



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 50/06
C 07 C 39/19

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

(11)

636 836

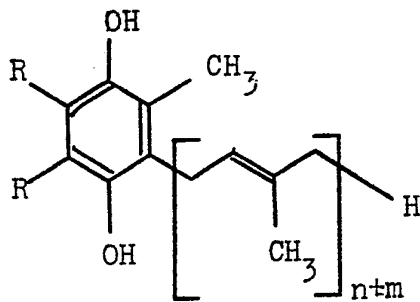
(21) Gesuchsnummer: 12691/77	(73) Inhaber: Takeda Chemical Industries, Ltd., Higashi-ku/Osaka-shi (JP)
(22) Anmeldungsdatum: 18.10.1977	
(30) Priorität(en): 19.10.1976 JP 51-125736 20.07.1977 JP 52-87674 20.07.1977 JP 52-87675	(72) Erfinder: Shinji Terao, Toyonaka/Osaka (JP) Kaneyoshi Kato, Suita/Osaka (JP)
(24) Patent erteilt: 30.06.1983	
(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.06.1983	(74) Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

(54) Verfahren zur Herstellung von Hydrochinon- oder Chinonderivaten.

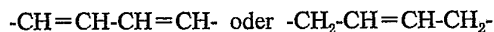
(57) Die Herstellung von Hydrochinon- und Chinonderivaten erfolgt durch eine regiospezifische und stereospezifische Kupplungsreaktion von Hydrochinonderivaten mit einer endständigen aktivierten Polyprenylseitenkette mit einem Prenylderivat. Dieses Verfahren vermag verschiedene Hydrochinon- und Chinonderivate mit beliebiger Prenyllänge der Seitenkette in guter Ausbeute zu liefern.

PATENTANSPRÜCHE

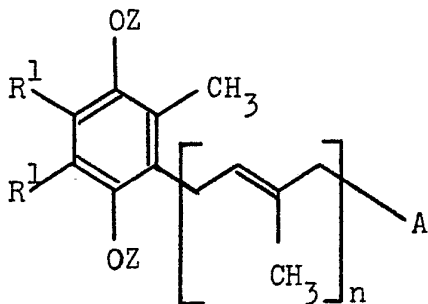
1. Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonderivaten der Formel:



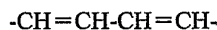
worin die Symbole R, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Methyl oder Methoxy darstellen oder zwei Symbole R gemeinsam eine Gruppe der Formel



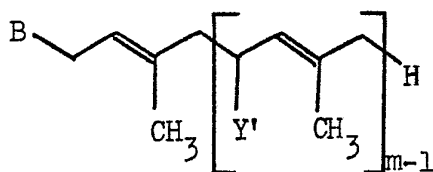
bilden, n eine ganze Zahl von 1 bis 9 bedeutet und m eine ganze Zahl von 1 bis 11 darstellt, wobei die Summe von n+m eine ganze Zahl von 2 bis 12 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Hydrochinonderivat der Formel:



worin die Symbole R¹, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Methyl oder Methoxy darstellen oder zwei Symbole R¹ gemeinsam eine Gruppe der Formel



bilden, Z eine Schutzgruppe bedeutet und A Halogen, Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt, mit einem Prenylderivat der Formel:



umsetzt, worin B Halogen bedeutet, falls A im Hydrochinonderivat Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt, bzw. B Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl bedeutet, falls A Halogen darstellt, und Y' Wasserstoff, Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl ist, und die erhaltene gekuppelte Verbindung anschliessend der reduzierenden Entschwefelung unterwirft und einer Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe unterwirft, wenn die Schutzgruppe nicht schon bei der reduzierenden Entschwefelung entfernt worden ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass m eine ganze Zahl von 1 bis 9 bedeutet, A Halogen darstellt, B Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl bedeutet und Y' Wasserstoff darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass m eine ganze Zahl von 1 bis 9 bedeutet, A Arylthio,

Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt, B Halogen bedeutet und Y' Wasserstoff darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass m eine ganze Zahl von 2 bis 11 bedeutet, die Summe von n+m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, A Halogen darstellt, B Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl bedeutet und mindestens eines der Symbole Y' in den m Prenyleinheiten Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt.

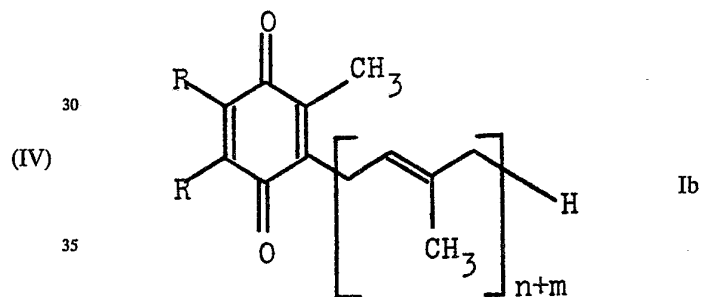
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Hydrochinonderivates mit dem Prenylderivat bei einer Temperatur im Bereich von etwa -78 bis 20°C in Gegenwart einer Base, durchführt, und zwar vorzugsweise in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel unter einem Inertgas.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die reduzierende Entschwefelung eine reduzierende Eliminierung von Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl ist.

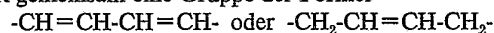
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe eine Oxydation oder Hydrolyse ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Symbole R und R¹ beide Methoxy bedeuten und die Summe von n+m 10 ist.

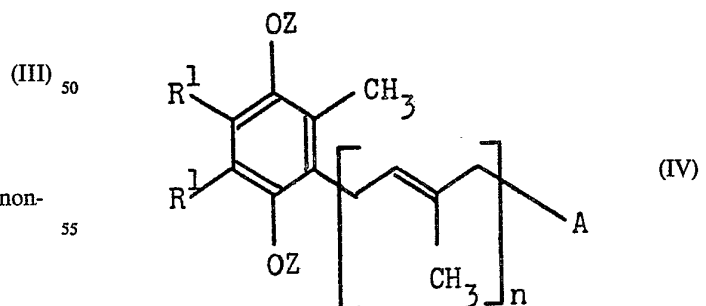
9. Verfahren zur Herstellung von Chinonderivaten der Formel:



worin die Symbole R, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Methyl oder Methoxy darstellen oder zwei Symbole R gemeinsam eine Gruppe der Formel



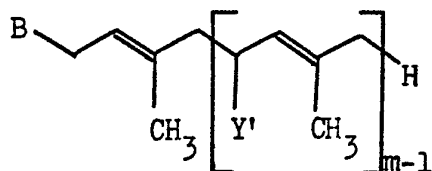
bilden, n eine ganze Zahl von 1 bis 9 bedeutet und m eine ganze Zahl von 1 bis 11 darstellt, wobei die Summe von n+m eine ganze Zahl von 2 bis 12 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Hydrochinonderivat der Formel:



worin die Symbole R¹, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Methyl oder Methoxy darstellen oder zwei Symbole R¹ gemeinsam eine Gruppe der Formel



bilden, Z eine Schutzgruppe bedeutet und A Halogen, Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt, mit einem Prenylderivat der Formel:



umsetzt, worin B Halogen bedeutet, falls A im Hydrochinon-derivat Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt, bzw. B Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl bedeutet, falls A Halogen darstellt, und Y' Wasserstoff, Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl ist, und die erhaltene gekuppelte Verbindung anschliessend der reduzierenden Entschwefelung unterwirft und einer Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe und der Oxydation unterwirft, wobei die Entfernung der Schutzgruppe während der Oxydation erfolgt, wenn die Schutzgruppe oxydativ entfernbar ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass m eine ganze Zahl von 1 bis 9 bedeutet, A Halogen darstellt, B Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl bedeutet und Y' Wasserstoff darstellt.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass m eine ganze Zahl von 1 bis 9 bedeutet, A Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt, B Halogen bedeutet und Y' Wasserstoff darstellt.

12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass m eine ganze Zahl von 2 bis 11 bedeutet, die Summe von n+m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, A Halogen darstellt, B Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl bedeutet und mindestens eines der Symbole Y' in den m Prenyl-einheiten Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Hydrochinonderivates mit dem Prenylderivat bei einer Temperatur im Bereich von etwa -78 bis 20°C in Gegenwart einer Base durchführt, und zwar vorzugsweise in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel unter einem Inertgas.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die reduzierende Entschwefelung eine reduzierende Eliminierung von Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe eine Oxydation oder Hydrolyse ist.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Symbole R und R' beide Methoxy bedeuten und die Summe von n+m 10 ist.

C. H. Shunk et al, J. Am. Chem. Soc. 81, 5000 (1959) beschreiben die Synthese von Coenzym Q₉ (Formel Ib, R = CH₃O, n+m = 9) durch Kondensation von Solanesol mit 2,3-Dimethoxy-5-methylhydrochinon.

R. Rüegg et al, Helv. Chim. Acta 42, 2616 (1959) beschreiben die Synthese von Ubichinon (45) (Formel Ib, R = CH₃O, n+m = 9) und Ubichinon (50) (Formel Ib, R = CH₃O, n+m = 10) durch Kondensation von Solanesol bzw. um einen Isoprenrest verlängertem Solanesol mit 5-Methyl-2,3-dimethoxyhydrochinon mittels Zinkchlorid und Oxydation der Kondensationsprodukte mit Silberoxyd.

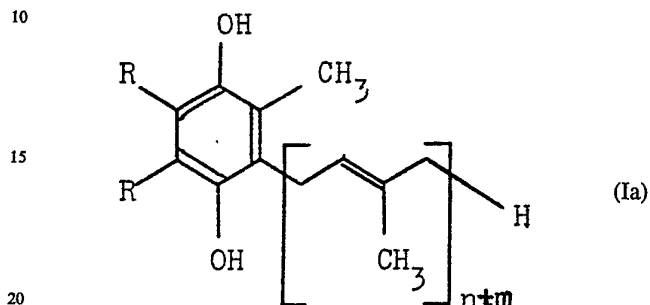
S. Inoue et al, Bull. Chem. Soc. Japan 47, 3098 (1974) beschreiben die Synthese von Quenzym Q₁, Q₂, Q₉ und Q₁₀ (Formel Ib, R = CH₃O, n = 1, 2, 9 bzw. 10) durch Umsetzung von 6-Brom-2,3-dimethoxy-5-methylhydrochinon-diacetat mit 1,1-Dimethyl-π-allylnickelbromid, π-Geranyl-bromid, π-Solanesylbromid bzw. π-Dekaprenylbromid, Hy-

drogenolyse mit Lithiumaluminiumhydrid und Oxydation mit wässrigem Ferrichlorid.

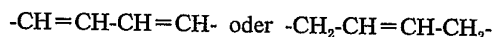
Die Erfindung ermöglicht die vorteilhafte Grossherstellung von bekannten wichtigen biologisch aktiven Chinonen oder ihren Zwischenprodukten durch eine stereoselektive Reaktion.

Gegenstand der Erfindung sind

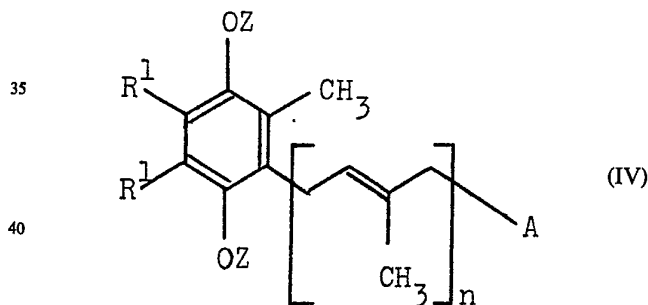
1) ein Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonderivaten der Formel:



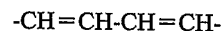
worin die Symbole R, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Methyl oder Methoxy darstellen oder zwei Symbole R gemeinsam eine Gruppe der Formel



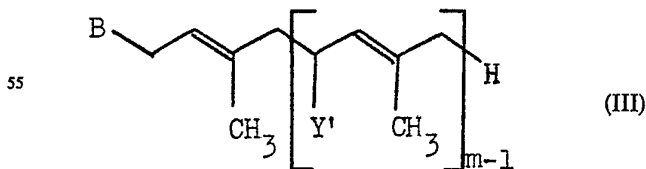
bilden, n eine ganze Zahl von 1 bis 9 bedeutet und m eine ganze Zahl von 1 bis 11 darstellt, wobei die Summe von n+m eine ganze Zahl von 2 bis 12 ist, durch Umsetzung eines Hydrochinonderivates der Formel:



worin die Symbole R¹, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Methyl oder Methoxy darstellen oder zwei Symbole R¹ gemeinsam eine Gruppe der Formel

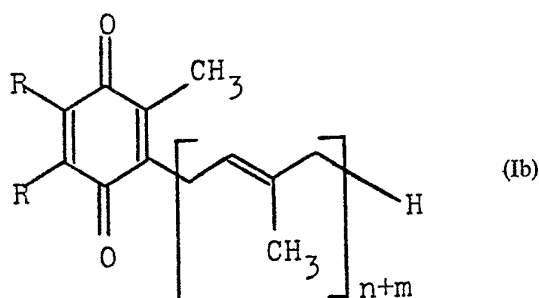


bilden, Z eine Schutzgruppe bedeutet und A Halogen, Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt, mit einem Phenylderivat der Formel:



worin B Halogen bedeutet, falls A im Hydrochinonderivat Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl darstellt bzw. B Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl bedeutet, falls A Halogen darstellt, und Y' Wasserstoff, Arylthio, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl ist, und reduzierende Entschwefelung der erhaltenen gekuppelten Verbindung und weitere Umsetzung zur Entfernung der Schutzgruppe, wenn die Schutzgruppe nicht schon bei der reduzierenden Entschwefelung entfernt worden ist; und

2) ein Verfahren zur Herstellung von Chinonderivaten der Formel:



worin R, n und m die obige Bedeutung haben, durch Umsetzung eines Hydrochinonderivates der obigen Formel IV mit einem Prenylderivat der obigen Formel III, reduzierende Entschwefelung der erhaltenen gekuppelten Verbindung, weitere Umsetzung zur Entfernung der Schutzgruppe und Oxydation, wobei die Entfernung der Schutzgruppe während der Oxydation erfolgt, wenn die Schutzgruppe oxydativ entfernbar ist.

In den vorstehenden Formeln kann die Schutzgruppe Z eine beliebige üblicherweise verwendete Gruppe sein mit der einzigen Voraussetzung, dass sie die Hydroxylgruppe zu schützen vermag. Als Beispiele sind Methylreste, niedere Alkoxymethylreste, z.B. Methoxymethylreste und Äthoxymethylreste, Benzylreste, Tetrahydropyranylgruppen und Tetrahydrofuranylgruppen zu nennen, wobei beispielsweise Methylreste, Methoxymethylreste, Äthoxymethylreste und Benzylreste bevorzugt werden. Hiervon werden zweckmässig Benzylreste und Äthoxymethylreste verwendet.

Als Halogenatome, für die A und B stehen, kommen beispielsweise Chlor, Brom und Jod in Frage, wobei Chlor und Brom bevorzugt werden. Als Arylrest in den Arylthiogruppen, Arylsulfinylgruppen und Arylsulfonylgruppen, für die A, B und Y' stehen, kommen beispielsweise Phenylreste, Naphthylreste, p-Methylphenylreste (Tolyl), p-Methoxyphenylreste und Benzylreste in Frage, wobei Phenyl und p-Methylphenyl bevorzugt werden. Hiervon werden Aryl-

sulfonylgruppen, insbesondere p-Toluolsulfonyl, und Phenylthiogruppen vorteilhaft verwendet.

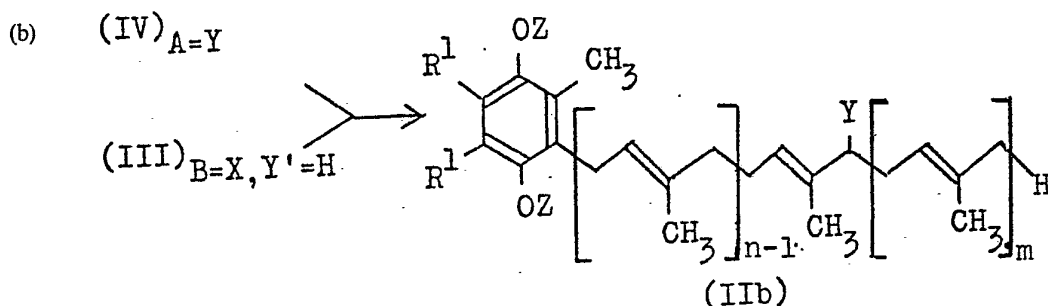
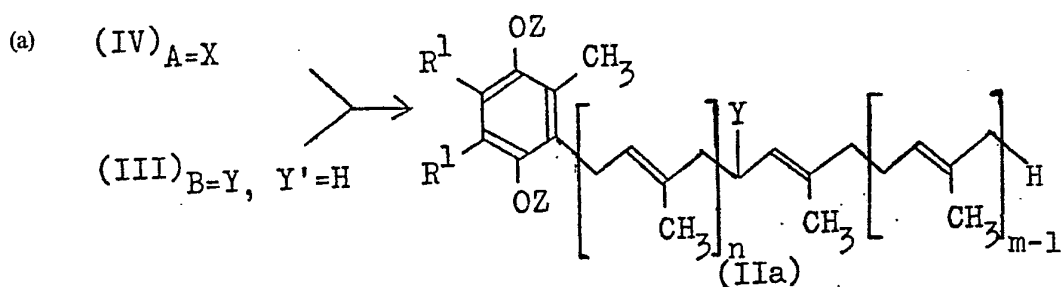
Die vorstehend beschriebene Kupplungsreaktion der Verbindung (IV) mit der Verbindung (III) wird vorzugsweise unter basischen Bedingungen durchgeführt. Als Base kann beispielsweise n-Butyllithium oder Phenyllithium verwendet werden. Die Reaktion wird gewöhnlich in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel durchgeführt. Bevorzugt als Lösungsmittel für diesen Zweck werden beispielsweise Tetrahydrofuran, Äther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Hexamethylphosphoramid. Diese Reaktion wird vorzugsweise wie folgt durchgeführt:

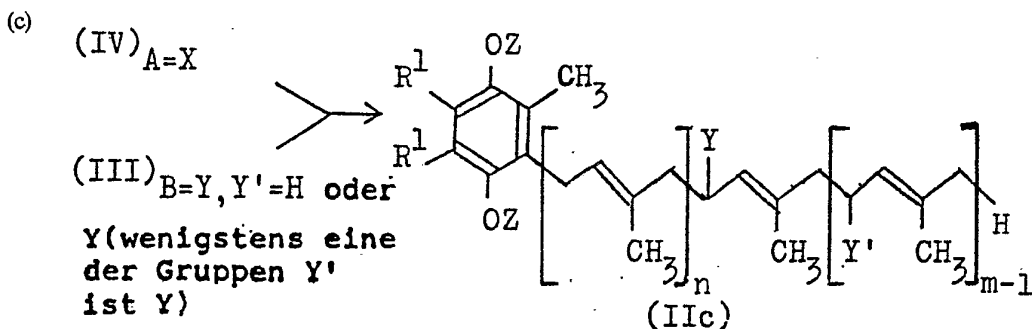
Zunächst wird die Base zur Verbindung (III) oder (IV), in der B oder A eine Arylthiogruppe, Arylsulfinylgruppe oder Arylsulfonylgruppe ist, im vorstehend genannten Lösungsmittel unter einer inerten Gasatmosphäre (z.B. Stickstoff, Helium oder Argon) zugesetzt, wobei das Carbanion dieser Verbindung gebildet wird, worauf die andere Verbindung (IV) bzw. (III), in der A oder B ein Halogenatom ist, allmählich zum Gemisch zugesetzt wird.

Die Base wird normalerweise in ungefähr der 1- bis 2fachen stöchiometrischen Menge verwendet. In Fällen, in denen das Prenylderivat (III) zwei oder mehr Arylthio-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppen enthält, ist es zweckmässig, etwa 0,8- bis 1,2fache molare Mengen der Base, bezogen auf die Zahl dieser Gruppen, zu verwenden. Das Molverhältnis der Verbindungen (III) und (IV) hängt zwar von den Eigenschaften der für die Kupplungsreaktion verwendeten jeweiligen Verbindungen (III) und (IV) ab, jedoch kann normalerweise jede Kupplungskomponente im Verhältnis von etwa 1:1 verwendet werden.

Die Kupplungsreaktion wird gewöhnlich bei einer Temperatur im Bereich von etwa -78° bis 20°C durchgeführt. Die Temperatur, bei der die Halogenverbindung (IV) oder (III) zugesetzt wird, liegt vorzugsweise nicht über ungefähr 0°C . Nach erfolgter Zugabe dieser Verbindung kann die Reaktionstemperatur allmählich auf Raumtemperatur erhöht werden, wodurch die Reaktion beendet wird.

Bei dieser Kupplungsreaktion kann eine der folgenden drei Typen von gekuppelten Verbindungen durch entsprechende Wahl der Ausgangsverbindungen (IV) und (III) hergestellt werden:





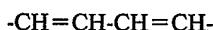
Hierin haben A, B, R^1 , Z, Y' , n und m die bereits genannten Bedeutungen; X ist ein Halogenatom, Y eine Arylthio-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe, und H ist ein Wasserstoffatom.

Als praktisch bevorzugte Beispiele für m sind ganze Zahlen von 1 bis 9 in den Fällen (a) und (b) und ganze Zahlen von 2 bis 11 im Fall (c) zu nennen.

Die Isolierung der gekoppelten Verbindungen (IIa), (IIb) oder (IIc) kann nach üblichen Trenn- und Reinigungsverfahren erfolgen. Falls erforderlich, kann dem Reaktionsgemisch vor der Isolierung der gekoppelten Verbindung eine geringe Menge einer Säure (z.B. Essigsäure, Salzsäure oder Phosphorsäure) zur Neutralisation des Systems zugesetzt werden.

Die erhaltene gekoppelte Verbindung (IIa), (IIb) oder (IIc) wird dann der reduzierenden Entschwefelung unterworfen, um die Gruppe Y, d.h. die Arylthio-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe, zu entfernen. Diese reduzierende Entschwefelung kann nach einem beliebigen Verfahren erfolgen, vorausgesetzt, dass die Eliminierung von Y erreicht wird. Beispielsweise kann man ein Alkalimetall in einem Aminlösungsmittel auf die gekoppelte Verbindung zur Einwirkung bringen. Als Amin, das als Lösungsmittel für diesen Zweck verwendet wird, eignen sich beispielsweise niedere Alkylamine, z.B. C_1 - C_3 -Alkylamine (z.B. Äthylamin, Diäthylamin, Methylamin und Dimethylamin) und Ammoniak, wobei Äthylamin und Ammoniak besonders bevorzugt werden. Als Beispiele geeigneter Alkalimetalle sind Lithium, Natrium und Kalium zu nennen, wobei Lithium besonders vorteilhaft ist. Das Alkalimetall wird vorzugsweise in ungefähr der 1- bis 5fachen stöchiometrischen Menge verwendet. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Inertgas durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässig im Bereich von etwa -50° bis $0^\circ C$.

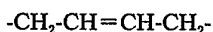
Die reduzierende Entschwefelung hat die folgenden Ergebnisse: Wenn zwei Reste R^1 in der Verbindung (IIa), (IIb) oder (IIc) gemeinsam eine Gruppe der Formel



bilden, kann die Entfernung von Y von einer Reduktion dieser Gruppe der Formel



begleitet sein, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wird, in der zwei Reste R gemeinsam eine Gruppe der Formel



bilden. Wenn die Schutzgruppe Z in der Verbindung (II) eine durch Reduktion entfernbare Gruppe (z.B. ein Benzylrest) ist, kann durch diese Entschwefelung die Schutzgruppe Z gleichzeitig mit der Gruppe Y entfernt werden, wobei die gewünschte Verbindung (Ia) direkt erhalten wird.

15 Die vorstehend erwähnte Oxydation kann in bekannter Weise (z.B. Oxydation mit Eisen(III)-chlorid, Luft oder mit Silberoxyd) ausgeführt werden, wodurch die Hydrochinonderivate (Ib) leicht erhalten werden können.

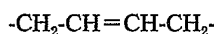
Wenn die Schutzgruppe Z eine Gruppe ist, die durch die beschriebene Reaktion zur Entfernung der Gruppe Y nicht entfernt wird (wenn beispielsweise Z ein Methylrest, Methoxymethylrest oder Äthoxymethylrest ist), kann die gewünschte Verbindung (Ia) oder (Ib) leicht mit Hilfe einer bekannten Reaktion zur Entfernung der jeweiligen Schutzgruppe (z.B. Oxydation oder Hydrolyse) erhalten werden. Wenn beispielsweise die Schutzgruppe Z ein Methylrest, Methoxymethylrest oder Äthoxymethylrest ist, kann die gewünschte Verbindung (Ib) erhalten werden, indem Silberoxyd (AgO) auf die entschwefelte Verbindung unter sauren Bedingungen (z.B. in Gegenwart von Salpetersäure) zur Einwirkung gebracht wird. Wenn die Schutzgruppe Z ein Methoxymethylrest oder Äthoxymethylrest ist, kann die gewünschte Verbindung (Ia) auch durch Hydrolyse in Gegenwart eines Säurekatalysators (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure und Perchlorsäure) erhalten werden.

Die als Endprodukt gebildete Verbindung (Ia) oder (Ib) kann aus dem Reaktionsgemisch mit Hilfe eines üblichen Trenn- und Reinigungsverfahrens isoliert werden. Es ist zu bemerken, dass, wie bereits erwähnt, das Hydrochinonderivat (Ia) und das Chinonderivat (Ib) durch eine an sich bekannte Oxydations- oder Reduktionsreaktion leicht ineinander umgewandelt werden können.

Das Verfahren gemäss der Erfindung ist stereospezifisch auf beide geometrische Isomere (cis- und trans-Isomere) an der Doppelbindung in der Prenylkomponente jeder Verbindung anwendbar. Es kann daher sichergestellt werden, dass alle Prenyleinheiten im Produkt stereospezifisch die trans-Konfiguration haben. Es ist ferner möglich, eine oder mehrere cis-Prenyleinheiten selektiv einzuführen. Das Verfahren gemäss der Erfindung umfasst somit auch diese Isomeren.

Das Verfahren gemäss der Erfindung ermöglicht die vorteilhafte und wirtschaftliche Grossherstellung der bekannten Hydrochinon- und Chinonderivate wie Ubichinonverbindungen (z.B. Ubichinon-8, Ubichinon-9 und Ubichinon-10), Menachinonderivate (z.B. Menachinon-4 und Menachinon-5) und α -Tocochinone als Zwischenprodukte (z.B. α -Tocotrienone), die sämtlich biologisch aktiv und wertvoll als Arzneimittel oder Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln sind. So ermöglicht das Verfahren gemäss der Erfindung durch selektive Kombination von n in der Ausgangsverbindung (IV) oder (VII) oder (VII') mit m im Prenylderivat (III) die regio- und stereospezifische Herstellung von Chinonverbindungen (Ia) oder (Ib) mit gewünschter Länge der Polyprenylseitenketten in einer geringeren Anzahl von Stufen und in verbesserter Ausbeute. Beispielsweise kann Ubichinon-10 (Ib, $R = CH_3O$, $n+m = 10$) in guter Ausbeute aus Ubichinon-1 (VII', $R^1 = CH_3O$, $n = 1$) und dem Solanesolderivat (III, $m = 9$) hergestellt werden.

Daher ist das Verfahren grosstechnisch sehr vorteilhaft und geeignet für die Herstellung von Chinonen mit einer Polyprenylseitenkette, wobei das Endprodukt (Ia) oder (Ib) so beschaffen ist, dass die beiden Reste R gemeinsam eine Gruppe der Formel

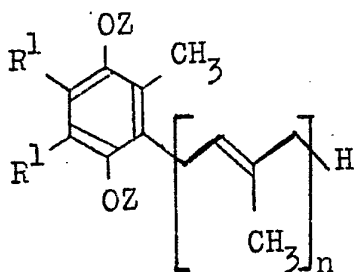


bilden. Diese spezielle Verbindung (Ia) bzw. (Ib) ist eine neue Verbindung, und diese Verbindung lässt sich leicht in das Endprodukt (Ia) oder (Ib), worin die beiden Reste R gemeinsam eine Gruppe der Formel



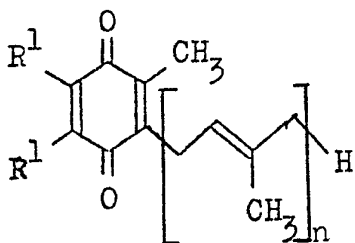
bilden, mit Hilfe einer bekannten Oxydation (z.B. durch Oxydation mit Dichlordicyan-1,4-benzochinon) umwandeln.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Hydrochinonderivate der Formel IV können aus den Hydrochinonderivaten der Formel:



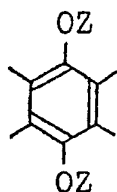
(VII)

oder den entsprechenden Chinonderivaten der Formel:

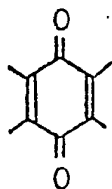


(VII')

hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel VII bzw. VII' sind entweder bekannt oder können in analoger Weise wie die bekannten Verbindungen der Formel VII bzw. VII' hergestellt werden. Im folgenden sind unter «Chinonderivate» entsprechende Verbindungen zu verstehen, die anstelle einer Gruppe der Formel:



die Gruppe der Formel:



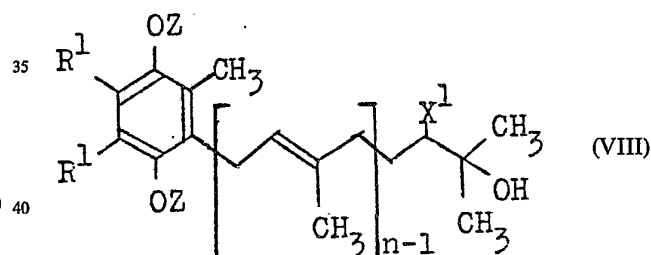
enthalten.

Die Ausgangsverbindung (VII) kann leicht nach einem Verfahren hergestellt werden, bei dem ein bekanntes Chinonderivat (VII') in an sich bekannter Weise zur Hydrochinonverbindung reduziert und diese Hydrochinonverbindung einer Reaktion zur Einführung von Schutzgruppen (z.B. durch Benzylierung, Methylierung, Methoxymethylierung usw.) unterworfen wird.

Beispielsweise wird zur Herstellung von Ubichinon-8, Ubichinon-9 oder Ubichinon-10 als Verbindung der Formel Ib das bekannte Ubichinon-n (worin n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist) oder das entsprechende Hydrochinon als Ausgangsmaterial verwendet. Zur Herstellung von beispielsweise Menachinon-4 oder Menachinon-5 als Verbindung der Formel Ib werden beispielsweise 2-Methyl-3-prenyl-1,4-dimethoxynaphthalin oder dergleichen als Ausgangsmaterial verwendet. Wenn beispielsweise ein Material für die Synthese von α -Tocotrienol hergestellt werden soll, werden beispielsweise 1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-phenylbenzol, 1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-polyphenylbenzol oder dergleichen verwendet.

Die Herstellung der Verbindung der Formel IV kann folgendermassen ausgeführt werden:

1) Die Ausgangsverbindung (VII) oder (VII') wird der Epoxydation ihrer endständigen Prenylgruppe unterworfen, wobei das entsprechende Epoxyderivat (VI) oder sein Chinonderivat (VI') erhalten wird. Durch diese Reaktion findet eine regiospezifische Modifizierung der endständigen Gruppe der Seitenkette der Ausgangsverbindung statt. Zu diesem Zweck ist es vorteilhaft, zuerst eine Halogenhydrinierungsreaktion unter Bildung einer Halogenhydrinverbindung der Formel:



(VIII)

worin X¹ ein Halogenatom, z.B. Brom oder Chlor, ist, oder des entsprechenden Chinonderivates (VIII') durchzuführen und diese Halogenhydrinverbindung dann zu epoxydieren. Die Halogenhydrinierungsreaktion kann beispielsweise eine Bromhydrinierung oder Chlorhydrinierung sein, wobei die erstgenannte Reaktion besonders zweckmässig ist. Durch diese Epoxydierungsreaktion über eine solche Halogenhydrinverbindung, insbesondere über eine Bromhydrinverbindung, wird Regiospezifität bewirkt, d.h. der Epoxyring kann selektiv nur an der endständigen Doppelbindung gebildet werden. Dieser regiospezifische Effekt wird insbesondere in Fällen erreicht, in denen n in der Ausgangsverbindung (VII) oder (VII') nicht kleiner ist als 3.

Die vorstehend genannte Halogenhydrinierungsreaktion kann durch Umsetzung der Ausgangsverbindung (VII) oder (VII') mit einem aktiven Halogenderivat durchgeführt werden. Diese Reaktion wird vorzugsweise und normalerweise in einem wässrigen organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen etwa -10°C und 10°C durchgeführt. Als aktive Halogenderivate eignen sich beispielsweise unterchlorige Säure (hypochloric acid), unterbromige Säure (hypobromic acid), Hypochlorite (z.B. das Natriumsalz und Kaliumsalz), Hypobromite (z.B. das Natrium- und Kaliumsalz), N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid (NBS), n-Chloracetamid, N-Bromacetamid, N-Chlorphthalimid und N-Brom-

phthalimid. Das aktive Halogenderivat wird vorzugsweise in der einfachen bis zweifachen stöchiometrischen Menge, bezogen auf die Ausgangsverbindung, verwendet. Als wässrige organische Lösungsmittel können beliebige organische Lösungsmittel, die die Reaktion nicht stören, verwendet werden. Vorzugsweise werden mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, t-Butanol, 1,2-Dimethoxyäthan, Essigsäure, Dimethylsulfoxyd, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid, verwendet. Der Wassergehalt des wässrigen organischen Lösungsmittels hängt in einem gewissen Umfang von der Löslichkeit der Halohydrinverbindung (VIII) oder (VIII') in dem in der Halohydrinierungsstufe verwendeten Lösungsmittel ab. Der Wassergehalt liegt normalerweise im Bereich von etwa 5 bis 30 Vol.-%, vorzugsweise im Bereich von etwa 10 bis 20 Vol.-%. Die Reaktion verläuft schnell und ist normalerweise in etwa 1 bis 10 Stunden beendet.

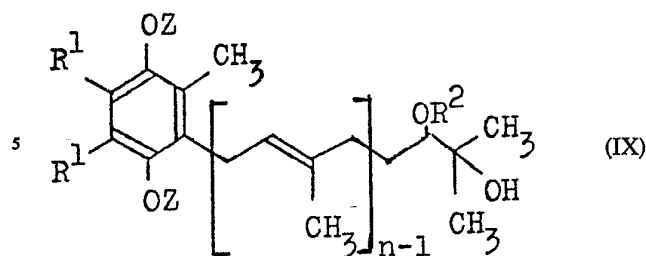
Die in dieser Weise hergestellte Halogenhydrinverbindung (VIII) oder (VIII') kann nach üblichen Trenn- und Reinigungsverfahren vom Reaktionsgemisch abgetrennt und dann für die nächste Reaktion eingesetzt werden. Es ist auch möglich, das Reaktionsgemisch als solches für die nächste Reaktion zu verwenden.

2) Durch Behandlung der Halogenhydrinverbindung (VIII) oder (VIII') mit einer Base kann das Epoxyderivat (VI) oder sein Chinonderivat (VI') erhalten werden. Als Base wird hierbei zweckmässig Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat verwendet. Die Base wird vorzugsweise in der 1- bis 2fachen äquimolaren Menge verwendet. Die Reaktion wird normalerweise in einem organischen Lösungsmittel oder einem wässrigen organischen Lösungsmittel durchgeführt. Bevorzugt als organische Lösungsmittel werden beispielsweise Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran, t-Butanol, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylsulfoxyd, Dimethylacetamid und Dimethylformamid. Diese Lösungsmittel können jeweils allein oder in Mischung mit Wasser verwendet werden. Der Wassergehalt liegt normalerweise im Bereich von etwa 10 bis 20 Vol.-%. Die Reaktion wird normalerweise bei Raumtemperatur durchgeführt, kann jedoch gegebenenfalls auch bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Bezüglich der vorstehend genannten Epoxydationsreaktion kann in Fällen, in denen n im Ausgangsmaterial (VII) bzw. (VII') eine Zahl von 2 oder weniger ist, das Epoxyderivat (VI) oder (VI') auch durch Umsetzung des Ausgangsmaterials mit einer Persäure in an sich bekannter Weise in einer einzigen Stufe erhalten werden. Als Persäuren eignen sich beispielsweise Peressigsäure, Perameisensäure, Monoperphthalsäure und m-Chlorperbenzoesäure.

Das Epoxyderivat (VI) oder (VI') kann nach üblichen Trenn- und Reinigungsverfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Es ist auch möglich, das Epoxyderivat ohne Reinigung der folgenden Epoxypaltreaktion zu unterwerfen. Durch diese Epoxypaltreaktion wird das Derivat in ein Allylalkoholderivat (V) oder sein Chinonderivat (V') umgewandelt. Diese Reaktion kann nach einem der beiden nachstehend beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

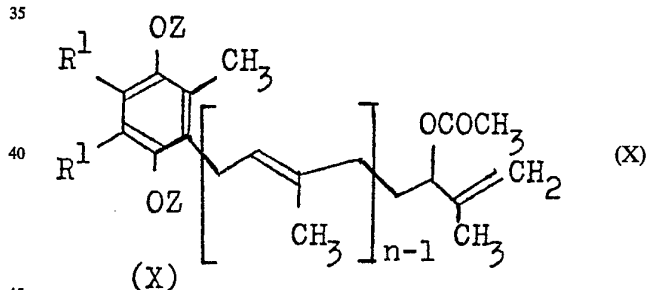
3a) Beim ersten Verfahren wird das Epoxyderivat (VI) oder (VI') entweder in Gegenwart eines Säurekatalysators hydrolysiert oder mit Natriumacetat oder Kaliumacetat in Eisessig erhitzt, wobei ein Diolderivat der Formel:



oder sein Chinonderivat (IX') gebildet wird. Hierin steht R² für Wasserstoff oder Acetyl.

Das vorstehend genannte Diolderivat, in dem R² Wasserstoff ist, kann durch Hydrolyse des Epoxyderivats (VI) oder (VI') in Gegenwart eines Säurekatalysators hergestellt werden. Als Säurekatalysator wird vorzugsweise beispielsweise Schwefelsäure oder Perchlorsäure verwendet. Die Hydrolysenreaktion wird normalerweise in einem wässrigen organischen Lösungsmittel, das eines der vorstehend im Zusammenhang mit der Halogenhydrinierungsreaktion genannten Lösungsmittel sein kann, durchgeführt. Die Verbindung, in der R² ein Acetylrest ist, kann durch Erhitzen der Verbindung (VI) oder (VI') mit Natriumacetat oder Kaliumacetat in Eisessig hergestellt werden. Vorzugsweise wird hierbei auf eine Temperatur von etwa 50° bis 70° erhitzt. Das Natrium- oder Kaliumacetat wird vorzugsweise in ungefähr der 4- bis 10fachen stöchiometrischen Menge verwendet. Das Diolderivat, in dem R² Wasserstoff ist, wird zuerst in an sich bekannter Weise (beispielsweise in Essigsäureanhydrid-Pyridin) zum Diol acetyliert, in dem R² ein Acetylrest ist, bevor es für die nächste Reaktion verwendet wird.

Durch Behandlung des Diolderivats (IX) oder (IX'), worin R² ein Acetylrest ist, mit einem Dehydratisierungsmittel wird ein Allylacetatderivat der Formel



oder sein Chinonderivat (X') erhalten.

Zu den bevorzugten Reagentien für diese Dehydratisierung gehören Thionylchlorid und Phosphoroxychlorid. Diese Dehydratisierungsreaktion wird normalerweise in einem nicht polaren Lösungsmittel und in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt. Als Beispiele geeigneter nicht-polarer Lösungsmittel sind n-Hexan, Cyclohexan, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid und Chloroform zu nennen. Als organische Base eignen sich beispielsweise Pyridin und Triäthylamin. Diese Reaktion wird im allgemeinen unter Kühlung, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen etwa -20° und 20°C durchgeführt.

Das erhaltene Allylacetatderivat (X) oder (X') kann unter alkalischen Bedingungen zu einem Allylalkoholderivat (V) oder seinem Chinonderivat (V') hydrolysiert werden. Diese Reaktion verläuft leicht in einem wässrigen organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base (z.B. Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd). Als wässrige organische Lösungsmittel können beliebige Lösungsmittel, die im Zusammenhang mit der Halogenhydrinierungsreaktion genannt wurden, verwendet werden. Da die Chinoidstruktur unter alkalischen Hydrolysenbedingungen instabil ist, wird die Hy-

drolyse vorzugsweise unter Stickstoffgas in Gegenwart eines Reduktionsmittels (z.B. Natriumhydrosulfit oder Natriumborhydrid) in wässrigem Methanol oder wässrigem Äthanol durchgeführt.

3b) Beim zweiten Verfahren zur Durchführung der Epoxyspaltreaktion wird das Epoxyderivat (VI) mit einem Lithiumdialkylamid behandelt, wobei ein Allylalkoholderivat (V) in einer einzigen Stufe erhalten wird. Normalerweise wird diese Reaktion vorzugsweise in einem wasserfreien Lösungsmittel (z.B. absolutem Äther oder trockenem Tetrahydrofuran) unter Verwendung von etwa 2 bis 6 Äquivalenten eines Lithiumdialkylamids unter einem Inertgas bei etwa -10° bis 50°C durchgeführt. Als bevorzugte Reagentien für diese Reaktion können Lithiumdiäthylamid, Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumdicyclohexylamid verwendet werden.

Das in dieser Weise gebildete Allylalkoholderivat (V) oder (V') kann durch ein übliches Trenn- und Reinigungsverfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Wenn das Derivat eine Chinonverbindung (V') ist, wird es zuerst durch Reduktion in die Hydrochinonverbindung (V) umgewandelt, worauf die Hydroxylgruppen des Hydrochinons geschützt werden und das Derivat dann für die nächste Stufe, d.h. die Halogenierung, eingesetzt wird. Natriumhydrosulfit und Natriumborhydrid können hierbei als bevorzugte Reduktionsmittel verwendet werden. Bevorzugt als Reaktionen für die Einführung von Schutzgruppen werden beispielsweise die Benzilylierung, Methylierung und Methoxymethylierung.

4) Durch Halogenierung des Allylalkoholderivats (V) wird das Hydrochinonderivat (IV) erhalten, in dem A ein Halogenatom ist. Diese Halogenierung wird durch Umsetzung der Verbindung (V) mit einem Halogenierungsmittel in

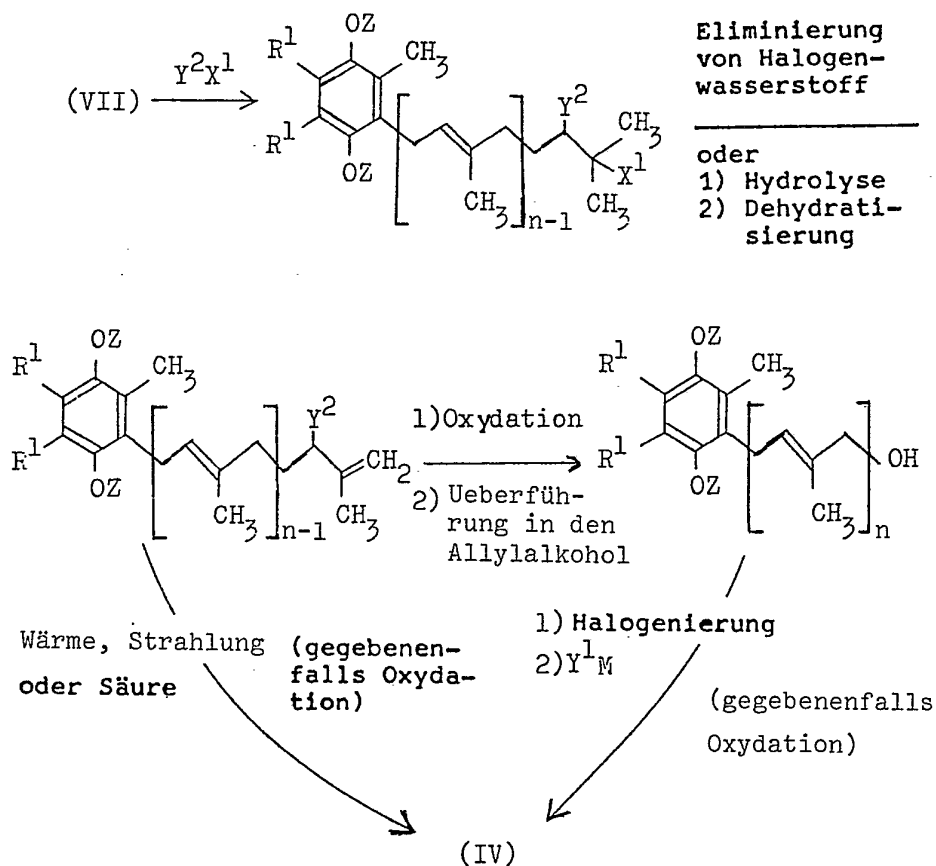
einem organischen Lösungsmittel durchgeführt. Bevorzugt als organische Lösungsmittel für diesen Zweck werden nichtpolare Lösungsmittel wie n-Hexan, Cyclohexan, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid und Chloroform. Als Halogenierungsmittel wird vorzugsweise ein Chlorierungsmittel oder Bromierungsmittel, beispielsweise Thionylchlorid, Phosphorylchlorid, Thionylbromid oder Phosphortribromid, verwendet. Dieses Halogenierungsmittel wird vorzugsweise in ungefähr der 1- bis 2fachen stöchiometrischen Menge verwendet. Die

Reaktion wird normalerweise bei Raumtemperatur oder unter Kühlen mit Eis durchgeführt. Das hierbei gebildete Hydrochinonderivat (IV), in dem A ein Halogenatom ist, kann mit Hilfe eines üblichen Trenn- und Reinigungsverfahrens isoliert werden.

Wenn Hydrochinonderivate (IV), in denen A eine Arylthiogruppe oder Arylsulfonylgruppe ist, hergestellt werden sollen, wird das in der vorstehend beschriebenen Weise erhaltene Halogenhydrochinonderivat mit einem Alkaliarylthiolat oder einem Alkaliarylsulfinat weiter umgesetzt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxyd bei einer Temperatur von -10° bis 50°C durchgeführt. Beispielsweise werden vorzugsweise Natriumphenylthiolat und Natrium-p-toluolthiolat als Alkaliarylthiolat und Natriumphenylsulfinat und Natrium-p-toluolsulfinat als Alkaliarylsulfinat verwendet.

Das Hydrochinonderivat (IV), in dem A eine Arylsulfonylgruppe ist, kann durch Oxydation der Verbindung (IV), in der A eine Arylthiogruppe ist, erhalten werden. Die Oxydation der Arylthioverbindung (IV) mit Wasserstoffperoxyd kann in Gegenwart eines Schwermetallions, z.B. Wolframsäure oder Molybdänsäure, durchgeführt werden.

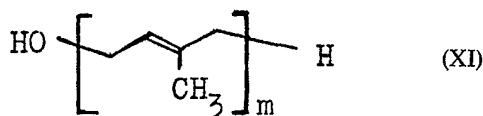
Das im erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangsmaterial verwendete Hydrochinonderivat (IV) kann auch mit Hilfe der folgenden Reaktionen hergestellt werden:



Hierin bedeutet M ein Alkalimetall, Y¹ eine Arylthio- oder Arylsulfonylgruppe, Y² eine Arylthiogruppe und X¹ ein Halogenatom.

Die vorstehenden Reaktionen sind als Beispiel für die Herstellung von Hydrochinonderivaten dargestellt, jedoch kann diesen Reaktionen die Umwandlung dieser Derivate in die entsprechenden Chinonderivate vorausgehen.

Einige der Ausgangsverbindungen (III) sind neue Verbindungen; jedoch lassen sich diese Verbindung leicht beispielsweise mit Hilfe der nachstehend beschriebenen Verfahren herstellen. Das Prenylderivat (III), in dem B Halogen ist, kann nach einem Verfahren hergestellt werden, bei dem Verbindungen der Formel

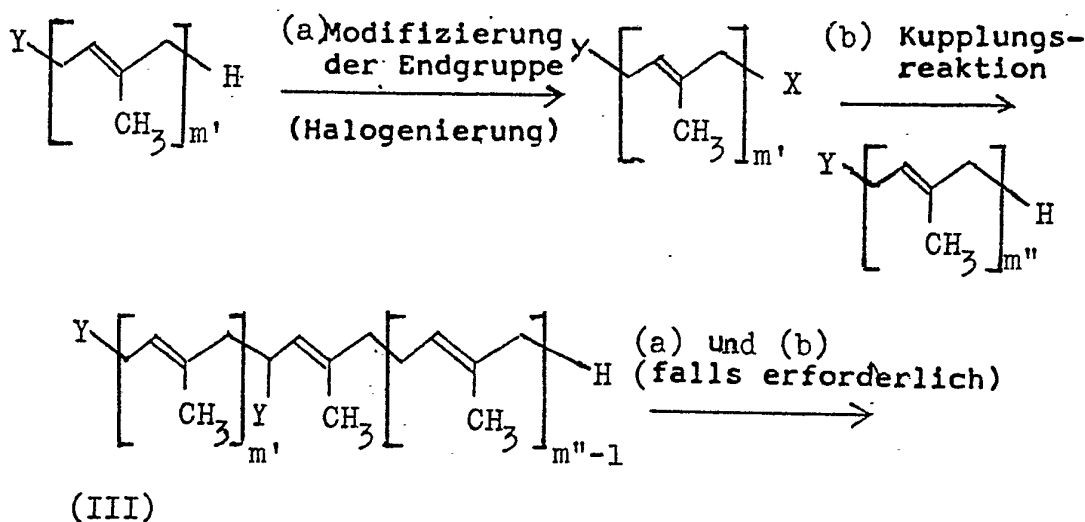


worin m die bereits genannte Bedeutung hat, halogeniert werden. Das Prenylderivat (III), in dem B eine Arylthio- oder Arylsulfonylgruppe ist, kann durch Umsetzung der er-

haltenen Halogenprenylverbindung (III) mit einem Alkali-thiolat (z.B. Natriumphenylthiolat oder Natriumbenzylthio-lat), einem Alkalisulfat (z.B. Natriumbenzolsulfat oder Natrium-p-toluolsulfat) o. dgl., wobei die Arylthio- oder Arylsulfonylgruppe eingeführt wird, hergestellt werden. Das Phenylderivat (III), worin B eine Arylsulfonylgruppe ist, kann durch Oxydation des Arylthioprenylderivats (III) hergestellt werden.

Ferner können die vorstehend genannten Verbindungen (XI), in denen m eine gewünschte Zahl ist, nach einem an sich bekannten Verfahren, bei dem eine Reaktion unter Ver-längerung der Prenylkette stattfindet, hergestellt werden.

Das Prenylderivat (III), in dem wenigstens eine Gruppe Y eine Arylthio-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe ist, kann hergestellt werden, indem die endständige Phenylgruppe der Verbindung (III), in der B eine Arylthio-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe ist, nach einem ähnlichen Verfahren wie dem Verfahren gemäss der Erfindung regiospezifisch halogeniert und die erhaltene Halogenverbindung anschlies-send mit dem Prenylderivat (III), in dem B eine Arylthio-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe ist, mit Hilfe einer der Reaktion gemäss der Erfindung ähnlichen Kupplungs-reaktion umgesetzt wird. Diese Verfahren lassen sich bei-spielsweise durch das folgende Reaktionsschema darstellen:

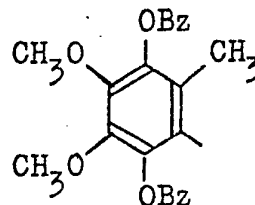


B = Y, Y' = H oder Y

(wenigstens eines der Symbole Y' ist eine Gruppe Y)

Hierin stehen m' und m'' jeweils für eine ganze Zahl von 1 bis 9.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert. Die in diesen Beispielen genannte Gruppe K ist eine Gruppe der Formel



worin Bz für Benzyl steht. Die Abkürzung Ts steht für p-Toluolsulfonyl. Bei den NMR-Spektren ist der δ-Wert in Deuteriochloroform mit TMS als inneren Standard angegeben.

Herstellung 1

1,49 g (10 mMol) 1-Brom-3-methylbuten und 2,5 g (1,16 Äquivalente) Natrium-p-toluolsulfonatdihydrat wurden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde in üblicher Weise isoliert und aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 1-(p-Toluolsulfonyl)-3-methyl-2-buten (2,16 g, 96,4%) vom Schmelzpunkt 71-72°C erhalten wurde.

NMR δ : 1,34 (3H), 1,70 (3H), 2,42 (3H), 3,70 & 3,34 (2H), 5,22 (1H), 7,30 (2H), 7,78 (2H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 64,14 H 7,06
berechnet für $C_{12}H_{16}O_2S$: C 64,25 H 7,19

Herstellung 2

Auf die in Herstellung 1 beschriebene Weise wurden 1,8 g (10,4 mMol) trans-1-Chlor-3,7-dimethyl-2,6-octadien in 2,82 g (96,6%) trans-1-(p-Toluolsulfonyl)-3,7-dimethyl-2,6-octadien vom Schmelzpunkt 44°C umgewandelt.

NMR δ : 1,34 (3H), 1,60 (3H), 1,70 (3H), 2,00 & 2,04 (4H), 2,42 (3H), 3,70 & 3,34 (2H), 5,22 (1H), 5,08 (1H), 7,30 (2H), 7,78 (2H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 69,67 H 8,42
berechnet für $C_{17}H_{24}O_2S$: C 69,82 H 8,27

Herstellung 3

Auf die in Herstellung 1 beschriebene Weise wurden 2,85 g (10 mMol) trans-Farnesylbromid in 3,37 g (93,6%) all-trans-1-(p-Toluolsulfonyl)-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien in Form eines farblosen Öls umgewandelt.

NMR δ : 1,37 (3H), 1,61 (6H), 1,70 (3H), 2,00 & 2,07 (8H), 2,46 (3H), 3,74 & 3,87 (2H), 5,10 (2H), 5,20 (1H), 7,32 (2H), 7,76 (2H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 73,36 H 8,76
berechnet für $C_{22}H_{32}O_2S$: C 73,28 H 8,95

Herstellung 4

Auf die in Herstellung 1 beschriebene Weise wurden 720 mg (1 mMol) Solanesylbromid in 728 mg Solanesyl-p-toluolsulfon vom Schmelzpunkt 50-51°C umgewandelt.

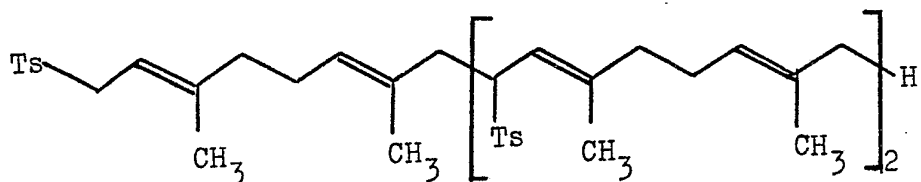
NMR δ : 1,34 (3H), 1,58 (24H), 1,65 (3H), 1,98 (32H), 2,41 (3H), 3,71 (2H), 5,07 (9H) und 7,26 und 7,70 (4H).

Herstellung 5

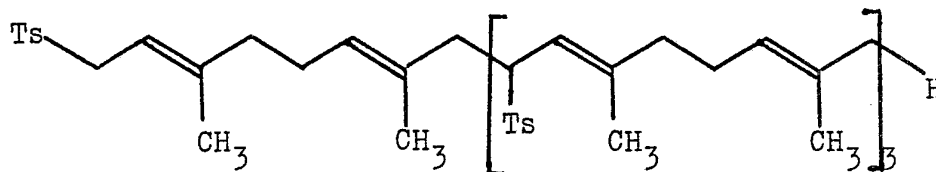
5-a) All-trans-1-(p-Toluolsulfonyl) 3,7-dimethyl-8-chlor-2,6-octadien wurde auf die in Beispiel 1-a) bis 1-h) beschriebene Weise aus trans-Geranyl-p-toluolsulfon hergestellt.

NMR δ : 1,38 (3H), 1,72 (3H), 2,03 und 2,10 (4H), 2,44 (3H), 3,79 (2H), 4,00 (2H), 5,25 (1H), 5,48 (1H), und 7,36 und 7,80 (4H).

5-b) Verbindungen der Formel



[δ : 1,24 (6H), 1,36 (3H), 1,55 (6H), 1,61 (3H), 1,72 (3H), 1,9-2,1 (2H), 2,44 (3H), 2,88 (2H), 3,80 (2H), 3,95 (3H), 4,90 (2H), 5,0-5,3 (4H), 7,31 (6H), 7,73 (6H)] und



[δ : 1,24 (9H), 1,36 (3H), 1,55 (9H), 1,61 (3H), 1,72 (3H), 1,8-2,05 (16H), 2,44 (12H), 2,9 (3H), 3,8 (2H), 4,95 (3H), 4,90 (3H), 5,0-5,4 (5H), 7,31 (8H), 7,73 (8H)],

wurden durch die wiederholte Kupplungsreaktion nach einem ähnlichen Verfahren wie in Beispiel 1-i) aus Geranyl-p-toluolsulfon und 1-(p-Toluolsulfonyl)-3,7-dimethyl-8-chlor-2,6-octadien hergestellt.

55

Beispiel 1

1-a) In 100 ml 20%igem wässrigem 1,2-Dimethoxyäthan wurden 1,977 g (3 mMol) Ubichinon-7 gelöst. Während auf -5°C gekühlt wurde, wurden 590 mg (3,7 mMol, 1,2 Äquivalente) kristallines N-Bromsuccinimid allmählich unter Rühren zugesetzt. Die Zugabe des N-Bromsuccinimid erfolgte über einen Zeitraum von einer Stunde, worauf das Gemisch weitere 2 Stunden der Reaktion unter den gleichen Bedingungen überlassen wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das hierbei erhaltene Öl (2,280 g) wurde in Hexan gelöst und an Kieselgel (Merck, 74 μ , 100 g;

gleiches Produkt bei den in den folgenden Beispielen beschriebenen Versuchen) chromatographiert. Durch Elution mit n-Hexan-Isopropyläther (2:1) wurden 238 mg nicht umgesetztes Ubichinon-7 erhalten. Durch anschließende Elution mit Isopropyläther wurden 1,542 g (68%) VII-Dihydro-26'-brom-27'-hydroxyubichinon-7 in Form eines orangefarbenen Öls erhalten.

IR (Flüssigkeitsfilm): 3500 (OH), 1650 und 1614 (Chinon und Doppelbindung), 1265 cm^{-1} (C-O).

NMR δ : ca. 5,10 (6H), 3,99 & 3,97 (6H, 20CH₃), 3,22 & 3,14 (2H), 2,02 (24H), 1,74 (3H), 1,61 (15H, Vinylmethyl), 3,97 (1H, quartet, J=6 & 13Hz), 1,34

OH

[6H, -C(Me)₂],

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 69,62 H 8,96

berechnet für C₄₄H₆₇O₅Br: C 69,91 H 8,93

1-b) In 50 ml Methanol wurden 756 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26'-brom-27'-hydroxyubichinon-7 gelöst. Nach Kühlung der Lösung auf 0°C wurden 140 mg Kaliumcarbonat (1,01 Äquivalent) auf einmal zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Produkt mit n-Hexan extrahiert. Die n-Hexanlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Hierbei wurden 672 mg (99,7%) VII-Dihydro-26',-27'-epoxyubichinon-7 erhalten. Dieses Produkt ergab einen einzelnen Fleck bei der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel sowie bei der Flüssigkeitschromatographie nach der Schnellmethode,

IR (Flüssigkeitsfilm): 1650 und 1612 (Chinon und Doppelbindung), 1265 cm^{-1} (C-O).

NMR δ : ca. 5,10 (6H), 3,99 & 3,97 (3H), 3,22 & 3,14 (2H), 2,68 (1H, Triplett, 6Hz), 2,02 (24H), 1,74 (3H), 1,60 (15H, Vinylmethyl), 1,30 (3H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 78,56 H 9,69

berechnet für C₄₄H₆₆O₅: C 78,29 H 9,86

Massenspektrum: M/e 81, 197, 235, 250, 674 (parent peak), 676 (M⁺ + 2).

1-c) In 10 ml 95%igem Äthanol wurden 675 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinon-7 gelöst. Der Lösung wurden 100 mg Natriumborhydrid zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt. Sobald die orangefarbene Lösung farblos wurde, wurden 50 ml Wasser zugesetzt, worauf mit Isopropyläther extrahiert wurde. Die übliche Aufarbeitung ergab ein rohes Produkt, das in 30 ml trockenem Dimethylformamid gelöst wurde. Nach Zugabe von 240 mg Natriumhydrid (50%ig, ölig) wurde das Gemisch 5 Minuten gerührt, worauf bei Raumtemperatur 350 mg Benzylbromid zugesetzt wurden. Nach einer Stunde wurden 50 ml Wasser zugesetzt, worauf das Produkt mit n-Hexan extrahiert wurde. Der Extrakt wurde in üblicher Weise behandelt, wobei ein rohes Produkt erhalten wurde. Dieses Produkt wurde an Kieselgel (149 μ , 50 g) chromatographiert. Die mit n-Hexan-Isopropyläther (3:2) erhaltene Fraktion wurde eingengt, wobei 791 mg (92,3%) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinol-7-dibenzyläther in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

NMR δ : 7,35 (10H), 4,96 (4H, -CH₂-), 3,92 (6H, 20CH₃), 2,12 (3H), 3,36 & 3,28 (2H), 5,10 (6H), 1,66 (3H), 1,58 (15H, Vinylmethyl), 1,99 (24H, -CH₂-), 2,67 (1H, O-

O-

-CH-), 1,28 & 1,25 [-C(CH₃)₂].

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 81,33 H 11,64

berechnet für C₅₈H₈₀O₅: C 81,26 H 11,58

5 1-d) In 30 ml 10%igem wässrigem 1,2-Dimethoxyäthan wurden 857 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26',27'-Epoxyubichinol-7-dibenzyläther gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 0,1 ml 70%ige Perchlorsäure zugesetzt, worauf das Gemisch 12 Stunden stehengelassen wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei 880 mg eines rohen Produkts erhalten wurden. Dieses rohe Produkt wurde an 50 g Kieselgel (149 μ) chromatographiert. Die mit Isopropyläther erhaltene erste Fraktion wurde verworfen. Eine mit 15% Äthylacetat-Isopropyläther erhaltene zweite Fraktion wurde aufgefangen. Hierbei wurden 865 mg (98,8%) VII-Dihydro-26',27'-dihydroxyubichinon-7-dibenzyläther als farbloses Öl erhalten.

NMR δ : 7,40 (10H), 4,98 (4H), 3,92 (6H, 20CH₃), 2,09 (3H), 3,36 & 3,28 (2H), 5,10 (6H), 1,66 (3H), 1,58 (15H), 2,00 (24H, -CH₂-), 3,34 (1H, >CH-O), 1,16 & 1,13

OH

[6H, -C(CH₃)₂].

Elementaranalyse (%):

25 gefunden: C 79,43 H 9,66

berechnet für C₅₈H₈₂O₆: C 79,59 H 9,44

1-e) In 5 ml eines 1:1-Gemisches von Pyridin und Essigsäureanhydrid wurden 438 mg (0,5 mMol) VII-Dihydro-26',27'-dihydroxyubichinol-7-dibenzyläther gelöst. Die Lösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml 5% Salzsäure-Eiswasser gegossen und 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Isopropyläther extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Hierbei wurden 450 mg (98,3%) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-hydroxyubichinol-7-dibenzyläther als Einzelkomponente in Form eines farblosen Öls erhalten.

NMR δ : 7,35 (10H), 4,96 (4H), 3,93 (6H, 20CH₃), 2,10 (3H), 3,37 & 3,28 (1H), 5,10 (6H), 1,66 (3H), 1,57 (15H), Vinylmethyl), 1,98 (24H, -CH₂-), 4,84 (1H, >CH-OAC),

OH

2,07 (3H, Ac), 1,17 [6H, C(CH₃)₂].

45 Ein Teil (100 mg) des in der beschriebenen Weise erhaltenen Monoacetats wurde an 10 g Kieselgel (149 μ) chromatographiert. Die Elution wurde mit Isopropyläther vorgenommen. Die durch diese Reinigung erhaltene Probe wurde

50 analysiert.

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 78,43 H 9,36

berechnet für C₆₀H₈₄O₇: C 78,56 H 9,23

55 1-f) In einem Gemisch von 20 ml trockenem Cyclohexan und 5 ml trockenem Pyridin wurden 458 mg (0,5 mMol) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-hydroxyubichinol-7-dibenzyläther gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und allmählich mit einer Lösung von 120 mg (2 Äquivalent) Thionylchlorid in 3 ml Cyclohexan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde allmählich auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 50 ml 10%iger wässriger Salzsäure wurde das Produkt mit Isopropyläther extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene rohe Produkt wurde an 10 g Kieselgel (149 μ) chromatographiert. Die zuerst mit Isopropyläther erhaltene Fraktion wurde eingengt, wobei 437 mg (97,3%) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-en-ubichinol-7-dibenzyläther als farbloses Öl erhalten wurden.

NMR δ : 7,34 (10H), 4,95 (4H), 3,92 (6H, 20CH₃), 2,10 (3H), 3,36 & 3,27 (2H), 5,10 (9H, br.), 1,68 (6H, Vinylmethyl), 1,57 (15H, Vinylmethyl), 1,98 (24H, -CH₂-), 2,03 (3H, Ac).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 79,96 H 9,10
berechnet für C₆₀H₃₂O₆: C 80,13 H 9,19

1-g) In 10 ml 10%igem wässrigem 1,2-Dimethoxyäthan wurden 450 mg (0,5 mMol) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-en-ubichinonol-7-dibenzyläther gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 0,4 ml einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung zugesetzt. Das Gemisch wurde 6 Stunden gerührt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch mit Isopropyläther extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise behandelt. Hierbei wurden 405 mg (94,5%) VII-Dihydro-26'-hydroxy-27'-en-ubichinonol-7-dibenzyläther als einzelnes Produkt in Form eines farblosen Öls erhalten.

NMR δ : 7,34 (10H), 4,97 (4H), 3,94 (6H, 20CH₃), 2,11 (3H), 3,36 & 3,26 (2H), 5,10 (8H, br.), 1,68 (6H, Vinylmethyl), 1,58 (15H, Vinylmethyl), 2,00 (24H, -CH₂-).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 81,29 H 9,36
berechnet für C₅₈H₈₀O₅: C 81,26 H 9,41

1-g') In 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 875 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinonol-7-dibenzyläther gelöst. Bei 5°C wurde die Lösung zu 25 ml einer Lösung von 500 mg (5 Äquivalent) Lithiumdiisopropylamid in trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Die Reaktion wurde 10 Stunden unter Stickstoffgas durchgeführt. Dem Reaktionsgemisch wurden 50 ml 2%ige wässrige Salzsäure zugesetzt. Das Produkt wurde mit Isopropyläther extrahiert. Das erhaltene rohe Produkt wurde an 50 g Kieselgel (149 μ) chromatographiert. Eine mit Isopropyläther eluierte erste Fraktion, die eine geringe Menge einer unerwünschten Verunreinigung enthielt, wurde verworfen, worauf eine zweite Fraktion aufgefangen und eingengt wurde. Hierbei wurden 756 mg (86,4%) VII-Dihydro-26'-hydroxy-27'-ubichinonol-7-dibenzyläther erhalten.

1-h) In 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 429 mg (0,5 mMol) VII-Dihydro-26'-hydroxy-27'-en-ubichinonol-7-dibenzyläther gelöst. Der Lösung wurden 2 ml trockenes Tetrahydrofuran, das 120 mg (2 Äquivalent) Thionylchlorid enthielt, bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 2 Stunden wurden dem Reaktionsgemisch 50 ml Wasser zugesetzt. Das Produkt wurde mit Isopropyläther extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene rohe Produkt wurde an 3 g Kieselgel (149 μ) chromatographiert. Eine mit n-Hexan-Isopropyläther (1:1) eluierte erste Fraktion wurde eingengt. Hierbei wurden 430 mg (98,3%) 28'-Chlorubichinonol-7-dibenzyläther als farbloses Öl erhalten.

NMR δ : 1,60 (15H, Vinylmethyl), 1,68 (3H), 1,72 (3H), 2,02 (24H, -CH₂-), 2,12 (3H), 3,30 & 3,36 (2H), 3,94 (6H, 20CH₃), 3,98 (2H, -CH₂Cl), 4,96 (4H), 5,10 (6H), 5,50 (1H), 7,40 (10H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 79,21 H 8,96
berechnet für C₅₈H₇₈O₄Cl: C 79,55 H 9,09

1-i) In einem Lösungsmittelgemisch aus 3 ml trockenem Tetrahydrofuran und 1 ml trockenem Hexamethylphosphoramid wurden 216 mg (0,6 mMol) trans-1-(p-Toluolsulfonyl)-3,7,11-trimethyl-2,6-10-dodecatrien gelöst. Unter Kühlen auf -78°C und unter Stickstoffgas wurden 0,39 ml (1,01 Äquivalent) einer Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (10%ig Gew./Vol.) zugesetzt, wobei das Reaktionsgemisch

sich orangerot färbte. Dann wurden 3 ml einer Lösung von 440 mg (0,5 mMol) 28'-Chlorubichinonol-7-dibenzyläther in trockenem Tetrahydrofuran allmählich zugesetzt, wobei das Reaktionsgemisch gerührt wurde. Nach erfolgter Zugabe der Chloridlösung wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches allmählich innerhalb von etwa 2 Stunden auf Raumtemperatur erhöht. Während der Reaktion verblasste die farbige Lösung. Nach der Reaktion wurden 0,5 ml Essigsäure und 50 ml Wasser zugesetzt. Das Produkt wurde mit Isopropyläther extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei ein rohes Produkt erhalten wurde. Dieses rohe Produkt wurde an Kieselgel chromatographiert. Durch Elution mit einem 3:1-Gemisch von n-Hexan und Isopropyläther wurde eine geringe Menge eines unerwünschten Gemisches erhalten, das verworfen wurde. Die folgenden Fraktionen wurden aufgefangen und eingengt. Hierbei wurden 442 mg (73,6%) 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinonol-10-dibenzyläther in Form eines farblosen Öls erhalten.

NMR δ : 1,22 (3H), 1,58 (8-Me), 1,67 (3H), 1,98 (-CH₂-), 2,10 (3H), 2,40 (3H), 3,26 & 3,36 (2H), 3,74 (1H, >CHSO₂-), 3,92 (6H, 20CH₃), 5,10 (10H, br.), 7,30 (2H), 7,40 (10H), 7,75 (2H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 80,32 H 9,36
berechnet für C₈₀H₁₁₀O₈: C 80,08 H 9,24

1-j) In 5 ml Äthylamin wurden 120 mg (0,1 mMol) 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinonol-10-dibenzyläther gelöst. Während unter Stickstoffgas gerührt und durch Kühlen bei -30°C gehalten wurde, wurden 10 mg Lithium zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde allmählich auf -20°C erwärmt. Nachdem das Reaktionsgemisch sich blau gefärbt hatte, wurde die Reaktion weitere 10 Minuten unter den gleichen Bedingungen fortgesetzt. Dann wurde das Äthylamin unter vermindertem Druck bei niedriger Temperatur vorsichtig entfernt, worauf 30 ml Tetrahydrofuran, das 5% Essigsäure enthielt, dem Rückstand zugesetzt wurden. Dieser Lösung wurde 1,0 ml einer 10%igen wässrigen Eisen(III)-chloridlösung zugesetzt, worauf das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde das Produkt mit Isopropyläther extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei 103 mg eines rohen Produkts erhalten wurden. Dieses rohe Produkt wurde an 30 g Kieselgel chromatographiert und mit n-Hexan-Isopropyläther (3:1) eluiert. Nach Entfernung einer ersten farblosen Fraktion wurden die anschliessenden Fraktionen eingengt, wobei 62 mg (72%) Ubichinon-10 vom Schmelzpunkt 48-49°C in Form von orangefarbenen Kristallen erhalten wurden.

NMR δ : 1,59 (9-CH₃), 1,67 (3H), 1,73 (3H), 2,01 (36H, -CH₂-), 3,16 & 3,22 (2H), 3,98 & 3,99 (6H, 20CH₃), 5,10 (10H).

Dieses Produkt wurde mit natürlich vorkommendem Ubichinon-10 durch Messen des Mischschmelzpunkts, mit Hilfe des NMR-Spektrums, durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel, durch Flüssigkeitschromatographie nach der Schnellmethode (Kieselgel) und durch das Massenspektrum identifiziert.

Beispiel 2

2-a) In 10 ml Äthanol wurden 675 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinon-7 gelöst. Die Lösung wurde auf 10°C gekühlt, worauf 50 mg Natriumborhydrid zugesetzt wurden. Sobald das Reaktionsgemisch farblos wurde, wurden Isopropyläther und Wasser zugesetzt, um das Produkt in die organische Schicht zu überführen. Das Produkt wurde in üblicher Weise isoliert. Das rohe Produkt wurde in 20 ml

Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde unter Stickstoffgas auf 5°C gekühlt und dann mit Natriumhydrid (50%-ige Dispersion in Öl, 125 mg, 2,5 mMol) versetzt und unter den gleichen Bedingungen gut gerührt. Dann wurden 5 ml einer Lösung von 201 mg (2,5 mMol) Chlormethylmethyläther in Methylenchlorid zugesetzt. Nach 30 Minuten wurden Isopropyläther und Wasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Das rohe Produkt wurde in üblicher Weise isoliert und dann an 30 g Kieselgel chromatographiert. Die Elution wurde zuerst mit n-Hexan durchgeführt, um das aus dem Natriumhydrid stammende Öl zu entfernen. Eine mit einem 1:1-Gemisch von n-Hexan und Isopropyläther erhaltene zweite Fraktion wurde eingengt, wobei 743 mg (97,1%) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinol-7-bis-(methoxymethyl)äther in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

NMR δ : 1,25 (3H), 1,29 (3H), 1,60 (15H), 1,77 (3H), 2,00 (24H), 2,18 (3H), 2,68 (1H), 3,34 & 3,44 (2H), 3,57 (6H), 3,85 (6H), 5,05 (4H), 5,0-5,3 (6H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 75,56 H 9,88
berechnet für $C_{48}H_{76}O_7$: C 75,35 H 10,01

2-b) 383 mg (0,5 mMol) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinol-7-bis-(methoxymethyl)äther wurden auf die in Beispiel 1-g') beschriebene Weise behandelt. Das Reaktionsprodukt wurde isoliert und gereinigt. Hierbei wurden 320 mg (83,5%) VII-Dihydro-26'-hydroxy-27'-en-ubichinol-7-bis-(methoxymethyl)äther in Form eines farblosen Öls erhalten. NMR δ : 1,59 (15H), 1,74 (6H), 2,00 (24H), 2,17 (3H), 3,32 & 3,42 (2H), 3,57 (6H), 3,84 (6H), 4,03 (1H), 4,89 & 4,95 (2H), 5,05 (4H), 5,0-5,3 (6H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 75,46 H 10,32
berechnet für $C_{48}H_{76}O_7$: C 75,35 H 10,01

2-c) In 10 ml Dimethylformamid wurden 300 mg (0,39 mMol) VII-Dihydro-26'-hydroxy-27'-en-ubichinol-7-bis-(methoxymethyl)äther gelöst. Die Lösung wurde auf 5°C gekühlt. Dieser Lösung wurden 2 ml einer Lösung von 94 mg (2 Äquivalent) Thionylchlorid in Methylenchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde unter den gleichen Bedingungen 2 Stunden umgesetzt. Das erhaltene Produkt wurde in üblicher Weise gereinigt. Hierbei wurden 268 mg (87%) 28'-Chlorubichinol-7-bis-(methoxymethyl)äther in Form eines farblosen Öls erhalten.

NMR δ : 1,59 (15H), 1,68 (3H), 1,72 (3H), 2,02 (24H), 2,17 (3H), 3,32 & 3,42 (2H), 3,57 (6H), 3,84 (6H), 3,98 (2H), 5,05 (4H), 5,0-5,3 (6H), 5,50 (1H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 73,36 H 9,38
berechnet für $C_{48}H_{75}O_6Cl$: C 73,57 H 9,65

2-d) 100 mg (0,128 mMol) 28'-Chlorubichinol-7-bis-(methoxymethyl)äther wurden mit 55 mg (1,2 Äquivalent) trans-1-(p-Toluolsulfonyl)-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien auf die in Beispiel 1-i) beschriebene Weise umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde isoliert und gereinigt. Hierbei wurden 98 mg (69%) 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinol-10-bis-(methoxymethyl)äther als farbloses Öl erhalten.

NMR δ : 1,23 (3H), 1,58 (8-Me), 1,67 (3H), 1,98 ($-CH_2-$), 2,17 (3H), 3,32 & 3,42 (2H), 3,74 (1H, $>CHSO_2-$), 3,57 (6H), 3,84 (6H), 5,0-5,3 (10H), 7,30 (2H), 7,75 (2H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 76,24 H 9,71
berechnet für $C_{70}H_{106}O_8S$: C 75,90 H 9,65

2-e) In 5 ml Äthylamin wurden 90 mg (0,08 mMol) 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinol-10-bis-(methoxymethyl)äther ge-

löst. Die Lösung wurde unter Rühren unter Stickstoffgas auf -30°C gekühlt, wobei 10 mg Lithium zugesetzt wurden. Die Reaktionstemperatur wurde allmählich auf -20°C erhöht. Nachdem das Reaktionsgemisch sich blau gefärbt hatte, wurde die Reaktion weitere 10 Minuten unter den gleichen Bedingungen fortgesetzt. Nach der Reaktion wurde das Äthylamin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch von 0,1 ml Essigsäure und 50 ml Isopropyläther behandelt. Diese Lösung wurde mit Wasser gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde an 10 g Kieselgel chromatographiert. Die Elution wurde mit n-Hexan-Isopropyläther (3:1) durchgeführt. Das Eluat wurde eingengt, wobei 54 mg (71%) Ubichinol-10-bis-(methoxymethyl)äther in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

NMR δ : 1,60 (9-Me), 1,68 (3H), 1,72 (3H), 2,02 (18- CH_2-), 2,17 (3H), 3,32 & 3,42 (2H), 3,57 (6H), 3,84 (6H), 5,04 (4H), 5,0-5,2 (10H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 79,22 H 10,68
berechnet für $C_{63}H_{100}O_6$: C 79,35 H 10,57

2-f) In 5 ml 10%igem wässrigen 1,2-Dimethoxyäthan wurden 50 mg Ubichinol-10-bis-(methoxymethyl)äther gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 0,1 ml 70%ige Perchlorsäure zugesetzt. Das Gemisch wurde an einem dunklen Ort stehen gelassen. Nach Zugabe von 20 mg Eisen(III)-chlorid zur Lösung wurde das Gemisch 2 Stunden unter den gleichen Bedingungen gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurden n-Hexan und Wasser zugesetzt, um das Produkt in die n-Hexanschicht zu überführen, die mit Wasser gewaschen und eingengt wurde. Der Rückstand wurde an 5 g Kieselgel chromatographiert, wobei mit n-Hexan-Isopropyläther (3:1) eluiert wurde. Hierbei wurde 10-Ubichinon erhalten.

35

Herstellung 6

a) Auf die in Beispiel 1-d) beschriebene Weise wurden 1,348 g (2 mMol) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinol-7 in Gegenwart von 0,1 ml 70%iger Perchlorsäure behandelt, wobei 1,312 g (94,7%) VII-Dihydro-26',27'-dihydroxyubichinol-7 in Form eines orangegelben Öls erhalten wurden. IR (Flüssigkeitsfilm): etwa 3400 (OH), 1650 und 1612 (Chinon und Doppelbindung), 1265 cm^{-1} (C-O).

NMR δ : ca. 5,10 (6H), 3,99 & 3,97 (6H, $20CH_3$), 2,02 & 2,04 (24H, $-CH_2-$), 1,74 (3H), 1,60 (15H, Vinylmethyl), 3,34 (1H, Quartett, $J=3$ & 9Hz), 1,16 & 1,20 [6H, OH

$-C(CH_3)_2$].

50 Elementaranalyse (%):

gefunden: C 76,08 H 10,12
berechnet für $C_{44}H_{68}O_6$: C 76,26 H 9,89

b) In 40 ml Essigsäure wurden 674 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26',27'-epoxyubichinol-7 gelöst. Der Lösung wurden 4 g Natriumacetat zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 Stunden unter Stickstoffgas bei 65°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde das Produkt mit Isopropyläther extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde an 50 g Kieselgel (149 μ) chromatographiert. Die mit Isopropyläther eluierte erste Fraktion wurde verworfen. Die anschließende Fraktion wurde eingengt, wobei 525 mg (78%) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-hydroxyubichinol-7 als orangefarbenes Öl erhalten wurden.

IR (Flüssigkeitsfilm): 3450 (OH), 1735 (OAc), 1650 und 1612 (Chinon und Doppelbindung), 1265 cm^{-1} (C-O).

NMR δ : ca. 5,10 (6H), 3,99 & 3,97 (6H, 20CH₃), 3,22 & 3,15 (2H), 2,04 (24H, -CH₂-), 1,74 (3H), 1,61 (15H, Vinylmethyl), 2,10 (OAc), 4,84 (1H), 1,20 [6H, OH
|
-C(CH₃)₂].

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 75,27 H 9,77

berechnet für C₄₅H₇₀O₇: C 75,16 H 9,60

b') 693 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26',27'-dihydroxyubichinon-7 wurden auf die in Beispiel 1-e) beschriebene Weise behandelt, wobei 699 mg (95,2%) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-hydroxyubichinon-7 erhalten wurden.

c) Auf die in Beispiel 1-f) beschriebene Weise wurden 735 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-hydroxyubichinon-7 behandelt, wobei 687 mg (95,8%) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-en-ubichinon-7 in Form eines orangegelben Öls erhalten wurden.

IR (Flüssigkeitsfilm): 1735 (OAc), 1650 und 1613 (Chinon und Doppelbindung), 1265 und 1235 cm⁻¹ (C-O).

NMR δ : ca. 3,10 (6H), 5,00 (1H), 4,89 & 4,95 (2H, =CH₂), 3,99 & 3,97 (6H, 20CH₃), 3,22 & 3,15 (2H), 2,04 & 2,02 (24H), 1,74 (6H), 1,61 (15H, Vinylmethyl), 2,05 (OAc).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 76,98 H 9,42

berechnet für C₄₆H₆₈O₆: C 77,05 H 9,56

d) Auf die in Beispiel 1-g) beschriebene Weise wurden 717 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26'-acetoxy-27'-en-ubichinon-7 behandelt, wobei 653 mg (96,9%) VII-Dihydro-26'-hydroxy-27'-en-ubichinon-7 als orangegelbes Öl erhalten wurden.

IR (Flüssigkeitsfilm): 3400 (OH), 1650 und 1612 (Chinon und Doppelbindung), 1265 cm⁻¹ (C-O).

NMR δ : ca. 5,10 (6H), 3,99 & 3,97 (6H, 20CH₃), 3,22 & 3,15 (2H), 2,02 (24H), 1,74 (6H, Vinylmethyl), 1,61 (15H, Vinylmethyl), 4,03 (1H, >CH₂OH), 4,94 & 4,83 (2H, =CH₂).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 78,36 H 9,73

berechnet für C₄₄H₆₆O₅: C 78,29 H 9,86

e) Auf die in Beispiel 1-h) beschriebene Weise wurden 693 mg (1 mMol) VII-Dihydro-26'-hydroxy-27'-en-ubichinon-7 behandelt, wobei 587 mg (84,7%) 28'-Chlorubichinon-7 in Form eines orangefarbenen Öls erhalten wurden.

IR (Flüssigkeitsfilm): 1650 und 1613 (Chinon und Doppelbindung), 1265 cm⁻¹ (C-O).

NMR δ : ca. 5,10 (6H), 3,98 & 3,99 (6H, 20CH₃), 3,22 & 3,15 (2H), 2,02 (24H, -CH₂-), 1,74 (6H, Vinylmethyl), 1,61 (15H, Vinylmethyl), 5,52 (1H, Triplett), 3,99 (2H, -CH₂-Cl).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 76,07 H 9,33

berechnet für C₄₄H₆₅O₄Cl: C 76,21 H 9,45

f) 700 mg (1 mMol) 28'-Chlorubichinon in 10 ml Dimethylformamid wurden mit 300 mg (1,2 mMol) Natrium-p-toluolsulfonatdihydrat bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Das Produkt wurde in üblicher Weise isoliert und aufgearbeitet, wobei 28'-(p-Toluolsulfonyl)-ubichinon-7 erhalten wurde. Die Sulfonyleverbindung wurde ohne weitere Reinigung in 10 ml Äthanol gelöst und mit 100 mg Natriumborhydrid bei Raumtemperatur reduziert. Nach beendeter Reaktion wurde das Produkt in üblicher Weise isoliert, wobei das entsprechende Hydrochinon erhalten wurde. Das Hydrochinon wurde mit Benzylbromid und Natriumhydrid

bei Raumtemperatur benzyliert. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in üblicher Weise ergab 825 mg 28'-(p-Toluolsulfonyl)-ubichinoldibenzyläther.

δ : 1,60 (18H), 1,68 (3H), 2,02 (24H), 2,12 (3H), 2,42 (3H), 3,30 und 3,36 (2H), 3,57 (2H), 3,93 (6H), 4,96 (4H), 5,10 (7H), 7,40 (10H), 7,21 und 7,64 (4H).

g) 340 mg (0,5 mMol) 26'-Hydroxy-27'-en-ubichinon-7 wurden in 10 ml Äthanol bei Raumtemperatur gelöst und mit 50 mg Natriumborhydrid reduziert. Das erhaltene Produkt wurde nach der Isolierung in üblicher Weise in Dimethylformamid mit 180 mg Benzylbromid und 100 mg Natriumhydrid benzyliert, wobei 410 mg 26'-Hydroxy-27'-en-ubichinol-7-dibenzyläther in Form eines farblosen Öls erhalten wurden. Die Daten des NMR-Spektrums sind die gleichen, wie in Beispiel 1-g) angegeben.

Beispiel 3

3a) Auf die in Beispiel 1-i) beschriebene Weise wurden 175 mg (1,2 Äquivalent) trans-1-(p-Toluolsulfonyl)-3,7-dimethyl-2,6-octadien mit 440 mg (0,5 mMol) 28'-Chlorubichinol-7-dibenzyläther umgesetzt, wobei 452 mg 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinol-9-dibenzyläther als farbloses Öl erhalten wurden.

NMR δ : 1,24 (3H), 1,60 (18H), 1,68 (6H), 2,00 (30H), 2,12 (3H), 2,43 (3H), 3,24 (1H), 3,36 (1H), 3,74 (1H), 3,93 (6H), 4,96 (4H), ca. 5,10 (9H), 7,3-7,6 (12H), 7,70 (2H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 79,32 H 9,16

berechnet für C₇₅H₁₀₂O₈S: C 79,60 H 9,08

3-b) Auf die in Beispiel 1-j) beschriebene Weise wurden 113 mg (0,1 mMol) 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinol-9-dibenzyläther behandelt, wobei 62 mg (78%) Ubichinol-9 vom Schmelzpunkt 43-44°C in Form von orangegelben Kristallen erhalten wurden.

NMR δ : 1,60 (8-CH₃), 1,67 (3H), 1,73 (3H), 2,01 (28H), 3,16 und 3,22 (2H), 3,98 und 3,99 (6H), 5,10 (9H).

Dieses Produkt wurde unmittelbar mit natürlichem Ubichinol-9 verglichen und durch Messen des Mischschmelzpunkts, durch das NMR-Spektrum, durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel, durch Flüssigkeitschromatographie nach der Schnellmethode (Kieselgel) und durch das Massenspektrum identifiziert.

Beispiel 4

4-a) Auf die in Beispiel 1-i) beschriebene Weise wurden 134 mg (1,2 Äquivalent) 1-(p-Toluolsulfonyl)-3-methyl-2-buten mit 440 g (0,5 mMol) 28'-Chlorubichinol-7-dibenzyläther umgesetzt, wobei 448 mg 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinol-8-dibenzyläther in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

δ : 1,18 (3H), 1,60 (18H), 2,00 (26H), 2,12 (3H), 3,24 (1H), 3,36 (1H), 3,73 (1H), 3,93 (6H), 4,96 (4H), ca. 5,10 (8H), 7,3-7,6 (12H), 7,70 (2H).

Elementaranalyse (%):

gefunden: C 79,22 H 8,85

berechnet für C₇₀H₉₄O₈S: C 79,05 H 8,91

4-b) Auf die in Beispiel 1-j) beschriebene Weise wurden 106 mg (0,1 mMol) 29'-(p-Toluolsulfonyl)ubichinol-8-dibenzyläther behandelt, wobei 54 mg (74%) Ubichinol-8 vom Schmelzpunkt 36-37°C in Form von orangegelben Kristallen erhalten wurden.

δ : 1,59 (7-CH₃), 1,67 (3H), 1,73 (3H), 2,01 (28H), 3,16 & 3,22 (2H), 3,98 & 3,99 (6H), 5,10 (9H).

Dieses Produkt wurde unmittelbar mit natürlichem Ubichinon-8 verglichen und durch Messen des Mischschmelzpunkts, durch das NMR-Spektrum, Dünnschichtchromatographie an Kieselgel, Flüssigkeitschromatographie nach der Schnellmethode (Kieselgel) und durch das Massenspektrum identifiziert.

Beispiel 5

5a) Auf die in den Beispielen 2-a), 2-b) und 2-c) beschriebene Weise wurde Ubichinol-1-bis-(äthoxymethyl)äther [δ : 1,20 (3H), 1,65 (3H), 1,72 (3H), 2,14 (3H), 3,34 (2H), 3,76 (2H), 3,80 (6H), 5,04 (3H)] in 4'-Brom-ubichinol-1-bis-(äthoxymethyl)äther umgewandelt. δ : 1,20 (3H), 1,89 (3H), 2,13 (3H), 3,34 (2H), 3,96 (2H), 5,06 (4H), 5,46 (1H).

5b) Ubichinon-10 wurde auf die in den Beispielen 2-d), 2-e) und 2-f) beschriebene Weise aus 4'-Brom-ubichinol-1-bis-(äthoxymethyl)äther und Solanesyl-p-toluolsulfon hergestellt.

Beispiel 6

6-a) In einem Lösungsmittelgemisch aus 6 ml 1,2-Dimethoxyäthan und 1,2 ml Wasser wurden 500 mg (1,5 mMol) trans-2-Methyl-3-(3',7'-dimethyl-2',6'-octadienyl)-1,4-dimethoxynaphthalin gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -10°C wurden 320 mg (1,8 mMol) N-Bromsuccinimid allmählich zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch 3 Stunden unter den gleichen Bedingungen gerührt. Diesem Reaktionsgemisch wurde n-Hexan zugesetzt, worauf die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt wurde. Das rohe Produkt wurde an 10 g Kieselgel gereinigt, wobei 400 mg (78%) der Bromhydrinverbindung erhalten wurden.
NMR δ : 1,27 (6H), 1,82 (3H), 2,36 (3H), 3,55 (2H), 3,80 (3H), 3,83 (3H), 3,97 (1H), 5,20 (1H), 7,23-7,56 (2H), 7,82-8,16 (2H).

6-b) In einem Gemisch von 30 ml Methanol, 10 ml 1,2-Dimethoxyäthan und 5 ml Wasser wurden 4,35 g (10 mMol) trans-2-Methyl-3-(6'-brom-7'-hydroxy-3',7'-dimethyl-2'-octenyl)-1,4-dimethoxynaphthalin gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und dann mit 3 g (56 mMol) Kaliumhydroxyd versetzt. Nach Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur wurde das Gemisch weitere 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und dreimal mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise behandelt, wobei 3,45 g (97,5%) der gewünschten Epoxyverbindung in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.
NMR δ : 1,24 (6H), 1,82 (3H), 2,36 (3H), 2,66 (1H), 3,55 (2H), 3,80 & 3,83 (6H), 5,20 (1H), 7,23-7,56 (2H), 7,82-8,16 (2H).

6-b') In 30 ml Methylenchlorid wurden 3,38 g trans-2-Methyl-3-(3',7'-dimethyl-2',6'-octadienyl)-1,4-dimethoxynaphthalin gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Dann wurden 2,2 g m-Chlorperbenzoesäure (Reinheit 85%, 1,1 Äquivalent) allmählich zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch weitere 3 Stunden unter den gleichen Bedingungen gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Konzentrat wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei 3,15 g (88,9%) der gewünschten Epoxyverbindung erhalten wurden.

6-c) In 50 ml 10%igem wässrigem 1,2-Dimethoxyäthan wurden 3,54 g (10 mMol) trans-2-Methyl-3-(6',7'-epoxy-3',7'-

-dimethyl-2'-octenyl)-1,4-dimethoxynaphthalin gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 0,2 ml 70%ige Perchlorsäure zugesetzt. Das Gemisch wurde 5 Stunden stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser zum Reaktionsgemisch wurde das Produkt mit Isopropyläther extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise behandelt. Hierbei wurden 3,68 g (98,9%) trans-2-Methyl-3-(6',7'-dihydroxy-3',7'-dimethyl-2'-octenyl)-1,4-dimethoxynaphthalin erhalten. Dieses Diol (3,68 g) wurde in 10 ml Pyridin und 30 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Produkt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei 3,73 g (89,8%) trans-2-methyl-3-(6'-acetoxy-7'-hydroxy-3',7'-dimethyl-2'-octenyl)-1,4-dimethoxynaphthalin in Form eines farblosen Öls isoliert wurden.

15 NMR δ : 1,18 (6H), 1,80 (3H), 2,02 (3H), 2,27 (3H), 3,52 (2H), 3,83 (6H), 4,82 (1H), 5,18 (1H), 7,26-7,50 (2H), 7,80-8,12 (2H).

6-d) Dieses Monoacetat (3,2 g, 7,7 mMol) wurde in 20 45 ml Benzol und 45 ml Pyridin gelöst. Die Lösung wurde auf -15°C gekühlt. Der Lösung wurden 1,5 ml (21 mMol) Thionylchlorid zugesetzt, worauf das Gemisch 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung 25 versetzt und dann mit Benzol extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an 80 g Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylen- 30 chlorid eluiert wurde. Hierbei wurden 2,1 g (68%) trans-3-(6'-Acetoxy-3',7'-dimethyl-2',7'-octadienyl)-1,4-dimethoxy-2-methylnaphthalin in Form eines farblosen Öls erhalten. IR (Flüssigkeitsfilm): 1735 (OAc), 1653, 1594 cm^{-1} .
NMR δ : 1,66 (3H), 1,80 (3H), 2,04 (3H), 2,38 (3H), 3,54 35 (2H), 3,82 (6H), 4,85 (2H), 5,05 (1H), 7,2-7,6 (2H), 7,8-8,2 (2H).

6-e) In 50 ml Methanol und 15 ml 1,2-Dimethoxyäthan wurden 2,8 g (7 mMol) trans-3-(6'-Acetoxy-3',7'-dimethyl- 40 -2',7'-octadienyl)-1,4-dimethoxy-2-methylnaphthalin gelöst. Der Lösung wurden 10 ml wässriges 1n-Kaliumhydroxyd zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 100 ml Benzol zum Reaktionsgemisch wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Die 45 Benzolschicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der hierbei erhaltene ölige Rückstand wurde in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde auf -20°C gekühlt und dann mit 2,5 ml (42 mMol) Thionylchlorid 50 versetzt. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei -15°C stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Benzol gelöst. Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat, Was- 55 ser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen. Die Benzolschicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 30 g Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid chromatographiert, wobei 1,7 g (68%) trans-3-(3',7'-Dimethyl-8'- 60 -chlor-2',7'-octadienyl)-1,4-dimethoxy-2-methylnaphthalin in Form eines farblosen Öls erhalten wurden. IR (Flüssigkeitsfilm): 2890, 1593, 1351 cm^{-1} .
NMR δ : 1,66 (3H), 1,86 (3H), 2,38 (3H), 3,62 (2H), 3,82 65 (6H), 3,92 (2H), 5,10 (1H), 5,52 (1H), 7,60-7,30 (2H), 7,90-8,30 (2H).

6-f) In 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 650 mg (2,6 mMol) trans-1-Phenylthio-3,7-dimethyl-2,6-octadien ge-

löst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt. Unter Stickstoffgas wurde der Lösung eine 15%ige Lösung von n-Butyllithium in Hexan (Gew./Gew., 1,6 ml, 2,6 mMol) unter Rühren innerhalb von 2 Stunden zugesetzt. Dann wurde eine Lösung von 0,7 g (2 mMol) trans-3-(3',7'-Dimethyl-8'-chlor-2',6'-octadienyl)-1,4-dimethoxy-2-methylnaphthalin in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran dem Reaktionsgemisch unter den gleichen Bedingungen zugesetzt. Die Reaktion wurde 40 Minuten durchgeführt. Nach dieser Zeit wurde sie durch Zusatz von 2 ml eines 1:1-Gemisches von Methanol und Äther abgebrochen. Nach Zugabe von Wasser wurde das Produkt mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt wurde an 20 g Kieselgel unter Verwendung von n-Hexan, das 8% Äther enthielt, zur Elution chromatographiert, wobei 1,0 g (88%) 9'-Phenylthiomenachinol-4-dimethyläther erhalten wurde.

IR (Flüssigkeitsfilm): 2830, 1590, 1350 cm^{-1} .

NMR δ : 1,34 (3H), 1,56 (6H), 1,68 (3H), 1,84 (3H), 2,38 (3H), 2,01 ($-\text{CH}_2-$), 3,58 (2H), 3,82 (6H), 4,80-5,36 (4H), 7,18-7,60 (7H), 7,90-8,18 (2H).

6-g) 120 ml trockenes Äthylamin wurden auf -78°C gekühlt, worauf 0,7 g feines Lithiummetall zugesetzt wurden. Die Temperatur wurde auf -50° bis -40°C erhöht und das Gemisch 40 Minuten gerührt. Das erhaltene blaue Reaktionsgemisch wurde auf -78°C gekühlt. Der blauen Lösung wurden allmählich 30 ml einer Lösung von 1,13 g (2 mMol) 9'-Phenylthiomenachinol-4-dimethyläther in trockenem Tetrahydrofuran tropfenweise zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch 15 Minuten bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von 2 ml 3-Hexin abgebrochen. Dem Reaktionsgemisch wurden 5 ml Methanol zugesetzt, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Nach Zusatz von n-Hexan und Wasser wurde die organische Schicht mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 20 g Kieselgel unter Verwendung von 8% Äther-Hexan zur Elution chromatographiert, wobei 650 mg (73%) 5,8-Dihydromenachinol-4-dimethyläther in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

IR (Flüssigkeitsfilm): 2820, 1320 cm^{-1} .

NMR δ : 1,60 (9H), 1,67 (3H), 1,78 (3H), 2,00 & 2,03 (12H, $-\text{CH}_2-$), 2,19 (3H), 3,35 (4H), 3,37 (2H), 3,68 (6H), 20 CH_3), 5,00-5,20 (4H), 5,90 (2H).

6-h) In 2 ml Benzol wurden 43 mg 5,8-Dihydromenachinol-4-dimethyläther gelöst. Der Lösung wurden 21 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon zugesetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde an 2 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mit Benzol eluiert wurde und 40 mg (93%) Menachinol-4-dimethyläther erhalten wurden.

NMR δ : 1,60 (9H), 1,67 (3H), 1,85 (3H), 1,98 & 2,02 (12H), 2,38 (3H), 3,58 (2H), 3,82 (6H), 5,00-5,20 (4H), 7,30-7,45 (2H), 7,90-8,10 (2H).

6-i) In 20 ml Dioxan und 20 ml Äther wurden 474 mg (1 mMol) Menachinol-4-dimethyläther gelöst. Die Lösung wurde auf -15°C gekühlt und dann mit 800 mg Silber(II)-oxyd und anschliessend mit 0,8 ml 6,4n-Salpetersäure und 0,1 ml Wasser versetzt. Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen unter Rühren durchgeführt. Dem Reaktionsgemisch wurde n-Hexan zugesetzt, worauf die organische Schicht mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde an 10 g Kieselgel chromatographiert, wobei mit Benzol eluiert wurde. Hierbei wurden 257 mg (57,9%) Menachinon-4 vom Schmelzpunkt $35-37^{\circ}\text{C}$ erhalten.

IR (Flüssigkeitsfilm): 2850, 1661, 1620, 1598, 1300 cm^{-1} .
NMR δ : 1,58 (9H), 1,67 (3H), 1,79 (3H), 1,98 & 2,02 (12H), 2,20 (3H), 3,34 & 3,40 (2H), 4,90-5,20 (4H), 7,60-7,70 (2H), 8,02-8,12 (2H).

Beispiel 7

In 10 ml Dioxan und 10 ml Äther wurde wie in Beispiel 6-g) hergestellter 5,8-Dihydromenachinol-4-dimethyläther gelöst. Die Lösung wurde auf -15°C gekühlt. Der Lösung wurden 800 mg Silber(II)-oxyd und dann tropfenweise 0,8 ml 6,4n-Salpetersäure zugesetzt. Nach Zugabe von 0,1 ml Wasser zu dieser Lösung wurde das Gemisch 5 Minuten bei -15°C gerührt. Nach Zusatz von n-Hexan zum Reaktionsgemisch wurde das Produkt in üblicher Weise extrahiert, isoliert und gereinigt. Hierbei wurden 120 mg (64%) 5,8-Dihydromenachinol-4-in Form eines gelben Öls erhalten.

IR (Flüssigkeitsfilm): 2820, 1647, 1620, 1300 cm^{-1} .

NMR δ : 1,60 (9H), 1,68 (3H), 1,76 (3H), 2,02 (15H, $-\text{CH}_3$ & $-\text{CH}_2-$), 3,06 (2H), 3,20 (2H), 5,0-5,2 (4H), 5,80 (2H).

Beispiel 8

8-a) 822 mg (2,6 mMol) trans-1-Phenylthio-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien und 0,7 g (2 mMol) trans-3-(3',7'-Dimethyl-8'-chlor-2',6'-octadienyl)-1,4-dimethoxy-2-methylnaphthalin wurden auf die in Beispiel 6-f) beschriebene Weise umgesetzt. Durch Aufarbeitung in üblicher Weise wurden 550 mg (84,5%) 9'-Phenylthio-menachinol-5-dimethyläther erhalten.

IR (Flüssigkeitsfilm): 2830, 1590, 1352 cm^{-1} .

NMR δ : 1,32 (3H), 1,56 (9H), 1,68 (3H), 1,84 (3H), 2,38 (3H), 2,02 ($-\text{CH}_2-$), 3,58 (2H), 3,82 (6H), 4,83-5,36 (5H), 7,18-7,60 (7H), 7,90-8,18 (2H).

8-b) 1,27 g (2 mMol) 9'-Phenylthio-menachinol-5-dimethyläther wurden auf die in Beispiel 6-g) beschriebene Weise der reduzierenden Entschwefelung unterworfen, wobei 827 mg (76%) 5,8-Dihydromenachinol-5-dimethyläther als farbloses Öl erhalten wurden.

IR (Flüssigkeitsfilm): 2820, 1320 cm^{-1} .

NMR δ : 1,61 (12H), 1,67 (3H), 1,76 (3H), 2,01 (16H), 2,21 (3H), 3,36 (6H), 3,67 (6H), 4,90-5,30 (5H), 5,92 (2H).

8-c) 55 mg (0,1 mMol) 5,8-Dihydromenachinol-5-dimethyläther wurden auf die in Beispiel 6-h) beschriebene Weise behandelt, wobei 51 mg (92%) Menachinol-5-dimethyläther als farbloses Öl erhalten wurden.

NMR δ : 1,60 (12H), 1,67 (3H), 1,85 (3H), 1,98 & 2,02 (16H), 2,38 (3H), 3,57 (2H), 3,82 (6H), 5,00-5,20 (5H), 7,30-7,45 (2H), 7,90-8,10 (2H).

8-d) 5,42 mg (1 mMol) Menachinol-5-dimethyläther wurden auf die in Beispiel 6-i) beschriebene Weise behandelt, wobei 286 mg (55,9%) Menachinon-5 in Form von gelben Kristallen vom Schmelzpunkt $43-44^{\circ}\text{C}$ erhalten wurden.

NMR δ : 1,59 (12H), 1,67 (3H), 1,79 (3H), 1,98 & 2,02 (16H), 2,20 (3H), 3,34 & 3,40 (2H), 4,90-5,20 (5H), 7,60-7,70 (2H), 8,02-8,12 (2H).

Beispiel 9

272 mg (0,5 mMol) wie in Beispiel 8-b) hergestellter 5,8-Dihydromenachinol-5-dimethyläther wurden auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise behandelt. Die übliche Aufarbeitung ergab 167 mg (62%) 5,8-Dihydromenachinol-5.

IR (Flüssigkeitsfilm): 2820, 1647, 1620, 1300 cm^{-1} .

NMR δ : 1,61 (12H), 1,68 (3H), 1,76 (3H), 2,02 (19H, $-\text{CH}_3$ & $-\text{CH}_2-$), 3,06 (2H), 3,20 (2H), 5,0-5,2 (5H), 5,80 (2H).

Beispiel 10

10-a In 100 ml Dichlormethan wurden 8,0 g (25 mMol) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-2',6'-octadienyl)benzol gelöst. Die Lösung wurde auf -20°C gekühlt. Der Lösung wurden dann tropfenweise 200 ml einer Lösung von 6,1 g (25 mMol) m-Chlorperbenzoesäure (Reinheit 70%) in 200 ml Methylenchlorid zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch 1 Stunde bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10%igem wässrigem Kaliumcarbonat und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedunstet. Hierbei wurden 7,80 g (93%) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-6',7'-epoxy-2-octenyl)benzol erhalten.

NMR δ : 1,24 (6H), 1,82 (3H), 2,20 (9H), 2,66 (1H), 3,40 (2H), 3,66 (6H), 5,08 (1H).

10-b) Auf die in Beispiel 1-g) beschriebene Weise wurden 7,8 g der vorstehend genannten Epoxyverbindung behandelt, wobei 5,2 g (65,4%) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-6'-hydroxy-2',7'-octadienyl)benzol erhalten wurden.

NMR δ : 1,68 (3H), 1,79 (3H), 2,17 (9H), 3,34 (2H), 3,64 (6H), 4,02 (1H), 4,82 (2H), 5,11 (1H).

10-c) Auf die in Beispiel 1-h) beschriebene Weise wurden 3,32 g 10 mMol trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-6'-hydroxy-2',7'-octadienyl)benzol behandelt, wobei 3,18 g (90,8%) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-8'-chlor-2',6'-octadienyl)benzol in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

NMR δ : 1,66 (3H), 1,76 (3H), 2,16 (9H), 3,36 (2H), 3,84 (6H), 3,92 (2H), 5,10 (1H), 5,52 (1H).

10-c') Auf die in Beispiel 1-h) beschriebene Weise wurden 3,32 g (10 mMol) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-6'-hydroxy-2',7'-octadienyl)benzol mit 2,50 g (12 mMol) Thionylbromid umgesetzt, wobei 3,46 g (87,6%) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-8'-brom-2',6'-octadienyl)benzol in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

NMR δ : 1,66 (3H), 1,74 (3H), 2,16 (9H), 3,36 (2H), 3,84 (6H), 3,91 (2H), 5,10 (1H), 6,33 (1H).

10-d) 175 mg (0,5 mMol) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7'-dimethyl-8'-chlor-2',6'-octadienyl)benzol und 175 mg (0,6 mMol) trans-1-(p-Toluolsulfonyl)-3,7-dimethyl-2,6-octadien wurden auf die in Beispiel 1-i) beschriebene Weise umgesetzt. Das rohe Produkt wurde in üblicher Weise isoliert und gereinigt, wobei 256 mg (84,5%) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-[3',7',11',15'-tetramethyl-9'-(p-Toluolsulfonyl)-2',6',10',14'-hexadecatetraenyl]benzol erhalten wurden.

NMR δ : 1,24 (3H), 1,62 (6H), 1,68 (3H), 1,79 (3H), 2,17 (9H), 2,40 (3H), 3,24 (1H), 3,34 (2H), 3,66 (6H), 5,10 (4H, br.), 7,30 (2H), 7,75 (2H).

10-e) Auf die in Beispiel 2-e) beschriebene Weise wurden 200 mg trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-[3',7',11',15'-tetramethyl-9'-(p-Toluolsulfonyl)-2',6',10',14'-hexadecatetraenyl]benzol behandelt, wobei 120 mg (80%) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7',11',15'-tetramethyl-2',6',10',14'-hexadecatetraenyl)benzol erhalten wurden.

NMR δ : 1,58 (9H), 1,67 (6H), 1,78 (3H), 1,98 & 2,02 (12H), 2,20 (9H), 3,37 (2H), 3,66 (6H), 5,0-5,20 (4H).

10-e) In 10 ml Dioxan und 10 ml Äther wurden 113 mg (0,25 mMol) trans-1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3',7',11',15'-tetramethyl-2',6',10',14'-hexadecatetraenyl)benzol

gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, worauf 400 mg Silber(II)-oxyd und 0,4 ml 6,4n-Salpetersäure unter Rühren zugesetzt wurden. Die Reaktion wurde 15 Minuten unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Isopropyläther und Wasser versetzt und die organische Schicht abgetrennt. Das Produkt wurde in üblicher Weise behandelt. Das erhaltene rohe Produkt wurde an 10 g Kieselgel chromatographiert. Eine mit n-Hexan-Isopropyläther (2:1) eluierte erste Fraktion wurde verworfen. Die anschließenden Fraktionen wurden eingeeengt, wobei 78 mg (74%) trans-2,3,5-Trimethyl-6-(3',7',11',15'-tetramethyl-2',6',10',14'-hexadecatetraenyl)-1,4-benzochinon in Form eines gelben Öls erhalten wurden.

NMR δ : 1,58 (9H), 1,67 (6H), 1,76 (3H), 1,98 & 2,02 (12H), 2,06 (9H), 3,20 (2H), 5,0-5,20 (4H).

Herstellung 7

a) Auf die in den Beispielen 1-a) bis 1-h) beschriebene Weise wurde Ubichinol-1-dibenzyläther in 4'-Brom-ubichinol-1-dibenzyläther ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Br}$, 812 mg, 79,5%) umgewandelt. δ : 1,78 (3H), 2,06 (3H), 3,30 (2H), 3,92 (6H), 4,93 (2H), 4,95 (2H), 5,34 (1H), 7,18-7,60 (10H).

b) 511 mg (1 mMol) dieser Bromverbindung wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Der Lösung wurden 250 mg Natrium-p-toluolsulfonatdihydrat zugesetzt, worauf die Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Produkt wurde in Isopropyläther extrahiert. Die Umkristallisation aus Hexan ergab 4'-(p-Toluolsulfonyl)-ubichinol-1-dibenzyläther. ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{S}$, 505 mg 86%; Schmelzpunkt: $105-106^{\circ}\text{C}$, δ : 1,78 (3H), 1,92 (3H), 2,31 (3H), 3,32 (2H), 3,60 (2H), 3,37 (3H), 3,92 (3H), 4,85 (1H), 4,86 (2H), 4,91 (2H), 7,36 (10H), 7,14 & 7,60 (4H)].

Herstellung 8

a) Auf die in den Beispielen 1-a) bis 1-h) beschriebene Weise wurden 2,0 g Ubichinol-2-dibenzyläther in 8'-Chlor-ubichinol-2-dibenzyläther (920 mg) umgewandelt. δ : 1,68 (3H), 1,70 (3H), 2,10 (3H), 3,3 (2H), 3,95 (3H), 3,96 (3H), 4,97 (4H), 5,00 (1H), 5,47 (1H), 7,20-7,60 (10H).

b) Dieses Chlorid (920 mg) wurde mit Natrium-p-toluolsulfonat in Dimethylformamid sulfoniert. Die übliche Aufarbeitung ergab 8'-(p-Toluolsulfonyl)-ubichinol-2-dibenzyläther. [1,05 g, δ : 1,60 (3H), 1,68 (3H), 2,06 (3H), 2,34 (3H), 3,26 (2H), 3,57 (2H), 3,91 (6H), 4,70-5,15 (2H), 4,93 (4H), 7,20-7,60 (10H), 7,21 & 7,64 (4H)].

Herstellung 9

Auf die in Herstellung 8-b) beschriebene Weise wurden 1,51 g 28'-Chlorubichinol-7-dibenzyläther in 28'-(p-Toluolsulfonyl)-ubichinol-7-dibenzyläther umgewandelt. [1,71 g, δ : 1,60 (18H), 1,68 (3H), 2,02 (24H), 2,12 (3H), 2,42 (3H), 3,30 & 3,36 (2H), 3,57 (2H), 3,93 (6H), 4,96 (4H), 5,10 (7H), 7,40 (10H), 7,21 & 7,64 (4H)].

Herstellung 10

Auf die in Herstellung 8 beschriebene Weise wurde Menachinol-2-dimethyläther in 8'-(p-Toluolsulfonyl)-menachinol-2-dimethyläther umgewandelt. δ : 1,71 (3H), 1,77 (3H), 2,35 (3H), 2,38 (3H), 3,53 (2H), 3,63 (2H), 3,88 (6H), 5,90-6,20 (2H), 7,26 (2H), 7,40-7,51 (2H), 7,67 (2H), 7,90-8,16 (2H).

Herstellung 11

Auf die in Herstellung 8 beschriebene Weise wurde 1,3,4-Trimethyl-2,5-dimethoxy-6-geranylbenzol in 1,3,4-Trime-

thyl-2,5-dimethoxy-6-[8'-(p-toluolsulfonyl)-3',7'-dimethyl-2',6'-octadienyl]-benzol umgewandelt.

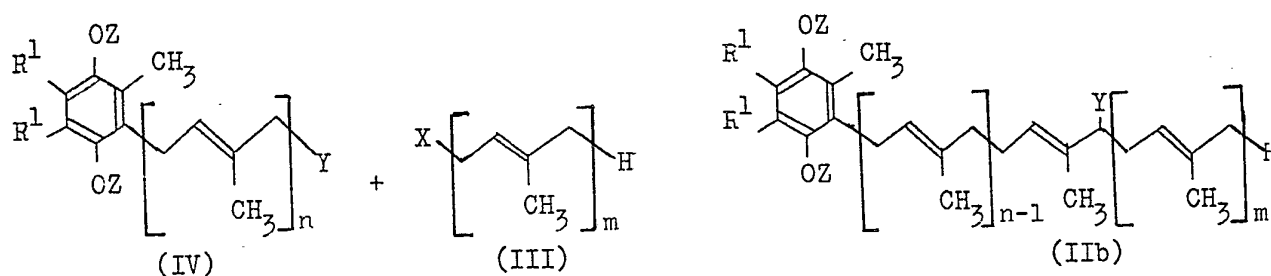
δ : 1,72 (6H), 2,16 (3H), 2,19 (6H), 2,41 (3H), 3,33 (2H), 3,63 (3H), 3,64 (3H), 4,97 (1H), 5,02 (1H), 7,27 (2H), 7,64 (2H)].

Beispiele 11 bis 15

A) Die Kupplungsreaktion der Verbindung (IV) mit der Verbindung (III) wird nach dem folgenden allgemeinen Verfahren durchgeführt:

In einem Gemisch von 15 ml trockenem Tetrahydrofuran und 0,5 ml trockenem Hexamethylphosphoramid werden 2 mMol der Verbindung (IV) gelöst. Die Lösung wird unter Stickstoff auf -70°C gekühlt. Dann wird n-Butyllithium (in

n-Hexan, 15% Gew./Gew., 2 ml) zugesetzt und das Gemisch 10 Minuten gerührt. Zu dem erhaltenen Carbanion wird eine Lösung von 2,2 mMol der Verbindung (III) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion werden 2 ml Methanol dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreicht hat, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit 4 ml Wasser versetzt und das Produkt mit Isopropyläther extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Konzentrat wird an Kieselgel (Kieselgel 60, Merck) unter Verwendung von n-Hexan-Isopropyläther für die Elution chromatographiert, wobei die Verbindung (IIb) erhalten wird. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle genannt.



Bei- spiel	R ¹	Z	Y	X	n	m	Zahl der Mole von (IV)	Zahl der Mole von (III)	Ausbeute an (IIb) %	NMR-Spektrum von (IIb) (in CDCl ₃ , TMS als Bezug) δ
11	CH ₃ O	Bz	Ts	Br	1	9	2	2.2	92	1.50-1.68(30H), 1.79(3H), 1.98(-CH ₂ -), 2.30(3H), 3.32(2H), 3.43(1H), 3.97 (6H), 4.97(4H), 5.10(10H), 7.20-7.60(10H), 7.24 & 7.66(4H)
12	CH ₃ O	Bz	Ts	Cl		2	2	2.2	94	1.50-1.65(15H), 2.09(3H), 2.38(3H), 2.70(2H), 3.42 (1H), 3.30(2H), 3.97(6H), 4.78-5.20(4H), 4.97(4H), 7.20-7.60(10H), 7.24 & 7.66(4H)
13	CH ₃ O	Bz	Ts	Br	7	3	2	2.2	87	1.50-1.70(33H), 2.00(CH ₂), 2.32(3H), 3.32(2H), 3.40 (1H), 3.97(6H), 4.97(4H), 5.10(10H), 7.20-7.60(10H), 7.24 & 7.66(4H)
14	CH- CH CH CH- (2 R _s ¹ zu- sammen)	CH ₃	Ts	Cl	2	2	2	2.2	92	1.52(3H), 1.54(3H), 1.60 (6H), 1.73(3H), 2.33(6H), 3.40(1H), 3.50(2H), 3.84 (6H), 4.6-5.2(4H), 7.42 & 7.61(4H), 7.35-7.45(2H), 7.9-8.1(2H)
15		CH ₃	Ts	Cl	2	2	2	2.2	90	1.56(3H), 1.59(3H), 1.63 (3H), 1.72(3H), 2.20(9H), 2.40(3H), 1.80-2.20(6H), 2.50-2.70(2H), 3.33(2H), 3.40(1H), 3.65(3H), 3.66 (3H), 4.90(1H), 4.80-5.15 (3H), 7.24(2H), 7.65(2H)

B) 1,5 mMol der Verbindung (IIb) werden in 20 ml Äthylamin gelöst. Die Lösung wird unter Argon auf -30°C gekühlt. Dieser Lösung werden Lithiumspäne zugesetzt. Die Zugabe von Lithium wird fortgesetzt, bis das Reaktionsgemisch blau geworden ist und die Farbe 10 Minuten behält. Nach dieser Reaktion wird eine geringe Menge Isopren zugesetzt, um das überschüssige Radikalanion von Lithium zu zerstören. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand durch Zusatz von 15 ml kaltem Methanol und 3 ml Phosphorsäure angesäuert. Das Produkt wird mit Isopropyläther extrahiert und isoliert.

Wenn die erhaltene Verbindung eine Hydrochinonverbindung ist, kann sie durch Oxydation mit Eisen(III)-chlorid in der nachstehend beschriebenen Weise in die entsprechende Chinonverbindung umgewandelt werden. Die bei der vorstehend beschriebenen Reaktion erhaltene Hydrochinonverbindung wird in 20 ml 1,2-Dimethoxyäthan gelöst. Der Lösung wird eine 5%ige wässrige Lösung von Eisen(III)-chlorid zugesetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das als Produkt erhaltene Chinon mit Hexan extrahiert. Das rohe Produkt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei die gewünschte Chinonverbindung erhalten wird.

Die Anwendung der vorstehend beschriebenen Reaktion auf die gemäss Beispiel 11A und 13A erhaltenen Verbindungen (IIb) ergab Ubichinon-10 in einer Ausbeute von 73% bzw. 76%. Ebenso wurde aus der gemäss Beispiel 12A hergestellten Verbindung (IIb) Ubichinon-4 in einer Ausbeute von 78% erhalten. Das in der beschriebenen Weise hergestellte Ubichinon-10 stimmt im Schmelzpunkt und NMR-Spektrum mit natürlichem Ubichinon-10 gut überein. Das Ubichinon-4 wurde durch Vergleich einer Infrarot- und NMR-Spektren mit den entsprechenden Spektren einer aus Geranylgeraniol und 2,3-Dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon hergestellten Probe identifiziert.

Durch reduzierende Entschwefelung der gemäss den Beispielen 14A und 15A erhaltenen Verbindungen in der oben beschriebenen Weise wurden 5,8-Dihydromenachinol-4-dimethyläther in einer Ausbeute von 54% und 1,3,4-Trimethyl-2,5-dimethoxy-6-geranylgeranylbenzol in einer Ausbeute von 82% erhalten.

Die Behandlung der erstgenannten Verbindung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon (DDQ) ergab den Menachinol-4-dimethyläther.

C-1) Oxydative Demethylierung von Menachinol-4-dimethyläther

In einem Gemisch von 20 ml Dioxan und 20 ml Äther werden 474 mg Menachinol-4-dimethyläther gelöst. Die Lösung wird auf -15°C gekühlt, worauf 800 mg Silber(II)-oxyd und anschliessend 0,8 ml 6,4-Salpetersäure und 0,1 ml Wasser zugesetzt werden. Die Reaktion wird 20 Minuten unter den gleichen Bedingungen unter Rühren durchgeführt. Dem Reaktionsgemisch wird Hexan zugesetzt, worauf die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt wird. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei Benzol für die Elution verwendet wird. Hierbei werden 257 mg (57,9%) Menachinon-4 vom Schmelzpunkt 35 bis 37°C erhalten.

δ : 1,58 (9H), 1,67 (3H), 1,79 (3H), 1,98 & 2,02 (12H), 2,20 (3H), 3,34 & 3,40 (2H), 4,90-5,20 (4H), 7,60-7,70 (2H), 8,02-8,12 (2H).

C-2) Oxydative Demethylierung von 1,3,4-Trimethyl-2,5-dimethoxy-6-geranylgeranylbenzol.

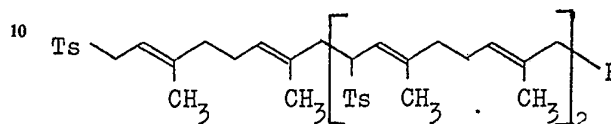
Die Oxydative Demethylierung von 1,3,4-Trimethyl-2,5-dimethoxy-6-geranylgeranylbenzol wurde auf die in Abschnitt C-1) beschriebene Weise durchgeführt, wobei die entsprechende Chinonverbindung (74%) erhalten wurde.

δ : 1,58 (9H), 1,67 (6H), 1,76 (3H), 1,98 & 2,02 (12H), 2,06 (9H), 3,20 (2H), 5,0-5,20 (4H).

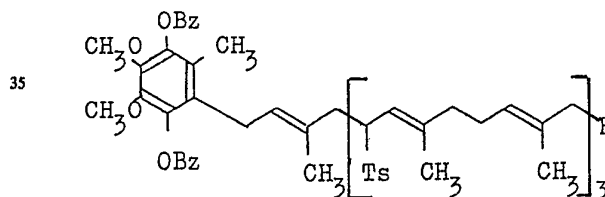
Beispiel 16

Synthese von Ubichinon-7

Die in Herstellung 4 beschriebene Verbindung der Formel



15 (1,75 g, 2 mMol) wurde in einem Gemisch von 30 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Hexamethylphosphoramid gelöst. Die Lösung wurde unter Stickstoff auf -70°C gekühlt, worauf n-Butyllithium (15%ige Lösung in Hexan Gew.-Vol.), 6 mMol zugesetzt wurde. Der Lösung wurde eine Lösung von 20 1,1 g 2 mMol) 4'-Brom-ubichinol-1-dibenzyläther in Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde unter den gleichen Bedingungen gerührt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch allmählich auf -10°C erwärmt. Dem Reaktionsgemisch wurden 0,5 ml Essigsäure und 100 ml 25 Wasser zugesetzt. Das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von Isopropyläther-Äthylacetat (95:5) als Entwicklungslösungsmittel chromatographiert, wobei ein 30 Kupplungsreaktionsprodukt der folgenden Formel erhalten wurde:



[1,86 g, 71,5% δ : 1,15 (3H), 1,24 (6H), 1,55 (6H), 1,61 (3H), 1,63 (3H), 1,70 (3H), 1,99 (3H), 2,39 (9H), 3,23 (2H), 2,88 (3H), 3,95 (3H), 4,9-5,3 (7H), 4,89 (4H), 7,2-7,60 (10H), 7,24 (6H), 7,64 (6H)].

45 Diese Verbindung (1,30 g, 1 mMol) wurde in 20 ml Äthylamin gelöst. Die Lösung wurde unter Argon auf -20°C gekühlt, worauf 500 mg Lithiummetall zugesetzt wurden. Nachdem die Lösung sich blau gefärbt hatte, wurde sie weitere 10 Minuten gerührt. Der blauen Lösung wurde 1 ml 50 Isopren zugesetzt, um überschüssiges Lithium zu zerstören. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, worauf 100 ml Tetrahydrofuran zugesetzt wurden. Das Gemisch wurde auf -10°C gekühlt und dann mit 20 ml Essigsäure und 30 ml einer 10%igen wässrigen Lösung von Eisen- 55 (III)-chlorid versetzt. Nach der Reaktion wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und dann 3 Stunden gerührt. Das Produkt wurde mit Isopropyläther extrahiert und an 50 g Kieselgel unter Verwendung von Hexan-Isopropyläther (1:1) für die Elution chromatographiert, wobei 532 mg (80%) 60 Ubichinon-7 erhalten wurden. Diese Verbindung wurde durch Vergleich des Schmelzpunktes und der Infrarot- und NMR-Spektren mit den entsprechenden Werten von natürlichem Ubichinon-7 identifiziert.

