

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 808**

51 Int. Cl.:

C07C 45/27 (2006.01)

C07C 49/683 (2006.01)

C07C 315/04 (2006.01)

C07C 317/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/PL2013/000132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14058330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13792773 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2917171**

54 Título: **Procedimiento de preparación de vitamina K2 del tipo MK-7**

30 Prioridad:

12.10.2012 PL 40119512
01.03.2013 US 201361771741 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2019

73 Titular/es:

NATTOPHARMA R&D LTD. (100.0%)
75 Prodrromou Avenue 1st Floor
2063 Nicosia, CY

72 Inventor/es:

KRAJEWSKI, KRZYSZTOF;
KUTNER, ANDRZEJ;
DZIKOWSKA, JADWIGA;
GUTOWSKA, REGINA;
NAPIÓRKOWSKI, MAREK;
WINIARSKI, JERZY;
KUBISZEWSKI, MAREK;
JEDYNAK, LUKASZ;
MORZYCKI, JACEK;
WITKOWSKI, STANISLAW;
BAJ, ANETA y
WALEJKO, PIOTR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 701 808 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de vitamina K₂ del tipo MK-7

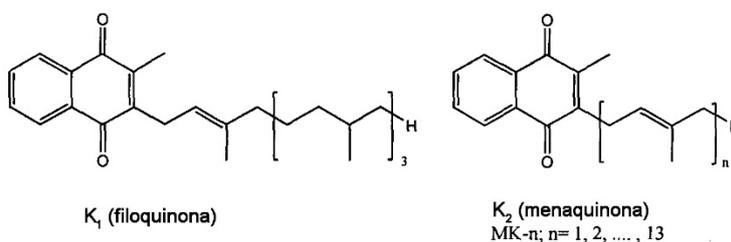
Campo de la invención

La presente invención se refiere al procedimiento de preparación del tipo MK-7 de vitamina K₂.

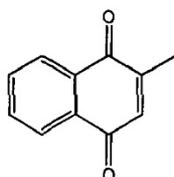
- 5 Las vitaminas K₂ desempeñan un papel importante en la cascada de la coagulación sanguínea y en la nutrición de los huesos. El tipo MK-7 sintético de la vitamina K₂ podría utilizarse en complementos dietéticos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las vitaminas K son compuestos relacionados estructuralmente que comparten el anillo 2-metil-1,4-naftoquinona pero que difieren en la saturación y número de cadenas laterales unidas. El grupo de vitaminas K incluye dos vitámeros naturales: la vitamina K₁ (también conocida como filoquinona o fitomenadiona), que contiene un residuo de fitina en la posición C-3, las vitaminas K₂ (denominadas menaquinonas o farnoquinonas), caracterizadas por la estructura menadiona con cadena lateral poliprenilo en la posición C-3, así como varios derivados sintéticos fácilmente solubles en grasas y agua, tales como la vitamina K₃ (menadiona). Las estructuras moleculares de las diferentes vitaminas K se representan mediante las fórmulas ilustradas a continuación:



15



K₃ (menadiona)

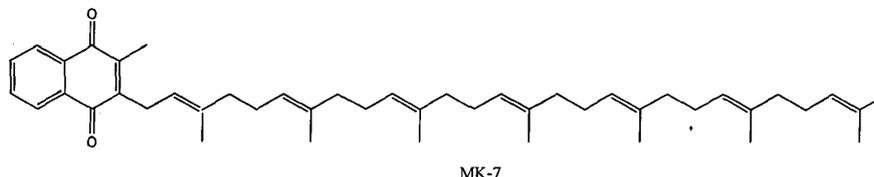
- 20 Las menaquinonas (MK-n) presentan un número variable de unidades isopreno en la cadena lateral (n=1-13). Resultan diferentes actividades biológicas y biodisponibilidades de las menaquinonas (MK-n) de la longitud de cadena y del número de enlaces insaturados presentes en esa cadena lateral [Chemistry of Natural Compound 2007, 43(3), 277-281].

- 25 La vitamina K, como un cofactor de la γ -carboxilasa, participa en la γ -carboxilación post-traduccional de determinados residuos glutamato en las proteínas precursoras PIVKA. La vitamina K resulta necesaria para la biosíntesis y mantenimiento al nivel apropiado de los factores de coagulación II, VII, IX y X, osteocalcina, osteopontina, osteonectina y también la proteína de unión a calcio en riñones, placenta y pulmones. La vitamina K participa en la cascada de coagulación en animales y su presencia resulta esencial para la síntesis correcta de las proteínas de coagulación sanguínea, participando en la homeostasis de la coagulación. Contribuye además a la formación de huesos fuertes, evitando el desarrollo de osteoporosis. La vitamina K ejerce además actividades antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria y analgésica. Recientemente se ha demostrado que la vitamina K₂ puede afectar sustancialmente a la
- 30 condición de las paredes arteriales y a la circulación sanguínea.

- La vitamina K no es producida por el tejido en el ser humano. Se encuentra en plantas verdes, tales como vegetales de hoja verde (espinacas, brócoli, col, lechuga, té verde). La vitamina K₂ es sintetizada por bacterias; por tanto, se encuentra presente en abundancia en productos alimentarios fermentados, como, por ejemplo, queso, yogur y el chucrut. La carne también contiene vitamina K y se encuentra MK-7 en grandes cantidades (aproximadamente 10 $\mu\text{g/g}$) en las semillas de soja fermentadas. Debido a que la vitamina K es producida por las bacterias intestinales, el cuerpo humano habitualmente dispone de cantidades suficientes de esta vitamina. Sin embargo, se ha observado que un tratamiento a largo plazo con sulfonamidas y antibióticos puede causar deficiencia o extinción de la microflora intestinal beneficiosa (avitaminosis o hipovitaminosis).
- 35

- 40 Las necesidades diarias de vitamina K habitualmente son de aproximadamente 2 mg. La dieta individual y la biodisponibilidad son los parámetros críticos para mantener el nivel apropiado de vitamina K en el cuerpo humano. La

vitamina K₁ es mal absorbida en el ser humano (5-10%) y por el mismo motivo, se recomienda la administración del tipo sintético MK-4 de vitamina K₂ en grandes cantidades y en dosis frecuentes. Los numerosos ensayos han puesto de manifiesto que la actividad biológica más elevada de todos los homólogos de vitamina K es del tipo MK-7 de vitamina K₂:



5

El tipo MK-7 de vitamina K₂ se caracteriza por una mejor biodisponibilidad y eficacia que otras vitaminas K. Se caracteriza además por una elevada absorción en el intestino delgado y una presencia sostenida en el suero sanguíneo (hasta 3 días). Incluso dosis diarias pequeñas de vitamina MK-7 resultan suficientes para proporcionar a todas las células y tejidos, enzimas y proteínas dependientes de vitamina K al nivel apropiado. Debido a la participación en el metabolismo del calcio, la vitamina MK-7 participa indirectamente en la formación de huesos fuertes. A diferencia de la vitamina K₁, también influye sobre la condición de las paredes de los vasos arteriales.

10

La estructura de la vitamina MK-7 consiste en un anillo naftalenodiona (menadiona) en el que la cadena alquilo unida comprende siete unidades isopreno (heptaprenilo), de esta manera contiene siete dobles enlaces en configuración *trans*. Considerando su estructura molecular, la vitamina MK-7 sintética podría sintetizarse a partir de menadiona o su derivado protegido, el menadiol, siguiendo una de las estrategias mencionadas a continuación:

15

1. Unión de la cadena heptaprenilo directamente a la molécula de menadiol, según la estrategia denominada "0+7";
2. Unión de fragmentos de cadena más cortos al derivado monoprenilo del menadiol, según la estrategia "1+n+m";
3. Unión de la cadena hexaprenilo al derivado monoprenilo del menadiol, según la estrategia "1+6".

20

La patente nº US 4.199.531 da a conocer el procedimiento de elongación de la cadena lateral del derivado de menadiol que presenta, en la posición C-3, de 1 a n unidades isoprenilo activadas terminales, llevado a cabo mediante su alquilación estereoselectiva y regioselectiva con precursor de cadena lateral activada que consiste en m unidades isoprenilo. El carbanión generado bajo condiciones básicas en el átomo de carbono contiguo al grupo terminal ariltio, arilsulfonilo o arilsulfonilo de un sustrato posteriormente se alquila con haluro de alquilo como segundo sustrato. A continuación, en el caso de la reacción del derivado arilsulfonilo monoprenilmenadiol con haluro de poliprenilo, el producto se somete a desulfonilación reductora, a desprotección de los grupos hidroxilo en caso de necesidad de la misma, y/o a oxidación para proporcionar el derivado menaquinona. Según la especificación, la alquilación se lleva a cabo bajo condiciones básicas, en presencia de bases, tales como butil-litio o fenil-litio, bajo condiciones secas, en un solvente, tal como tetrahidrofurano, éter o 1,2-dimetoxietano, en un intervalo de temperaturas de entre -78°C y 20°C. Aunque la fórmula química general comprende la estructura química de la vitamina MK-7, no se proporciona en la especificación ningún ejemplo preparativo específico para la síntesis de esta vitamina.

25

30

El procedimiento anteriormente indicado para la alquilación del derivado fenilsulfonilo del monoprenilmenadiol utilizando haluro de triprenilo, que rinde la vitamina MK-4 (según la estrategia "1+3"), se ha descrito en J. Org. Chem. 2003, 68, 7925. También se ha dado a conocer la síntesis del derivado fenilsulfonilo de dimetoxi-éter de monoprenil menadiol (MK-1) a partir de menadiol.

35

En la solicitud de patente internacional nº WO 2011/117324 A2, se ha dado a conocer un procedimiento multietapa para la preparación de alcoholes poliisoprenílicos y haluros con diferentes longitudes de cadena en reacción de tipo Biellmann. La reacción de acoplamiento de derivados arilsulfonilo o ariltio poliisoprenilo que presenta 'p' unidades isoprenilo (p=0-4) con el haluro de poliisoprenilo primario correctamente protegido (por ejemplo con los grupos acetilo) que presenta 'q' unidades isoprenilo (q=0-4), se lleva a cabo en presencia de una base no nucleofílica. La posterior eliminación del grupo SO₂Ar o SAR bajo condiciones reductoras, seguido de la desprotección del grupo hidroxilo, proporciona el producto deseado. En el Ejemplo 6 se describe la síntesis de alcohol pentaprenílico a partir de bromuro de alcohol diprenílico, que presenta los grupos acetilo y fenilsulfoniltriprenilo protegidos. Tras cada etapa del procedimiento: alquilación, desulfonilación y eliminación de los grupos protectores de hidroxilo, resulta necesaria la purificación del producto mediante cromatografía flash en gel de sílice. Los haluros de poliprenilo obtenidos de acuerdo con este procedimiento se han utilizado en la síntesis de vitaminas K₂, en particular en la síntesis de vitamina MK-7, bajo condiciones de Grignard/Kumada o Suzuki, siguiendo la estrategia "0+7" o "2+5".

40

45

La publicación nº WO 2010/035000 A1 da a conocer la síntesis de vitamina K₂ que se basa en la unión del anillo poliprenilo al derivado menadiol activado protegido, bajo condiciones de Grignard/Kumada o de Suzuki, según la "estrategia 0+7".

50

En las dos solicitudes de patente internacional anteriormente mencionadas, se ha reivindicado el derivado menadiona activado con funciones carbonilo protegidas con grupos alquilo o bencilo, como potencial sustrato sintético. Sin embargo, en los ejemplos preparativos sólo se han utilizado derivados metoxi del menadiol.

5 El documento nº US 2011/0118374 A1 se refiere a un método para preparar una película o recubrimiento duro a partir de una composición basada en monómeros, oligómeros y/o polímeros capaces de participar en reacciones de polimerización catiónica y/o entrecruzamiento, que comprenden radicales funcionales reactivos capaces de formar puentes intracadena e intercadena, de manera que se obtiene una película polimerizada y/o entrecruzada, recubrimiento o material a granel (por ejemplo compuesto) que presenta un determinado nivel de dureza y un determinado nivel de resistencia mecánica. La referencia da a conocer además fotosensibilizadores seleccionados de entre éteres de diantraceno, éteres de dinaftaleno y/o éteres de dibenceno.

10 Min et al. (J. Org. Chem. 2003, 68, 7925-7927) describe la alilación de Friedel-Crafts de un grupo prenilo estabilizado con una fracción sulfona. La referencia se refiere además a la síntesis de ubiquinonas y menaquinonas a partir de la p-hidroquinona protegida resultante que contiene el resto sulfona transalílico C₅.

15 El objetivo de la presente invención era desarrollar el procedimiento de preparación de vitamina todo-*trans* sintética MK-7, en el que pudiesen utilizarse sustratos fácilmente disponibles.

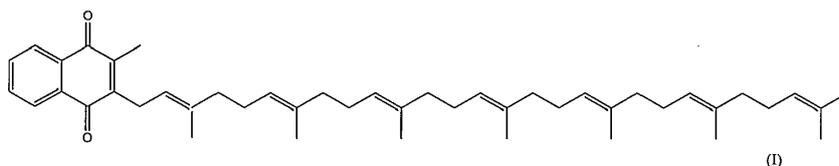
Además, el objetivo de la presente invención era desarrollar un procedimiento que permitiese preparar vitamina MK-7 caracterizada por una pureza elevada, que cumpliera con los requisitos de calidad aprobados tanto para los complementos dietéticos así como para ingredientes farmacéuticos activos.

20 Un objetivo adicional de la presente invención era proporcionar vitamina MK-7 de la pureza exigida con un alto rendimiento, en un procedimiento optimizado para eliminar o reducir las purificaciones cromatográficas complicadas y laboriosas de todos los intermediarios.

25 Estos objetivos se han alcanzado gracias al acoplamiento de un precursor de cadena hexaprenilo de configuración todo-*trans* con un derivado menadiol portador del grupo terminal fenilsulfonil monoprenilo y protegido en forma de alcoxi-éteres, especialmente en forma de etoxi-éter. Inesperadamente ha emergido que este derivado etoxi de fenilsulfonil monoprenil menadiol podía obtenerse en una forma cristalina que mejoraba significativamente el procedimiento de su purificación. El bajo nivel de impurezas que acompañan a este nuevo derivado permite la preparación de vitamina MK-7 de configuración todo-*trans* de elevada pureza, con una necesidad limitada de purificación de intermediarios mediante cromatografía preparativa.

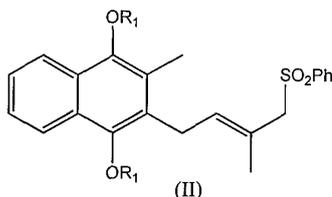
Descripción de la invención

30 La invención se refiere al procedimiento de preparación del tipo MK-7 de vitamina K₂, representada por la fórmula (I),

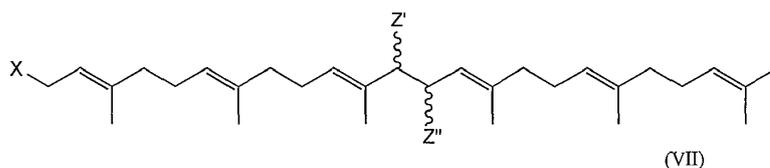


que comprende las etapas de:

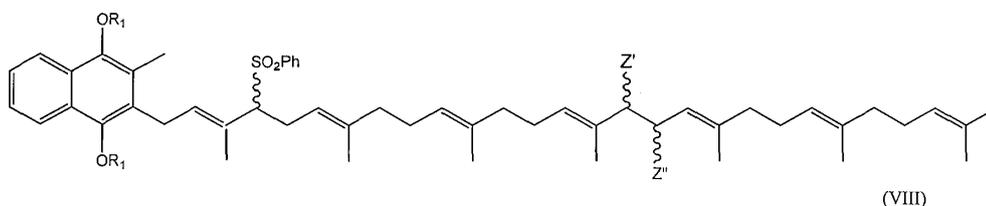
35 (a) hacer reaccionar un carbanión α -sulfonilo generado *in situ* a partir de la fenilsulfona del derivado monoprenilmenadiol de fórmula (II):



en la que R₁ representa etilo en presencia de una base organometálica fuerte con un haluro de hexaprenilo de fórmula (VII):

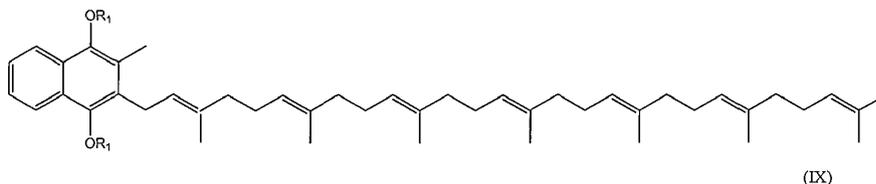


en la que X representa bromo, uno de Z' y Z'' es H y el otro es un grupo fenilsulfonil-SO₂Ph, como agente alquilante, rindiendo el derivado fenilsulfonilo de menadiol de fórmula (VIII):



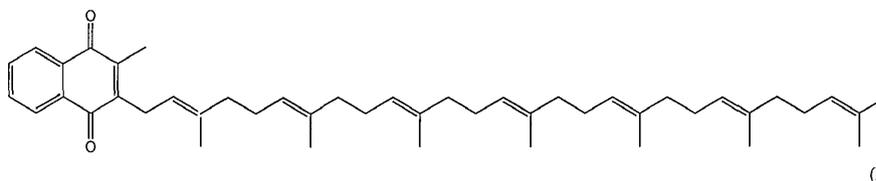
5 en la que R₁, Z' y Z'' presentan los significados definidos anteriormente,

(b) eliminar los grupos fenilsulfonilo del derivado menadiol de fórmula (VIII) mediante eliminación reductora, rindiendo el derivado menadiol de fórmula (IX):

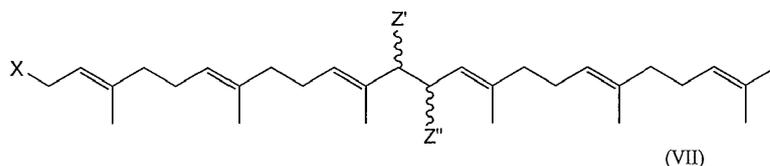


en la que R₁ tiene el significado definido anteriormente;

10 (c) someter el derivado menadiol de fórmula (IX) a una deseterificación oxidativa, rindiendo el compuesto menadiona en bruto de fórmula (I):

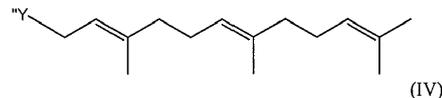
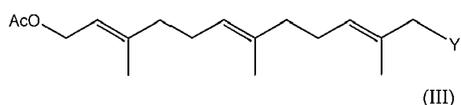


(d) opcionalmente, purificar el compuesto menadiona en bruto de fórmula (I), rindiendo MK-7 puro, en donde el haluro de hexaprenilo de fórmula (VII):



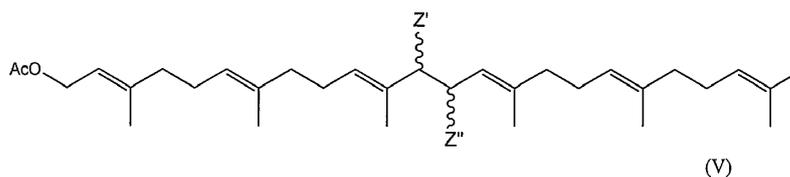
15 en donde:
X representa bromo,
uno de Z' y Z'' es H y el otro es un grupo fenilsulfonil-SO₂Ph, utilizado en la etapa (a), que se obtiene en el procedimiento que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar dos fragmentos triprenilo de fórmulas (III) y (IV):



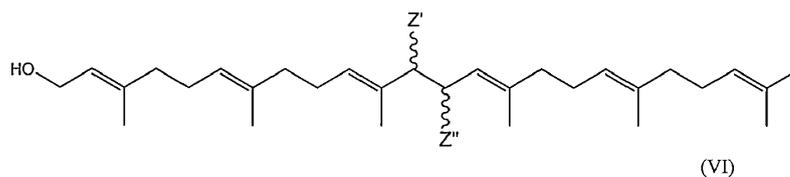
25 en donde:

en el caso de que uno de Y' e Y'' represente un grupo fenilsulfonil-SO₂Ph, el otro Y' o Y'' representa el átomo de halógeno, en presencia de una base fuerte, rindiendo el compuesto de fórmula (V):



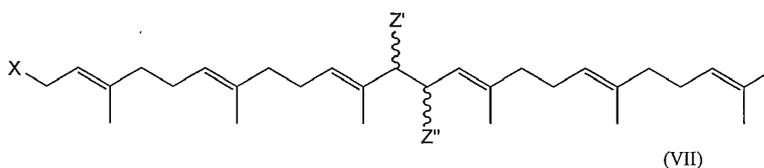
en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa un grupo fenilsulfonil-SO₂Ph,

5 (ii) eliminar el grupo acetilo del compuesto de fórmula (V), rindiendo el derivado hexaprenol de fórmula (VI):



en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa un grupo fenilsulfonil-SO₂Ph,

10 (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un agente halogenante, rindiendo el haluro de fenilsulfonilo-hexaprenilo (VII):



en donde:

15 X representa bromo y
Z' y Z'' tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (VI).

Los otros aspectos de la invención proporcionan los nuevos compuestos utilizados como sustratos e intermediarios en el procedimiento de preparación de vitamina MK-7 según la presente invención, que son los siguientes:

1,4-dietoxi-2-metil-3-[(2E)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-2-buten-1-il]naftaleno,

20 los compuestos de fórmula general (VIII), en donde Z' y Z'' representan ambos H, o uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa un grupo fenilsulfonil-SO₂Ph.

También se describe 1,4-dietoxi-2-metilnaftaleno y el compuesto de fórmula (IX), en donde R₁ es etilo.

Descripción detallada de la invención

25 En el procedimiento de la presente invención, el sintón A, representado por la fórmula (II), es monoprenil menadiol protegido, con la función fenilsulfonilo protegida en el resto alilo unido en la posición C-3. El sintón A puede sintetizarse de una manera similar a la descrita en la publicación J. Org. Chem. 2003, 68, 7925-27, utilizando menadiona disponible comercialmente, que en primer lugar se protege como derivado dialcoxinaftaleno y después se alquila con (E)-4-cloro-2-metil-1-fenilsulfonil-2-buten-1-ol bajo condiciones de Friedel-Crafts. La protección de los grupos hidroxilo evita las reacciones secundarias, en particular la ciclización del menadiol, que puede producirse bajo condiciones de Friedel-Crafts.

30 El sintón A es el derivado monoprenilo de menadiol, representado por la fórmula (II), en la que R₁ representa etilo. Debido a la presencia de monoprenilo funcionalizado, la cadena lateral en la posición C-3 puede elongarse mediante acoplamiento del número apropiado de unidades isoprenilo.

35 Menadiol protegido con los grupos etoxi, así como la fenilsulfona de monoprenilmenadiol de fórmula (II), donde R₁ representa etilo, son los nuevos compuestos, los cuales no han sido publicados en la literatura. Estos dos compuestos: 1,4-dietoxi-2-metilnaftaleno y 1,4-dietoxi-2-metil-3-[(2E)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-2-buten-1-il]naftaleno, se han obtenido en las formas cristalinas. Por tanto, pueden purificarse fácilmente mediante cristalización, en caso necesario.

ES 2 701 808 T3

1,4-Dietoxi-2-metilnaftaleno muestra los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de los polvos (XRPD, por sus siglas en inglés) registrados con $\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1,54056\text{\AA}$ de intensidades relativas $I/I_0 > 20\%$ en los ángulos 2θ de reflexión siguientes: $9,86$ y $19,76 \pm 0,2^\circ$.

5 El patrón de difracción de rayos X de los polvos del 1,4-dietoxi-2-metilnaftaleno presenta los valores específicos de intensidades relativas I/I_0 , ángulos 2θ de reflexión y espaciado interplanar presentados en la fig. 1 y en la Tabla 1, a continuación:

d [Å]	2θ [°]	I/I_{\max} [%]
9,933	8,90	0,8
8,960	9,86	100
7,025	12,59	2,2
6,550	13,51	0,8
6,074	14,57	3,3
5,769	15,35	1,3
5,633	15,72	0,7
4,963	17,86	1,4
4,854	18,26	2,5
4,490	19,76	46,1
4,150	21,39	4,8
3,991	22,26	6,7
3,864	23,00	1,9
3,755	23,68	1,9
3,655	24,33	4,5
3,587	24,80	1
3,441	25,87	0,7
3,276	27,20	1

10 1,4-Dietoxi-2-metil-3-[(2E)-3-metil-4-(fenilsulfonyl)-2-butén-1-il]naftaleno, es decir, un compuesto de fórmula (II), en donde R_1 =etilo, muestra los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de los polvos (XRPD) registrados con $\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1,54056\text{\AA}$ de intensidades relativas $I/I_0 > 20\%$ en los ángulos 2θ de reflexión siguientes: $10,29$, $12,69$, $17,57$, $19,62$, $20,61$, $21,05$, $21,73$, $23,25$, $24,38$ y $25,52 \pm 0,2^\circ$.

El patrón de difracción de rayos X de los polvos de 1,4-dietoxi-2-metil-3-[(2E)-3-metil-4-(fenilsulfonyl)-2-butén-1-il]naftaleno, tiene los valores específicos de intensidades relativas I/I_0 , ángulos 2θ de reflexión y espaciado interplanar presentados en la fig. 2 y en la Tabla 2, a continuación:

d, [Å]	2θ , [°]	I/I_{\max} [%]
11,424	7,73	2
9,076	9,74	5
8,590	10,29	84
6,968	12,69	33
6,292	14,06	5

6,049	14,63	5
5,410	16,37	16
5,303	16,70	19
5,141	17,23	11
5,044	17,57	57
4,883	18,15	4
4,521	19,62	100
4,305	20,61	36
4,217	21,05	52
4,087	21,73	50
4,023	22,08	11
3,823	23,25	42
3,648	24,38	27
3,487	25,52	37
3,432	25,94	18

El sintón B en el procedimiento de la presente invención es haluro de hexaprenilo representado por la fórmula (VII), en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa el grupo fenilsulfonilo, -SO₂Ph.

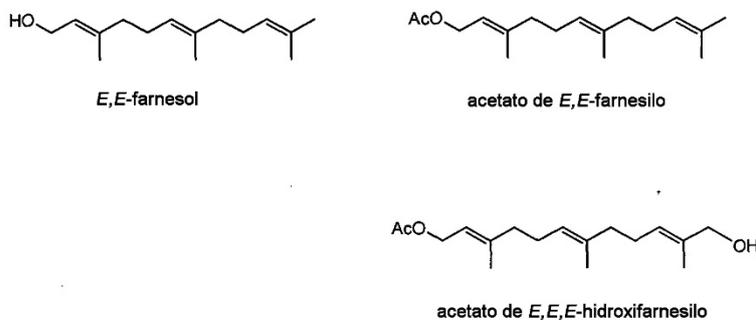
5 La etapa clave en la preparación de vitamina MK-7 según la presente invención es el acoplamiento de los sintones A y B, que se consigue mediante la adición nucleofílica.

El acoplamiento de los sintones A y B en la reacción de alquilación da como resultado la formación de derivado de vitamina K₂, que posee por lo menos un grupo fenilsulfonilo en la cadena heptaprenilo y grupos hidroxilo protegidos en la forma éter. Tras la eliminación de los grupos fenilsulfonilo y la restauración de la estructura menadiona, se obtiene el tipo MK-7 final de vitamina K₂.

10 En la realización preferente de la invención, se obtiene haluro de hexaprenilo de fórmula (VII) a partir de *E,E*-farnesol disponible comercialmente.

La síntesis de haluro de hexaprenilo de fórmula (VII) puede llevarse a cabo siguiendo dos enfoques sintéticos.

En la primera etapa, *E,E*-farnesol se acetila y el acetato de *E,E*-farnesilo resultante se oxida utilizando dióxido de selenio, en acetato de *E,E,E*-12-hidroxi-farnesilo, tal como se ilustra en el Esquema 1.



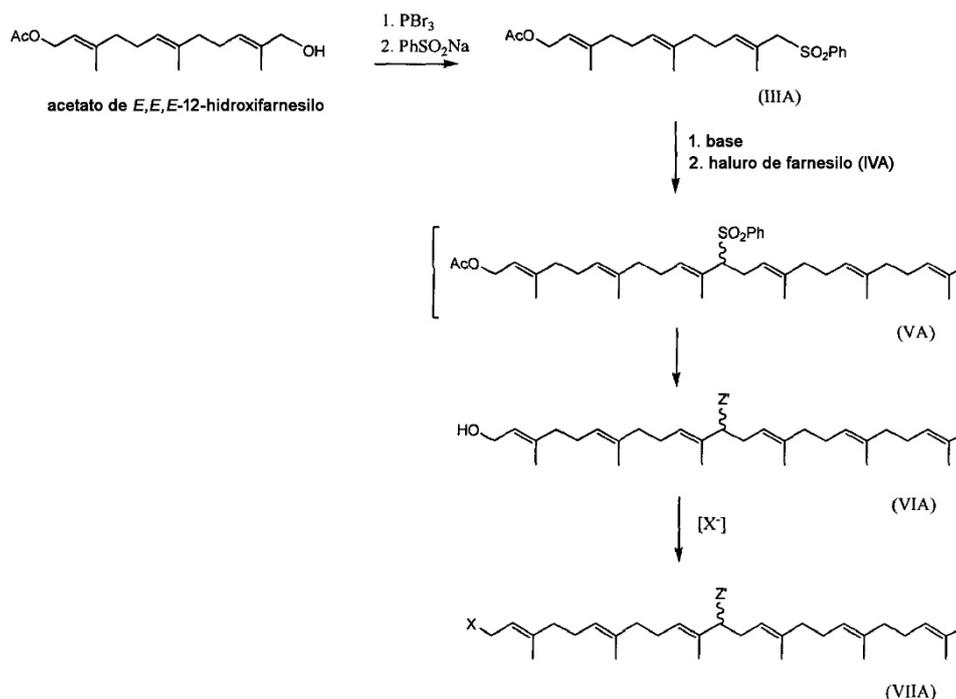
15

Esquema 1.

Es conocida la incorporación mediada por dióxido de selenio (SeO₂) de un átomo de oxígeno en la posición alílica, por ejemplo a partir de T. Wirth et al., Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis, ed. Springer. Según la presente invención, puede llevarse a cabo la oxidación utilizando una cantidad estequiométrica de

SeO₂, o preferiblemente, una cantidad catalítica de SeO₂ utilizando ácido como catalizador, por ejemplo ácido salicílico o SiO₂, en presencia de un exceso molar de 2 a 3 veces de cooxidante, tal como peróxido de tert-butilo (en agua o solvente orgánico) o peróxido de hidrógeno. En otra realización de la invención, la reacción de oxidación puede llevarse a cabo utilizando SeO₂ en presencia de un exceso molar de N-óxido-N-metilmorfolina.

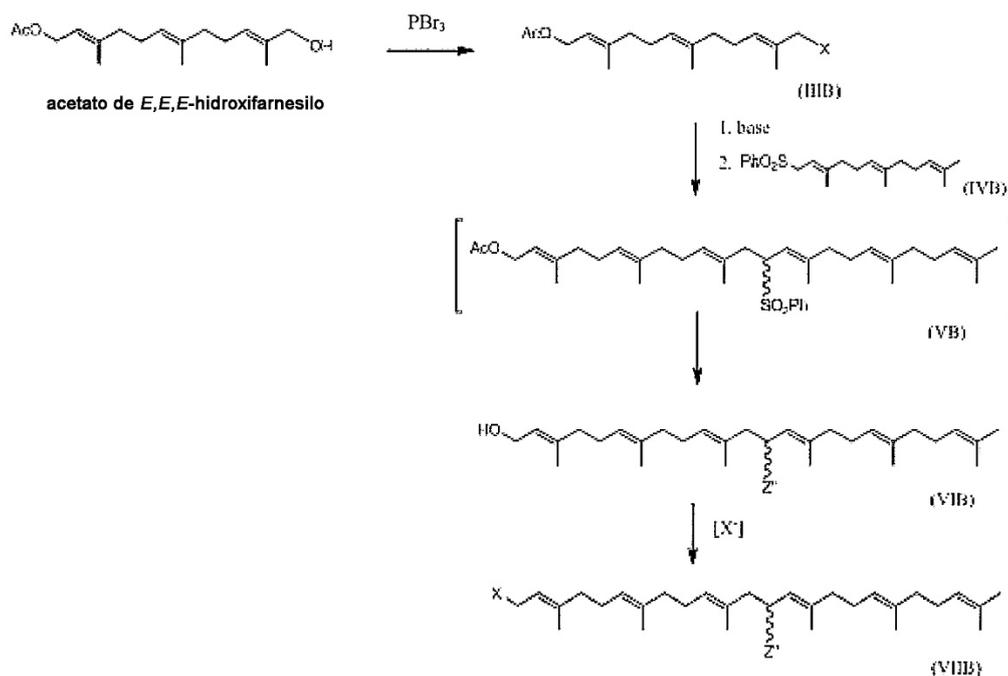
- 5 A continuación, según la primera variante de la síntesis, que se ilustra en el Esquema 2, se convierte acetato de *E,E,E*-12-hidroxifarnesilo en su derivado fenilsulfonilo (IIIA) en una síntesis en dos etapas, mediante el derivado bromuro, que se trata adicionalmente con benzenosulfonato sódico. El derivado fenilsulfonilo del acetato de farnesilo (IIIA) se acopla en la reacción de alquilación con haluro de farnesilo (IVA), preferentemente bromuro de farnesilo, obtenido en la reacción de *E,E*-farnesol con uno de los agentes halogenantes utilizados habitualmente.



Esquema 2. Acoplamiento de fragmentos triprenilo (primera variante)

10

Según la segunda variante de la síntesis (Esquema 3), se transforma el acetato de *E,E*-farnesilo en su haluro (IIIB) (preferentemente bromuro), que, de la misma manera que en la primera variante, se hace reaccionar con sulfona (IVB) obtenida de acetato de farnesilo, con el fin de obtener derivado fenilsulfonilo de acetato de hexaprenilo (VB).



Esquema 3. Acoplamiento de fragmentos triprenilo (segunda variante)

- El acoplamiento de fragmentos de cadena polipropenilo mediante alquilación de las sulfonas apropiadas es generalmente conocido en la técnica, entre otros, de J. Org. Chem. 2003, 68, 7925; J.Chem.Soc. Perkin I 1981, 761; J.Org.Chem. 2008, 73, 7197; Tetrahedron 2009, 65, 6310. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base fuerte, tal como tert-butanolato de potasio, n-butil-litio, litio, bis(trimetilsilil)amidato de sodio o potasio, en un solvente aprótico polar.
- El acetato de fenilsulfonil hexaprenilo (VA) o (VB) seguidamente se transforma en el derivado hexaprenol de fórmula (VIA) o (VIB), respectivamente, en donde Z' o Z'' en los Esquemas 2 y 3 representa, independientemente, el grupo fenilsulfonilo, SO₂Ph.
- Para obtener el derivado hexaprenol de fórmula (VIA) o (VIB), en donde Z' o Z'' representa, independientemente, el grupo fenilsulfonilo SO₂Ph, se elimina el grupo acetilo con la hidrólisis bajo condiciones básicas, mientras que el grupo fenilsulfonilo se deja intacto.
- Los procedimientos de acoplamiento e hidrólisis de los fragmentos triprenilo del acetato de fenilsulfonil hexaprenilo (V) pueden llevarse a cabo sucesivamente, después del aislamiento y purificación del compuesto (V).
- En la realización preferente de la invención, sin embargo, las etapas de acoplamiento de fragmentos de cadena triprenilo e hidrólisis posterior se llevan a cabo sucesivamente en una reacción "en un solo reactor".
- El compuesto resultante de fórmula (VI) en donde Z' o Z'' representa independientemente el grupo fenilsulfonilo SO₂Ph, puede convertirse seguidamente en haluro de fórmula (VII), en donde Z' o Z'' representa el grupo fenilsulfonilo SO₂Ph, que puede utilizarse como síntón B en la síntesis adicional del tipo MK-7 de vitamina K.
- Alternativamente, los grupos fenilsulfonilo pueden eliminarse del derivado fenilsulfonilo de hexaprenilo de fórmula (VI), obteniendo el compuesto de fórmula (VI), en donde Z' o Z'' independientemente representa H.
- Los grupos acetilo y fenilsulfonilo pueden eliminarse sucesiva o simultáneamente.
- Los métodos de eliminación de grupos arilsulfonilo de (arilsulfonil)alcanos sustituidos son conocidos en la técnica. Pueden eliminarse bajo diferentes condiciones reductoras, dependiendo de la estructura molecular del sustrato (Y. Liu, Y. Zhang, Org. Prep. Proc. Int. 33 (2001), 372). Entre los métodos generales, debe mencionarse la reducción con metales alcalinos disueltos en amonio líquido (por ejemplo, J. R. Hwu et al., J. Org. Chem. 61 (1996), 1493-1499); la reducción con Mg / MeOH o Mg / EtOH+HgCl₂ (G. H. Lee et al., Tetrahedron Lett. 34 (1993), 4541-2; A. C. Brown, L. A. Carpino, J. Org. Chem. 50 (1985), 1749-50) y también con amalgama de sodio en MeOH, tamponado con Na₂HPO₄ (B. M. Trost et al., Tetrahedron Lett. 17 (1976), 3477-8).

En una realización de la presente invención, los grupos acetilo y fenilsulfonilo del compuesto de fórmula (V) se eliminan simultáneamente, en la reacción de eliminación reductora con borohidruros de metales alcalinos, tales como sodio o potasio, utilizando complejos de dihaluros de metal (II) con ligandos bidentados de tipo fenilfosfito de fórmula $[M\{Ph_2P(CH_2)_nPPH_2\}X_2]$, en donde $n=2-5$, $X=Cl$ o Br y $M=Co$, Ni o Pd como catalizadores.

Preferiblemente, se utiliza borohidruro de metal, no sustituido o sustituido, con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-5} y fenilo, tal como trietilborohidruro de litio, tri-sec-butilborohidruro de litio, tri-sec-butil-litio, sodio o potasio, trifenilborohidruro de potasio. Lo más preferiblemente, trietilborohidruro de litio en presencia de complejo de $Pd(dppe)Cl_2$, donde $dppe$ representa 1,2-bis(difenilfosfino)etano o $Pd(dppp)Cl_2$, donde $dppp$ representa 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

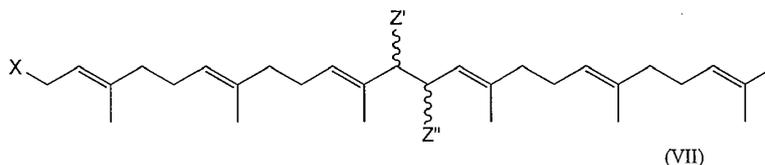
En la otra realización de la presente invención, se eliminan sucesivamente los grupos acetilo y fenilsulfonilo del compuesto de fórmula (V). En este caso, las etapas de acoplamiento de fragmentos de cadena triprenilo, la eliminación de grupo acetilo y la eliminación reductora de grupo fenilsulfonilo preferentemente se llevan a cabo sucesivamente, en una reacción "en un solo reactor", sin separación de los intermediarios.

A continuación, en la reacción de compuesto de fórmula (VI), en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa el grupo fenilsulfonilo, con agente halogenante, se obtiene con un buen rendimiento haluro de hexaprenilo de fórmula (VIIA) o (VIIB), respectivamente, no sustituido o sustituido con grupo fenilsulfonilo en una cadena lateral.

Son agentes halogenantes adecuados, por ejemplo, $SOCl_2$ o HCl (gaseoso), que convierten el hexaprenol en el cloruro correspondiente, PBr_3 o HBr - en el bromuro, y PPh_3/I_2 , PI_3 o HI - en el yoduro.

Preferiblemente, el derivado hexaprenol de fórmula (VI) se convierte en bromuro de hexaprenilo de fórmula (VII) en la reacción con PBr_3 .

En la realización más preferente de la invención, se eliminan los grupos acetilo del compuesto de fórmula (V), el derivado hexaprenol resultante de fórmula (VI), en donde uno de Z' y Z'' es H y el otro es grupo fenilsulfonilo $-SO_2Ph$, se hace reaccionar con el agente halogenante, y el haluro obtenido de esta manera de fórmula (VII):



en donde:

X representa halógeno, preferiblemente bromo, uno de Z' y Z'' es H y el otro es grupo fenilsulfonilo $-SO_2Ph$, se utiliza como sintón B en la síntesis del tipo MK-7 de vitamina K_2 .

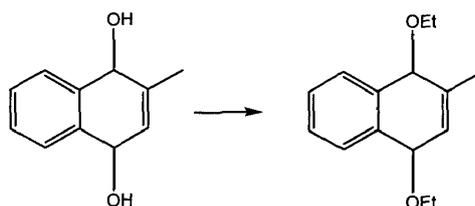
Para el acoplamiento con sintón A, a partir del derivado menadiol de fórmula (II), se genera carbanión α -sulfonilo *in situ* en presencia de una base fuerte organometálica. La formación de carbaniones $-CH-SO_2-Ar$ estables debido a la activación del grupo (arilsulfonil)metileno bajo condiciones básicas se da a conocer en algunas publicaciones, entre otras, P.E. Magnus, *Tetrahedron* 33 (1977), 2019; B.M. Trost, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61 (1988), 107; N.S. Simpkins, *Tetrahedron* 46 (1990), 6951. Para generar carbaniones, se utilizaron bases tales como n-butil-litio, tert-butanolato de potasio, bis(trimetilsilil)amidato de litio o sodio ($Me_3-Si-N(M)-Si-Me_3$, $M = Li, Na, K$) y diisopropilamidato de litio o sodio, tal como se ha descrito en la publicación de I.R. Baldwin, R.J. Whitby, *Chem. Commun.* (2003), 2786-2787. Preferiblemente, en el procedimiento según la presente invención, se genera carbanión sulfonilo utilizando bis(trimetilsilil)amidatos de metal alcalino, lo más preferiblemente, bis(trimetilsilil)amidato sódico, debido a lo cual se alcanzan elevadas regioselectividad y rendimientos de reacción. La reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, hexametilfosfotriamida o la mezcla de los mismos.

El derivado de menadiol obtenido de fórmula (VIII) se aísla a partir de la mezcla de reacción o se utiliza sin aislamiento en la siguiente etapa de eliminación de uno o más grupos fenilsulfonilo.

Los grupos fenilsulfonilo pueden eliminarse bajo condiciones de eliminación reductora, utilizando borohidruro de metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio, y catalizados por complejos de dihaluros de metal (II) y ligandos bidentados de tipo fenilfosfito de fórmula $[M\{Ph_2P(CH_2)_nPPH_2\}X_2]$, en donde $n=2-5$, $X=Cl$ o Br y $M=Co$, Ni o Pd , lo más preferiblemente, trietilborohidruro de litio con complejo $Pd(dppe)Cl_2$, en donde $dppe$ representa 1,2-bis(difenilfosfino)etano o $Pd(dppp)Cl_2$, en donde $dppp$ representa 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

En la última etapa de síntesis, el compuesto de fórmula (IX) se somete a deseterificación oxidativa, restaurando la estructura de quinina de la menadiona inicial.

Ejemplo 2. Dietoximenadiol



La suspensión obtenida en el Ejemplo 1 se introdujo en un reactor de 20 l de capacidad dotado de termopar, adaptador de línea de N₂, condensador azeotrópico, camisa calefactora y agitador magnético. A esta solución, se añadió tolueno (5,5 l) y 18-corona-6-éter (0,77 g). Se añadió K₂CO₃ (1.800 g) y sulfato de dietilo (1.550 ml) bajo agitación. La mezcla resultante se sometió a reflujo (~110°C) durante 2 h. Se detuvo el calentamiento y la mezcla se dejó bajo agitación lenta durante la noche. Se vertió agua (7 l) en el reactor y la mezcla se sometió a reflujo (85°C) durante 1,5 h. La solución se enfrió hasta la TA y después se transfirió a un embudo de separación. Se descartó la fase acuosa; se lavó la capa orgánica con agua (2 l) y mezcla de agua-solución hipersalina (2 l, 1: 1). Se separó la fase orgánica y se evaporó a sequedad (alto vacío al final de la evaporación). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 680 g (rendimiento calc.: 689 g).

Cromatografía de columna

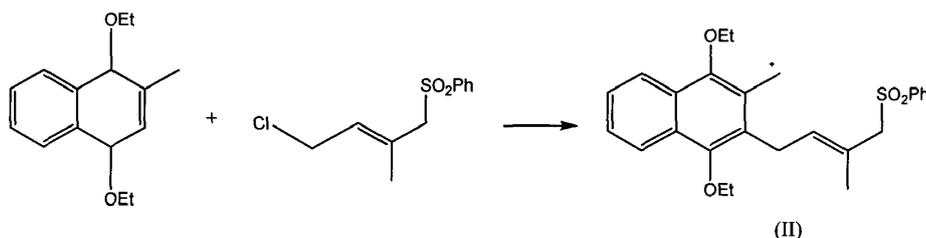
El producto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($m_{\text{dietoximenadiol}}=680$ g; $m_{\text{SiO}_2}=2.650$ g; $F=4$, $V_K=4,4$ l, $V_F=4,4$ l). El lecho de gel de sílice se suspendió en hexano (8 l). Antes de introducir en una columna, el producto de reacción se disolvió en hexano caliente (1: 2,5) en un volumen total de 2,5 l. Se lavó el lecho de gel de sílice con hexano (4,4 l) y después con la mezcla hexano:tolueno (1: 1), 5x4,4 l. Se recolectaron 3,5 l de eluido, que era la fracción de hexano puro, y se recolectaron separadamente 6 fracciones: una fracción de hexano y 5 fracciones después del lavado del lecho de la columna con la mezcla de hexano:tolueno. Se descartó la última fracción (6); contenía cantidades traza del producto (CCF); a partir de 1-5 fracciones se eliminaron los disolventes, proporcionando 665,3 g de sólido blanco. Rendimiento: 96,56%.

P.f.: 57,91°C (DSC);

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,50 (6H, m), 2,42 (3H, s), 3,97 (2H, k), 4,14 (2H, k (7,9 Hz)), 7,34-7,54 (2H, m), 7,76-7,86 (1H, m), 8,16-8,28 (1H, m);

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 14,90 (CH₃), 15,80 (CH₃), 16,51 (CH₃), 63,82 (CH₂), 69,32 (CH₂), 107,71 (CH), 121,57 (CH), 122,23 (CH), 124,36 (CH), 125,32 (C), 125,73 (C), 126,23 (CH), 129,01 (C), 145,92 (C), 150,74 (C).

Ejemplo 3. Fenilsulfona de monoprenil menadiol



En un reactor de 1,5 l de capacidad dotado de septo, condensador de agua con tubo de CaCl₂, termopar, agitador magnético, adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/CO₂), se añadió dietoximenadiol (75 g, 325 moles) y fenilsulfona (100 g, 0,407 moles) en 300 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota SnCl₄ (50 ml, 0,107 moles) a través del septo. Durante la adición de reactivo (5 min), se mantuvo la temperatura a aproximadamente 10°C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se calentó hasta la TA (20°C) y se agitó durante 1 h. Se enfrió la solución hasta 0°C. Después de añadir agua (380 ml), la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Se separaron las fases, se lavó la capa orgánica con solución hipersalina al 5% (380 ml) y se condensó a sequedad la solución bajo presión reducida. Se añadieron porciones de acetato de etilo (180 ml); cada vez se eliminó totalmente el disolvente a sequedad (684 g). El residuo aceitoso obtenido se disolvió en acetato de etilo (380 ml), la suspensión se filtró a través de Celite, que se lavó con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se condensó a sequedad bajo vacío en un matraz de fondo redondo. El producto aceitoso se obtuvo con un rendimiento de 168,5 g (rendimiento calc.: 142,8 g).

El producto se purificó mediante cromatografía de columna ($m_{M4}=168,5$ g; $m_{\text{SiO}_2}=1.080$ g; $F=6,4$; $V_K=1,8$ l, $V_K=900$ ml). El compuesto se introdujo en el lecho de la columna en tolueno. La separación se llevó a cabo en el gradiente de eluyentes: hexano:acetato de etilo - 9: 1 (3,6 l), hexano:acetato de etilo - 4:1 (7,2 l), hexano:acetato de etilo - 2:1 (7,2 l).

l), hexano:acetato de etilo - 1:1 (80 ml). Se recolectaron 20 matraces; cada uno contenía 3,75 l. El producto principal se encontró en las fracciones 5b-7a (280 g, aceite).

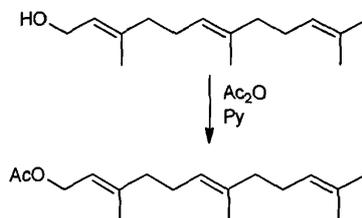
Cristalización 1

5 El producto de reacción se disolvió en EtOH anhidro caliente (660 ml), se filtró y se lavó con EtOH anhidro (100 ml). Tras la adición de EtOH (500 ml) y agua (140 ml), la mezcla se agitó a TA durante 24 h. Se separó el sólido mediante filtración y se lavó con EtOH al 90% frío (-25°C) (100 ml). Se secó al aire durante 2 h y bajo vacío durante 2 h adicionales. Se obtuvieron 147,34 g (25,73%) de polvos cristalinos blancos.

P.f.: 102,73°C (DSC);

10 RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,50 (6H, m), 1,99 (3H, d), 2,19 (3H, s), 3,47 (2H, d), 3,72 (2H, s), 3,80-4,00 (4H, m), 5,00 (1H, t), 7,20-7,36 (3H, m), 7,36-7,50 (2H, m), 7,68-7,78 (2H, m), 7,92-8,08 (2H, m); RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 12,70 (CH₃), 15,75 (CH₃), 15,87 (CH₃), 17,04 (CH₃), 26,82 (CH₂), 65,92 (CH₂), 69,50 (CH₂), 70,27 (CH₂), 122,16 (CH), 122,23 (CH), 123,73 (C), 125,20 (CH), 125,45 (CH), 126,32 (C), 127,34 (C), 127,91 (C), 128,20 (2x CH), 128,71 (2x CH), 128,77 (C), 133,24 (CH), 134,41 (CH), 138,06 (C), 148,76 (C), 149,11 (C).

Ejemplo 4. Acetato de *E,E*-farnesilo

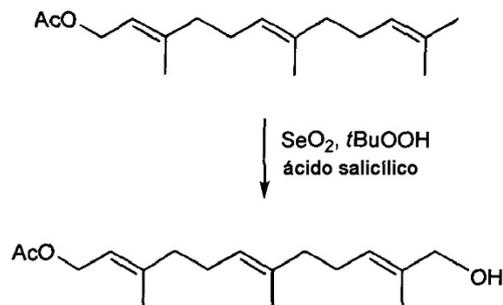


20 A la solución de *E,E*-farnesol (5,0 g, 22 mmoles) en piridina anhidra (20 ml), se añadió anhídrido de acetilo (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Tras completar la reacción, la solución se vertió en una mezcla de agua y hielo (40 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución hipersalina y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó el acetato de *E,E*-farnesilo mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/hexano (2:98) como eluyente, obteniendo un aceite amarillo pálido (5,62 g, 21 mmoles, 95%).

Los resultados analíticos concordaban con los datos en la literatura [Biorg. Med. Chem. 2008, 16, 3108]:

25 R_f = 0,70 (hexano/acetato de etilo, 7:2);
 RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 5,33-5,36 (m, 1H), 5,08-5,11 (m, 2H), 4,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,96-2,13 (m, 8H), 1,71 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,60 (s, 3H);
 RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 171,0, 142,2, 135,4, 131,2, 124,3, 123,6, 118,3, 61,3, 39,6, 39,5, 26,7, 26,1, 25,6, 21,0, 17,6, 16,4, 15,9.

Ejemplo 5. Acetato de *E,E,E*-12-hidroxifarnesilo

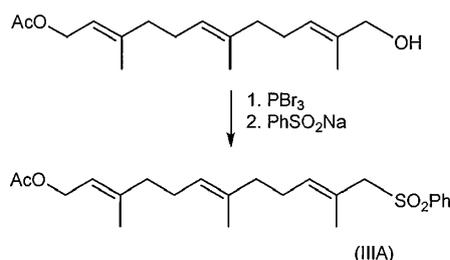


35 A la suspensión de SeO₂ (210 mg, 1,89 mmoles) y ácido salicílico (261 mg, 1,89 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml), se añadió la solución de hidropéroxido de tert-butilo en agua (al 70%, 9,40 ml) y se continuó la agitación a TA. Tras 30 min, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota la solución de acetato de *E,E*-farnesilo (5,0 g, 18,9 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 y después a TA durante 24 h. Se eliminó el solvente bajo vacío; se disolvió el residuo en Et₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, agua y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo aceitoso se disolvió en la mezcla de metanol /THF (42 ml, 1:20), la solución se enfrió a -10°C y a esta temperatura se añadió en partes NaBH₄ (0,15 g, 40 mmoles) en 15 min. Después de 30 min, se añadió solución acuosa saturada fría de NH₄Cl (50 ml) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml). Los extractos orgánicos

agrupados se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, utilizando hexano/AcOEt (88:12), rindiendo acetato de *E,E,E*-12-hidroxifarnesilo (aceite, 2,11 g, 7,52 mmoles, al 40%), $R_f=0,27$ (hexano/acetato de etilo, 7:2);

5 RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 5,33-5,41 (2H, m), 5,09-5,12 (1H, m), 4,59 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,99 (2H, bs), 2,05 (3H, s), 2,00-2,16 (8H, m), 1,71 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,60 (3H, s);
 RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 171,1, 142,2, 135,1, 134,7, 125,9, 123,9, 118,3, 68,9, 61,4, 39,4, 39,2, 26,1, 26,1, 21,0, 16,4, 16,0, 13,7.

Ejemplo 6. Sulfona de triprenilo (IIIA)

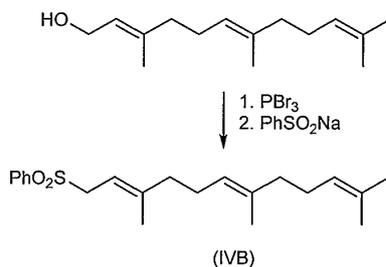


10 A la solución de acetato de *E,E,E*-12-hidroxifarnesilo (1 g, 3,57 mmoles) en THF anhidro (5 ml), se añadió PBr_3 (0,2 ml, 2,13 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Tras 3 h, la reacción se desactivó vertiendo la mezcla en agua y hielo (10 ml). Se separó la fase orgánica; se extrajo la capa acuosa con éter (3x10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos agrupados con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El producto se obtuvo en forma de aceite incoloro (1,1 g, 3,2 mmoles, al 90%).

15 El producto en bruto (1,1 g, 3,20 mmoles) se disolvió en DMF anhidro (25 ml) y después se añadió bencenosulfonato sódico (1,05 g, 42 mmoles). La suspensión resultante se agitó en la oscuridad a TA durante 18 h. La reacción se desactivó vertiendo la mezcla en agua (50 ml). Se separó la capa orgánica; se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua y solución hipersalina, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente bajo vacío a 40°C . El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna "flash", utilizando heptano/acetato de etilo (7:2), rindiendo sulfona aceitosa incolora (IIIA) con un rendimiento de 1,138 g (79%) tras una reacción en 2 etapas.

20 $R_f=0,41$ (hexano/acetato de etilo, 7:2);
 25 RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7,84-7,86 (2H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 5,31-5,35 (2H, m), 4,99-5,07 (1H, m), 4,58 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,72 (2H, bs), 2,05 (3H, s), 2,01-2,01 (8H, m), 1,76 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,54 (3H, s);
 RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 171,1, 142,0, 138,5, 136,0, 134,6, 133,3, 128,8, 128,5, 124,1, 123,2, 118,3, 66,2, 61,3, 39,4, 38,5, 26,9, 26,1, 21,0, 16,7, 16,4, 15,9.

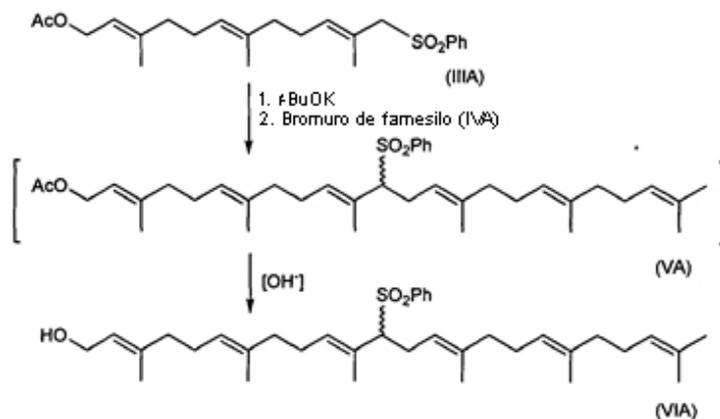
Ejemplo 7. Sulfona de triprenilo (IVB)



30 A la solución de *E,E*-farnesol (1 g, 4,50 mmoles) en THF anhidro, se añadió gota a gota PBr_3 (0,21 ml, 0,61 g, 2,25 mmoles) a 0°C ; la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 h. La reacción se desactivó mediante la adición de agua y hielo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con éter (3x10 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 y solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, proporcionando bromuro en forma de aceite incoloro (2,2 g, 6,41 mmoles, 90%).
 35 El producto en bruto se disolvió en DMF anhidro (5 ml) y se añadió PhSO_2Na (2,1 g, 12,82 mmoles); la solución se agitó en la oscuridad a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml); se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua y solución hipersalina, y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Se evaporó el solvente bajo vacío a 40°C . El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna "flash" utilizando heptano/acetato de etilo (95:5) como eluyente. Se obtuvo sulfona de triprenilo (IVB) en forma de aceite incoloro, con un rendimiento de 1,23 g (79%).
 40 $R_f=0,53$ (hexano/acetato de etilo, 7:2);

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7,89-7,86 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 5,20 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,10-5,04 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,07-1,96 (m, 8H), 2,01 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,32 (s, 3H);
 RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 146,4, 138,7, 135,7, 133,5, 131,4, 128,9, 128,5, 124,2, 123,3, 110,3, 56,1, 39,7, 39,7, 26,7, 26,2, 25,7, 17,7, 16,2, 16,0.

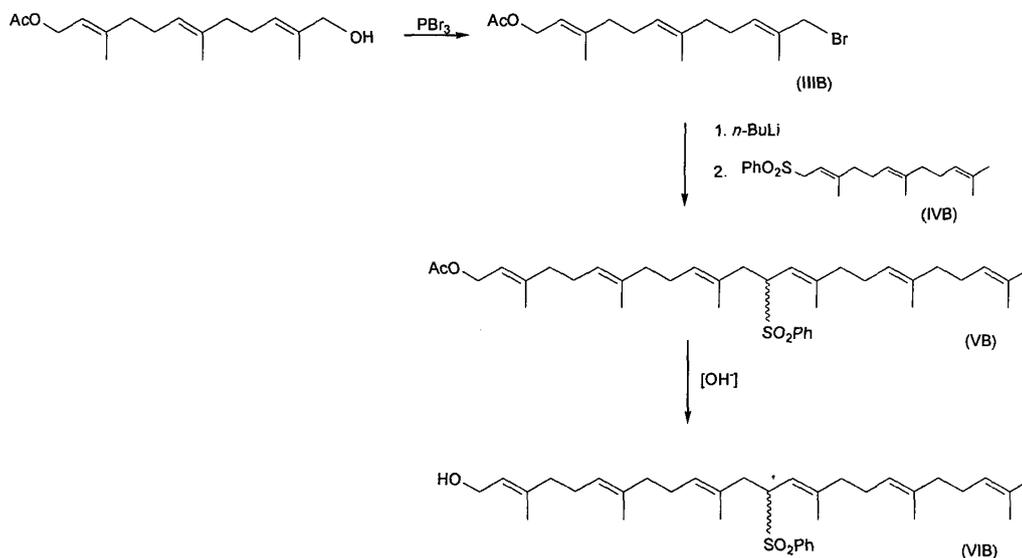
5 Ejemplo 8.12. Fenilsulfonil hexaprenilo (variante I)



El compuesto (IIIA) (5,2 g, 12,9 mmoles) se disolvió en 50 ml de la mezcla de THF/DMF (4:1) anhidra. La solución se enfrió hasta -78°C (hielo seco/MeOH) y se añadió $t\text{-BuOH}$ (1,594 g, 14,2 mmoles) en THF anhidro gota a gota (10 min). La mezcla amarilla resultante se agitó a -78°C durante 2,5 h, seguido de la adición de bromuro de E,E -farnesilo (IVA, 3,158 g, 14,2 mmoles) en THF anhidro. Se continuó la agitación a la misma temperatura durante 4-5 h y la solución se dejó en reposo durante la noche para calentarla hasta la TA. La mezcla se vertió en solución saturada de NH_4Cl (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con éter (3x10 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol (20 ml), se añadió solución acuosa 1 M de NaOH hasta alcanzar pH 12 y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Tras la evaporación al vacío, el residuo se vertió en agua y el producto se extrajo con éter dietílico (3x100 ml). El compuesto resultante (VIA) se separó de la mezcla en bruto mediante cromatografía de columna, utilizando heptano/acetato de etilo (7:2). El producto aceitoso del título se obtuvo con un rendimiento de 3,5 g (6,17 mmoles, 48%).

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7,82-7,80 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 3H), 5,42-5,38 (m, 1H), 5,09-4,99 (m, 4H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,16 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,47 (dd, $J=11,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,62-2,61 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 14H), 1,93 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 140,0, 138,4, 138,2, 135,7, 135,2, 134,7, 133,3, 128,8 (x4), 126,6, 124,3, 124,1, 123,8, 123,4, 118,8, 74,1, 59,4, 39,7, 39,7, 39,4, 38,6, 26,8, 26,5, 26,3, 25,7, 24,1, 17,7, 16,3, 16,0, 16,9, 13,8.

25 Ejemplo 9. 13-Fenilsulfonil hexaprenilo (variante II)

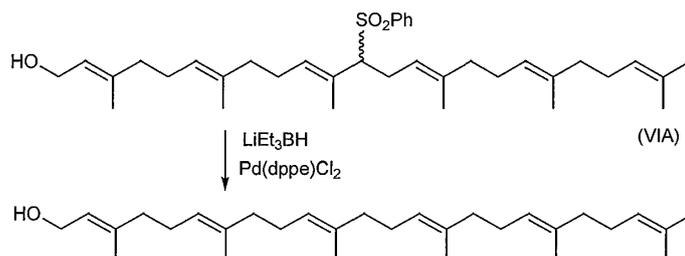


5 *E,E,E*-12-hidroxifarnesilo (1 g, 3,56 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se trató con PBr_3 (0,17 ml, 1,78 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Tras 3 h de reacción se desactivó con agua fría (10 ml). Se separó la capa orgánica; se extrajo la fase acuosa con éter (3x10 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, rindiendo bromuro (IIIB), en forma de aceite incoloro (0,98 g, 2,85 mmoles, 80%). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

10 A sulfona (IVB) (1,09 g, 3,14 mmoles) disuelta en la mezcla de solventes anhidros THF/HMPA (15 ml, 4:1) enfriada a -78°C (hielo seco/MeOH), se añadió la solución de $n\text{BuLi}$ en hexano (2,0 ml, 3,14 mmoles, 1,6 M) en 30 min. La mezcla naranja resultante se agitó a -78°C durante 1,5 h. La solución de bromuro (IIIB) (0,98 g, 2,85 mmoles) en 5 ml de THF anhidro se añadió en 30 min. Tras 5 h, se retiró el baño de enfriamiento, la mezcla se dejó que alcanzase 0°C y se añadió solución saturada de NH_4Cl (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con éter (3x10 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol seco (10 ml), se añadió una cantidad catalítica de metanolato sódico y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Tras la evaporación del solvente bajo vacío, se separó el producto del título (VIB) mediante cromatografía de columna en hexano/acetato de etilo (75:25). Rendimiento: 0,84 g (1,39 mmoles, 39% tras tres etapas).

20 RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7,86-7,84 (m, 2H), 7,62-7,50 (m, 3H), 5,44-5,40 (m, 1 H), 5,17-5,05 (m, 4H) 4,93 (d, $J = 10,4$, 1H), 4,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,89 (dt, $J = 10,7$, 3,2 Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 12,6$ Hz), 2,29 (dd, $J = 13,3$, 11,5 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 8H), 1,69 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,53 (s, 3H);
RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 145,0, 139,6, 138,0, 135,6, 135,0, 133,3, 131,4, 129,8, 129,2, 129,2, 128,7, 128,7, 128,2, 124,2, 124,0, 123,5, 123,4, 117,3, 63,6, 59,4, 39,7, 39,7, 39,5, 39,3, 37,3, 26,7, 26,6, 26,4, 26,3, 25,7, 17,7, 16,3, 16,3, 15,9, 15,9, 15,9.

Ejemplo 10. Hexaprenol

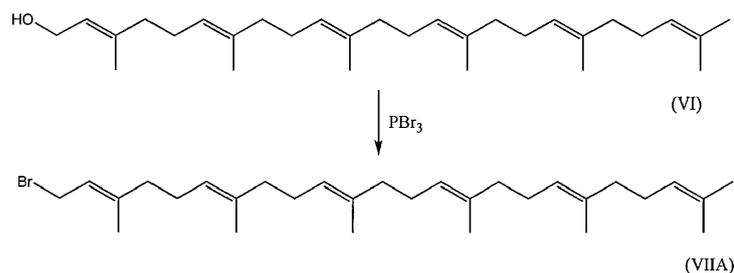


25 En un reactor (2,5 l de capacidad) dotado de tubo de CaCl_2 , termopar, agitador mecánico, adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/ CO_2), se agitó la mezcla de sulfona VIA (57,36 g) y THF (400 mL) bajo N_2 durante 5 min y después se enfrió a 0°C . A esta temperatura se añadió catalizador $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ (1,75 g), seguido de la adición de gota a gota de LiEt_3BH 1 M (303 ml) en 40 min. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras 30 min, a la mezcla de reacción se añadió agua (300 ml), MeOH (50 ml), NH_4Cl aq. al 20% (350 ml) y tolueno (350 ml). La solución resultante se transfirió al embudo separador. Se separó la fase orgánica y se evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo se diluyó con tolueno (2x100 ml) y hexano (1x200 ml). Se evaporaron los disolventes a sequedad cada vez. Se añadió la última porción de hexano (250 ml), productora de la suspensión, que se filtró a través de una almohadilla de Celite (20 g) en un embudo G3 Schott y se lavó con hexano (250 ml). Se evaporó el filtrado a sequedad bajo presión reducida utilizando alto vacío al final del procedimiento ($<133,322$ Pa (<1 mmHg)). El producto aceitoso se obtuvo con un rendimiento de 46,85 g.

El aceite se purificó mediante cromatografía de columna 1 (gel de sílice), eluyente: hexano:acetato de etilo 20:1 \rightarrow hexano:acetato de etilo 9:1 \rightarrow hexano : acetato de etilo 4:10, rendimiento de hexaprenol: 75,5%.

40 RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 5,45-5,41(m, 1H), 5,14-5,09 (m, 5H), 4,16 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,12-1,99 (m, 20H), 1,69 (s, 6H), 1,61 (s, 12H), 1,56 (s, 3H);
RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 139,7, 135,3, 134,9, 134,9, 134,8, 131,2, 124,4, 124,2, 124,2, 124,2, 123,7, 123,4, 123,4, 39,7, 36,5, 26,7, 26,7, 26,6, 26,3, 25,6, 17,6, 16,2, 16,0 x 4; ESI-EM: 449 (M^+Na^+).

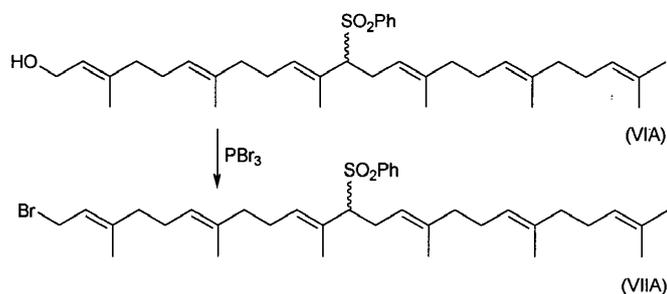
Ejemplo 11. Bromuro de hexaprenilo



5 En un reactor (capacidad: 750 ml), dotado de tubo de CaCl₂, termopar, agitador mecánico, adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/CO₂), hexaprenol (31,6 g) se disolvió en THF anhidro (140 ml). La mezcla se agitó bajo N₂ durante 5 min y se enfrió a 0°C. A esta temperatura, se añadió PBr₃ (3 ml) gota a gota (10 min). Tras 10 min, se había consumido por completo el material de partida (CCF). Se continuó la agitación a 0°C durante 20 min adicionales. Se añadió NaHCO₃ al 5% (170 ml) gota a gota a 5-10°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (130 ml) y solución hipersalina (90 ml); se continuó la agitación vigorosa durante 5 min. Se separó la fase orgánica y se separó bajo presión reducida. Se añadió tolueno (50 ml) y se evaporó el solvente a sequedad nuevamente, utilizando alto vacío al final de la evaporación (<133,322 Pa (<1 mmHg)). Se obtuvo el bromuro VIIA en forma de un aceite con un rendimiento de 36,5 g (99%).

15 RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,47 (15H, 5x CH₃); 1,55 (3H, CH₃), 1,59 (3H, CH₃), 1,72-2,04 (20H, 10x CH₂), 3,88 (2H, CH₂-Br), 4,98 (5H, 5x CH), 5,40 (1H, CH);
 RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 15,94 (CH₃); 15,99 (CH₃); 16,03 (CH₃); 17,65 (CH₃); 25,68 (CH₃); 26,07 (CH₂); 26,21 (CH₂); 26,59 (CH₂); 26,64 (CH₂); 26,74 (CH₂); 26,91 (CH₂); 29,58 (CH₂-Br); 39,21 (CH₂); 39,51 (CH₂); 39,70 (CH₂); 120,53 (CH); 123,25 (CH); 123,34 (CH); 124,14 (CH); 124,23 (CH); 124,38 (CH); 131,18 (C); 134,84 (C); 134,88 (C); 134,94 (C); 135,61 (C); 135,73 (C); 143,54 (C).

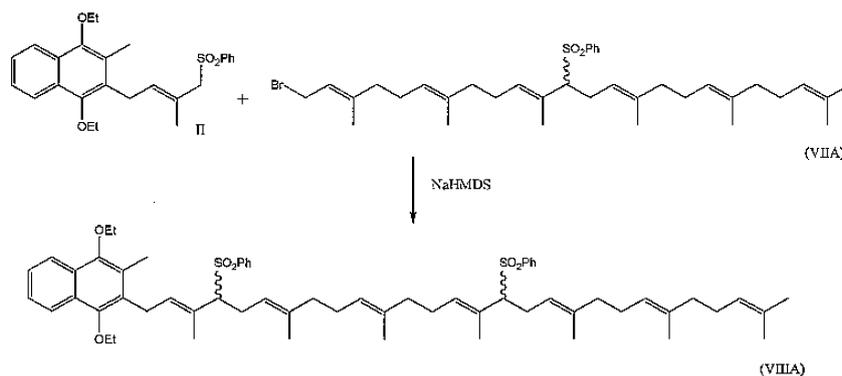
Ejemplo 12. Bromuro de 12-fenilsulfonil hexaprenilo



20 En un reactor (matraz de tres cuellos, 25 ml) dotado de tubo de CaCl₂, termopar, agitador magnético, adaptador de línea de N₂, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/CO₂), el compuesto VIA (3 g) se agitó bajo N₂ durante 5 min en THF anhidro (14 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió PBr₃ (0,215 ml) gota a gota durante 10 min, manteniendo simultáneamente la temperatura a 2-3°C. Tras la adición de PBr₃, la mezcla se agitó durante 20 min adicionales a 0°C y se añadió cuidadosamente NaHCO₃ al 5% (17 ml), manteniendo simultáneamente la temperatura a 5-10°C. A la mezcla resultante se añadió rápidamente acetato de etilo (14 ml) y solución hipersalina (9 ml); se agitó vigorosamente y se transfirió a un embudo de separación. Se separó la fase orgánica y se transfirió a un matraz de fondo redondo para eliminar el disolvente a sequedad bajo presión reducida. Se añadió tolueno (6 ml) y se repitió el procedimiento de secado. Se obtuvo el compuesto VIIA en forma de un aceite, con un rendimiento 3,35 g (rendimiento calc.: 3,33 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,52 (3H, CH₃); 1,56 (3H, CH₃), 1,59 (6H, 2x CH₃), 1,65 (3H, CH₃), 1,67 (3H, CH₃), 1,72 (3H, CH₃), 1,69-2,12 (16H, 8x CH₂), 2,48-2,90 (2H, -CH(SO₂Ph)-CH₂-), 3,47 (1H, -CH(SO₂Ph)-CH₂-), 4,02 (2H, CH₂-Br), 4,88 (1H, CH), 5,05 (4H, 4x CH), 5,50 (1H, CH), 7,55 (3H, 3x CH_{ar}), 7,82 (2H, 2x CH_{ar});
 RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 13,71 (CH₃); 15,89 (CH₃); 15,92 (CH₃); 16,24 (CH₃); 17,63 (CH₃); 23,97 (-CH(SO₂Ph)-CH₂-); 25,64 (CH₃); 25,94 (CH₂); 26,44 (CH₂); 26,69 (CH₂); 29,53 (CH₂-Br); 38,50 (CH₂); 39,34 (CH₂); 39,59 (CH₂); 39,65 (CH₂); 73,99 (CH-SO₂Ph); 118,67 (CH); 120,58 (CH); 123,62 (CH); 123,76 (CH); 124,22 (CH); 126,48 (C); 128,62 (CH); 128,83 (CH); 131,23 (C); 133,22 (CH); 134,88 (C); 135,10 (C); 135,64 (CH); 138,04 (C); 138,31 (C); 143,32 (C).

Ejemplo 13. Difenilsulfonil heptaprenil dietoximenadiol



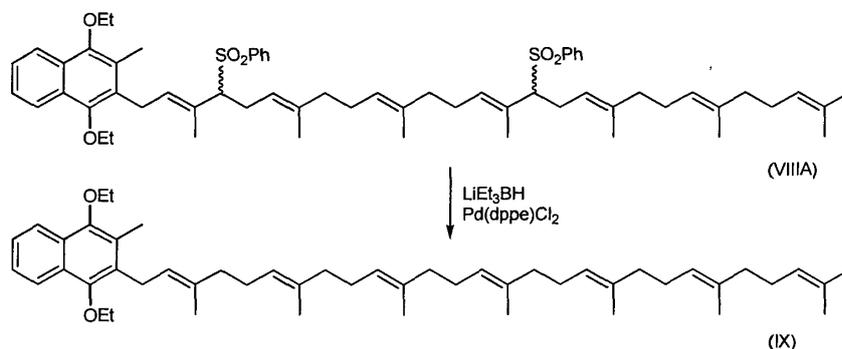
En un reactor dotado de tubo de CaCl_2 , termopar, agitador magnético, adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/ CO_2), se introdujo fenilsulfona II (2,27 g) en la mezcla de THF (20 ml) y DMF (4 ml). La solución se agitó bajo N_2 , hasta homogeneizar la solución y después se añadió el compuesto VIIA (3,33 g) en THF (10 ml). Se añadió NaHMDS 1 M en THF (5,5 ml) gota a gota a -20°C en 10 min. La solución resultante se agitó a -20°C durante 20 min, seguido del calentamiento de la mezcla a 0°C , y a continuación se añadió NH_4Cl al 20% (30 ml) y acetato de etilo (15 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación a fases separadas. Se condensó la capa orgánica a sequedad en un matraz de fondo redondo bajo vacío. Al residuo se añadió tolueno (15 ml) y se eliminó el solvente a sequedad nuevamente. Se añadió otra porción de tolueno (8 ml), la solución se filtró a través de un embudo G3 Schott, se lavó con tolueno (2 ml), se condensó el filtrado a sequedad bajo presión reducida, rindiendo el producto aceitoso en bruto (5,68 g).

El producto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyentes: hexano:acetato de etilo 9:1, 4: 1, 2: 1), se obtuvo el compuesto VIII A con un rendimiento de 4,91 g (96,0%).

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,47 (3H, CH_3); 1,48 (6H, 2x CH_3), 1,56 (3H, CH_3), 1,58 (9H, 3x CH_3), 1,64 (3H, CH_3), 1,66 (3H, CH_3), 1,90 (3H, CH_3), 2,14 (3H, CH_3), 1,68-2,08 (16H, 8x CH_2), 2,44-2,92 (4H, 2x $-\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$), 3,30-3,56 (4H, CH_2 + 2x $-\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$), 3,83 (2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,92 (2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 4,80-5,14 (7H, 7x CH), 7,20-7,64 (8H, 8x CH_{ar}), 7,66-7,84 (4H, 4x CH_{ar}), 7,90-8,08 (2H, 2x CH_{ar});

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 12,56 (CH_3); 13,72 (CH_3); 13,85 (CH_3); 14,11 (CH_3); 15,72 (CH_3); 15,78 (CH_3); 15,88 (CH_3); 16,20 (CH_3); 16,22 (CH_3); 17,60 (CH_3); 23,82 ($-\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$); 23,99 ($-\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$); 25,62 (CH_3); 26,41 (CH_2); 26,51 (CH_2); 26,60 (CH_2); 26,66 (CH_2); 26,78 (CH_2); 38,53 (CH_2); 39,56 (CH_2); 39,59 (CH_2); 39,63 (CH_2); 69,44 ($-\text{CH}_2-\text{O}$); 70,15 ($-\text{CH}_2-\text{O}$); 73,74 ($\text{CH}-\text{SO}_2\text{Ph}$); 73,93 ($\text{CH}-\text{SO}_2\text{Ph}$); 118,55 (CH); 118,65 (CH); 122,11 (CH); 122,21 (CH); 123,73 (CH); 124,00 (CH); 124,19 (CH); 125,17 (CH); 125,41 (CH); 126,34 (C); 126,47 (C); 127,20 (C); 127,33 (C); 127,82 (C); 128,54 (C); 128,57 (CH); 128,60 (C); 128,79 (CH); 128,87 (C); 131,19 (C); 133,12 (CH); 133,19 (CH); 134,30 (CH); 134,50 (C); 135,07 (C); 135,56 (CH); 137,69 (C); 138,03 (C); 138,28 (C); 138,44 (C); 148,69 (C); 149,04 (C).

Ejemplo 14. Heptaprenil dietoximenadiol



En un reactor dotado de tubo de CaCl_2 , termopar, agitador magnético, adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/ CO_2), se introdujo el compuesto VIII A (4,7 g) y catalizador $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ (125 mg) en THF (21 ml). La mezcla se agitó bajo N_2 durante 5 min, se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota LiEt_3BH 1 M (21 ml) en 5 min. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4,5 h. A la mezcla de reacción, se añadió cuidadosamente agua (20 ml), EtOH (2 ml), solución hipersalina (20 ml) y tolueno (20 ml). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación, se lavó la fase orgánica con solución hipersalina al 20% (2x10 ml), seguido de la evaporación a sequedad bajo presión reducida. Se añadieron 10 ml de tolueno y se evaporó a sequedad. Se añadieron 10 ml adicionales de tolueno y Celite (0,5 g) y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con hexano (2x10 ml), se evaporó a sequedad el solvente, se añadió otra porción de hexano (20 ml) y la suspensión resultante se filtró a

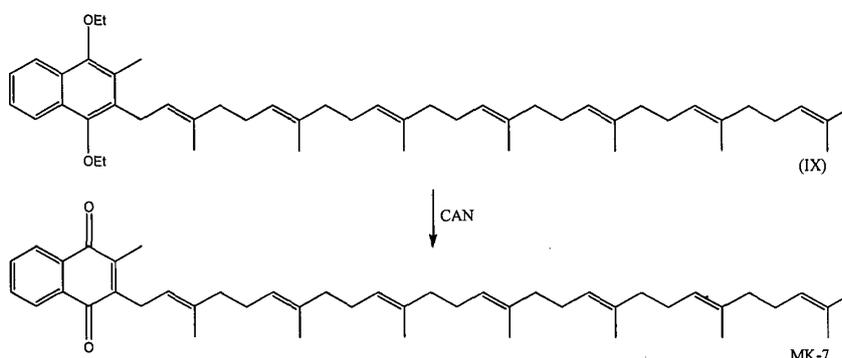
través de un lecho de Celite (2 g) en un embudo G3 Schott, que se lavó con hexano (20 ml). El filtrado recolectado se evaporó a sequedad. El producto se obtuvo en forma de aceite incoloro (3,06 g).

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, con elución en gradiente de hexano:acetato de etilo 50:1 - 20:1. El producto se obtuvo con un rendimiento de 2,68 g (al 80%). Se utilizó directamente en la etapa siguiente.

RMN ¹H (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 1,53 (6H, 2x CH₃); 1,57 (6H, 2x CH₃), 1,59 (4H, 4x CH₃), 1,68 (3H, CH₃), 1,82 (3H, CH₃), 1,88-2,18 (24H, 12x CH₂), 2,36 (3H, CH₃), 3,97 (4H, 2x -CH₂-O), 5,00-5,28 (7H, 7x CH), 7,34-7,50 (2H, 2x CH_{ar}), 7,96-8,12 (2H, 2x CH_{ar});

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 12,68 (CH₃); 15,80 (CH₃); 15,89 (CH₃); 16,40 (CH₃); 17,67 (CH₃); 25,80 (CH₃); 26,48 (CH₂); 26,56 (CH₂); 26,66 (CH₂); 26,75 (CH₂); 39,71 (CH₂); 69,48 (-CH₂-O); 70,39 (-CH₂-O); 122,17 (CH); 122,31 (CH); 122,99 (CH); 124,03 (CH); 124,16 (CH); 124,25 (CH); 124,40 (CH); 125,04 (CH); 125,17 (CH); 127,03 (C); 127,52 (C); 127,75 (C); 130,91 (C); 131,22 (CH); 134,89 (C), 134,93 (C); 135,07 (C); 135,58 (C); 148,70 (C); 149,08 (C).

Ejemplo 15. Vitamina MK-7



En un reactor dotado de termopar y agitador magnético, obtenido en el Ejemplo 14, se introdujo el producto aceitoso (2,68 g, 2,8 mmoles) en la mezcla de CH₃CN: CH₂Cl₂ (30 ml, 1:1). Tras homogeneizar la solución, se enfrió a 5°C. En un recipiente separado se disolvió la solución de nitrato amónico de cerio Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ (CAN) (5,2 g, 0,353 moles) en mezcla de acetonitrilo - agua (30 ml, 9: 1). Se añadió gota a gota una solución de CAN (29,3 g, 5,2 g de CAN) a la mezcla de reacción a 4-5°C. Tras 20 min de agitación a 4-5°C, se añadió agua gota a gota (41 ml). La mezcla de dos fases se transfirió a un embudo de separación, se separó la capa orgánica, se lavó con mezcla de solución hipersalina-agua (16 ml, 1:1) y solución hipersalina saturada (16 ml). La fase orgánica se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite con un rendimiento de 2,45 g.

El producto en bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de eluyentes de: hexano:acetato de etilo 4:1 → 1:1. Se obtuvieron 2 g de vitamina MK-7 en bruto, que se cristalizaron en acetato de etilo / etanol.

Cristalización 1

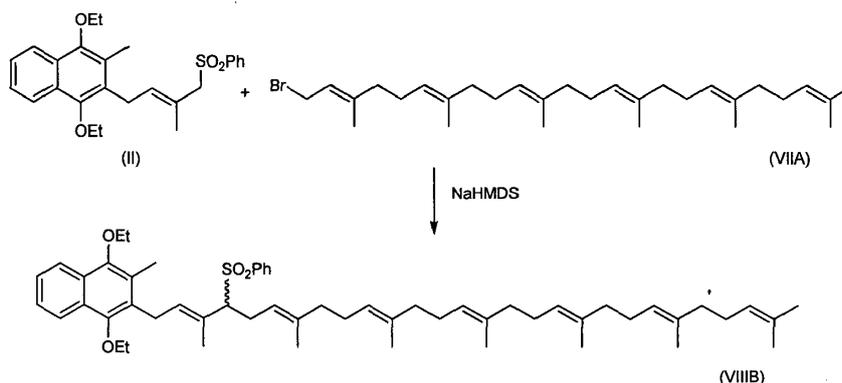
A la solución del producto en bruto (2 g) disuelta en acetato de etilo (4 ml) a TA, se añadió EtOH anhidro (20 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 24 h. El sólido separó mediante filtración y se lavó con EtOH frío (0°C) (10 ml). El producto cristalino de 98,85% de pureza (HPLC) se obtuvo con un rendimiento de 1,22 g (49,6%).

P.f.: 54,68°C (DSC);

RMN ¹H (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 1,56 (6H, s), 1,59 (12H, s), (1,67 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,84-2,26 (24H, m), 2,18 (3H, s), 3,36 (2H, d (7,0 Hz)), 4,86-5,28 (7H, m), 7,56-7,78 (2H, m), 7,96-8,16 (2H, m);

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 12,58 (CH₃), 15,95 (CH₃), 16,35 (CH₃), 17,61 (CH₃), 25,63 (CH₃), 25,93 (CH₂), 26,43 (CH₂), 26,63 (CH₂), 26,70 (CH₂), 39,66 (CH₂), 119,04 (CH), 123,79 (CH), 124,10 (CH), 124,22 (CH), 124,37 (CH), 126,11 (CH), 126,22 (CH), 131,11 (C), 132,07 (C), 132,11 (C), 133,16 (C), 133,21 (C), 134,80 (C), 135,12 (C), 137,44 (C), 143,24 (C), 146,04 (C), 184,36 (C=O), 185,28 (C=O).

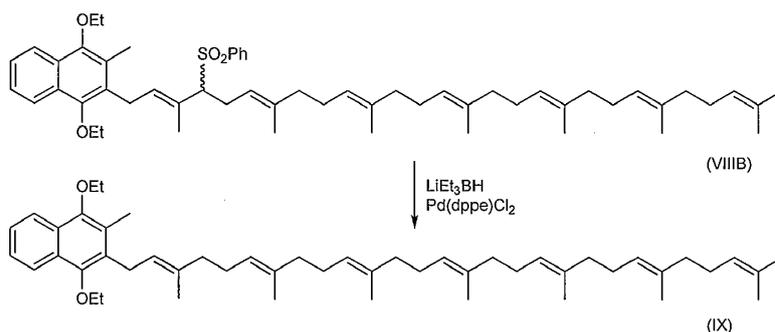
Ejemplo 16. Fenilsulfonil heptaprenil dietoximenadiol



En un reactor dotado de tubo de CaCl_2 , termopar, agitador magnético y adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/hielo seco), se añadió sulfona II (60 g, 136,8 mmoles) en la mezcla de DMF (90 ml) y THF (200 ml). La solución se agitó bajo N_2 hasta homogeneizarla y después se añadió bromuro de hexaprenilo VIIA (69,02 g, 140,9 mmoles) en THF (200 ml). La mezcla resultante se enfrió a -20°C y después se añadió NaHMDS 1 M en THF (147 ml) en 40 min. La solución se tornó amarilla. Tras 10 min, se había consumido el material de partida por completo (CCF). Se continuó la agitación a -20°C durante 20 min, se calentó la solución a 0°C y se añadió NH_4Cl al 20% (800 ml) y acetato de etilo (400 ml). Se separó la fase orgánica y se condensó a sequedad bajo presión reducida. Se añadió tolueno (400 ml) y el solvente se evaporó a sequedad bajo vacío nuevamente. El residuo se diluyó con tolueno (200 ml) y se filtró a través de un embudo G3 Schott, y se lavó con tolueno (80 ml). Se evaporó el filtrado a sequedad bajo presión reducida utilizando alto vacío al final del procedimiento ($<133,322 \text{ Pa}$ ($<1 \text{ mmHg}$)). Se obtuvieron 119,09 g de producto aceitoso. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 20:1 y hexano:acetato de etilo 9:1), rindiendo 100,62 g (86,8%) de sulfona (VIII B).

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,48 (6H, 2x CH_3), 1,55 (3H, CH_3), 1,58 (15H, 5x CH_3), 1,68 (3H, CH_3), 1,90 (3H, CH_3), 1,84-2,12 (20H, 10x CH_2), 2,14 (3H, CH_3), 2,50-2,92 (2H, $-\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$), 3,30-3,58 (3H, $\text{CH}_2 + -\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$), 3,82 (2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,92 (2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 4,96-5,18 (6H, 6x CH), 4,88 (1H, CH), 7,26-7,50 (5H, 5x CH_{ar}), 7,68-7,78 (2H, 2x CH_{ar}), 7,90-8,08 (2H, 2x CH_{ar});
 RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 12,60 (CH_3); 13,91 (CH_3); 15,75 (CH_3); 15,82 (CH_3); 15,96 (CH_3); 16,25 (CH_3); 17,64 (CH_3); 23,85 ($-\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$); 25,65 (CH_3); 26,28 (CH_2); 26,52 (CH_2); 26,65 (CH_2); 26,90 (CH_2); 39,24 (CH_2); 39,29 (CH_2); 39,68 (CH_2); 69,48 ($-\text{CH}_2-\text{O}$); 70,21 ($-\text{CH}_2-\text{O}$); 73,80 ($\text{CH}-\text{SO}_2\text{Ph}$); 118,49 (CH); 122,14 (CH); 122,25 (CH); 123,14 (CH); 123,19 (CH); 123,67 (CH); 124,10 (CH); 124,20 (CH); 124,35 (CH); 125,19 (CH); 125,42 (CH); 126,41 (C); 127,23 (C); 127,38 (C); 127,87 (C); 128,58 (CH); 128,95 (C); 131,18 (C); 133,12 (CH); 134,38 (CH); 134,88 (C); 134,95 (C); 135,26 (C); 137,79 (C); 138,60 (C); 148,73 (C); 149,09 (C).

Ejemplo 17. Heptaprenil dietoximenadiol



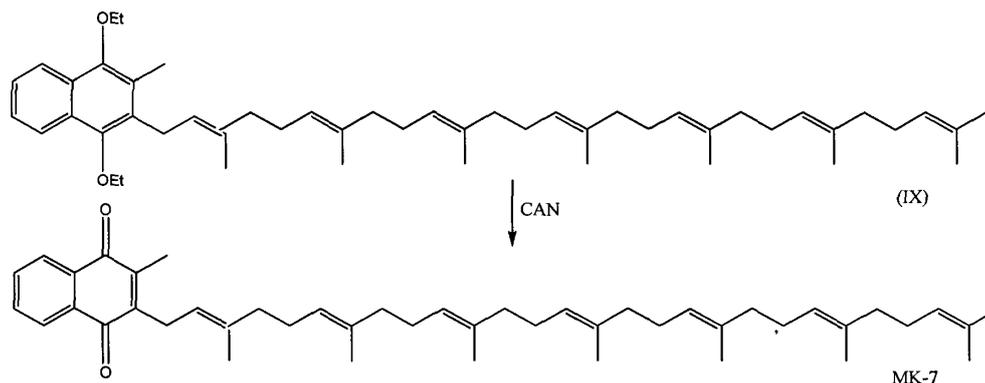
En un reactor dotado de tubo de CaCl_2 , termopar, agitador magnético y adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/hielo seco), se introdujo la solución de sulfona (VIII B) (100,5 g, 118,6 mmoles) y catalizador $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ (2,07 g, 3,6 mmoles) en THF (400 ml). La mezcla se agitó bajo N_2 durante 5 min, seguido del enfriamiento a 0°C y la adición de LiEt_3BH 1 M en THF (260 ml) en 5 min. Se continuó la agitación a 0°C durante 5 h. A la solución se añadió agua (400 ml), seguido de la adición de EtOH (40 ml), solución hipersalina (400 ml) y tolueno (400 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se separó la fase orgánica y se lavó con NH_4Cl aq. al 20% (200 ml). Se evaporaron los disolventes a sequedad, al residuo se añadió hexano (2x200 ml) y después se eliminó a sequedad. Se añadió otra porción de heptano (400 ml) y la suspensión se filtró a través de un embudo G3 Schott y se lavó con hexano (400 ml). El filtrado se condensó a sequedad bajo alto vacío al final del procedimiento. El producto en bruto se obtuvo con un rendimiento de 84,2 g (rendimiento calc.: 83,97 g).

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con hexano:acetato de etilo 25:1 y 20:1. El producto puro se obtuvo con un rendimiento de 81,25 g (96,8%).

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,53 (6H, 2x CH_3); 1,57 (6H, 2x CH_3), 1,59 (4H, 4x CH_3), 1,68 (3H, CH_3), 1,82 (3H, CH_3), 1,88-2,18 (24H, 12x CH_2), 2,36 (3H, CH_3), 3,97 (4H, 2x $-\text{CH}_2-\text{O}$), 5,00-5,28 (7H, 7x CH), 7,34-7,50 (2H, 2x CH_{ar}), 7,96-8,12 (2H, 2x CH_{ar});

5 RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 12,68 (CH_3); 15,80 (CH_3); 15,89 (CH_3); 16,40 (CH_3); 17,67 (CH_3); 25,80 (CH_3); 26,48 (CH_2); 26,56 (CH_2); 26,66 (CH_2); 26,75 (CH_2); 39,71 (CH_2); 69,48 ($-\text{CH}_2-\text{O}$); 70,39 ($-\text{CH}_2-\text{O}$); 122,17 (CH); 122,31 (CH); 122,99 (CH); 124,03 (CH); 124,16 (CH); 124,25 (CH); 124,40 (CH); 125,04 (CH); 125,17 (CH); 127,03 (C); 127,52 (C); 127,75 (C); 130,91 (C); 131,22 (CH); 134,89 (C); 134,93 (C); 135,07 (C); 135,58 (C); 148,70 (C); 149,08 (C).

Ejemplo 18. Vitamina MK-7



10 En un reactor (matraz de tres cuellos, 25 ml), dotado de termopar y agitador magnético, se introdujo el compuesto aceitoso (IX) obtenido en el Ejemplo 17 (1,89 g, 2,8 mmoles) en la mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (21 ml, (1:1)). A 0°C , se añadió gota a gota CAN (3,84 g, 7 mmoles) en la mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (21 ml, 6:1). Tras 15 min, a la solución de reacción se añadió la mezcla de agua y hielo (200 ml) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se condensaron bajo vacío.

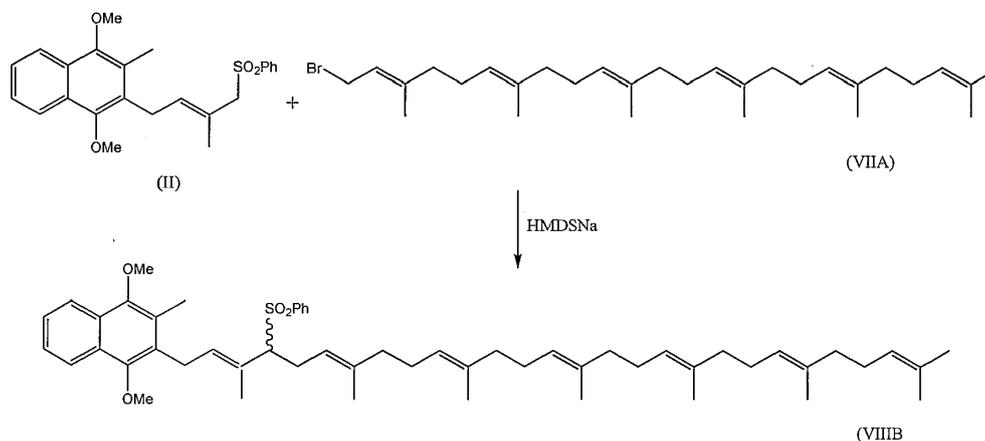
15 El producto en bruto se prepurificó mediante cromatografía de columna "flash seca" (hexano:diclorometano, 5: 1), rindiendo 1,29 mg (1,99 mmoles, 72%) de fracción pura de producto aceitoso de 99,4% de pureza (HPLC).

El producto aceitoso purificado cromatográficamente se cristalizó en acetato de etilo (0,24 ml) con la adición de etanol anhidro (0,8 ml) bajo agitación durante 2 h a 10°C . Se obtuvo vitamina MK-7 de 99,9% de pureza (HPLC). P.f.: $54,68^\circ\text{C}$ (DSC);

20 RMN ^1H (CDCl_3 , 50 MHz), δ (ppm): 1,56 (6H, s), 1,59 (12H, s), (1,67 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,84-2,26 (24H, m), 2,18 (3H, s), 3,36 (2H, d (7,0 Hz)), 4,86-5,28 (7H, m), 7,56-7,78 (2H, m), 7,96-8,16 (2H, m);

25 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 12,58 (CH_3), 15,95 (CH_3), 16,35 (CH_3), 17,61 (CH_3), 25,63 (CH_3), 25,93 (CH_2), 26,43 (CH_2), 26,63 (CH_2), 26,70 (CH_2), 39,66 (CH_2), 119,04 (CH), 123,79 (CH), 124,10 (CH), 124,22 (CH), 124,37 (CH), 126,11 (CH), 126,22 (CH), 131,11 (C), 132,07 (C), 132,11 (C), 133,16 (C), 133,21 (C), 134,80 (C), 135,12 (C), 137,44 (C), 143,24 (C), 146,04 (C), 184,36 (C=O), 185,28 (C=O), ESI-EM: 672 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 19. Fenilsulfonil heptaprenil dimetoximenadiol (no comprendido en el alcance de la invención)

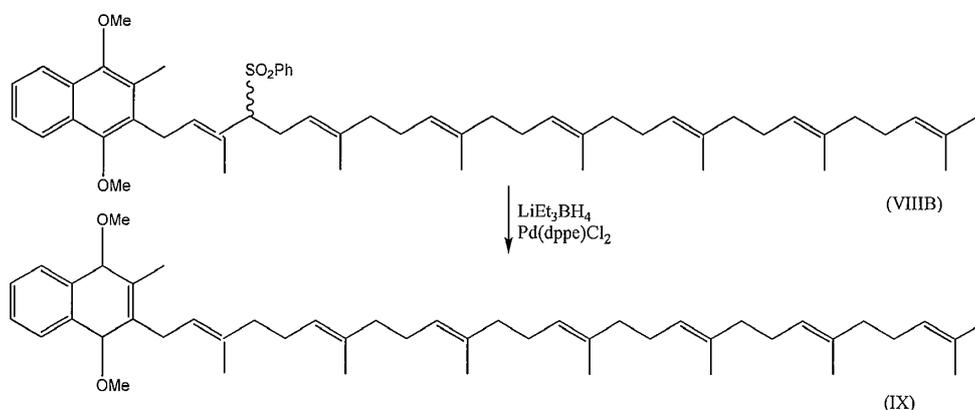


30 En un reactor dotado de tubo de CaCl_2 , termopar, agitador magnético, adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/ CO_2), se introdujo fenilsulfona (II) (13,76 g) en la mezcla de DMF (20 ml) y THF (150

ml). La solución se agitó bajo N_2 , y al homogeneizarse la solución se añadió MK-1 (18 g) en THF (50 ml). A la mezcla resultante se añadió HMDSNa 1 M (40 ml) en THF, a $-20^\circ C$ en 40 min (la solución se tornó amarilla). Tras 10 min se completó la reacción (CCF). Se continuó la agitación a $-20^\circ C$ durante 20 min. Al alcanzar $0^\circ C$ la mezcla, se añadió NH_4Cl al 20% (200 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica y se condensó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (100 ml) y se eliminó el solvente bajo vacío. Tras la adición de otra porción de tolueno (50 ml), la solución se filtró a través de un embudo G3 Schott, se lavó con tolueno (20 ml), se condensó el filtrado a sequedad, utilizando alto vacío al final del secado ($<133,322$ Pa (<1 mmHg)). Se obtuvieron 30,73 g de producto aceitoso. Se cromatografió (gel de sílice, hexano:acetato de etilo - 9:1), proporcionando sulfona con un rendimiento de 26,03 g (95,0%).

5
10
15
RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 8,06-7,99 (m, 2H), 7,75 (d, $J=7$ Hz), 7,49-7,31 (m, 5H), 5,14-5,03 (m, 6H), 4,89 (t, $J=6,9$ Hz), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,52-3,38 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 20H), 1,91 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H);
RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 150,1, 149,8, 138,7, 137,9, 135,3, 135,0, 134,9, 134,3, 133,1, 131,2, 129,0, 128,6 x 4, 127,6, 127,4, 127,2, 126,3, 125,7, 125,4, 124,2, 124,1, 123,7, 122,2, 122,1, 122,1, 118,5, 73,9, 62,0, 61,3, 39,7, 26,8, 26,7, 26,7, 26,7, 26,5, 26,5, 25,7, 23,9, 17,7, 16,3, 16,0, 13,9, 12,4, 12,4; ESI-EM: 824 ($M+Na^+$); EI-EM: 819.

Ejemplo 20. Heptaprenil dimetoximenadiol (no comprendido en el alcance de la invención)

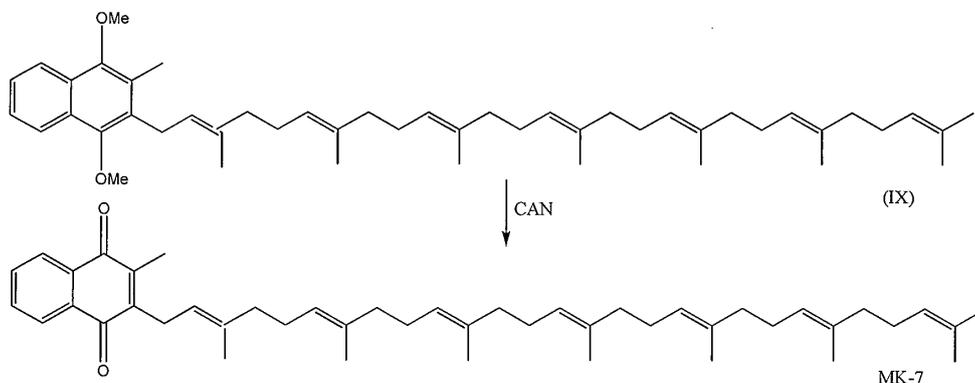


En un reactor dotado de tubo de $CaCl_2$, termopar, agitador magnético, adaptador de línea de nitrógeno, sumergido en un baño de enfriamiento (acetona/ CO_2), se introdujo sulfona (VIII) (24,7 g, 30 mmoles) en THF (100 ml). La solución se agitó bajo N_2 a $0^\circ C$ durante 5 min, seguido de la adición de catalizador $Pd(dppe)Cl_2$ (690 mg, 1,2 mmoles) y de $LiEt_3BH$ 1 M (66 ml) durante un periodo de 5 min. Se continuó la agitación a $0^\circ C$ durante 5 min. Se añadió sucesivamente agua (100 ml), MeOH (10 ml), solución hipersalina (100 ml) y tolueno (100 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se separó la fase orgánica y se filtró a través de una almohadilla de Celite (1 g) en un embudo G3 Schott. Se condensó el filtrado a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con hexano (100 ml) y se condensó a sequedad, utilizando alto vacío al final del secado. El producto se obtuvo como aceite incoloro con un rendimiento de 20,7 g (rendimiento calc.: 20,45 g).

20
25

El producto obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente de síntesis.

Ejemplo 21. Vitamina MK-7 (no comprendida en el alcance de la invención)



30 En un reactor (matraz de tres cuellos, 25 ml), dotado de termopar y agitador magnético, se introdujo aceite (IX) (1,89 g, 2,8 mmoles) en la mezcla de $CH_3CN:CH_2Cl_2$ (21 ml, (1:1)). Se añadió gota a gota CAN (3,84 g, 7 mmoles) en la mezcla de $CH_3CN:H_2O$ (21 ml, 6:1) a $0^\circ C$. Tras 15 min, la mezcla se desactivó con agua y hielo (200 ml). El producto

se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se condensaron a sequedad bajo presión reducida.

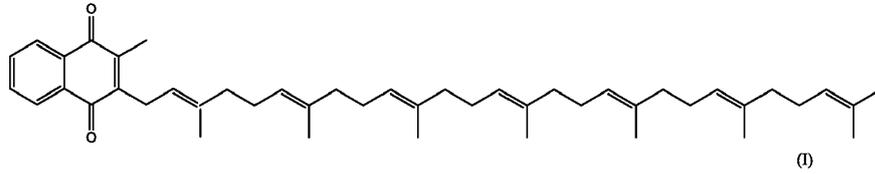
El producto obtenido se prepurificó mediante cromatografía de columna "flash seca" (hexano:diclorometano, 5:1), rindiendo 1,29 mg (1,99 mmoles, 72%) de vitamina MK-7 de 99,4% de pureza (HPLC).

- 5 El producto aceitoso purificado cromatográficamente se cristalizó en acetato de etilo (0,24 ml) y etanol anhidro (0,8 ml), tras la agitación a 10°C durante 2 h. Se obtuvo vitamina MK-7 cristalina de 99,9% de pureza (HPLC).

Los espectros de RMN eran idénticos a los descritos en el Ejemplo 18 y se confirmó la estructura molecular de la vitamina MK-7.

REIVINDICACIONES

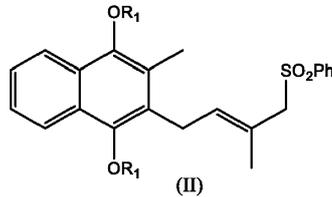
1. Procedimiento para la preparación del tipo MK-7 de vitamina K₂, representado por la fórmula (I):



5

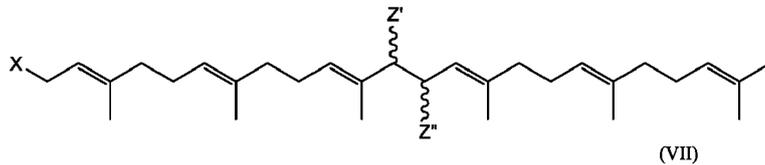
que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un carbanión α -sulfonilo generado *in situ* a partir de la fenilsulfona del derivado monopenilmenadiol de fórmula (II):



10

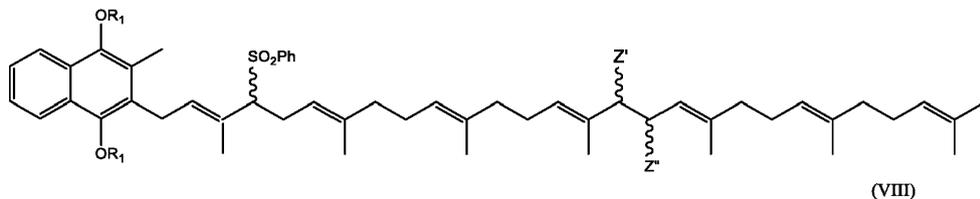
en donde R₁ representa etilo,
 en presencia de una base organometálica fuerte,
 con un haluro de hexaprenilo de fórmula (VII):



15

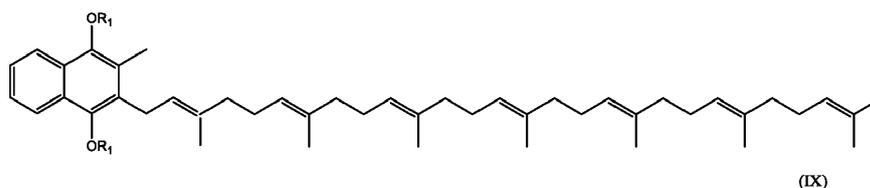
en donde
 X representa bromo,
 uno de Z' y Z'' es H y el otro es un grupo fenilsulfonilo -SO₂Ph, como agente alquilante,
 para dar el derivado fenilsulfonilo de menadiol de fórmula (VIII):

20



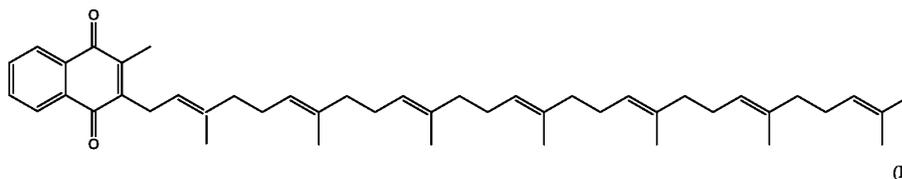
25

en donde R₁, Z' y Z'' presentan el significado definido anteriormente,
 (b) eliminar los grupos fenilsulfonilo del derivado menadiol de fórmula (VIII) mediante eliminación reductora, para dar el derivado menadiol de fórmula (IX):



en la que R₁ tiene el significado definido anteriormente;

(c) someter el derivado menadiol de fórmula (IX) a una deseterificación oxidativa, para dar el compuesto menadiona en bruto de fórmula (I):



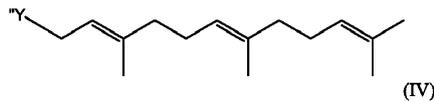
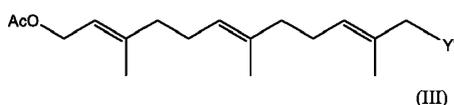
5

(d) opcionalmente, purificar el compuesto menadiona en bruto de fórmula (I), para dar MK-7 puro;

en donde el haluro de hexaprenilo de fórmula (VII) se obtiene en el procedimiento que comprende las etapas de:

(i) alquilar las dos unidades triprenilo de fórmulas (III) y (IV):

10

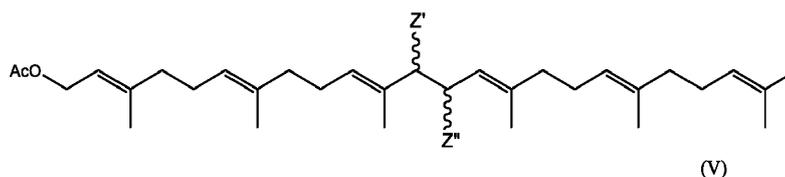


en donde:

15

si uno de Y' e Y'' representa el grupo fenilsulfonilo -SO₂Ph, el otro Y' o Y'' representa el átomo de halógeno,

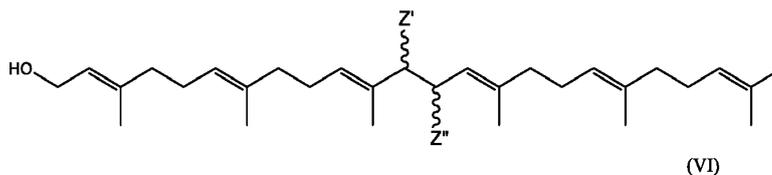
en presencia de una base fuerte, rindiendo el compuesto de fórmula (V):



en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa el grupo fenilsulfonilo -SO₂Ph,

20

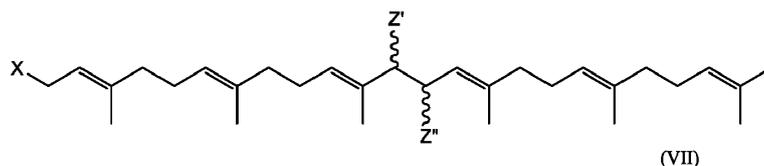
(ii) eliminar el grupo acetilo del compuesto de fórmula (V), para dar el derivado hexaprenol de fórmula (VI):



en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa el grupo fenilsulfonilo -SO₂Ph,

25

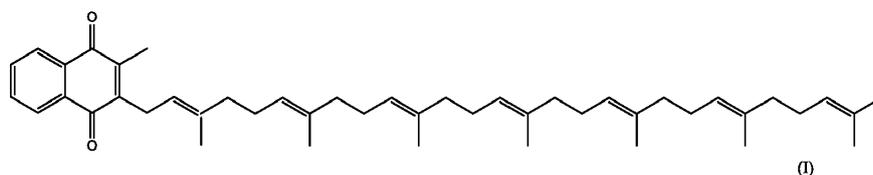
(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un agente halogenante, rindiendo el haluro de fenilsulfonilo-hexaprenilo de fórmula (VII):



en donde:

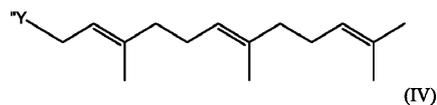
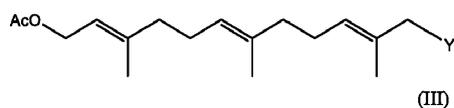
X representa bromo, y
Z' y Z'' tienen el significado definido anteriormente para la fórmula (VI).

2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el carbanión α -sulfonilo se genera mediante una hexametildisilazida de metal alcalino, preferiblemente hexametildisilazida sódica, en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, hexametilfosforamida o la mezcla de los mismos.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la eliminación reductora se lleva a cabo mediante un borohidruro de metal alcalino en presencia de un complejo de dihaluro de metal alcalino (II) con ligandos bidentados de tipo fenilfosfina de fórmula general $[M\{Ph_2P(CH_2)_nPPh_2X_2\}]$, en donde $n=2-5$, $X=Cl$ o Br , y $M=Co$, Ni o Pd , como catalizadores, en donde la eliminación reductora preferiblemente se lleva a cabo mediante trietilborohidruro de litio en presencia de complejo de $Pd(dppe)Cl_2$, en donde dppe representa 1,2-bis(difenilfosfino)etano, o $Pd(dppp)Cl_2$, en donde dppp representa 1,3-bis(difenilfosfino)propano.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la deseterificación oxidativa se lleva a cabo utilizando nitrato amónico de cerio.
5. Procedimiento para la preparación del tipo MK-7 de vitamina K_2 , representado por la fórmula (I):



que comprende las etapas de:

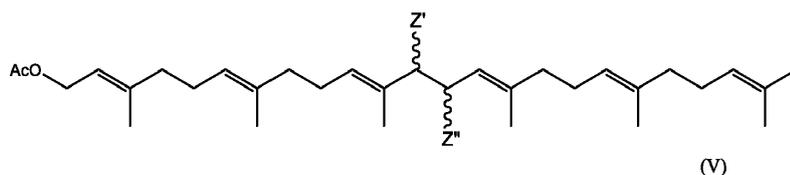
(a') alquilar las dos unidades triprenilo de fórmulas (III) y (IV):



en donde:

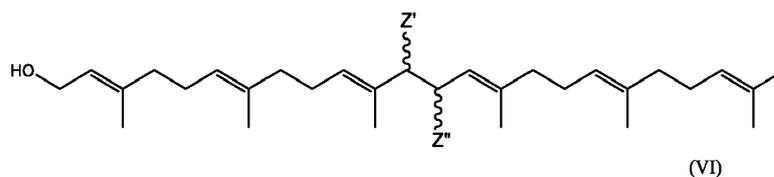
si uno de Y' e Y'' representa el grupo fenilsulfonilo $-SO_2Ph$, entonces el otro Y' o Y'' representa el átomo de halógeno,

en presencia de una base fuerte, para dar el compuesto de fórmula (V):



en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa el grupo fenilsulfonilo $-SO_2Ph$,

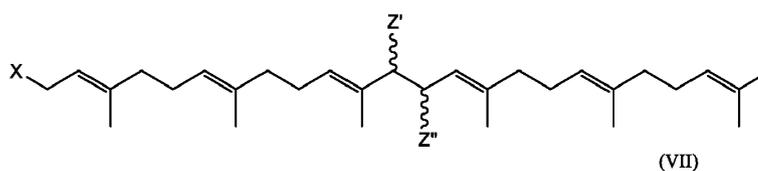
(b') eliminar el grupo acetilo respecto del compuesto de fórmula (V), para dar el derivado hexaprenol de fórmula (VI):



en donde uno de Z' y Z'' representa H y el otro representa el grupo fenilsulfonilo -SO₂Ph, en donde los grupos acetilo preferiblemente se eliminan mediante hidrólisis bajo condiciones básicas,

5

(c') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un reactivo halogenante, rindiendo el haluro de fenilsulfonilo-hexaprenilo de fórmula (VII):



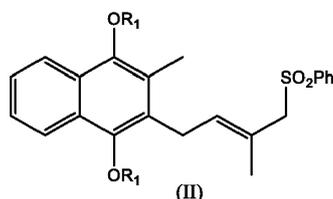
10

en donde:

X representa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, y Z' y Z'' tienen el significado definido anteriormente para la fórmula (VI),

15

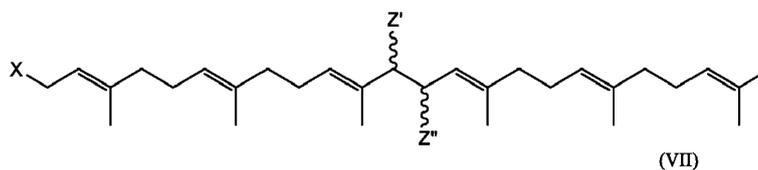
(d') hacer reaccionar un carbanión α-sulfonilo in situ a partir de la fenilsulfona de derivado monoprenilmenadiol de fórmula (II):



en donde R₁ representa etilo,

20

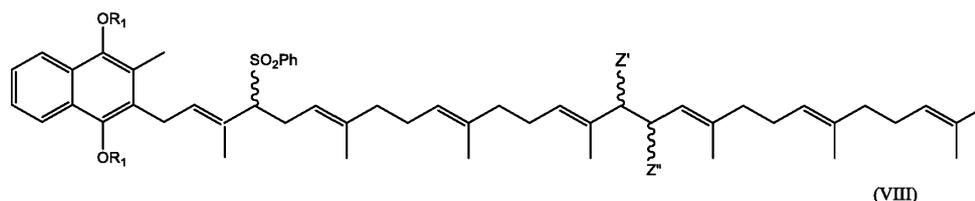
con el haluro de hexaprenilo de fórmula (VII):



en donde:

25

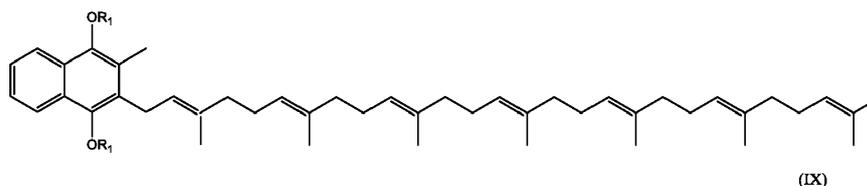
X representa halógeno, preferiblemente bromo, uno de Z' y Z'' es H y el otro es el grupo fenilsulfonilo -SO₂Ph, como grupo alquilante; para dar el derivado fenilsulfonilo de menadiol de fórmula (VIII):



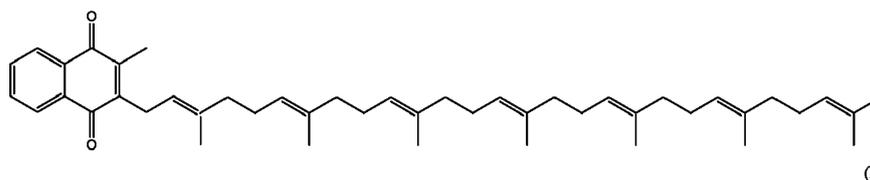
en donde R₁, Z' y Z'' presentan el significado definido anteriormente para la fórmula (VI):

(e') eliminar los grupos fenilsulfonilo mediante la eliminación reductora, para dar el derivado menadiol de fórmula (IX):

5



(f) someter el derivado menadiol de fórmula (IX) a una deseterificación oxidativa, para dar el derivado menadiona en bruto de fórmula (I):



10

(g') opcionalmente, purificar el derivado menadiona en bruto de fórmula (I), para dar MK-7 puro.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que las etapas de: (a') alquilación de las unidades triprenilo, y (b') eliminación de los grupos acetilo, se llevan a cabo en un procedimiento "en un solo reactor", sin aislar los intermediarios respecto de la mezcla de reacción.

15

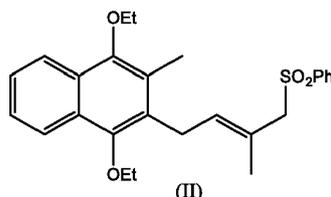
7. Procedimiento según la reivindicación 5 o 6, caracterizado por que se eliminan los grupos fenilsulfonilo en la reacción de eliminación reductora mediante un borohidruro de metal alcalino en presencia de un complejo de dihaluro de metal alcalino (II) con ligandos bidentados de tipo fenilfosfina de fórmula general [M{Ph₂P(CH₂)_nPPh₂X₂}], en donde n=2-5, X=Cl o Br, y M=Co, Ni o Pd, como catalizadores,

20

en donde dichos grupos fenilsulfonilo preferiblemente se eliminan mediante trietilborohidruro de litio en presencia de complejo de Pd(dppe)Cl₂, en donde dppe representa 1,2-bis(difenilfosfino)etano, o Pd(dppp)Cl₂, en donde dppp representa 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

8. El procedimiento según las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado por que la deseterificación oxidativa se lleva a cabo utilizando nitrato amónico de cerio.

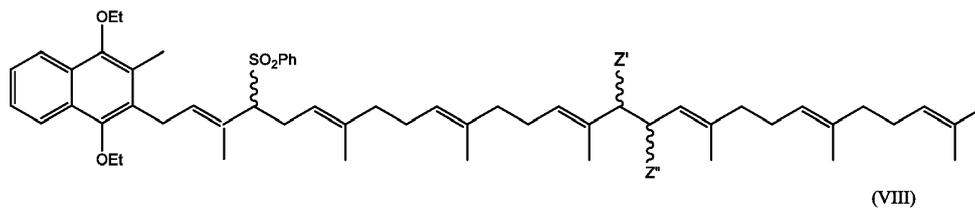
9. Nuevo compuesto 1,4-dietoxi-2-metil-3-[(2E)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-2-butén-1-il]naftaleno:



25

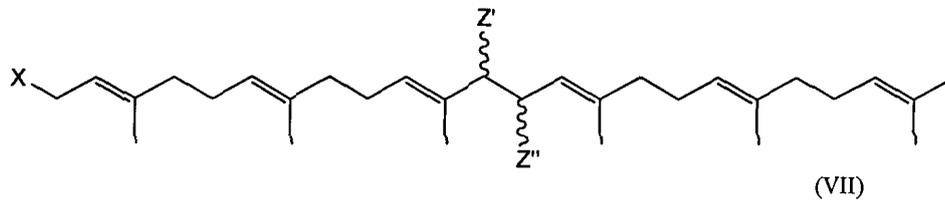
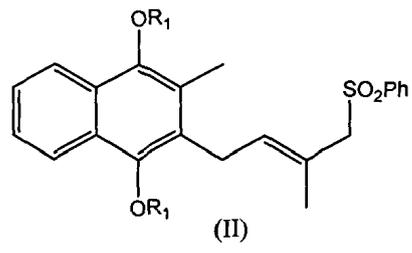
preferiblemente en forma cristalina, que muestra los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvos (XRPD) registrado con CuKα, λ=1,54056Å de intensidades relativas I/I₀>20% en los ángulos de reflexión 2θ siguientes: 10,29, 12,69, 17,57, 19,62, 20,61, 21,05, 21,73, 23,25, 24,38 y 25,52 ± 0,2°.

10. Nuevos compuestos intermediarios de fórmula general (VIII):



en donde Z' y Z'' representan ambos H, o uno de Z' y Z'' es H y el otro es el grupo fenilsulfonilo -SO₂Ph.

11. El procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en donde la fenilsulfona de monoprenilmenadiol de fórmula (II) se purifica mediante cristalización antes de la etapa de reacción (a) en la reivindicación 1 o (d') en la reivindicación 5.



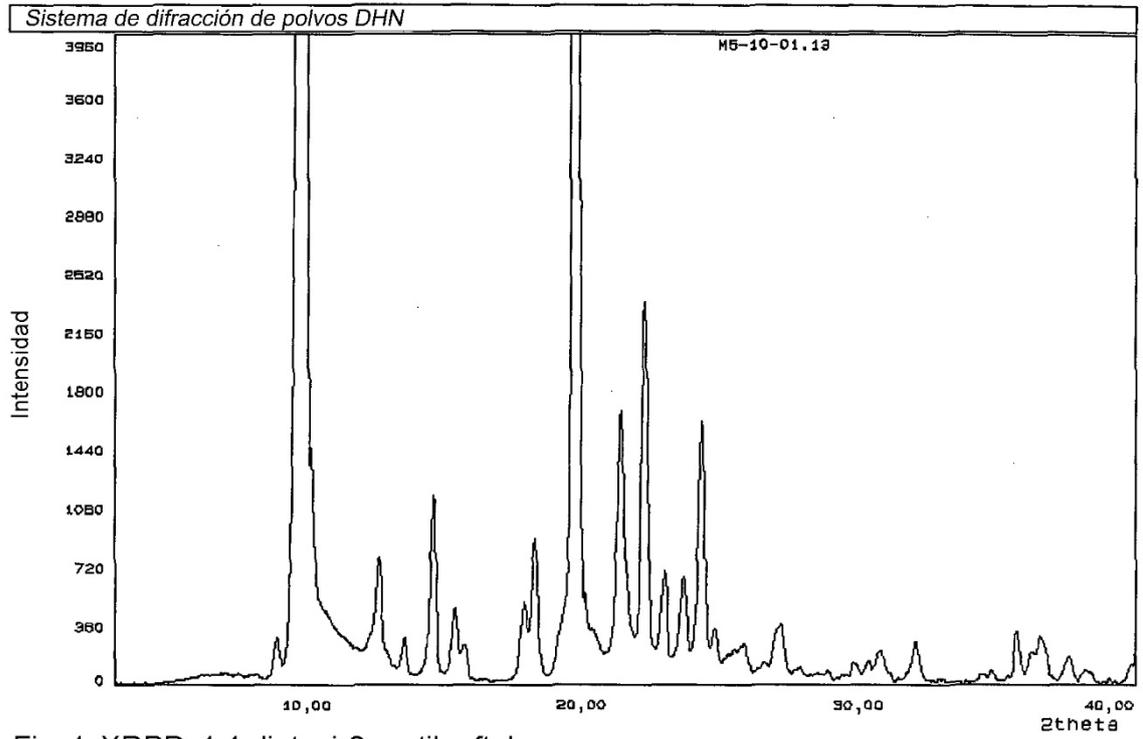


Fig. 1. XRPD: 1,4-dietoxi-2-metilnaftaleno.

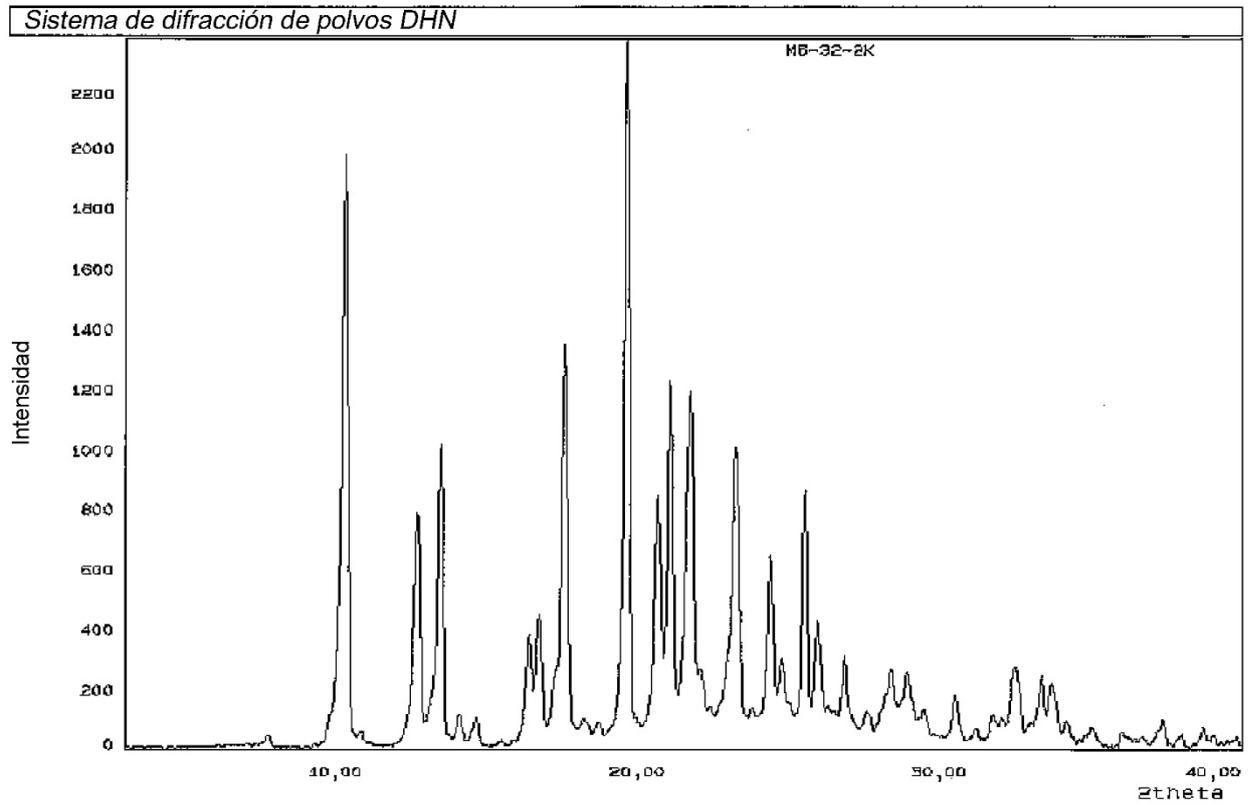


Fig. 2. XRPD: 1,4-dietoxi-2-metil-1-[(2E)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-2-butén-1-il]naftaleno.