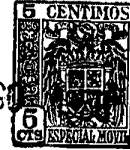


C. 6881.

JE.

21 AGO



251858

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY (New Jersey, E.U.)

por:

"Procedimiento químico para la obtención de nuevos compuestos de metilbenzoquinonas."

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a la obtención de 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinonas, y en particular de derivados de las mismas con substitutos isoprenoides en posición 6. Estos compuestos corresponden a la estructura representada por la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas anexa a



esta memoria, en cuya fórmula n puede ser de 1 a 10, y cada unidad de isopreno contiene un doble enlace. El invento comprende también la producción de esos compuestos a partir de otros convenientemente disponibles, así como
5 de los compuestos intermedios formados en las fases que conducen a tales síntesis.

Las 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinonas que contienen los substitutos isoprenoides no saturados en posición 6 muestran una actividad similar a la comprobada en el
10 Q-275; éste es el compuesto aislado de mitocondrias de corazón de buey por F.L. Crane, Y. Hatefi, R.L. Lester y C. Widmer (Biochem. Biophys. Acta, 1957, 25:220), y se denomina también coenzima Q en publicaciones ulteriores. Participa en la actividad de transporte de electrones por las
15 mitocondrias.

De conformidad con nuestro invento, se efectúa primero la reacción representada por la Fórmula 2.

La 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona II se convierte en 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona III, mediante una
20 reducción usual. Esta, por ejemplo, puede comprender la adición de hidrógeno en presencia de un material catalítico, como paladio, platino o níquel Raney, o la adición de hidrógeno empleando reductores tales como dióxido de azufre, hidrosulfito sódico, cinc y ácido acético, o boro-
25 hidruro sódico.

La hidroquinona III se somete a una sucesión de reacciones que pueden representarse por la serie de ecuaciones de la Fórmula 3.

La 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona III se hace
30 reaccionar con un alcohol, representable por IV. Ejemplos



de alcoholes de este tipo son los naturales geraniol y su isómero cis-trans, nerol (n = 2) y farnesal (n = 3), y el sintético 3-metil-2-buten-1-ol (n = 1).

5 Los alcoholes terciarios isómeros representados por la Fórmula 4 y designados como producto VI, pueden emplearse también en esta reacción. Ejemplos de alcoholes de este tipo son los naturales linalol (n = 2) y nerolidol (n = 3), y los sintéticos 3,7,11,15-tetrametil-1,6,10,14-hexadecatetraen-3-ol (n = 4), 3,7,11,15-19-pentametil-10 1,6,10,14,18-eicosapentaen-3-ol (n = 5), 3,7,11,15,19,23,27,31-octametil-1,6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaoctaen-3-ol (n = 8), y 3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-decametil-1,6,10,14,18,22,26,30,34,38-tetracontadecaen-3-ol (n = 10).

15 Para realizar la fase B, se emplean condensantes ácidos tales como sulfato ácido de potasio, cloruro de cinc, ácido oxálico, trifluoruro de boro y cloruro de aluminio; así se obtiene la condensación entre la hidroquinona III y el alcohol representado por IV o por VI. La condensación se lleva a cabo en un disolvente inerte, como 20 dioxano, éter o dimetoxietano. La temperatura a que se conduce la reacción varía de 0°, empleando como condensante cloruro de aluminio, a 75°C, si se utiliza como condensante sulfato ácido de potasio. El trifluoruro de boro da buen resultado a temperatura ambiente. La reacción se puede 25 desarrollar al aire libre, pero es preferible hacerlo en una atmósfera inerte (de nitrógeno), para que la hidroquinona III no pase por oxidación a la benzoquinona II correspondiente.

30 El material obtenido por condensación (fase B) de la hidroquinona III con el alcohol apropiado IV o VI,



se divide entre éter y agua, para retirar el condensante. La solución etérea se concentra luego para eliminar el disolvente, y el residuo contiene la hidroquinona 2,3-dimetoxi-5-metil-6-substituída V.

5 Este compuesto V se somete a oxidación suave (fase C), a fin de obtener la benzoquinona 2,3-dimetoxi-5-metil-6-substituída I que interesa. En esta conversión pueden emplearse oxidantes tales como óxido argéntico, cloruro férrico y aire. La benzoquinona buscada I está
10 contaminada de 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona II, alcohol sin reaccionar IV o VI, y productos de descomposición del alcohol. La benzoquinona II se retira extractando una solución en éter de petróleo (petroléter, p.eb. 30-60°C) de la mezcla de oxidación con varias porciones de agua,
15 pues la benzoquinona II es hidrosoluble. El alcohol IV o VI sin reaccionar y sus productos de descomposición se retiran por cromatografía. Para ello, una solución de la mezcla en hexano se pasa por una columna de adsorbente, como alúmina, silicato magnésico (Florisil) o silicato de
20 aluminio y sodio (Decalso). La benzoquinona buscada I se adsorbe a modo de cinta anaranjada, y se eluye con una mezcla disolvente algo más polar, como éter al 5% en hexano.

25 El invento se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1º. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona (II).

A. Reducción con dióxido de azufre (fase A).

30 Se suspendió 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona (5,0 g.) en 100 ml. de agua. La mezcla se calentó a unos



50°C, y se burbujeó dióxido de azufre a través de ella hasta extinguir el color rojo y obtener una solución. Esta se concentró a presión reducida hasta unos 50 ml., y se mantuvo a 4°C durante la noche. Los cristales depositados se recogieron, se lavaron con una corta cantidad de agua que contenía un poco de dióxido de azufre, y se secaron a presión reducida; peso, 302 g.; p.fus., 74-77°C. Una porción recristalizada en agua con un poco de dióxido de azufre dió un punto de fusión de 77-78°C.

10

Análisis:

Calculado para $C_9H_{12}O_4$: C, 58,69; H, 6,57.

Hallado: C, 58,80; H, 6,71.

B. Hidrogenación (fase A alternativa).

15

Se disolvió 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona (5,0 g.) en 200 ml. de metanol, y se hidrogenaron a 45 lb/pulg. cuadr. (3,16 kg/cm²), empleando como catalizador paladio al 5% en carbón vegetal. Terminada la absorción de hidrógeno, se retiró el catalizador por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 35 ml. de agua que contenía un poco de dióxido de azufre, y la solución se enfrió durante la noche. Los cristales separados se recogieron; peso, 2,88 g.; p.fus., 77-78°C. Concentrando el filtrado, se obtuvo 0,78 g. más, con fusión a 77-78°C.

20

25

EJEMPLO 2º. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-geranilbenzoquinona (I, n = 2).

30

Se agitaron en atmósfera de nitrógeno a 74°C 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona (0,9 g.), sulfato ácido de potasio (3,0 g.) y dioxano (10 ml.), mientras se añadían 5 g. de geraniol (V, n = 2) en 5 ml. de dioxano desde un



embudo de llave, durante seis horas, y la mezcla se agitó una hora más. La mezcla resultante se mantuvo por la noche a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oleoso, que contenía 2,3-dimetoxi-5-metil-6-geranilhidroquinona, se disolvió en 20 ml. de éter, y se oxidó, agitando durante doce horas, con 5 g. de óxido argéntico y 2 g. de sulfato magnésico. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en 100 ml. de petroléter (p.eb. 30-60°C), y esta solución se extractó con ocho porciones de 100 ml. de agua, para retirar 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona. La solución petrolética se concentró, y dió 2,8 g. de un aceite con $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctano}} = 270 \text{ m}\mu$ (E% 115). Este material se disolvió en hexano y se sometió a cromatografía, empleando 30 mg. de silicato magnésico (Florisil) como adsorbente. La columna se reveló con hexano, y la tira anaranjada se eluyó con éter al 5% en hexano. La 2,3-dimetoxi-5-metil-6-geranilbenzoquinona obtenida era un aceite rojo $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctano}} = 272 \text{ m}\mu$ (E% 440).

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{26}O_4$: C, 71,67; H, 8,23.
Hallado: C, 72,08; H, 8,00.

EJEMPLO 3º. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-nerilbenzoquinona (I, n = 2).

Se condujo la reacción lo mismo que en el ejemplo 2º, pero empleando nerol (V, n = 2) en vez de geraniol. El producto intermedio obtenido era 2,3-dimetoxi-4-metil-6-nerilbenzoquinona, en forma de aceite rojo, $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctano}} = 271 \text{ m}\mu$ (E% 398).



Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{26}O_4$: C, 71,67; H, 8,23.

Hallado: C, 71,68; H, 8,29.

EJEMPLO 4º. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-farnesilbenzoquinona (I, n = 3).

5

Se agitaron a 75º durante dos horas, en atmósfera de nitrógeno, 1,0 g. de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona, 3,0 g. de farnesol (V, n = 3), 3,0 g. de sulfato ácido de potasio, y 15 ml. de dioxano. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron 2,0 g. más de farnesol, y la mezcla se agitó a 76º durante una hora. La mezcla resultante se enfrió, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo, que contenía 2,3-dimetoxi-5-metil-6-farnesilhidroquinona, se disolvió en 100 ml. de éter y 5,0 g. de óxido argéntico, y se añadieron 2 g. de sulfato magnésico. La mezcla se agitó durante la noche, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite remanente se disolvió en 100 ml. de petroléter (p.eb. 30-60ºC) y se extractó con seis porciones de 100 ml. de agua. La solución petrolétera se desecó sobre sulfato magnésico, se filtró, y una vez concentrada, dió 4,7 g. de un aceite rojo, $\lambda_{\max}^{\text{isooctano}}$ 275 m μ (E% 65). Este material se disolvió en hexano y se cromatografió empleando 100 g. de silicato magnésico (Florasil). Después de revelar con hexano, la banda anaranjada se eluyó con 10% de éter en hexano. Se obtuvo una fracción de 224 mg. como aceite rojo, $\lambda_{\max}^{\text{isooctano}}$ 272 m μ (E% 270). Este material se sometió de nuevo a cromatografía con 3 g. de silicato magnésico (Florasil), y se obtuvo 2,3-dimetoxi-5-metil-6-farnesilbenzoquinona, en for-

10

15

20

25

30



ma de aceite rojo, $\lambda_{\text{max.}}^{\text{isooctano}}$ 272 m μ (E% 328).

Análisis:

Calculado para C₂₄H₃₄O₄: C, 74,57; H, 8,87.

Hallado: C, 74,68; H, 8,87.

5 B. De nerolidol.

1. Con cloruro de aluminio como catalizador.

Una solución que contenía 1,15 g. de 2,3-dimeto-
xi-5-metil-hidroquinona y 1,74 ml. de nerolidol (VI, n = 3)
en 25 ml. de éter (desecado sobre sodio), se agitó en at-
10 mósfera de nitrógeno a 0^o, mientras se añadía a gotas una
solución de cloruro de aluminio anhidro (2,5 g.) en 25 ml.
de éter seco, en un lapso de dos horas; y se agitó media
hora más. Se agregó agua fría al final de este tiempo,
y la capa eterea se separó y se lavó con agua hasta neu-
15 tralidad de los extractos. La solución etérea se desecó
sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El
aceite remanente, que contenía 2,3-dimetoxi-5-metil-6-far-
nesil-benzoquinona, se obtuvo en forma de aceite rojo,
 $\lambda_{\text{max.}}^{\text{isooctano}}$ 272 m μ (E% 240). El especto de absorción in-
20 frarrojo y el de resonancia magnética nuclear concordaban
con la estructura, y eran esencialmente los mismos del
producto obtenido en A.

2. Con trifluoruro de boro como catalizador.

Se disolvió 0,9 g. de 2,3-dimetoxi-5-metilhidro-
25 quinona en 4 ml. de dioxano, y se añadió 0,9 ml. de tri-
fluoruro de boro en éter. La solución se agitó en atmós-
fera de nitrógeno a temperatura ambiente, mientras se
agregaban 5,0 g. de nerolidol (VI, n = 3) en 5 ml. de dio-
xano, durante hora y cuarto, y luego 2 $\frac{1}{2}$ horas más. La mez-
30 cla resultante se diluyó con éter (volumen total aproxi-

6 AUG



mado, 125 ml) y se extractó con bicarbonato sódico acuoso. La solución etérea se desecó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El aceite resultante, que contenía 2,3-dimetoxi-5-metil-6-farnesilhidroquinona, se trató como en A, y dió 2,3-dimetoxi-5-metil-6-farnesilbenzoquinona, en forma de aceite rojo, λ_{max} isooctano 272 m μ (E% 360).

EJEMPLO 5^o. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3'-metil-2'-butenil)-benzoquinona (I, n = 1).

Una solución de 5 ml. de 3-metil-2-buten-1-ol (V, n = 1) en 5 ml. de dioxano se añadió a gotas, durante tres horas, en atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 0,8 g. de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona, 3 g. de sulfato ácido de potasio y 15 ml. de dioxano. La mezcla se enfrió, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo, que contenía 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3'-metil-2'-butenil)-hidroquinona, se disolvió en 100 ml. de éter, y se añadieron 5 g. de óxido argéntico y 2 g. de sulfato magnésico anhidro. La mezcla se agitó durante la noche, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite remanente se disolvió en 100 ml. de éter de petróleo (p.eb. 30-60°C) y se extractó con cinco porciones de 100 ml. de agua. La solución petroletérea se desecó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, para obtener 0,9 g. de un aceite rojo, λ_{max} isooctano 270 m μ (E% 204). Este material se disolvió en hexano, y se sometió a cromatografía con 15 g. de silicato magnésico (Florisil). Después de revelar con hexano, la banda anaranjada se eluyó con 2% de éter en hexano, y se obtuvieron 128 mg. de dimetoxi-5-metil-6-(3'-metil-2'-butenil)-benzoquinona en forma de aceite rojo, λ_{max} isooctano 270 m μ (E% 539.)



Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{18}O_4$: C, 67,18; H, 7,26.

Hallado: C, 67,64; H, 7,01.

5 EJEMPLO 6º. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15'-tetrametil-2',6',10',14'-hexadecatetraenil)-benzoquinona (I, n = 4).

Se disolvió 1,0 g. de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona en 10 ml. de dioxano, y se añadió 1,0 ml. de trifluoruro de boro en éter. Esta solución se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, mientras se añadían 5,0 g. de 2,7,11,15-tetrametil-1,6,10,14-hexadecatetraen-3-ol en 5 ml. de dioxano, durante media hora, y se siguió agitando una hora más. La mezcla resultante se diluyó con éter, y se extractó con bicarbonato sódico y finalmente con agua. La solución etérea se desecó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El aceite remanente, que contenía 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15'-tetrametil-2',6',10',14'-hexadecatetraenil)-hidroquinona, se oxidó, y la benzoquinona resultante se purificó por cromatografía según el procedimiento empleado en el ejemplo 4-A. Así se obtuvo 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15'-tetrametil-2',6',10',14'-hexadecatetraenil)-benzoquinona, en forma de aceite rojo, $\lambda_{max}^{isooctano}$ 272 m μ (E% 295).

25 EJEMPLO 7º. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15',19'-pentametil-2',6',10',14',18'-eicosapentaenil)-benzoquinona (I, n = 5).

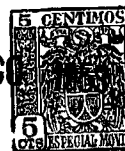
30 Se disolvió 1,0 g. de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona en 10 ml. de dioxano, y se añadió 1,0 ml. de trifluoruro de boro en éter. Esta solución se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, mientras se



añadían 5,0 g. de 3,7,11,15,19-pentametil-1,6,10,14,18-eicosapentaen-3-ol, preparado por el método de L. Ruzicka y L. Castro (Helv.chim.Acta, 1945, 28:590), en media hora, y se siguió agitando una hora más. La reacción se trató luego por el procedimiento empleado en el ejemplo 4-A. El producto intermedio obtenido era 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15',19'-pentametil-2',6',10',14',18'-eicosapentaenil)-hidroquinona. Así se obtuvo 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15',19'-pentametil-2',6',10',14',18'-eicosapentaenil)-benzoquinona, en forma de aceite rojo, $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctano}}$ 272 m μ (E% 262).

EJEMPLO 8^a. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15',19',23',27',31'-octametil-2',6',10',14',18',22',26',30'-dotriacontaoctaenil)-benzoquinona (I, n = 8).

Se disolvió 1,0 g. de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona en 10 ml. de dioxano, y se añadió 1 ml. de trifluoruro de boro en éter. Esta solución se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron, en término de una hora, 10 g. de 3,7,11,15,19,23,27,31-octametil-1,6,10,14,18,22,26,30-dotriacontaoctaen-3-ol (VI, n = 8), preparado mediante repeticiones sucesivas del procedimiento empleado por L. Ruzicka y L. Castro (Helv. chim. Acta, 1945 28:590) para sintetizar VI (n = 5) a partir de VI (n = 4); es decir, se preparó VI (n = 8) de VI (n = 7), obtenido a su vez de VI (n = 6), preparado de VI (n = 5). La mezcla se agitó una hora más, y se trató luego por el procedimiento del ejemplo 4-A. De este modo se obtuvo 2,3-dimetoxi-6-(3',7',11',15',19',23',27',31',-octametil-2',6',10',14',18',22',26',30'-dotriacontaoctaenil)-benzoquinona, $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctano}}$



272 mμ (E% 198).

EJEMPLO 9º. Preparación de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15',19',23',27',31',35',39'-decametil-2',6',10',14',18',22',26',30',34',38'-tetracontadecaenil-benzoquinona (I, n = 10).

5

Se disolvió 1,0 g. de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona en 10 ml. de dioxano, y se añadió 0,8 ml. de trifluoruro de boro en éter. Esta solución se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. A la solución se añadieron, durante una hora, 10 g. de 3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-decametil-1,6,10,14,18,22,26,30,34,38-tetracontadecaen-3-ol (VI, n = 10), preparado de VI (n = 8, ejemplo 6º), mediante repetición del procedimiento empleado por L. Ruzicka y L. Castro (Helv. chim. Acta. 1945, 28:590), para obtener VI (n = 5) de VI (n = 4); es decir, se preparó VI (n = 10) de VI (n = 9), obtenido de VI (n = 8). La mezcla se agitó una hora más, y se trató luego por el procedimiento del ejemplo 4-A. Así se obtuvo 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3',7',11',15',19',23',27',31',35',39'-decametil-2',6',10',14',18',22',26',30',34',38'-tetracontadecaenil)-benzoquinona, λ_{max} isooctano 272 mμ (E% 160).

10

15

20

----- N O T A -----
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

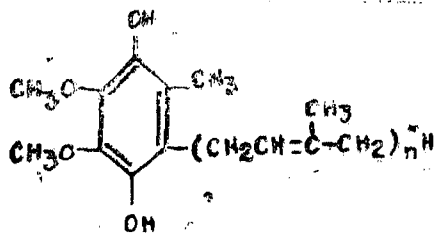
25

1) Procedimiento químico para la obtención de nuevos compuestos de metilbenzoquinonas, especialmente de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona, que comprende introducir hidrógeno en la molécula de 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona en presencia de un material catalítico o de un reductor.



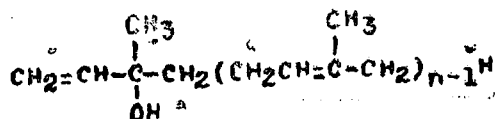
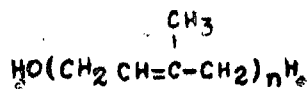
2) Procedimiento químico para la obtención de nuevos compuestos de metilbenzoquinonas, especialmente para la obtención de un compuesto de la siguiente fórmula de estructura

5



10

designada en las hojas de fórmulas como Fórmula 5, en la cual n es un número entero comprendido entre 1 y 10; el cual comprende la combinación de 2,3-dimetoxi-5-metilhidroquinona y un alcohol elegido de los grupos representados por las dos fórmulas siguientes



designadas respectivamente como Fórmula 6 y Fórmula 7, en presencia de un condensante ácido.

3) Procedimiento químico para la obtención de nuevos compuestos de metilbenzoquinonas, según la reivindicación 2, en el que el condensante es trifluoruro de boro.

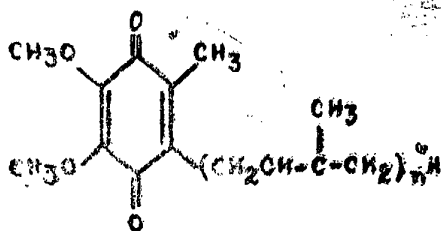
4) Procedimiento químico para la obtención de nuevos compuestos de metilbenzoquinonas, especialmente para la obtención de un compuesto de la estructura representada por la fórmula siguiente

20

251858

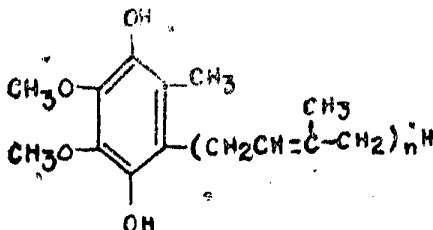
- 14 -

21 AGO



designada como Fórmula 1; que comprende la combinación de un oxidante suave con un compuesto de la estructura representada por la fórmula siguiente

5



designada como Fórmula 5, en la cual n es un entero comprendido entre 1 y 10.

5) Procedimiento químico para la obtención de nuevos compuestos de metilbenzoquinonas.

10

Esta memoria consta de catorce páginas escritas por una sola cara.

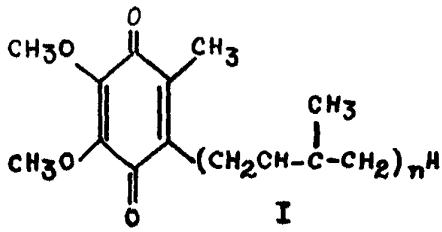
BARCELONA, 21 AGO. 1959

P. A.

6881

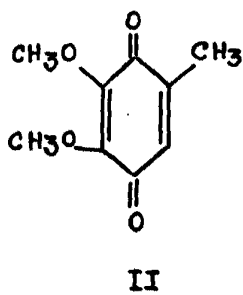
251858

21 AGO

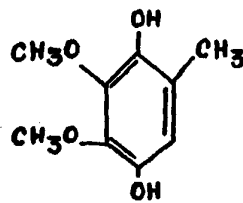


FORMULA 1

FORMULA 2

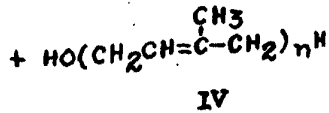
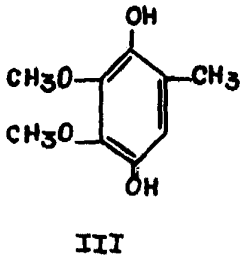


reducción →



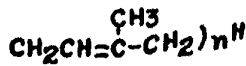
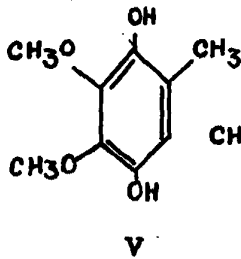
(Fase A)

FORMULA 3



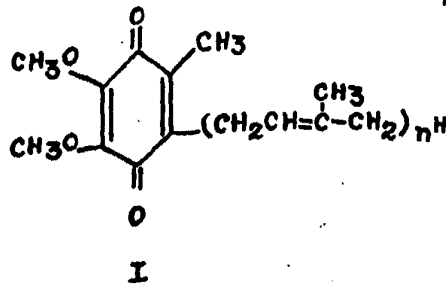
condensante →

(Fase B)



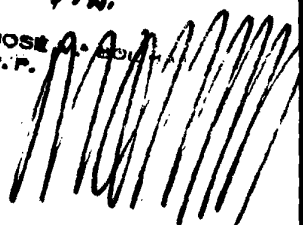
oxidación

(Fase C)



P.A.

JOSE A. ...
P.P.

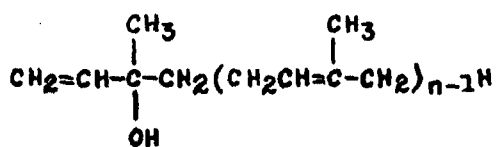


6881

251858

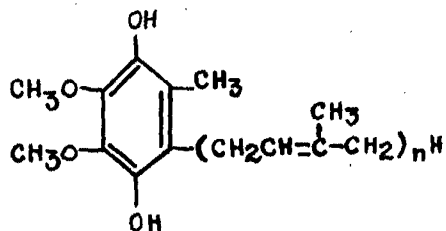


FORMULA 4

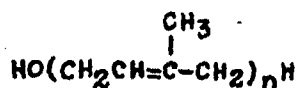


VI

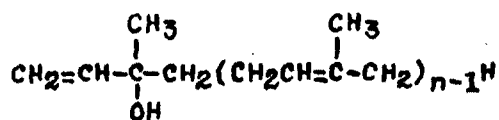
FORMULA 5



FORMULA 6



FORMULA 7



P.A.
JOSE M. GONZALEZ
A.