

REF: Spa-62.

Int. Cl.: C07c/A61K

Nº 442.888

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: EISAI CO., LTD.

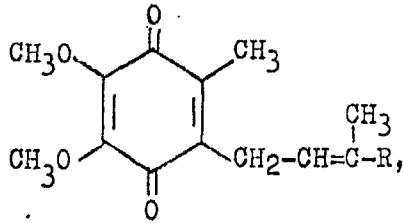
RESIDENCIA: 6-10, 4-chome, Koishikawa. Bunkyo-ku,
TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE
2,3-DIMETOXI-5-METIL-1,4-BENZOQUINONAS
6-SUSTITUIDAS".

Prioridad: Patente japonesa n.º 133573/74 del 22-11-74

RESUMEN DE LA INVENCION

Se preparan 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinonas 6-sustituídas de fórmula:



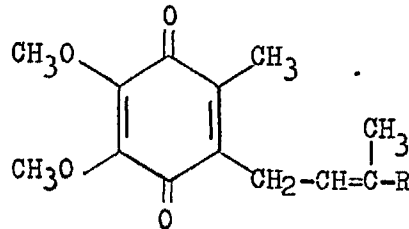
donde R es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\underset{\text{A}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\underset{\text{B}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2)_s-\text{H}$, donde s es un número ente

ro de 0 a 11 y A y B son hidrógeno o pueden formar un enlace directo, por reacción de un éster de ácido bórico de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona con un prenol o isoprenol que contenga el grupo R anterior y posteriormente reacción del borato resultante con un oxidante suave. El compuesto es útil como coenzima Q y ejerce diversos efectos clínicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

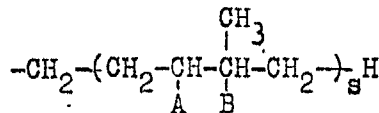
Campo de la invención

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinonas 6-sustituídas representadas por la siguiente fórmula química (I):



(I)

donde R es un grupo de fórmula



1 donde s es un número entero de 0 a 11 y A y B es un átomo de hidrógeno o A-B pueden formar un enlace directo.

5 Los compuestos de fórmula (I) son conocidos como coenzimas Q y, especialmente, un compuesto de fórmula (I) donde A-B forma un enlace directo y s es 9, es decir, la 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona [2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-decametil-tetracontadecaen-2,6,-10,14,18,22,26,30,34,38-il)-1,4-benzoquinona], es denominado coenzima Q₁₀ y se espera que ejerza diversos efectos clínicos desde los puntos de vista medicinal y farmacológico porque participa en el sistema de transporte electrónico en los cuerpos vivos y desempeña un importante papel en la producción de energías.

10 Descripción de la técnica anterior

15 Como procedimiento para la síntesis de una serie de compuestos quinónicos representados por este coenzima Q₁₀, se conoce un proceso que consiste en hacer reaccionar 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona o su 1-monoacilato con (iso)decaprenol o su derivado reactivo, en presencia de un catalizador de condensación ácido tal como un ácido protónico, v.g. ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido p-toluensulfónico, un ácido de Lewis, v.g. cloruro de cinc, cloruro de aluminio o un complejo de éter-trifluoruro de boro o una mezcla de ellos y, si es necesario, hidrolizar el producto de condensación y oxidarle para formar el compuesto deseado (véanse las patentes japonesas publicadas 17.513/64, 17.514/64 y 3967/71).

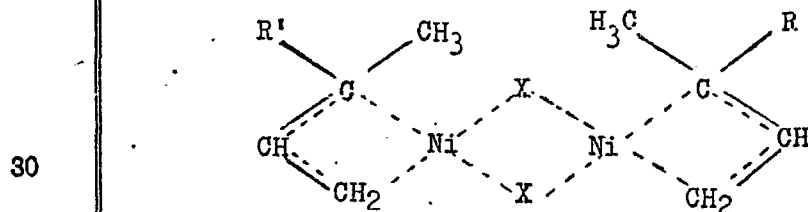
25 Sin embargo, en este procedimiento conocido como el rendimiento de la etapa de condensación no es alto, el rendimiento de compuesto quinónico deseado es del 30 % como máximo in-

30

1 cluso cuando se calcula como producto crudo. Además, los catalizadores ácidos utilizados presentan una intensa propiedad corrosiva y ejercen efectos perjudiciales sobre los equipos y los metales disueltos de los catalizadores contaminan a
5 los productos. Por consiguiente, este procedimiento no es ventajoso desde el punto de vista industrial.

Además, como debe utilizarse un catalizador ácido en el procedimiento conocido descrito, se requieren operaciones como neutralización y extracción para separar el compuesto deseado de la mezcla de reacción. Asimismo, debe utilizarse naturalmente una gran cantidad del catalizador en comparación con la cantidad de sustancias reaccionantes de partida y este catalizador debe ser eliminado una vez completada la reacción. Por lo tanto, este procedimiento conocido no es ventajoso a
10 causa del aumento del coste de manufactura y de que el catalizador desechado produce contaminación ambiental. Como se deduce de lo que antecede, este procedimiento conocido presenta varias dificultades e inconvenientes industriales.

15 Antes de ahora se han realizado diversos intentos para aumentar el rendimiento en la etapa de condensación y se ha puesto a punto un procedimiento en el que los éteres 1,4-dimetoxi-metílicos de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinonas 6-halogenadas o los 1,4-diacetatos de las mismas se combinan con complejos de níquel del tipo π -alílico representados por
20 la siguiente fórmula química:

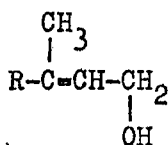


1 donde X es un átomo de halógeno, R es el definido anteriormen-
te, ----- representa un semi-enlace y ===== representa un do-
ble enlace, y las benzohidroquinonas correspondientes se ob-
5 tienen con altos rendimientos (véanse las memorias de solici-
tudes de patentes japonesas publicadas 25.137/72 y 85.546/73).
En este procedimiento, puede ser aumentado considerablemente
el rendimiento en la etapa de condensación pero como el Ni(CO)₄
utilizado para la preparación de los complejos de níquel de
10 tipo π-alílico tiene actividad tóxica para los órganos respi-
ratorios y es una sustancia gaseosa y su manipulación es muy
molesta, es muy difícil industrializar este procedimiento.

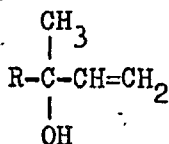
COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

15 Con objeto de poner a punto un procedimiento capaz de
proporcionar compuestos de quinona con gran eficiencia, los
inventores han realizado un trabajo de investigación para me-
jorar la etapa de condensación con objeto de obtener industrial
y eficazmente compuestos de hidroquinona que sean precursores
de los compuestos de quinona buscados. Como resultado de ello
20 ahora los inventores han puesto a punto el procedimiento de
esta invención.

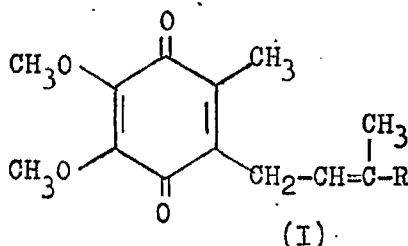
Más específicamente, el procedimiento de síntesis de
esta invención consiste en: (a) hacer reaccionar un éster de
ácido bórico de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona
25 (II) con un prenol representado por la siguiente fórmula ge-
neral:



30 donde R es el definido anteriormente, o con un isoprenol re-
presentado por la siguiente fórmula general:



1
5
10
donde R es el definido anteriormente, o su derivado reactivo (III) para formar así el éster de ácido bórico de una 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona 6-sustituída (IV) y (b) hacer reaccionar el borato así formado con un oxidante suave para formar un compuesto de quinona representado por la siguiente fórmula general (I), es decir, 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona 6-sustituída de fórmula:



15
donde R es el definido anteriormente.

20
En la etapa (a), la reacción (a) se lleva a cabo en ausencia de disolvente o en presencia de por lo menos un disolvente orgánico inerte como benceno, tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, éter etílico y tetrahidrofurano. El uso de un disolvente es generalmente ventajoso porque la reacción puede transcurrir suavemente y pueden facilitarse los tratamientos posteriores.

25
30
Al poner en práctica la etapa (a), se utiliza un disolvente orgánico como se ha dicho antes en función de disolvente de adsorción, uno de los compuestos (II) y (III) es adsorbido en un adsorbente habitualmente utilizado en operaciones químicas como ácido silícico, gel de sílice, arcilla ácida, caolín, silicato magnésico (Florisil), carbón activo, permutita, zeolita natural o sintética, alúmina, sílice-alúmina y

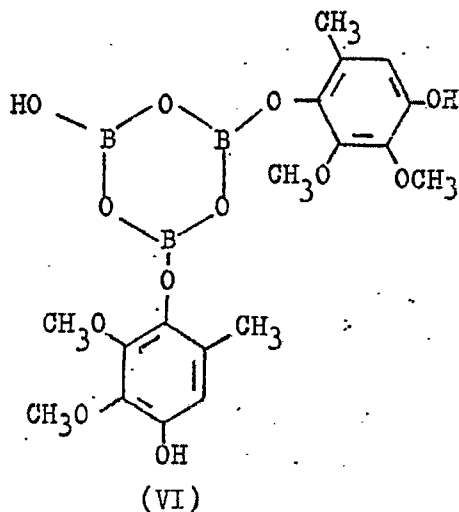
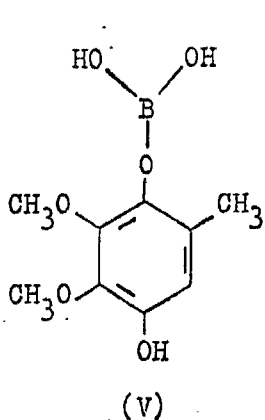
1 sílice-magnesia y la otra sustancia reaccionante, si se desea
disuelta en el disolvente orgánico anterior, se adsorbe y se
pone en contacto de acuerdo con un procedimiento habitual dis-
continuo o un procedimiento en columna con lo que puede tener
5 lugar la reacción entre ambas sustancias reaccionantes. El
producto de reacción (IV) se extrae y desorbe del adsorbente
empleando por lo menos un disolvente orgánico seleccionado,
por ejemplo, entre los disolventes del tipo éter como éter
10 etílico y éter isopropílico, disolventes hidrocarbonados aro-
máticos como benceno, tolueno y xileno y disolventes hidro-
carbonados halogenados alifáticos como cloroformo y tricloro-
etano.

15 El compuesto (II) utilizado como material de partida
se prepara haciendo reaccionar 2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-ben-
zohidroquinona con ácido bórico por el método descrito en
J. Am. Chem. Soc., 75, 213 (1953) y la formación del compuesto
(II) es confirmada por el estiramiento en la adsorción en
la porción B-O a 1385 cm^{-1} en el espectro de absorción infra-
20 rojo. Como el compuesto (II) es muy inestable frente al
agua y similares, es conveniente sintetizar el compuesto (II)
cada vez que tenga que ser utilizado y el compuesto (II) tal
como resulta en la preparación puede ser directamente sometido
a condensación con el compuesto (III) sin aislarlo. Como
25 prenol o isoprenol y sus derivados reactivos que pueden ser
utilizados en esta invención podemos mencionar, por ejemplo,
3-metilbuten-2-ol-1, 3-metilbuten-1-ol-3, geraniol, linalol,
nerol, nerolidol, fitol, isofitol, geranilgeraniol, geranil-
linalol, geranilfarnesol, geranilnerolidol, geranilgeranil-
30 farnesol, solanesol, decaprenol, isodecaprenol, undecaprenol,
dodecaprenol y éter alquílicos inferiores, ésteres y haluros

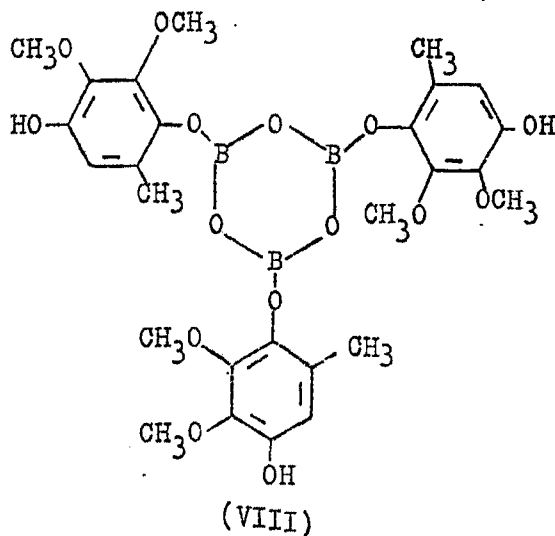
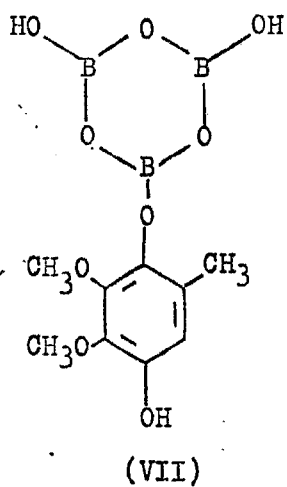
1 de los alcoholes anteriores.

De acuerdo con esta invención, el ácido bórico puede ser utilizado en cualquier forma posible, tal como ácido ortobórico (H_3BO_3), óxido bórico (B_2O_3), ácido metabórico (HBO_2),
5 bórax, etc. Entre éstos, el más preferido actualmente es el ácido ortobórico. Cuando se utilizan estos ácidos bóricos en la reacción de esta invención, se obtienen boratos (II) de 2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzohidroquinona cuyas posibles fórmulas estructurales son las siguientes:

10

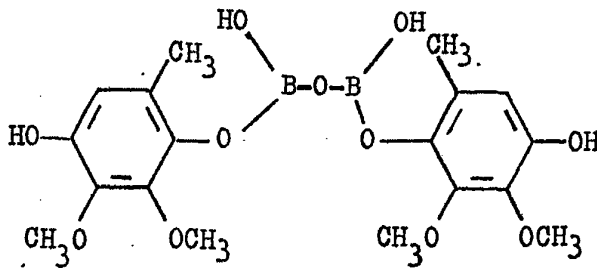


20



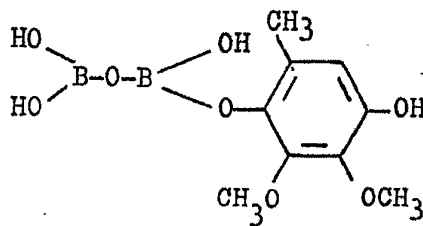
1

5



(IX)

10



(X)

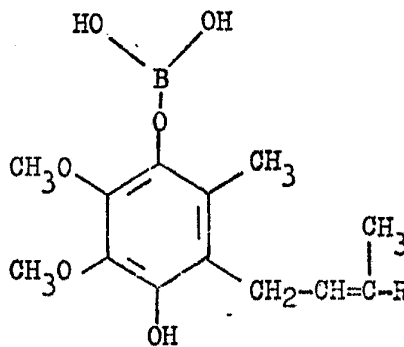
15

El compuesto (II) antes mencionado se somete primero a la etapa de reacción (a) para obtener el borato (IV). El compuesto resultante (IV) es directamente transferido a la etapa siguiente (b) sin aislar ni purificar.

20

Las posibles fórmulas estructurales típicas del compuesto (IV) son las siguientes:

25



(XI)

30

1

5

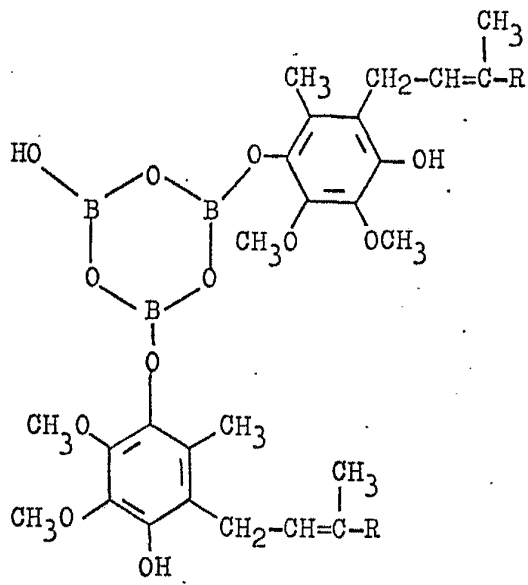
10

15

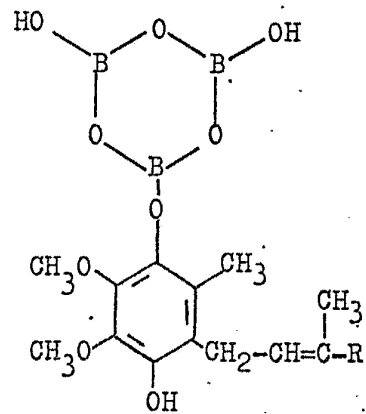
20

25

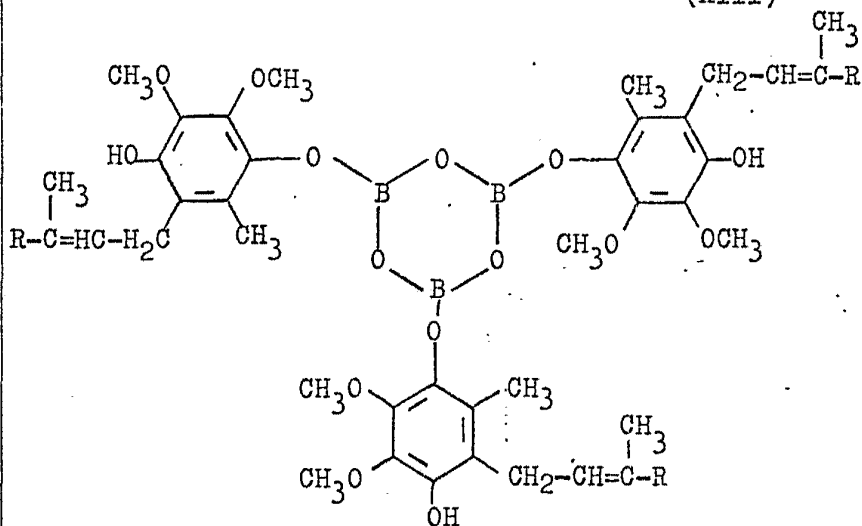
30



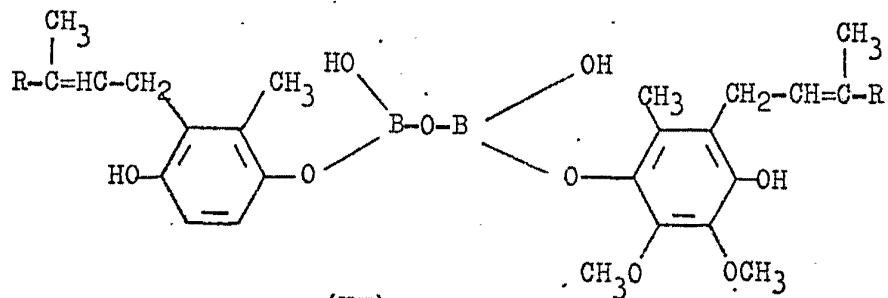
(XII)



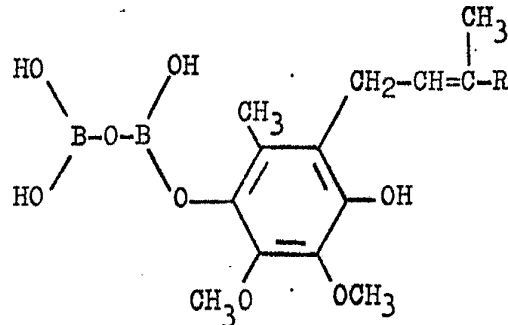
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI)

Como oxidante suave a utilizar en la segunda etapa (b) podemos mencionar, por ejemplo, el óxido de plata, el óxido de plomo y el cloruro férrico descritos en la patente japonesa publicada 17.514/64 y similares. El procedimiento de esta invención introduce las siguientes mejoras sobre los procedimientos conocidos antes mencionados:

(1) Aumento del rendimiento:

En el procedimiento de esta invención, como el rendimiento en la etapa de condensación (a) es alto, el producto final deseado (I) puede ser obtenido con un gran rendimiento. Por ejemplo, se ha encontrado que el coenzima Q₁₀ se prepara con un rendimiento del 22 % o más cuando no se utiliza adsorbente o con un rendimiento del 45 % o más cuando se emplea un adsorbente.

(2) Reducción del número de etapas:

El compuesto (IV) puede ser convertido en el compuesto (I) directamente sin saponificación. Por consiguiente, puede omitirse la etapa de saponificación.

(3) Otros efectos:

Puede evitarse la corrosión del equipo de fabricación y similares y evitarse la contaminación ambiental. En el procedimiento convencional, se utiliza un reactivo ácido como cloruro de cinc, un complejo de éter y trifluoruro de boro o

1 similar como catalizador de la condensación en la etapa de
condensación de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona o
sus derivados reactivos con un (iso)prenol o sus derivados
reactivos. Como este reactivo ácido tiene una gran actividad
5 corrosiva frente a la vasija de reacción y otras piezas del
equipo, debe utilizarse un material anticorrosivo para la va-
sija de reacción y similares. Así, cuando se utiliza un halu-
ro metálico como catalizador, los iones metálicos disueltos
del catalizador producen contaminación ambiental. En esta in-
10 vención, como no se utiliza ninguno de estos catalizadores
ácidos de condensación, no se producen en absoluto estos in-
convenientes.

Como resulta evidente, el procedimiento de esta inven-
ción es un procedimiento muy mejorado sobre los convenciona-
15 les y es excelente desde el punto de vista industrial.

Esta invención será ilustrada ahora con detalle refi-
riéndonos a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Procedimiento de síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decapre-
20 nil-benzoquinona-1,4

Se calienta una mezcla de 11 g de 2,3-dimetoxi-5-metil-
benzohidroquinona-1,4 y 3,6 g de ácido bórico en 50 ml de ben-
ceno. La mezcla azeotrópica formada se separa y el benceno se
destila. Al residuo se añaden 10 ml de tolueno, se calienta
25 la mezcla a 50-55°C y se añaden a la misma, con agitación,
14 g de indecaprenol (con una pureza del 90 %). Se continúa
agitando durante 5 horas a la misma temperatura. Una vez com-
pletada la reacción, la mezcla se extrae con 200 ml de éter
30 etílico y el extracto etéreo se lava con agua y con una solu-
ción acuosa alcalina y se seca con sal de Glauber. Después

1 se agregan 6 g de óxido de plata al extracto etéreo así tra-
tado y la mezcla se deja durante la noche a la temperatura
ambiente, con agitación. Se filtra la mezcla de reacción y
el disolvente se separa del filtrado por destilación para ob-
5 tener 15,9 g de un residuo oleoso. El producto se purifica
por cromatografía en gel de sílice empleando n-hexano que
contiene 5 % de éter etílico como disolvente eluyente. Se se-
para el disolvente del eluato por destilación para obtener
10 5,4 g de una sustancia oleosa amarillo anaranjada. Por crista-
lización en acetona se obtienen 3,9 g (rendimiento: 22,6 %)
de un sólido naranja que funde a 49°C.

El producto se identifica como la sustancia deseada me-
diante los resultados del espectro de absorción ultravioleta,
espectro de absorción infrarrojo, espectro de resonancia mag-
15 nética nuclear y espectro de masas.

EJEMPLO 2

Procedimiento de síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decapre- nil-benzoquinona-1,4

20 Se calientan a reflujo 11 g de 2,3-dimetoxi-5-metil-ben-
zohidroquinona-1,4 y 3,6 g de ácido bórico en tolueno y, des-
pués de separar la mezcla azeotrópica formada, se destila el
tolueno. Al residuo se añaden 20 ml de benceno, 30 ml de he-
xano y 17 g de sílice-alúmina (N-663H fabricado por Nikki Ka-
25 gaku) y se añade gota a gota, durante un periodo de 30 minu-
tos, una solución de 14 g de decaprenol (con una pureza del
94 %) en 10 ml de n-hexano a la mezcla a 30°C, con agita-
ción. Se continúa agitando a la misma temperatura durante
40 minutos. Una vez completada la reacción, el adsorbente se
30 separa por filtración, se concentra el filtrado resultante y
el concentrado se extrae con 300 ml de éter etílico. El ex-

1 tracto etéreo se lava con agua y con una solución acuosa alcalina, se seca con sal de Glauber y se añaden 6 g de óxido de plata al extracto etéreo así tratado. La mezcla se deja durante la noche a la temperatura ambiente con agitación. Se
5 filtra la mezcla de reacción y el disolvente se separa del filtrado por destilación para obtener 16,3 g de un residuo oleoso. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando n-hexano que contiene 5 % de éter etílico como disolvente eluyente. Se separa el disolvente del eluato por destilación para dar 10,7 g de una sustancia oleosa amarillo-anaranjado. Esta sustancia da una sola mancha en cromatografía en capa fina o en cromatografía en capa invertida.

15 La sustancia oleosa así obtenida se cristaliza en acetona para dar cristales de color amarillo anaranjado que funden a 49°C. La cantidad de producto obtenida es 8,5 g (rendimiento: 49,2 %).

Como resultado de las mismas medidas mencionadas en el Ejemplo 1, el producto se identifica con la sustancia deseada.

EJEMPLO 3

20 Procedimiento de síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-benzoquinona-1,4

25 En la forma descrita en el Ejemplo 2, se hacen reaccionar y se tratan 11 g de 2,3-dimetoxi-5-metil-benzohidroquinona-1,4, 3,6 g de ácido bórico y 14 g de decaprenol (con una pureza del 94 %), a excepción de que se utilizan 20g de Waco-Gel C-200 (manufacturado por Waco Junyaku) como adsorbente y la temperatura de condensación es de 70°C.

30 Se obtienen 7,7 g (rendimiento: 44,6 %) de cristales de color amarillo anaranjado que funden a 49°C.

1 Como resultado de las medidas descritas en el Ejemplo 1, el producto se identifica con la sustancia deseada.

EJEMPLO 4

5 Procedimiento de síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-nonaprenil-benzoquinona-1,4

En la forma descrita en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar y se tratan 11 g de 2,3-dimetoxi-5-metil-benzohidroquinona-1,4, 3,6 g de bórax y 12,6 g de solanesol.

10 Se obtienen unos cristales de color naranja que funden a 45°C. La cantidad de producto obtenida es 4,1 g (rendimiento: 25,8 %).

Cómo resultado de las mismas medidas descritas en el Ejemplo 1, el producto se identifica con la sustancia deseada.

15 EJEMPLO 5

Procedimiento de síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-fetilbenzoquinona-1,4

20 En la forma descrita en el Ejemplo 2, se hacen reaccionar y se tratan 18 g de 2,3-dimetoxi-5-metil-benzohidroquinona, 5,9 g de ácido bórico y 11 g de isofitol (con una pureza del 90 %).

Se obtienen 13,3 g (rendimiento: 84,6 %) del producto deseado en forma de sustancia oleosa roja.

25 Como resultado de las medidas descritas en el Ejemplo 1, el producto se identifica con la sustancia deseada.

EJEMPLO 6

Procedimiento de síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-prenilbenzoquinona-1,4

30 En la forma descrita en el Ejemplo 2, se hacen reaccionar y se tratan 18 g de 2,3-dimetoxi-5-metil-benzohidroqui

1 nona-1,4, 5,6 g de ácido bórico y 6 g de 3-metilbuten-1-ol-3 para obtener 12 g (rendimiento: 58,0 %) del producto deseado en forma de sustancia oleosa de intenso color rojo.

5 Como resultado de las medidas descritas en el Ejemplo 1, el producto se identifica con la sustancia deseada.

EJEMPLO 7

Procedimiento de síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-benzoquinona-1,4

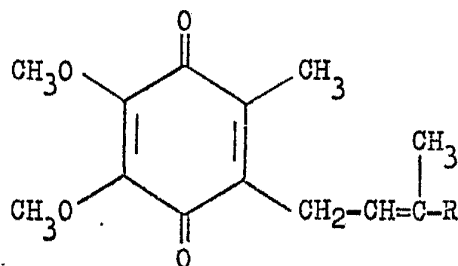
10 Se someten 11 g de 2,3-dimetoxi-5-metil-benzohidroquinona-1,4, 2,1 g de óxido bórico y 14 g de isodecaprenol con una pureza del 90 % a una reacción igual a la del Ejemplo 1 para obtener cristales de color naranja con un punto de fusión de 49°C. El rendimiento es de 21,4 % (3,7 g).

15 El producto se identifica como la sustancia deseada por los resultados del espectro de absorción ultravioleta, espectro de absorción infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear y espectro de masas.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

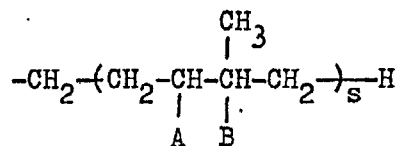
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinonas 6-sustituídas representadas por la siguiente fórmula general:



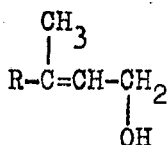
30

1 donde R es un grupo de fórmula:



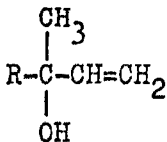
5 donde s es un número entero de 0 a 11 y A y B representan un átomo de hidrógeno o bien. A-B pueden formar un enlace directo; cuyo procedimiento consiste en (a) hacer reaccionar un éster de ácido bórico de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona con un prenol representado por la siguiente fórmula general:

10



15

donde R es el definido anteriormente, un isoprenol representado por la siguiente fórmula general:



20

donde R es el definido anteriormente o un derivado reactivo de los mismos, para formar un éster de ácido bórico de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona 6-sustituída y (b) hacer reaccionar el borato así formado con un oxidante suave.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde dicho éster de ácido bórico es el éster de ácido ortobórico de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde dicho éster de ácido bórico es el éster de óxido bórico de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona.

30

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde dicho éster de ácido bórico es el éster de ácido metabórico

1 de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde dicho derivado reactivo de prenol o de isoprenol está seleccionado entre el grupo formado por 3-metilbuten-2-ol-1, 3-metilbuten-1-ol-3, geraniol, linalol, nerol, nerolidol, fitol, isofitol, geranilgeraniol, geranil-linalol, geranilfarnesol, geranilnerolidol, geranilgeranilfarnesol, solanesol, decaprenol, isodecaprenol, undecaprenol, dodecaprenol y éteres alquílicos inferiores, ésteres y haluros de los 10 alcoholes citados.

15 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde dicho oxidante suave es uno o más compuestos seleccionados entre el grupo formado por óxido de plata, óxido de plomo y cloruro férrico.

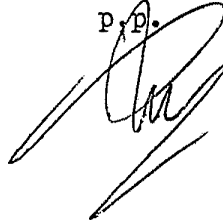
7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 2,3-DIMETOXI-5-METIL-1,4-BENZOQUINONAS 6-SUSTITUIDAS.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas mecanografiadas.

Madrid 21 noviembre 1975

BERNARDO UNGRIA

P. P.



25

30