.15, 179.69, 184.77. Масс-спектр высокого разрешения, m/z 343.0133 $[M-H]^-$. Вычислено для $C_{15}H_{11}Cl_2O_5$ 343.0146.

ПРИМЕР 7. Получение смеси 2,5,8-тригидрокси-3-нитро-6-н-пропокси-1,4-нафтохинона и 2,5,8-тригидрокси-3-нитро-7-н-пропокси-1,4-нафтохинона

5,8-Дигидрокси-6-н-пропокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинон 662 мг (2.0 ммоль), растворяют в смеси 15 мл ацетона и 15 мл этанола, добавляют 554 мг (8.0 ммоль) нитрита натрия и кипятят с перемешиванием 1 ч. Реакционную смесь упаривают досуха, добавляют ~3 мл концентрированной соляной кислоты, отфильтровывают неорганические соли, промывают осадок ацетоном, фильтрат упаривают досуха с толуолом, из остатка препаративной ТСХ на силикагеле в системе растворителей гексан-бензол-ацетон, 3:1:1, выделяют основную полосу красного цвета и получают 499 мг (77%) смеси 2,5,8-тригидрокси-3-нитро-7-н-пропокси-1,4-нафтохинона и 2,5,8-тригидрокси-3-нитро-6-н-пропокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.52, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красный аморфный порошок.

ИК-спектр смеси изомеров ($CHCl_3$, ν/cm^{-1}): 2973, 2941, 2883, 1754, 1632, 1595, 1480, 1462, 1418, 1368, 1335, 1290, 1160. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , ТМС) основного изомера (вычленен из спектра смеси): 1.10 (т, 3H, $-CH_2CH_3$, $J=7.1$ Гц), 1.96 (м, 2H, $-OCH_2CH_2CH_3$), 4.11 (т, 2H, $-OCH_2CH_2CH_3$, $J=6.7$ Гц), 6.51 (с, 1H, ArH), 12.36 (с, 1H, $\alpha-OH$), 13.18 (с, 1H, $\alpha-OH$). Спектр ЯМР 1H минорного изомера 1.09 (т, 3H, $-CH_2CH_3$, $J=7.5$ Гц), 1.96 (м, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.07 (т, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$, $J=6.7$ Гц), 6.54 (с, 1H, ArH), 12.16 (с, 1H, $\alpha-OH$), 13.24 (с, 1H, $\alpha-OH$). Соотношение изомеров ~5:1. Масс-спектр высокого разрешения смеси изомеров, m/z 308.0410 $[M-H]^-$. Вычислено для $C_{13}H_{10}NO_8$ 308.0412.

ПРИМЕР 8. Получение смеси 6-н-бутокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-н-бутокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона

6-н-Бутокси-5,8-дигидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинон 250 мг (0.75 ммоль), растворяют в смеси 15 мл ацетона и 15 мл этанола, добавляют 312 мг (4.5 ммоль) нитрита натрия и кипятят при перемешивании 1 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, добавляют 1.5 мл концентрированной соляной кислоты, отфильтровывают неорганические соли, фильтрат обрабатывают в условиях, описанных в примере 7, и получают 214 мг (89%) смеси 6-н-бутокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-н-бутокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона ($R_f=0.56$, гексан:бензол:ацетон=2:1:1). Красный аморфный порошок.

ИК-спектр смеси изомеров ($CHCl_3$, ν/cm^{-1}): 3492, 3347, 3100, 2964, 2877, 1755, 1661,

1630, 1610, 1595, 1545, 1480, 1460, 1418, 1368, 1332, 1294, 1137, 1069. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц, DMSO-d_6 , δ , ТМС) основного изомера (вычленен из спектра смеси): 0.94 (т, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.44 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 (м, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.11 (т, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.4$ Гц), 6.67 (с, 1H, ArH), 12.97 (уш.с, 1H, α -ОН), 14.39 (уш.с, 1H, α -ОН).

Спектр ЯМР ^1H минорного изомера 0.94 (т, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.44 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 (м, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.07 (т, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.4$ Гц), 6.81 (с, 1H, ArH), 12.47 (уш.с, 1H, α -ОН), 14.76 (уш.с, 1H, α -ОН). Соотношение изомеров $\sim 5:1$. Масс-спектр высокого разрешения смеси изомеров, m/z 322.0565 $[\text{M-H}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_8$ 322.0568.

ПРИМЕР 9. Получение смеси 6-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона

5,8-Дигидрокси-6-н-амилокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинон 500 мг (1.45 ммоль), растворяют в смеси 25 мл ацетона и 25 мл этанола, добавляют 604 мг (8.75 ммоль) нитрита натрия и кипятят при перемешивании 1.0 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, добавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты, 15 мл ацетона, отфильтровывают неорганические соли, фильтрат обрабатывают в условиях, описанных в примере 7, и получают 393 мг (80%) смеси 6-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона (R_f 0.58, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красный аморфный порошок.

ИК-спектр смеси изомеров (CHCl_3 , ν/cm^{-1}): 3502, 3348, 3056, 2960, 2936, 2875, 1672, 1611, 1545, 1482, 1544, 1481, 1460, 1420, 1295, 1192, 1138, 1067. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , ТМС) основного изомера (вычленен из спектра смеси): 0.95 (т, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.41 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.93 (м, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.13 (т, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.4$ Гц), 6.51 (с, 1H, ArH), 12.37 (с, 1H, α -ОН), 13.17 (с, 1H, α -ОН). Спектр ЯМР ^1H минорного изомера 0.95 (т, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.41 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.93 (м, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.10 (т, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.4$ Гц), 6.54 (с, 1H, ArH), 12.17 (с, 1H, α -ОН), 13.23 (с, 1H, α -ОН). Соотношение изомеров $\sim 5:1$. Масс-спектр высокого разрешения смеси изомеров, m/z 336.0721 $[\text{M-H}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_8$ 336.0725.

ПРИМЕР 10. Получение смеси 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-н-пропокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-н-пропокси-1,4-нафтохинона

Смесь 2,5,8-тригидрокси-3-нитро-6-н-пропокси-1,4-нафтохинона и 2,5,8-тригидрокси-3-нитро-7-н-пропокси-1,4-нафтохинона 172 мг (0.55 ммоль), растворяют в смеси 13 мл н-бутанола и 15 мл этилацетата, прибавляют 13 мл воды и при энергичном перемешивании за 1 ч порциями вносят раствор 468 мг (2.28 ммоль) 85% дитионита натрия. Реакционную смесь перемешивают дополнительно 0.5 ч, затем переносят в делительную воронку. Органический слой промывают водой (3 \times 10 мл), упаривают с добавлением толуола и получают 153 мг (98%) смеси 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-н-пропокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-н-пропокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.52, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Черный кристаллический порошок.

ИК-спектр смеси изомеров (CHCl_3 , ν/cm^{-1}): 3511, 3450, 3399, 2971, 2938, 2881, 1712,

1664, 1632, 1599, 1563, 1480, 1461, 1407, 1337, 1311, 1279. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ТМС) основного изомера (вычленен из спектра смеси): 0.98 (т, 3Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.76 (м, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.04 (т, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.5$ Гц), 6.00 (уш.с, 2Н, NH_2), 6.67 (с, 1Н, ArH), 9.80 (уш.с, 1Н, β -ОН), 12.66 (с, 1Н, α -ОН), 13.00 (с, 1Н, α -ОН). Спектр ЯМР ^1H минорного изомера 0.98 (т, 3Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.76 (м, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.05 (т, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.6$ Гц), 6.42 (уш.с, 2Н, NH_2), 6.60 (с, 1Н, ArH), 9.52 (уш.с, 1Н, β -ОН), 12.64 (с, 1Н, α -ОН), 13.40 (с, 1Н, α -ОН). Соотношение изомеров $\sim 5:1$. Масс-спектр высокого разрешения смеси изомеров, m/z 278.0668 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ 278.0670.

ПРИМЕР 11. Получение смеси 3-амино-6-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона

Смесь 6-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона 196 мг (0.60 ммоль) растворяют в смеси 15 мл *n*-бутанола и 10 мл этилацетата, прибавляют 10 мл воды и при энергичном перемешивании за 3 ч порциями вносят раствор 500 мг (2.44 ммоль) 85% дитионита натрия в 12 мл воды. После прибавления дитионита реакционную смесь перемешивают 20 мин, переносят в делительную воронку, органический слой отделяют, промывают водой (3 \times 10 мл), упаривают с добавлением толуола и получают 151 мг (81%) смеси изомеров 3-амино-6-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.56, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Черный кристаллический порошок.

ИК-спектр смеси изомеров (CHCl_3 , ν/cm^{-1}): 3509, 3443, 3399, 3156, 2964, 2937, 2876, 1719, 1664, 1633, 1598, 1480, 1461, 1409, 1337, 1302, 1280, 1188, 1145, 1064.

Спектр ЯМР ^1H (700 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ТМС) основного изомера (вычленен из спектра смеси): 0.94 (т, 3Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.44 (м, 2Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 (м, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.08 (т, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.5$ Гц), 5.99 (уш.с, 2Н, NH_2), 6.68 (с, 1Н, ArH), 9.80 (уш.с, 1Н, β -ОН), 12.64 (с, 1Н, α -ОН), 13.00 (с, 1Н, α -ОН). Спектр ЯМР ^1H минорного изомера 0.94 (т, 3Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.44 (м, 2Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 (м, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.10 (т, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.5$ Гц), 6.43 (уш.с, 2Н, NH_2), 6.61 (с, 1Н, ArH), 9.50 (уш.с, 1Н, β -ОН), 12.64 (с, 1Н, α -ОН), 13.40 (с, 1Н, α -ОН). Соотношение изомеров $\sim 5:1$. Масс-спектр высокого разрешения смеси изомеров, m/z 292.0832 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_6$ 292.0827.

ПРИМЕР 12. Получение смеси 3-амино-6-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона

Смесь 6-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-*n*-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона 291 мг (0.90 ммоль) растворяют в смеси 20 мл этилацетата и 10 мл этанола, прибавляют 10 мл воды и при энергичном перемешивании за 6 ч порциями вносят раствор 742 мг (3.62 ммоль) 85% дитионита натрия в 15 мл воды. После прибавления дитионита натрия реакционную смесь перемешивают 30 мин, переносят в делительную воронку, органический слой отделяют, промывают водой (3 \times 10 мл), упаривают с добавлением толуола и получают 257 мг (97%) смеси изомеров 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-*n*-бутоксид-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-*n*-бутоксид-1,4-нафтохинона (R_f 0.56, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1) Черный

кристаллический порошок.

ПРИМЕР 13. Получение смеси 3-амино-6-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона

Смесь 6-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона 148 мг (0.46 ммоль) растворяют в 20 мл этилацетата, прибавляют 20 мл воды и при энергичном перемешивании за 3 ч порциями вносят раствор 377 мг (1.84 ммоль) 85% дитионита натрия в 12 мл воды. После прибавления дитионита натрия реакционную смесь перемешивают 20 ч, переносят в делительную воронку, органический слой отделяют, промывают водой (3×10 мл), упаривают с добавлением толуола и получают 111 мг (82%) смеси изомеров 3-амино-6-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона ($R_f=0.56$, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Черный кристаллический порошок. Соотношение изомеров ~5:1.

ПРИМЕР 14. Получение смеси 3-амино-6-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона

К смеси 6-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона 374 мг (1.16 ммоль) прибавляют 40 мл воды и при энергичном перемешивании за 20 мин порциями вносят раствор 1504 мг (11.6 ммоль) 60% моногидрата сульфида натрия в 10 мл воды. После прибавления раствора сульфида натрия реакционную смесь перемешивают 8 час, подкисляют 2 N HCl до pH 7-8, отфильтровывают выпавший черный осадок, промывают 30 мл воды, сушат и получают 306 мг (90%) смеси изомеров 3-амино-6-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-н-бутоксид-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.56, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1) Черный кристаллический порошок. Соотношение изомеров ~5:1.

ПРИМЕР 15. Получение смеси 6-н-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 7-н-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона

Смесь 6-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона 229 мг (0.68 ммоль) растворяют в 30 мл этилацетата и 10 мл этанола, прибавляют 50 мл воды и при энергичном перемешивании за 1 ч порциями вносят раствор 560 мг (2.73 ммоль) 85% дитионита натрия в 10 мл воды. После прибавления дитионита натрия реакционную смесь перемешивают 20 мин, переносят в делительную воронку, приливают 30 мл толуола, органический слой отделяют, промывают водой (2×15 мл), упаривают с добавлением толуола и получают 194 мг (93%) смеси изомеров 6-н-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 7-н-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.58, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Черный кристаллический порошок. Соотношение изомеров ~5:1.

ИК-спектр смеси изомеров (CHCl_3 , $\nu/\text{см}^{-1}$): 3510, 3446, 3399, 2960, 2936, 2875, 2361, 2342, 1665, 1633, 1599, 1564, 1479, 1460, 1408, 1337, 1305, 12679, 1189, 1145. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , TMC) основного изомера (вычленен из спектра смеси): 0.94 (т, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.2$ Гц), 1.43 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.90 м (2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$) 4.06 т ($J=6.6$ Гц, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.69 (уш.с, 2H, NH_2), 6.46 (с, 1H, ArH), 6.54 (уш.с, 1H, β -OH), 12.23 (с, 1H, α -OH), 12.71 (с, 1H, α -OH). Спектр ЯМР ^1H минорного изомера 0.95 (т, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.0$ Гц), 1.43 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.90 (м, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 4.07 (т, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.6$ Гц), 4.89 (уш.с, 2H, NH_2), 6.41 (с, 1H, ArH), 6.50 (с, 1H, β -OH), 12.53 (с, 1H, α -OH), 12.62 (с, 1H, α -OH). Соотношение изомеров ~5:1. Масс-спектр высокого

разрешения смеси изомеров, m/z 306.0990 [M-H]⁻. Вычислено для C₁₅H₁₆NO₆ 306.0983.

ПРИМЕР 16. Получение смеси 6-*n*-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 7-*n*-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона

К смеси 6-*n*-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона и 7-*n*-амилокси-2,5,8-тригидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинона 530 мг (1.57 ммоль) прибавляют 56 мл воды и при энергичном перемешивании за 20 мин порциями вносят раствор 2042 мг (15.7 ммоль) 60% моногидрата сульфида натрия в 15 мл воды. После прибавления раствора сульфида натрия реакцию смесь перемешивают 8 ч, подкисляют 2 N HCl до pH 7-8 и получают 440 мг (91%) смеси изомеров 6-*n*-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 7-*n*-амилокси-3-амино-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.58, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Черный кристаллический порошок. Соотношение изомеров ~5:1.

ПРИМЕР 17. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-*n*-пропокси-1,4-нафтохинона

Смесь 3-амино-2,5,8-тригидрокси-6-*n*-пропокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-2,5,8-тригидрокси-7-*n*-пропокси-1,4-нафтохинона 147 мг (0.52 ммоль) растворяют в смеси 8 мл 85% муравьиной кислоты, 0.20 мл диметилсульфоксида, 0.5 мл 25% серной кислоты и перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 35 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, смывают в делительную воронку 30 мл этилацетата, разбавляют 30 мл холодной воды, органический слой промывают водой (3×10 мл), 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и упаривают на роторном испарителе с добавлением толуола. Из остатка препаративной ТСХ на силикагеле в системе гексан-бензол-ацетон, 2:1:1 выделяют 86 мг (68%) 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-*n*-пропокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.46, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красные кристаллы, т. пл. 211-213°C (гексан-ацетон).

ИК-спектр (CHCl₃, $\nu_{\text{см}^{-1}}$): 3430, 2971, 2941, 2883, 1691, 1636, 1592, 1483, 1461, 1411, 1349, 1303, 1278, 1240, 1193, 1115, 1061, 1014. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆, δ , TMS): 0.98 (т, 3H, -CH₂CH₃, $J=7.4$ Гц), 1.77 (м, 2H, -CH₂CH₃), 4.13 (т, 2H, OCH₂CH₂, $J=6.2$ Гц), 6.71 (с, 1H, ArH), 10.23 (уш.с, 1H, β -OH), 10.37 (уш.с, 1H, β -OH), 12.73 (с, 2H, α -OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-d₆, δ , TMS): 10.24, 21.60, 70.80, 102.33, 106.73, 108.97, 140.57, 142.40, 151.19, 157.12, 160.70, 179.58, 181.48. Масс-спектр высокого разрешения, m/z 279.0511 [M-H]⁻. Вычислено для C₁₃H₁₁O₇ 279.0510.

ПРИМЕР 18. Получение 2,3,5,8-тетрагидрокси-6-*n*-бутокси-1,4-нафтохинона

Смесь 3-амино-6-*n*-бутокси-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-*n*-бутокси-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона 220 мг (0.75 ммоль) растворяют в смеси 12 мл 85% муравьиной кислоты, 0.40 мл диметилсульфоксида, 1 мл 25% серной кислоты и перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 0.5 ч. Реакционную смесь охлаждают, переносят в делительную воронку, разбавляют 40 мл воды и экстрагируют 2×25 мл этилацетата. Объединенный органический слой промывают 2×15 мл воды, высушивают сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме с добавлением толуола, из остатка кристаллизацией из смеси ацетон-гексан получают 209 мг (93%) 6-*n*-бутокси-2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.48, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красные кристаллы, т. пл. 190-193°C (гексан-ацетон).

ИК-спектр (CHCl₃, $\nu_{\text{см}^{-1}}$): 3431, 2964, 2940, 2877, 1710, 1691, 1637, 1592, 1483, 1460,

1412, 1356, 1302, 1279, 1240, 1192, 1115, 1067. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ТМС): 0.94 (т, 3Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$ Гц), 1.44 (м, 2Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 (м, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 4.11 (т, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $J=6.5$ Гц), 6.72 (с, 1Н, АrН), 10.23 (уш.с, 1Н, β -ОН), 10.42 (уш.с, 1Н, β -ОН), 12.72 (с, 1Н, α -ОН), 12.76 (с, 1Н, α -ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ТМС): 13.59, 18.62, 30.20, 69.14, 102.33, 106.78, 108.95, 140.56, 142.23, 151.32, 157.15, 160.87, 179.45, 181.41. Масс-спектр высокого разрешения, m/z 293.0662 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_7$ 293.0667.

ПРИМЕР 19. Получение 6-н-амилокси-2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинона

Смесь 3-амино-6-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона и 3-амино-7-н-амилокси-2,5,8-тригидрокси-1,4-нафтохинона 400 мг (1.30 ммоль) растворяют в смеси 20 мл 85% муравьиной кислоты, 0.6 мл диметилсульфоксида, 2 мл 25% серной кислоты и кипятят с перемешиванием с обратным холодильником в течение 35 мин. Реакционную смесь охлаждают, переносят в делительную воронку, разбавляют 60 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой (2×40 мл), высушивают сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме с добавлением толуола, из остатка препаративной ТСХ на силикагеле в системе растворителей гексан-бензол-ацетон, 2:1:1, выделяют 316 мг (79%) 6-н-амилокси-2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинона (R_f 0.50, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красные кристаллы, т. пл. 165-168°C (гексан-ацетон).

ИК-спектр (CHCl_3 , ν/cm^{-1}): 3429, 2960, 2936, 2875, 2865, 1691, 1636, 1592, 1483, 1460, 1411, 1379, 1348, 1303, 1277. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ТМС): 0.90 (т, 3Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.1$ Гц), 1.37 (м, 4Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.76 (м, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.10 (т, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $J=6.5$ Гц), 6.71 (с, 1Н, АrН), 10.21 (с, 1Н, β -ОН), 10.47 (с, 1Н, β -ОН), 12.72 (с, 1Н, α -ОН), 12.76 (с, 1Н, α -ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , ТМС): 13.92, 21.82, 27.58, 27.88, 69.42, 102.32, 106.75, 108.96, 140.57, 142.24, 151.22, 157.13, 160.79, 179.55, 181.51. Масс-спектр высокого разрешения, m/z 307.0828 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_7$ 307.0823.

ПРИМЕР 20. Получение 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D)

2,3,5,8-Тетрагидрокси-6-н-пропокси-1,4-нафтохинон 140 мг (0.50 ммоль) растворяют в смеси 6.5 мл 98% муравьиной кислоты и 0.90 мл метансульфо кислоты и кипятят 4 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды, переносят в делительную воронку и экстрагируют 3×20 мл этилацетатом, объединенный органический слой промывают 2×30 мл воды, сушат над сульфатом натрия, упаривают из остатка кристаллизацией из смеси ацетон-гексан, получают 102 мг (86%) 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D), красные кристаллы, возгоняются без плавления при температуре выше 285°C.

Спектр ЯМР ^1H (700 МГц, ацетон- d_6 , δ , ТМС): 6.55 (с, 1Н, АrН), 8.77 (уш.с, 1Н, β -ОН), 8.98 (уш.с, 1Н, β -ОН), 9.90 (уш.с, 1Н, β -ОН), 12.34 (с, 1Н, α -ОН), 12.49 (уш.с, 1Н, α -ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц, ацетон- d_6 , δ , ТМС): 103.23, 109.59, 110.17, 139.94, 141.87, 151.09, 157.34, 162.17, 180.45, 182.81.

ПРИМЕР 21. Получение 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D)

2,3,5,8-Тетрагидрокси-6-н-бутокси-1,4-нафтохинон 88 мг (0.30 ммоль) растворяют

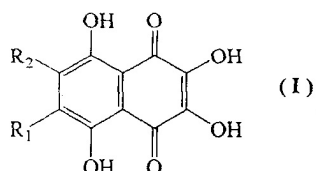
в смеси 5 мл мл 98% муравьиной кислоты и 0.50 мл метансульфокислоты и перемешивают 4 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляют 25 мл воды и выдерживают при +5°C 2 ч, выпавшие кристаллы отделяют, промывают водой, холодным этанолом, высушивают в вакууме и получают 66 мг (92%) 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D) (R_f 0.30, гексан-бензол-ацетон, 2:1:1). Красные кристаллы, возгоняются без плавления выше 285°C (ацетон).

ПРИМЕР 22. Получение 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D)

6-*H*-Амилокси-2,3,5,8-тетрагидрокси-1,4-нафтохинон 155 мг (0.50 ммоль) растворяют в смеси 6.5 мл 98% муравьиной кислоты и 0.90 мл метансульфокислоты и перемешивают 4 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды, экстрагируют этилацетатом (3×25 мл), объединенный органический слой промывают водой (2×30 мл), сушат над сульфатом натрия, упаривают и кристаллизацией остатка из ацетона получают 93 мг (78%) 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D).

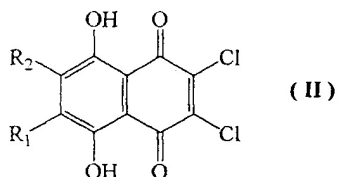
(57) Формула изобретения

1. Способ получения 2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинохрома D) формулы I



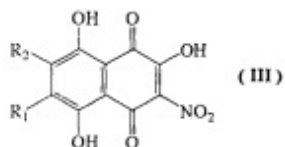
где $R_1=OH$ и $R_2=H$,

включающий взаимодействие соединения формулы II



30 где $R_1=OH$ и $R_2=H$,

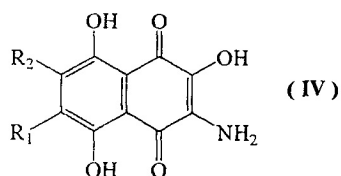
с первичными неразветвленными спиртами C_3-C_5 при катализе серной или метансульфокислотой, с удалением образующейся при этом воды азеотропной отгонкой спирта C_3-C_5 , с получением соединений формулы II, где $R_1=n$ -пропил-О- и $R_2=H$, $R_1=n$ -бутил-О- и $R_2=H$, $R_1=n$ -амил-О- и $R_2=H$, с последующим взаимодействием 6-алкоксизамещенных соединений формулы II, где R_1 и R_2 имеют указанные выше значения с 4-, 6-кратным мольным избытком азотистокислого натрия в смеси ацетон-этанол при температуре кипения с обратным холодильником, с получением соединений формулы III в виде смеси изомеров



45 где $R_1=H$, а $R_2=n$ -пропил-О-, n -бутил-О-, n -амил-О- и $R_2=H$, а $R_1=n$ -пропил-О-, n -бутил-О-, n -амил-О-;

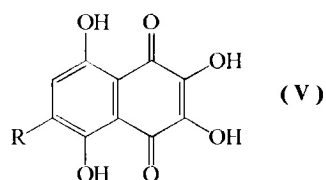
с последующим восстановлением соединения формулы III под действием дитионита натрия или сульфида натрия с образованием соединения формулы IV, где R_1 и R_2

определены выше,



с последующим превращением соединения формулы IV путем кислотно-катализируемого гидролиза в смеси диметилсульфоксид-муравьиная кислота-серная кислота-вода при температуре кипения с обратным холодильником в соединение формулы V

10

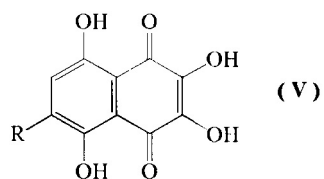


где R=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-,

с последующим превращением соединения формулы V путем кислотно-катализируемого гидролиза в смеси муравьиная кислота-метансульфокислота-вода при температуре кипения с обратным холодильником в целевое соединение - спинохром

20 D.

2. Промежуточные соединения формулы V



где R=н-пропил-О-, н-бутил-О-, н-амил-О-.

30

35

40

45