

30 MAYO 1975

P.- 60.382

Case FA-7229/RT-Eisai-Div

437353

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.	C07C

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de EISAI CO., LTD.

de nacionalidad japonesa

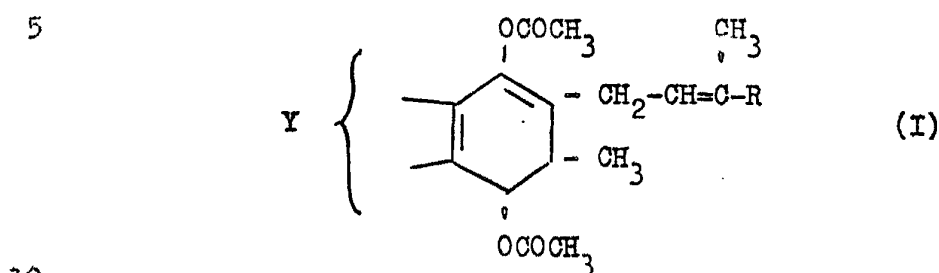
con domicilio en 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku,  
Tokyo, Japón.

por: "UN METODO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE BENZOQUINONA".


(Clase Internacional C07c)

PREPARACION DE PRODUCTOS DE CONDENSACION

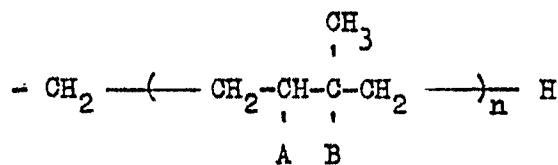
Esta invención se refiere a un método nuevo para la preparación sintética de derivados de hidroquinona representados por la fórmula



en la que Y representa dos grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$  ó un resto monocíclico

cíclico  condensado a dicha entidad de hidroquinona formando un esqueleto de naftaleno, y R es un grupo alifático representado por

15



donde  $n$  es 0 (cero) o un número entero de 1 a 9 inclusive y A y B son átomos de hidrógeno, o pueden formar un enlace directo entre ellos.

25 El derivado de hidroquinona de la fórmula (I) en

5           terior considerado en la presente invención, que por simplicidad se denominará de aquí en adelante "compuesto (I)", no sólo es muy deseado por su propia actividad farmacológica útil, sino que constituye también un compuesto intermedio valioso para la producción de vitaminas K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub> ó coenzimas Q. Por ejemplo, el compuesto (I) se puede desacetilar por hidrólisis para formar un derivado de hidroquinona que se puede convertir con facilidad en vitaminas K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub> ó coenzima Q por oxidación.

10           De acuerdo con ello, uno de los objetos de esta invención es crear un nuevo método de síntesis para la producción de vitaminas K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub>, o coenzimas Q, en particular coenzima Q<sub>10</sub>.

15           Se han puesto a punto diversos métodos para la producción de las vitaminas de la serie K y coenzimas Q. Sin embargo, todos estos métodos conocidos, como se podrá ver por los comentarios que se hacen inmediatamente a continuación, están acompañados por determinadas dificultades inevitables.

20           a) Comentarios acerca de algunos métodos conocidos para la producción de vitaminas K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub>

25           (1) Método para la preparación de vitaminas K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub> en el que se somete la 2-metil-1,4-naftohidroquinona a una condensación directa con fitol, isofitol o un haluro o éter de los mismos en presencia de un catalizador ácido.

Este método presenta el inconveniente de formar 2-metil-2-fitol-2,3-dihidro-1,4-naftohidroquinona como subproducto, lo cual causa la impurificación del producto de condensación resultante pretendido. Se requieren etapas complicadas para la purificación del producto, lo que conduce a un escaso rendimiento global del producto deseado:

(2) Método mencionado en la publicación de Patente Japonesa Núm. 6424 de 1956, que comprende condensar 2-metil-1,4-naftohidroquinona-1-monoéster con fitol, isofitol o un derivado funcional de los mismos en presencia de un agente de condensación ácido.

La desventaja de este método radica en la complejidad de las etapas para preparar dicho 2-metil-1,4-naftohidroquinona-1-monoéster, el material de partida, lo que conduce a un escaso rendimiento global del producto de condensación.

(3) Método mencionado en la publicación de Patente Japonesa Núm. 20700 de 1967, en el que el 2-metil-1,4-naftohidroquinona-1-monoéster se condensa con fitol, isofitol o un derivado funcional de los mismos en presencia de un catalizador ácido.

El método, como ya se ha subrayado en el método (2) antes mencionado, tiene la desventaja de la complejidad de las etapas para la preparación del 2-metil-1,4-naftohidroquinona-1-monoéster utilizado como material de partida.

Además, el método presenta el inconveniente de la escasa eficacia de la reacción de hidrólisis del producto de condensación intermedio, lo que conduce a un escaso rendimiento global del producto final.

5 (4) Método descrito en la publicación de Patente Japonesa Núm. 28297 de 1969, en el que se condensa 2-metil-1,4-naftohidroquinona-mono- ó dipiranyl-éter con fitol, isofitol o un derivado funcional de los mismos en presencia de un catalizador ácido.

10 El método, al igual que los métodos conocidos anteriores (2) y (3), posee las desventajas de la dificultad en la realización de las etapas de preparación del material de partida; y por consiguiente da lugar a un escaso rendimiento global del producto final.

15 b) Comentarios acerca de algunos métodos conocidos para la producción de coenzimas Q

(1) Un método mencionado en las publicaciones de Patente Japonesa Núms. 17513 y 17514 de 1964, en el que se condensa 2,3-dimetoxi-5-metil-hidroquinona con iso-decaprenol para obtener la 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-hidroquinona intermedia, la cual se oxida luego a 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-benzoquinona.

20 El método, sin embargo, da lugar al producto de condensación deseado con un rendimiento considerablemente escaso, y por consiguiente no es recomendable para la pro-

25

ducción comercial.

(2) Un método mencionado en la publicación de Pa  
tente Japonesa Núm. 14220 de 1964 en el que se condensa  
iso-decaprenol con 2,3-dimetoxi-5-metil-hidroquinona ó con  
5 un derivado monoacilado en la posición 4 de la misma a una  
temperatura de 20°C a 80°C en ausencia de disolvente y en  
presencia de un agente de condensación ácido. El producto  
de condensación resultante, después de saponificación si se  
desea, se oxida al producto final propuesto.

10 Es inmediatamente perceptible que el método tie-  
ne por objeto un perfeccionamiento del método precedente  
(1).

Como se podrá advertir por las enseñanzas de la  
publicación de Patente Japonesa siguiente, Núm. 3967 de  
15 1971, el método, sin embargo, no puede considerarse satis-  
factorio para llevarlo a la práctica en una escala indus-  
trial, aun cuando podría conseguirse una cierta mejora con  
respecto al rendimiento global del producto final.

(3) Un método descrito en la publicación de Pa-  
tente Japonesa Núm. 3967 de 1971, en el que el iso-decapre-  
20 nol se condensa con un derivado de 2,3-dimetoxi-5-metil-  
-hidroquinona-4-monoacilo en un disolvente orgánico y en  
presencia de un catalizador ácido para obtener el derivado  
de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-hidroquinona-4-monoaci-  
25 lo, y el último se somete después a desacilación oxidante

simultánea en una única etapa haciéndolo reaccionar con una solución metanólica que contiene un hidróxido alcalino de un compuesto de tipo quinona aromática.

5 Se apreciará que el método tiene un mérito técnico en lo referente a la realización de las etapas requeridas de desacilación y oxidación del producto de condensación en una única etapa para formar inmediatamente el compuesto de tipo quinona buscado.

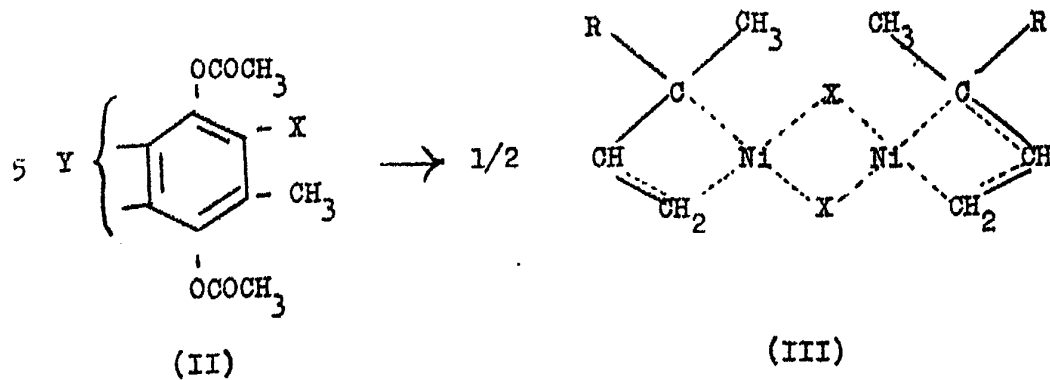
10 No obstante, debido al deficiente rendimiento del producto de condensación en la primera etapa del método, se obtiene un rendimiento total que asciende sólo al 20 ó 30% del producto final sobre la base del iso-decáprenol utilizado como material de partida. Por lo demás, se ha encontrado que el producto final resultante está altamente contaminado con el compuesto de tipo quinona que no ha reaccionado utilizado como agente oxidante, y que la purificación de dicho producto contaminado requiere engorrosas etapas, y es por tanto antieconómica.

15  
20 Como se deduce evidentemente de las consideraciones anteriores con respecto a los métodos conocidos hasta ahora para la preparación de vitaminas de la serie K y coenzimas Q, la deficiencia decisiva reside entre otras cosas en la dificultad de la realización eficiente de la reacción de condensación para la producción del sustituyente constituido por la cadena propirenoide unida a la posición 6 del

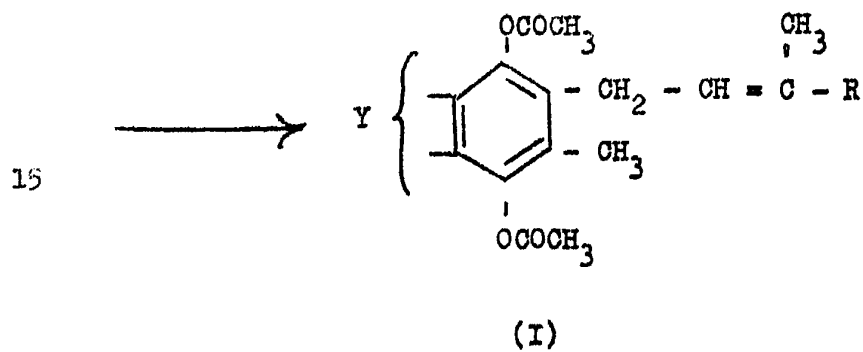
núcleo de hidroquinona, por una parte, y en una baja eficacia de conversión del producto de condensación resultante en el derivado de hidroquinona deseado, por la otra. Estas deficiencias, después de todo, dan lugar a una disminución de los rendimientos totales de vitaminas  $K_1$  y  $K_2$  y los coenzimas Q como productos finales buscados.

Un objeto de la presente invención, por tanto, es proporcionar una mejora en el método para la producción de vitaminas K y coenzimas Q con un rendimiento aumentado por eliminación de las deficiencias antes mencionadas inherentes a los métodos conocidos.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto que tiene la fórmula química (I) antes mencionada se obtiene ventajosamente por condensación del diacetato de un derivado de halo-3-metil-1,4-hidroquinona que tiene la fórmula (II) mencionada a continuación con un compuesto complejo de halógeno-níquel de tipo  $\pi$ -alilo representado por la fórmula (III) mencionada a continuación en calidad de donante del grupo isoprenoide, en un medio de reacción de acuerdo con el esquema de la ecuación química siguiente:



10



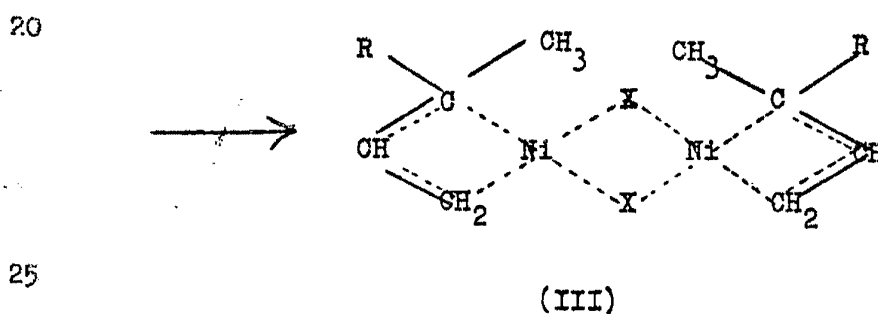
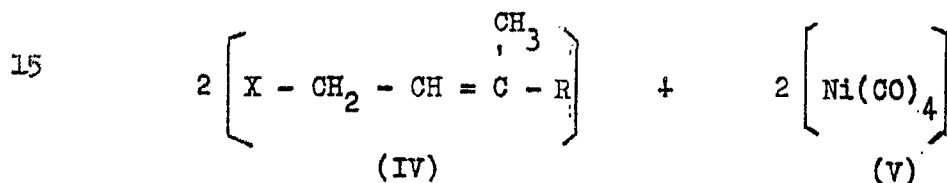
15

20 En las fórmulas anteriores, los símbolos X representan átomos de halógeno, teniendo Y y R los mismos significados que los que se han dado en relación con la fórmula (I) antes mencionada, y cada una de las líneas de puntos  
 25 únicas "... " denota un semienlace, representando cada uno de los enlaces que tienen combinadas la línea continua y la

línea de puntos "....." un enlace semidoble.

Como disolvente de reacción a emplear, se ha encontrado que son preferibles los compuestos de la serie de las amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametil-fosforamida, N-metil-pirrolidona y tetrametil-  
5 -urea. Se ha encontrado, adicionalmente, que es preferible que la temperatura de reacción se mantenga dentro del margen de 30 a 80°C, y en particular entre 50° y 70°C.

El compuesto complejo de halógeno-níquel de tipo  
10  $\pi$ -alilo de la fórmula (III) antes mencionada se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto halogenado (IV) de la serie del isopreno con níquel-tetracarbonilo en un disolvente inerte de acuerdo con la ecuación química siguiente:



El producto de reacción resultante recuperado por destilación del disolvente a una presión inferior reducida se puede utilizar inmediatamente sin purificación para llevar a cabo la reacción de condensación antes mencionada de acuerdo con la presente invención.

Como compuesto halogenado de la serie del isopreno de la fórmula (IV), se pueden mencionar en particular los compuestos bromados derivados de alcoholes poliprenílicos tales como prenol, isoprenol, geraniol, esto es, diprenol; linalol, esto es, iso-diprenol; farnesol, es decir, triprenol; nerolidol, es decir, iso-triprenol; geranil-geraniol, esto es, tetraprenol; fitol, es decir, hexahidro tetraprenol; isofitol, o sea, hexahidro-iso-tetraprenol; farnesil-geraniol, esto es, pentaprenol; solanecol, o sea, nonaprenol; decaprenol e iso-decaprenol.

Los Ejemplos que siguen servirán para ilustrar la invención, en la que los Ejemplos 1 a 4 se refieren a la síntesis de los compuestos relacionados con las vitaminas  $K_1$  y  $K_2$ , mientras que los Ejemplos 5 a 9 hacen referencia a la síntesis de la coenzima Qn.

Ejemplo 1

Diacetato de dihidrovitamina  $K_1$

a) Preparación del compuesto complejo de bromuro de fitilo-níquel

Una solución preparada disolviendo 7,6 g de bromu

ro de fitilo de pureza 90% en 50 ml de benceno en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota a una solución obtenida diluyendo 27 g de  $Ni(CO)_4$  en benceno (20% en peso) a  $53^{\circ}-54^{\circ}C$  durante 2 horas.

5                    Después de haberse completado la reacción manteniendo la mezcla de reacción resultante a dicha temperatura durante 2 horas más, se eliminó de la misma el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtuvo así el compuesto complejo de bromuro de fitilo-níquel buscado. Este último  
10                    era apropiado para su empleo en la reacción subsiguiente.

b) Síntesis de Diacetato de dihidrovitamina K<sub>1</sub>

Se mezclaron con el compuesto complejo de bromuro de fitilo-níquel obtenido en los párrafos anteriores 4,4 g de diacetato de 2-metil-3-bromo-1,4-nafto-hidroquinona que  
15                    tenía un punto de fusión de  $209^{\circ}C$ , habiéndose preparado este último diacetato por diacetilación reductora de 2-metil-3-bromo-1,4-naftoquinona con anhídrido acético en combinación con polvo de zinc.

La mezcla resultante se disolvió en 80 ml de hexa  
20                    metil fosforamida y el conjunto se mantuvo a  $50^{\circ}C$  durante 5 horas. Al final de este período, la mezcla de reacción se vertió sobre agua fría y se extrajo con un disolvente mixto constituido por benceno y hexano. El extracto se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se sometió a des  
25                    tilación para expulsar el disolvente. Se obtuvo un residuo

aceitoso amarillento, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice; y se obtuvieron 5,97 g del compuesto buscado en forma de una sustancia aceitosa de color amarillento pálido, equivalente a un 85,3% del rendimiento teórico. La identificación de la sustancia se efectuó por medio de los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN). El análisis elemental del producto, que se suponía era  $C_{35}H_{52}O_4$ , dió:

		<u>C</u>	<u>H</u>
10	Calculado (%):	78,31	9,77
	Encontrado (%):	78,36	9,96

El producto así obtenido, diacetato de dihidrovitamina  $K_1$ , se convirtió en vitamina  $K_1$  de acuerdo con un método convencional.

Ejemplo 2

Diacetato de dihidrovitamina  $K_2$  (20)

a) Preparación del compuesto complejo de bromuro de geranil-geranilo-níquel

Una solución preparada disolviendo 12 g de bromuro de geranil-geranilo en 70 ml de benceno se añadió gradualmente a una solución que se preparó diluyendo 47 g de  $Ni(CO)_4$  en benceno (20% en peso) con 20 ml de benceno a una temperatura de 50° a 53°C durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a dicha temperatura durante 2 ho



	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	79,20	8,74
Encontrado (%):	79,32	8,55

5

Ejemplo 3

Diacetato de dihidrovitamina K<sub>2</sub> (5)

a) Preparación del compuesto complejo de bromuro de prenilo-níquel

10 A una solución mantenida a 50° - 53°C, que se preparó por dilución de 68,1 g de Ni(CO)<sub>4</sub> en benceno (20% en peso) con 30 ml de benceno, se añadió durante 2 horas una solución que se preparó por disolución de 6,0 g de bromuro de prenilo en 35 ml de benceno. La mezcla de reacción se mantuvo todavía a dicha temperatura durante dos horas más con objeto de que se completase la reacción. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto complejo de bromuro de prenilo-níquel.

15

b) Preparación de Diacetato de dihidrovitamina

K<sub>2</sub> (5)

20 5,5 g de diacetato de 2-metil-3-bromo-1,4-nafto-hidroquinona y el compuesto complejo de bromuro de prenilo-níquel obtenido de acuerdo con los procedimientos que se acaban de mencionar en el párrafo anterior se disolvieron juntos en 100 ml de hexametil-fosforamida. La solución resultante se calentó a 50°C durante aproximadamente 4 horas.

25

Una vez que se hubo completado la reacción, se vertió la mezcla de reacción en agua fría, y se extrajo con un disolvente mixto constituido por benceno y hexano. El extracto se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se sometió a destilación. El residuo se recristalizó en etanol. El rendimiento ascendió a 4,96 g, lo cual era igual a un 93,10% de la cantidad teórica.

El producto se identificó por medio de los espectros de absorción en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear. El análisis elemental del producto, que se suponía era  $C_{20}H_{20}O_4$ , dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	73,60	6,79
Encontrado (%):	73,56	6,94

15

#### Ejemplo 4

##### Preparación de Diacetato de dihidrovitamina K<sub>1</sub>

El compuesto complejo de bromuro de fitilo-níquel, que se había preparado haciendo reaccionar 27 g de  $Ni(CO)_4$  en benceno (20% en peso) con 7,6 g de bromuro de fitilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el párrafo a) del Ejemplo 1, se hizo reaccionar con 4,4 g de diacetato de 2-metil-3-bromo-1,4-naftohidroquinona en 100 ml de dimetilformamida durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató posteriormente de acuerdo con el procedimiento del párrafo

25

b) del Ejemplo 1.

Se obtuvieron 5,79 g del producto buscado. El rendimiento fue 82,6% del teórico. Se confirmó que el producto era idéntico al del Ejemplo I por análisis elemental, y por los espectros de absorción en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 5

Diacetato de 2,3-Dimetoxi-5-metil-6-prenil-1,4-hidroquinona

10 a) Preparación del compuesto complejo de bromuro de prenilo-níquel

A una solución preparada por dilución de 50,0 g de  $Ni(CO)_4$  en benceno (30% en peso) con 30 ml de benceno, se añadió gota a gota, a una temperatura comprendida entre 15 50° y 53°C durante aproximadamente 2 horas, una solución obtenida por disolución de 6,0 g de bromuro de prenilo en 35 ml de benceno. La mezcla de reacción resultante se mantuvo en dichas condiciones durante 2 horas más, sometiéndolo se después a destilación a presión reducida. Se obtuvo el 20 compuesto complejo de bromuro de prenilo-níquel buscado.

b) Preparación de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-prenil-1,4-hidroquinona

5,3 g de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-bromo-1,4-hidroquinona que tenía un punto de fusión de 68° a 25 69°C, se mezclaron con el compuesto complejo de bromuro de

prenilo-niquel obtenido en el párrafo a) anterior, habiéndose preparado dicho diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6--prenil-1,4-hidroquinona por una acetilación reductora en una única etapa de 2,3-dimetil-5-metil-6-bromo-1,4-benzoqui  
5 nona con anhídrido acético junto con polvo de zinc.

La mezcla resultante se convirtió en una solución por adición a la misma de 80 ml de hexametil-fosforamida, y se mantuvo a 60°C durante aproximadamente 7 horas para efectuar la reacción. A partir de ese momento, la mezcla de  
10 reacción se vertió en agua de hielo y se extrajo con un di-  
solvente mixto constituido por benceno y hexano. El extrac-  
to se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se separó el disolvente por destilación. Se obtuvo una sustancia  
15 aceitosa como residuo, la cual se purificó por cromatogra-  
fia en columna de gel de sílice. Se obtuvieron 4,16 g del  
compuesto buscado en forma de una sustancia aceitosa de co-  
lor amarillo pálido. El rendimiento era igual al 81,1% del  
teórico.

El análisis elemental del producto, que se suponía era  $C_{18}H_{24}O_6$ , dió:  
20

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	64,27	7,19
Encontrado (%):	63,87	7,14

Ejemplo 6

Diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-geranil-1,4-  
-hidroquinona

a) Preparación del compuesto complejo de bromuro  
de geranilo-níquel

5 45,0 g de  $Ni(CO)_4$  en benceno (30% en peso) y 8,7 g de bromuro de geranilo se hicieron reaccionar juntos de acuerdo con el procedimiento dado en el párrafo a) del Ejemplo 1 para obtener el compuesto complejo de bromuro de geranilo-níquel.

b) Preparación de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-  
-metil-6-geranil-1,4-hidroquinona

10 5,3 g de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-bromo-1,4-hidroquinona se hicieron reaccionar, de acuerdo con la descripción del párrafo b) del Ejemplo 1, con el compuesto complejo de bromuro de geranilo-níquel obtenido por el procedimiento del párrafo a) anterior.

15 Se obtuvieron 5,42 g del compuesto buscado en forma de una sustancia aceitosa de color amarillento pálido.

20 El rendimiento fue igual al 87,8% del teórico.

El análisis elemental del producto, que se suponía era  $C_{23}H_{32}O_6$ , dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	68,33	7,91
25 Encontrado (%):	68,32	7,94

Ejemplo 7

Diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-nonaprenil-1,4-hidroquinona

a) Preparación del compuesto complejo de bromuro de nonaprenilo-níquel

5

Se trataron 25 g de  $Ni(CO)_4$  en benceno (30% en peso), de acuerdo con el procedimiento dado en el párrafo a) del Ejemplo 1, con 13,8 g de bromuro de nonaprenilo para obtener el compuesto complejo de bromuro de nonaprenilo-níquel.

10

b) Preparación de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-nonaprenil-1,4-hidroquinona

Se trataron 3,0 g de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-bromo-1,4-hidroquinona de acuerdo con el procedimiento dado en el párrafo b) del Ejemplo 1, con el compuesto complejo de bromuro de nonaprenilo-níquel, cuya obtención se acaba de mencionar en el párrafo precedente a) en dimetilformamida como medio de reacción.

15

Se obtuvieron 3,97 g del compuesto considerado.

20

El rendimiento fue igual al 52,1% del teórico.

El análisis elemental del producto, que se suponía era  $C_{58}H_{88}O_6$ , dió:

25

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	79,16	10,08
Encontrado (%):	79,20	10,19

Ejemplo 8

Diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-  
-1,4-hidroquinona

a) Preparación del compuesto complejo de bromuro  
de decaprenilo-níquel

5

Se hicieron reaccionar 30 g de  $Ni(CO)_4$  en bence-  
no (30% en peso) con 23 g de bromuro de decaprenilo de  
acuerdo con el procedimiento descrito en el párrafo a) del  
Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto complejo de bromuro de  
10 decaprenilo-níquel buscado.

b) Preparación de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-  
-metil-6-decaprenil-1,4-hidroquinona

5,3 g de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-bro-  
mo-1,4-hidroquinona se hicieron reaccionar con el compues-  
15 to complejo de bromuro de decaprenilo-níquel obtenido como  
se ha descrito en el párrafo a) inmediatamente anterior, de  
acuerdo con el procedimiento dado en el párrafo b) del Ejem-  
plo 1. La reacción se llevó a cabo utilizando hexametil-  
-fosforamida como medio de reacción, a 60°C como temperatu-  
20 ra de reacción y con un tiempo de reacción de 10 horas.

Se obtuvieron 8,57 g del compuesto buscado, lo  
que era igual al 60,3% del rendimiento teórico.

El análisis elemental del producto, que se supo-  
nía era  $C_{63}H_{96}O_6$ , dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	79,70	10,19
Encontrado (%):	79,54	10,50

Ejemplo 9

5

2,3-Dimetoxi-5-metil-6-fitil-1,4-hidroquinona

a) Preparación del compuesto complejo de bromuro de fitilo-níquel

10 Se hicieron reaccionar 45,0 g de  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  en benceno (30% en peso) con 14,4 g de bromuro de fitilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el párrafo a) del Ejemplo 1 para obtener el compuesto complejo de bromuro de fitilo-níquel.

b) Preparación de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-fitil-1,4-hidroquinona

15

Se hicieron reaccionar 5,3 g de diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-bromo-1,4-hidroquinona con el compuesto complejo de bromuro de fitilo-níquel, cuya obtención se acaba de mencionar en el párrafo a) precedente, de acuerdo con el procedimiento del párrafo b) del Ejemplo 1. Se obtuvieron 6,30 g del compuesto buscado, igual a un rendimiento del 75,5% del teórico.

20

El análisis elemental del producto, que se suponía era  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_6$ , dió:

Calculado (%):	$\frac{C}{75,67}$	$\frac{H}{10,34}$
Encontrado (%):	75,58	9,97

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 16 de Febrero de 1.972, bajo el N<sup>o</sup> 15.583/72 y el 18 de Febrero de 1.972, bajo el n<sup>o</sup> 16449/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

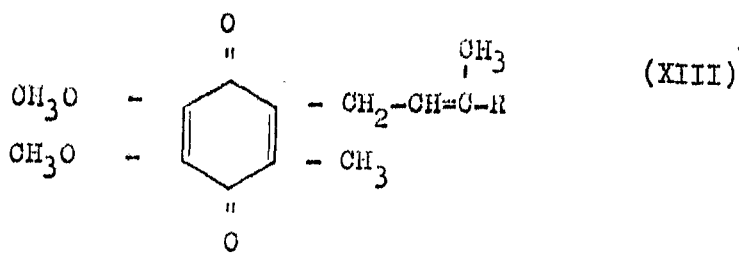
10

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

14.- Un método para preparar un compuesto de benzoquinona representado por la fórmula

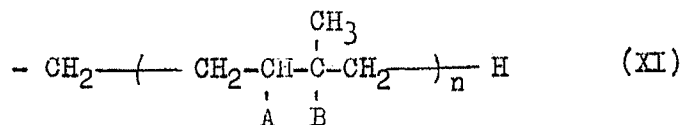
20



25

28-5-75

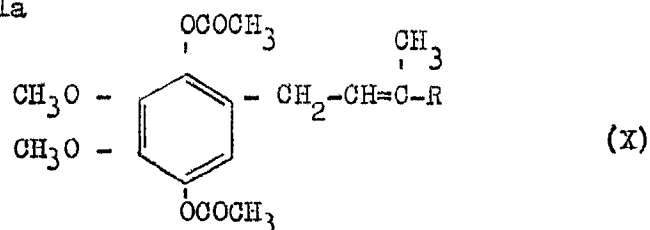
en la que R es un resto de la cadena prenoide representa da por la fórmula:



5

en la que n es 0 (cero) o un número entero de 1 a 9 inclusive y A y B son átomos de hidrógeno o pueden formar opcionalmente un enlace directo entre ellos, que comprende preparar un compuesto de diacetato de 1,4-hidroquinona de la fórmula

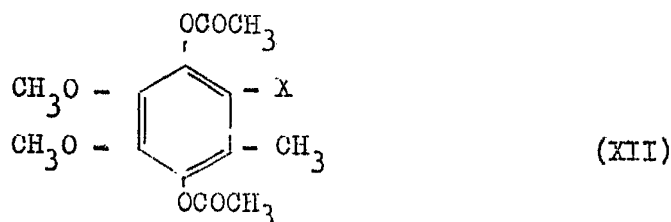
10



15

en la que R tiene el significado anteriormente definido, por condensación del diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-halo-1,4-hidroquinona representado por la fórmula:

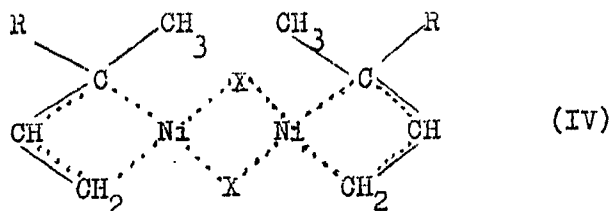
20



25

en la que X es un átomo de halógeno, con un compuesto com

plejo de halógeno-níquel de tipo  $\eta$ -alilo que tiene la fórmula:



10 en la que los símbolos X y R tienen los mismo significados que se han mencionado anteriormente, y cada uno de los enlaces con una línea única de puntos (.....) representa un semienlace, mientras que cada uno de los enlaces que tienen, combinadas, la línea continua y una línea de puntos (.....) representa un enlace semidoble, y someter dicho diacetato de 1,4-hidroquinona a una desacetilación oxidante para proporcionar el compuesto de benzoquinona considerado.

15 2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona que tiene la misma fórmula que la de (XIII) en la reivindicación 1ª, con la condición de que el resto de la cadena prenoide en la posición 6 de la fórmula sea decaprenilo, se produce preparando en primer lugar el diacetato de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-hidroquinona de acuerdo con el método de la reivindicación 1ª, y so

20

25

metiendo el compuesto de diacetato de hidroquinona resul-  
tante a una desacetilación oxidante para producir el com-  
puesto de benzoquinona considerado.

5

3<sup>a</sup>.- Un método para preparar un compuesto de ben-  
zoquinona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 30 MAYO 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

15

28-5-75  
jui