



ESPAÑA.

PATENTE DE INVENCION

17 JULI 1977
SOLICITADA

11 NUMERO	451.930
22 FECHA DE PRESENTACION	28.9.76

10 A1

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
116399/75	29.9.75	japonesa

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C; A61K	

24 TITULO DE LA INVENCION

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

71 SOLICITANTE (ES)

EISAI CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

4-6-10, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, Japon.

72 INVENTOR (ES)

Shizumasa Kijima; Isao Yamatsu; Norio Minami y Yuichi Inai.
Todos ellos japoneses.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

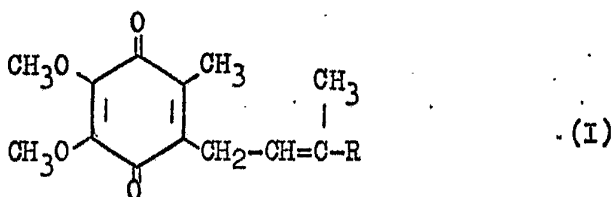
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 donde R es el definido anteriormente, con un oxidante.

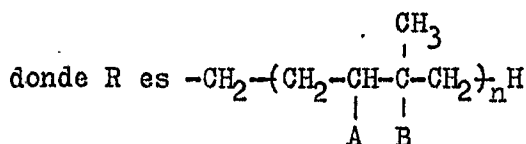
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

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



10



15

donde n es un número entero de 0 a 9 y A y B son hidrógenos o A-B unidos forman un enlace de valencia directo entre los dos átomos de carbono a los que están enlazados.

20

Los compuestos de fórmula (I) son conocidos como coenzimas Q y especialmente la 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona {2,3-dimetoxi-5-metil-6-(3,7,11,15,19,23,27,31,34,39-decametiltetracontadecaen-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-il)-1,4-benzoquinona} donde A-B es un enlace de valencia directo y n es nuevo, que es denominada "coenzima Q₁₀", participa en el sistema de transporte electrónico de los organismos vivos y desempeña un importante papel para la producción de energía. Este compuesto ejerce efectos de mejora del estado del miocardio en los pacientes que sufren de isquemia, aumentando el número reducido de latidos cardiacos y compitiendo con la acción de almacenamiento de Na de la aldosterona y es eficaz para el tratamiento y la prevención

25

30

1 del fallo cardiaco congestivo, congestión pulmonar, inflamación del hígado y angina de pecho.

Descripción de la técnica anterior

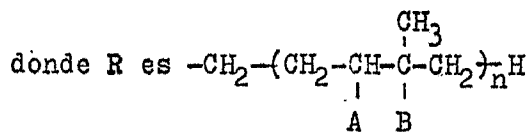
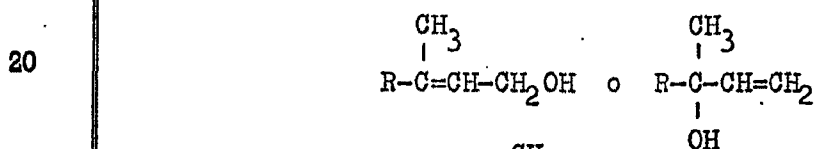
5 Como procedimientos conocidos para la síntesis de compuestos de fórmula (I), podemos mencionar un método que consiste en hacer reaccionar 2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzohidroquinona o un derivado 1-monoacilado de la misma, con un n-prenol o un isoprenol o un derivado reactivo de los mismos, en presencia de un catalizador ácido tal como un ácido protónico, v.g. ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico o similares, un ácido de Lewis, v.g. cloruro de cinc, un complejo de trifluoruro de boro-éter o similares o una mezcla de estos ácidos protónicos o de Lewis, para obtener la correspondiente hidroquinona (véase las patentes japonesas publicadas 10 núms. 17513/64 y 3967/71) y hacer reaccionar la hidroquinona con un agente oxidante para convertirla en la correspondiente benzoquinona (véase la patente japonesa publicada número 17514/64). Sin embargo, en este método conocido, debido a 20 que el rendimiento en la etapa de condensación es bajo, el rendimiento del compuesto de quinona deseado es muy bajo e incluso el rendimiento del producto crudo es alrededor del 30 % como máximo. Además, todos los catalizadores ácidos utilizados en la etapa de condensación son muy corrosivos y 25 ejercen un efecto perjudicial sobre el equipo y se disuelve metal del catalizador ácido que contamina al producto. Por consiguiente, la utilización industrial de este método conocido implica varios inconvenientes.

30 Además, como se emplea un catalizador ácido como el mencionado anteriormente, deben realizarse operaciones de

1 neutralización, extracción u otros tratamientos posteriores
 para separar el producto deseado de la mezcla de reacción y
 como la cantidad de catalizador utilizada para la reacción
 es relativamente grande y el catalizador empleado con fre-
 5 cuencia debe ser tirado una vez completada la reacción, el
 costo de manufactura aumenta y fácilmente se contamina el am-
 biente. Por lo tanto, este método conocido implica varias di-
 ficultades industriales.

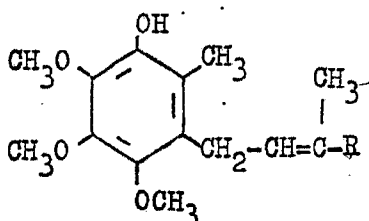
COMPENDIO DE LA INVENCION

10 De acuerdo con esta invención, se proporciona un proce-
 dimiento para la síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzo-
 quinonas 6-sustituídas que responden a la fórmula (I), cuyo
 procedimiento consiste en hacer reaccionar 2-metil-4,5,6-
 trimetoxifenol con ácido bórico, o con un derivado reactivo
 15 del mismo, para obtener un éster 2-metil-4,5,6-trimetoxife-
 nólico de ácido bórico (etapa 1); hacer reaccionar el éster
 de ácido bórico resultante con un n-prenol o con un isopren-
 ol de fórmula:



25 donde n es un número entero de 0 a 9 y A y B son hidrógeno
 o bien A-B forma un enlace de valencia directo entre los áto-
 mos de carbono a los que están unidos, o con un derivado
 reactivo de los mismos, en presencia de un compuesto de sí-
 lico-alúmina, para obtener un éster de 2-metil-4,5,6-trime-
 30 toxifenol 3-sustituído de ácido bórico (etapa 2), e hidrolí-

1 zar el éster de ácido bórico así obtenido a un 2-metil-4,5,6-trimetoxifenol 3-sustituído de fórmula (II):



10 donde R es el definido anteriormente y tratar el compuesto así obtenido con un agente oxidante para obtener una 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona 6-sustituída que responde a la fórmula anterior (I) (etapa 3).

15 La producción de borato de 2-metil-4,5,6-trimetoxifenilo en la etapa 1 puede realizarse por los métodos acostumbrados para la producción de ésteres de ácido bórico, por ejemplo el método descrito en J. Am. Chem.Soc., 75, 213 (1953).

20 Como derivado reactivo del ácido bórico, podemos mencionar, por ejemplo, el bórax, el anhídrido bórico, el ácido ortobórico y el ácido metabórico.

25 La estabilidad del éster de ácido bórico obtenido en la etapa 1 frente al agua es muy pequeña. Por consiguiente, se prefiere que el éster, nada más preparado, sea inmediatamente transferido a la siguiente etapa sin aislarlo.

30 Como el n-prenol o el isoprenol o sus derivados reactivos que han de ser utilizados en la etapa 2 podemos mencionar, por ejemplo, 3-metilbuten-2-ol-1, 3-metilbuten-1-ol-3-, geraniol, linalool, nerol, nerolidol, fitol, isofitol, geranilgeraniol, geranil-linalool, geranilfarnesol, geranilnerolidol, farnesilfarnesol, farnesilmerolidol, geranilgeranil-

1 farnesol, solanesol, decaprenol, isodecaprenol y haluros derivados de estos alcoholes.

5 Como compuesto de sílice-alúmina presente en la mezcla de reacción, podemos mencionar, por ejemplo, arcilla, arcilla activa, caolín, zeolitas naturales y sintéticas, sílice-alúmina, sílice-alúmina-bórax y sílice-alúmina-magnesia. La cantidad de compuesto de sílice-alúmina es de 0,25 a dos veces el peso de 2-metil-4,5,6-trimetoxifenol a utilizar como reactivo.

10 En la puesta en práctica de esta reacción en el procedimiento de la invención, se prefiere utilizar un disolvente apropiadamente seleccionado entre el grupo formado por hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno, disolventes de tipo etéreo como éter dietílico, éter diisopropílico y tetrahidrofurano, hidrocarburos alifáticos como pentano, hexano, heptano, octano, isooctano, éter de petróleo y ligroína y disolventes del tipo de éster como acetato de etilo.

15 20 La hidrólisis del éster de ácido bórico en la etapa 3 se realiza fácilmente poniendo en contacto simplemente el éster de ácido bórico obtenido en la etapa 2 con agua. En general, la hidrólisis se realiza lavando con agua el producto obtenido en la etapa 2.

25 30 La oxidación del fenol de fórmula (II) se realiza siguiendo el método acostumbrado de formación de quinona, empleando un oxidante suave como óxido de plata, óxido de plomo, cloruro férrico, peróxido de hidrógeno acuoso o similares. Por ejemplo, el fenol de fórmula (II) puede ser oxidado fácilmente por el método descrito en la patente japonesa publicada nº 17514/64 o en la solicitud de patente japonesa

1 abierta al público nº 49733/73.

Es posible efectuar las etapas 1 a 3 de forma continua. Como el compuesto de fórmula (II) es relativamente estable, es posible aislarlo y purificarlo y comprobar el grado de totalidad de la reacción.

5 El procedimiento de esta invención proporciona las siguientes importantes ventajas en comparación con los métodos convencionales antes mejorados.

(1) Aumento del rendimiento:

10 En el procedimiento de esta invención, debido a que el rendimiento de la etapa de condensación 2 es alto, la quinona final deseada de fórmula (I) puede obtenerse con un gran rendimiento. Por ejemplo, se ha confirmado que puede obtenerse el coenzima Q_{10} puro con un rendimiento del 65 % o más alto siguiendo el procedimiento de esta invención.

15 (2) Reducción del número de etapas:

Para obtener un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II) siguiendo las técnicas convencionales es necesario un gran número de etapas. Por ejemplo, 20 el compuesto de fórmula (II) se convierte en 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona por el método descrito en la patente japonesa publicada nº 28503/74 y la quinona así obtenida se reduce a 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona que es monoacilada según las necesidades. Después la benzohidroqui- 25 nona resultante o el producto monoacilado de la misma se condensa con un n-prenol o un isoprenol o un derivado reactivo del mismo, para obtener una 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzohidroquinona 6-sustituída o un monoacilato de la misma (patente japonesa publicada nº 17513/64) y después el compuesto 30 así obtenido es oxidado para obtener el producto deseado

1 de fórmula (I) (patente japonesa publicada nº 17514/64). Por
lo tanto, siguiendo los métodos convencionales, se requieren
4 ó 5 etapas para obtener los compuestos deseados de fórmu-
la (I) y en estas etapas están implicadas algunas operacio-
5 nes complicadas. Por el contrario, siguiendo el procedimien-
to de esta invención, la síntesis se realiza en 3 etapas.

(3) Prevención de la corrosión del equipo y de la contamina-
ción ambiental:

10 En la etapa de condensación 2, en los métodos de la
técnica anterior se utiliza como catalizador de condensación
un compuesto químico ácido, como cloruro de cinc, un comple-
jo de trifluoruro de boro-éter o similares. Este compuesto
ácido es muy corrosivo y debe utilizarse una vasija de reac-
ción constituida por un material anticorrosivo. Además, cuan-
15 do se emplea como catalizador de la condensación un haluro
metálico o similar, se disuelven iones metálicos que produ-
cen contaminación ambiental. En el procedimiento de esta in-
vención, como no es necesario utilizar en absoluto estos ca-
talizadores ácidos de la condensación, no se produce ninguno
20 de los inconvenientes citados.

A la vista de lo que antecede, se sobreentiende fácil-
mente que el procedimiento de esta invención es muy ventajo-
so en comparación con los métodos de la técnica anterior.

25 Esta invención será descrita ahora con más detalle me-
diante el siguiente ejemplo ilustrativo.

EJEMPLO 1

Síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoqui-
nona

30 (a) Síntesis de 2-metil-3-decaprenil-4,5,6-trimetoxifenol:

A 30 ml de tolueno se agregan 20 g de 2-metil-4,5,6-

1 trimetoxifenol y 6 g de ácido bórico y la mezcla se calienta
a reflujo durante 2 horas con agitación mientras se separa
el agua formada en la reacción. Después se destilan de la
mezcla de reacción 15 ml de tolueno y el residuo se enfría
5 a 50°C y se añaden al mismo 35 ml de n-hexano y 20 g de sí-
lice-alúmina. La mezcla se calienta a 50-58°C durante 30 mi-
nutos con agitación. En las mismas condiciones se añade go-
ta a gota a la mezcla de reacción, durante un periodo de
40 minutos, una solución de 14 g de decaprenol (con una pu-
10 reza del 94,4 %) en 10 ml de n-hexano. La mezcla se calienta
de nuevo y se agita durante 10 minutos para completar la
reacción. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtra
y el sólido filtrado se lava con éter dietílico. Las aguas
de lavado se combinan con el filtrado y la capa orgánica se
15 recupera y se lava con agua y después con una solución acuo-
sa de hidróxido sódico al 10 %. Se recupera la capa de di-
solvente orgánico y se destila el disolvente para obtener
16,8 g de un producto oleoso amarillo pálido. Se toma una
muestra del producto y se purifica por cromatografía en co-
20 lumna de gel de sílice para obtener una sustancia patrón pa-
ra la identificación. El producto purificado está constituido
por cristales blancos que funden a 43-44°C. El análisis ele-
mental del producto purificado como $C_{60}H_{94}O_4$ es el siguiente:

Calculado: C, 81,95 %; H, 10,77 %

Encontrado: C, 81,73 %; H, 10,61 %

25 (b) Síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzo-
quinona:

30 En 100 ml de acetato de etilo se disuelven 8,4 g del
producto oleoso amarillo pálido obtenido en la etapa (a),
se añaden a la solución 35 g de hexahidrato de cloruro fé-

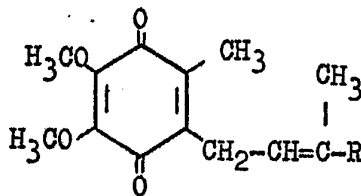
1 rrico y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura
ambiente. Después se añaden a la mezcla 100 ml de agua y la
mezcla resultante se sacude suficientemente. Se recupera la
5 capa de disolvente orgánico, se lava con agua y se seca con
sulfato sódico. El disolvente se destila para obtener 8,3 g
de un producto oleoso pardo rojizo. Todo el producto así
recuperado se purifica por cromatografía en columna de gel
de sílice empleando éter dietílico/n-hexano como disolvente
10 eluyente para obtener 5,3 g de un producto oleoso naranja
amarillento pálido. El rendimiento es del 65,0 % calculado
sobre el decaprenol.

15 Una parte del producto así obtenido se recristaliza en
acetona para obtener cristales de color naranja amarillento
con un punto de fusión de 49-50°C. Los resultados de las me-
didas UV, IR, RMN y espectro de masas concuerdan con los de
una sustancia patrón de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-
1,4-benzoquinona.

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

20 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de 2,3-dimeto-
xi-5-metil-1,4-benzoquinonas 6-sustituídas de fórmula



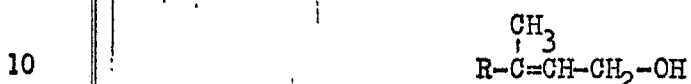
30 donde R es $-\text{CH}_2-\left(\text{CH}_2-\underset{\text{A}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\underset{\text{B}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2\right)_n\text{H}$

donde n es un número entero de 0 a 9 y A y B son hidró-

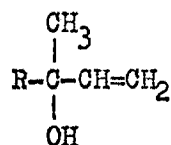
1 génes o A-B es un enlace de valencia directo entre los átomos de carbono a los que están unidos; cuyo procedimiento consiste en:

5 (1) hacer reaccionar 2-metil-4,5,6-trimetoxifenol con ácido bórico o con un derivado reactivo del mismo para formar el correspondiente borato,

(2) hacer reaccionar el borato obtenido en la etapa (1) con un compuesto de prenil de fórmula

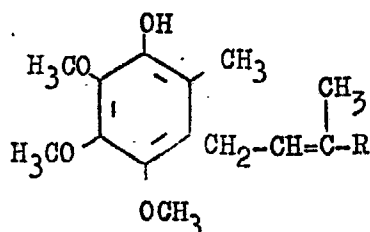


o con un compuesto de isoprenol de fórmula



15 donde R tiene el significado dado anteriormente, o con un derivado reactivo de los mismos, en presencia de un compuesto de sílice-alúmina, para obtener el borato de 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona 6-sustituída,

20 (3) hidrolizar el borato obtenido en la etapa (2) para obtener un compuesto de fórmula



30 donde R tiene el significado dado anteriormente y después hacer reaccionar este último compuesto con un agente oxidante suave para obtener un compuesto de la fórmula citada en primer lugar.

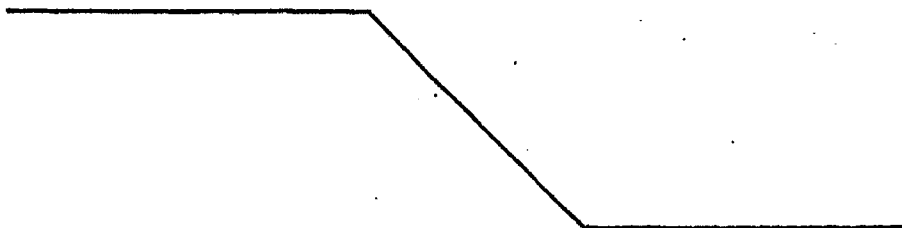
1 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el derivado reactivo de ácido bórico está seleccionado entre el grupo formado por bórax, anhídrido bórico, ácido ortobórico y ácido metabórico.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de prenol o el compuesto de isoprenol está seleccionado entre el grupo formado por 3-metilbuten-2-ol-1, 3-metilbuten-1-ol-3, geraniol, linalool, nerol, nerolidol, fitol, isofitol, geranilgeraniol, geranil-linalool, geranil-
10 farnesol, geranilnerolidol, farnesilfarnesol, farnesilnerolidol, geranilgeranilfarnesol, solanesol, decaprenol, isodecaprenol, y haluros derivados de estos alcoholes.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de sílice-alúmina está seleccionado entre el grupo formado por arcilla, arcilla activa, caolín, zeolitas naturales y sintéticas, sílice-alúmina, sílice-alúmina-borita y sílice-alúmina-magnesia.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho agente oxidante suave está seleccionado entre el grupo formado por óxido de plata, óxido de plomo, cloruro férrico, peróxido de hidrógeno acuoso y mezclas de los mismos.

25 6. 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.



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de catorce pági-
nas mecanografiadas.

5 Madrid, 28 Septiembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30