

13 MAY 1972



P.- 50.834

Z3-PA.MH/Me
P 21 29 507

Int. Cl.: CO7D

402726

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de KALI-CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en Hans-Böckler-Allee 20, 3000 Hannover, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,9-DIOXATRICICLO-(4,3,1,0^{3,7}) DECANOS"

(Clase Internacional CO7d)

8-7-78

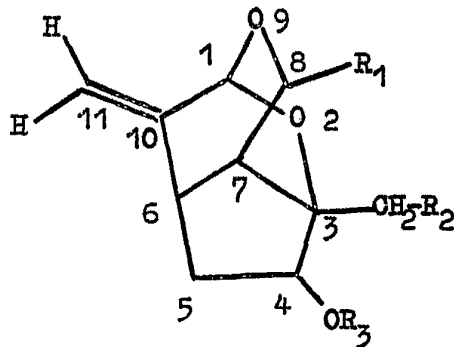


402726

En la patente belga 759.840 se describe la Preparación de 2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decanos de la siguiente fórmula

5

10

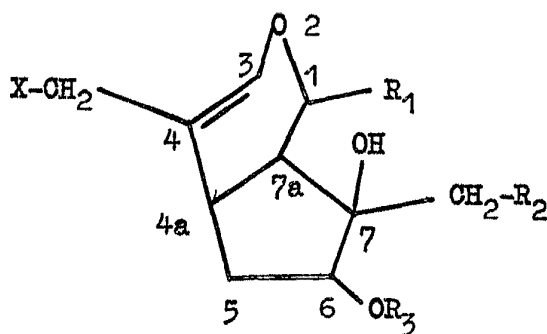


15

20

en la cual R_1 significa un radical alcoxi, con 1 a 4 átomos de carbono, o un radical benciloxi, R_2 significa hidrógeno o halógeno, R_3 significa hidrógeno o un radical acetilo y el doble enlace 10, 11 puede estar hidrogenado; los cuales producen una intensa dilatación de los vasos de las arterias y arteriolas. Según esta patente, se hacen reaccionar con alcoholes, en medio ácido ciclopenta(c)piranos de la fórmula general

402726



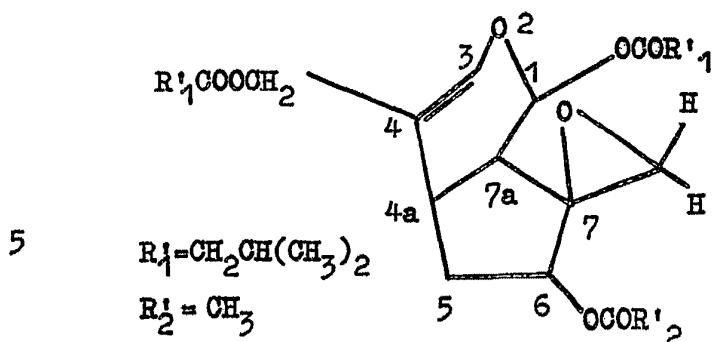
10 en la cual X y R₁ pueden ser un grupo aciloxi, R₂ puede ser halógeno ó -SCN, y R₃ puede ser hidrógeno o un grupo acilo. Los ciclopenta(c)piranos utilizados como material de partida para la formación del cierre de anillo se obtienen, tal como se deduce de los Ejemplos de aquella solicitud de patente, a partir de didrovaltratum, una sustancia constituyente de la valeriana, por reacción

15 con sales de metal alcalino de los ácidos halohídricos en ácido acético glacial/acetato de sodio. En una segunda etapa de procedimiento se lleva a cabo luego el cierre de anillo por reacción de las hidrinas aisladas con alcoholes en medio acuoso.

20 Se ha encontrado ahora que la preparación de los dioxatriciclododecanos se puede simplificar haciendo reaccionar didrovaltratum

6.5.72.

402726



10 o extractos o preparados que contienen didrovaltratum con ácidos halohídricos en soluciones alcohólicas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0 y 80°C.

15 A causa de la conocida sensibilidad a los ácidos de los valepotriatos no se podía esperar que fuese posible una reacción directa de didrovaltratum con un ácido fuerte; más bien, era de suponer una descomposición del didrovaltratum. Así, por lo tanto, también en esta reacción son destruidos los valepotriatos que contienen el grupo dieno.

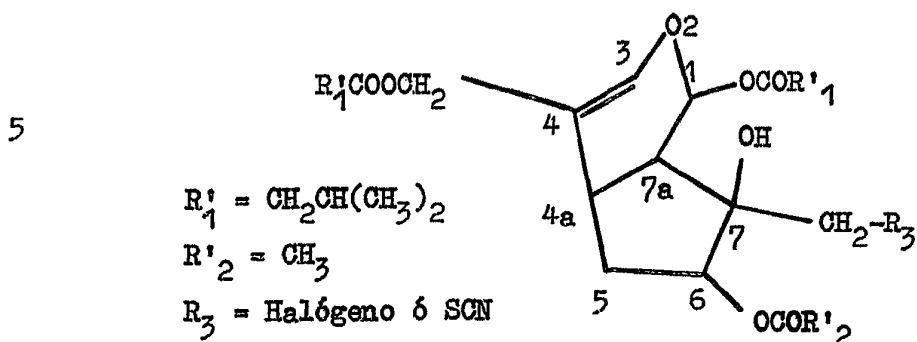
20 El procedimiento de acuerdo con el invento significa una considerable simplificación con relación a la preparación de dioxatriciclohexanos descrita en la memoria de patente belga 759.840, dado que se ahorra al menos una etapa de procedimiento, a saber la preparación y el aislamiento en etapas separadas de las hi-

25
6.5.72.

402726



drinas de los ciclopenta(c)piranos de la fórmula



10 a partir de didrovaltratum.

Otra simplificación más resulta del hecho de que incluso ya no es necesario el aislamiento del didrovaltratum a partir del extracto de valeriana, sino que el extracto global puede ser hecho reaccionar con ácidos halohídricos en solución alcohólica. En este caso, convenientemente, para la preparación en estado

15 puro se lleva a cabo una cromatografía sobre gel de sílice. Como agentes de elución son apropiadas bencinas, especialmente en mezcla con dietiléter.

20 Los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento del invento pueden ser hechos reaccionar ulteriormente del modo que se describe en la solicitud de patente alemana P 19 61 433. Por ejemplo, el grupo acetoxi en el átomo de carbono C-4 puede ser saponificado en medio alcalino y al mismo tiempo el grupo

25
6.5.72.

402726



halógenometilo en el átomo de carbono C-3 puede ser reducido catalíticamente para formar el grupo metilo. Además de ello, el doble enlace entre C-10 y C-11 puede ser hidrogenado catalíticamente.

5

Ejemplo 1.

2150 g de un extracto en acetato de etilo, que había sido obtenido a partir de raíces secas de Valeriana wallichii DC y que contenía aproximadamente 20% de didrovaltratum, fueron recogidos a 40°C en 500 ml de metanol. La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiente y fue mezclada con una solución de 63 ml de ácido clorhídrico fumante (al 37%) en 500 ml de metanol bajo enfriamiento externo con hielo.

10

La carga fue dejada reposar sobre baño María a 60°C durante 2 horas. El control por cromatografía en capa delgada mostró que después de este tiempo había tenido lugar una transformación completa del didrovaltratum presente en el extracto bruto original para formar el correspondiente 4-acetoxi-3-clorometil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decano. Este fue enfriado luego a la temperatura ambiente, diluido con 5 litros de agua, ajustado a pH 7 con 2,15 litros de lejía de sosa 2 N y extraído dos veces, cada vez con 5 litros de éter. La fase acuosa, que contenía los productos de descomposición de valtratum y de acevaltratum,

15

20

25

6.5.72.

402726



fue desechada.

Los extractos en éter reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio, clarificados con carbón y filtrados. Después de concentración a 60°C se obtuvieron 650 g de un producto bruto, que consistía predominantemente en el deseado 4-acetoxi-3-clorometil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decano. Este producto bruto fue purificado luego por cromatografía en columna.

2 kg de gel de sílice con un tamaño de granos de 0,2 a 0,5 mm fueron suspendidos con bencina ligera con el margen de ebullición de 60 a 80°C en una columna de 10 cm de diámetro y 150 cm de altura. El producto bruto fue empastado con 500 g de arena de mar, fue vertido sobre la columna y eluido con la bencina arriba citada con adición creciente de dietiléter hasta como máximo 10%. Se recogieron fracciones, cada una de 200 ml. A partir de la fracción número 70 se añadió a la bencina 5% de dietiléter, y a partir de la fracción número 95 se añadió a la bencina 10% de dietiléter. El control por cromatografía en capa delgada de las en total 366 fracciones indicó que el deseado 4-acetoxi-3-clorometil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo (4,3,1,0^{3,7}) decano se encontraba en forma muy pura en las fracciones números 15 hasta 196. Estas fracciones fueron reunidas y

6.5.72.

402726

concentradas en vacío hasta obtener constancia de peso. Resultaron 320 g de aceite coloreado de amarillo claro. Después de triturar con metanol cristalizaron cristales blancos de 4-acetoxi-3-clorometil-10-metilen-8-metoxi-
 5 -2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decano.

Fórmula empírica:	$C_{13}H_{17}O_5Cl$
Peso molecular:	288,74
P. de f.:	91°C
$\left[\alpha \right]_D^{20}$	+ 81° en metanol.

10 Observaciones al Ejemplo 1:

Si se reemplaza el metanol utilizado para la formación del cierre de anillo por otros alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, se pueden obtener los correspondientes 4-acetoxi-3-clorometil-10-metilen-8-alco-
 15 xi-2,9-dioxatriciclo (4,3,1,0^{3,7}) decanos.

Ejemplo 2.

850 g de una mezcla de valepotriatos, que consistían hasta un 70% en didrovaltratum, fueron disueltos en 1 litro de metanol. La solución homogénea fue mez-
 20 clada a continuación, a 20°C, lentamente, con 220 ml de ácido yodhídrico al 57%, disueltos en 1 litro de metanol. A continuación se dejó reposar bajo agitación a 60°C durante 2 horas.

Después se extrajo en pequeñas porciones con un total de 1 litro de n-hexano para la eliminación
 25 6.5.72.

402726



de las porciones lipófilas. Las fases en hexano fueron
desechadas. Luego la carga fue diluida con 5 litros de
agua y extraída cuatro veces cada vez con 3 litros de
éster. La fase en agua que desecheda, la fase en éter fue
5 lavada con un total de 5 litros de agua, neutralizada
con solución de bicarbonato de sodio, y secada o clari-
ficada sobre sulfato de sodio y carbón. Después de fil-
tración, el filtrado fue concentrado en vacío hasta cons-
tancia de peso. Se obtuvieron 565 g de un aceite colore-
10 do de amarillo, a partir del cual se separaron por cris-
talización 316,9 g de 4-acetoxi-3-yodometil-10-metilen-
-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decano. Esto sig-
nifica, referido al didrovaltratum empleado, ya 59,5% de
la cantidad teóricamente posible.

15 Fórmula empírica: $C_{13}H_{17}O_5I$
Peso molecular: 380,19
P. de f.: 104 - 106°C
 $[\alpha]_D^{20}$ +68°, en metanol.

20 Si se emplean etanol u otros alcoholes ali-
fáticos y cicloalifáticos se pueden obtener, también con
buenos rendimientos, los correspondientes 4-acetoxi-3-yo-
dometil-10-metilen-8-alcoksi-2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7})
decanos.

25 Datos físicos del correspondiente compues-
to 8-etoxílico:
6.5.72.

402726



Fórmula empírica: $C_{14}H_{19}O_5I$
 Peso molecular 394,2
 P. de f.: 63-65°C.
 $[\alpha]_D^{20}$ +76°, en metanol.

5 Si en lugar de ácido yodhídrico se utiliza ácido bromhídrico se pueden obtener los correspondientes 4-acetoxi-3-bromometil-10-metilen-8-alcoxi-2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decanos.

10 Datos físicos del 4-acetoxi-3-bromometil-10-metilen-8-metoxi-2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decano:

Fórmula empírica: $C_{13}H_{17}O_5Br$
 Peso molecular: 333,19
 P. de f.: 101-102°C.
 $[\alpha]_D^{20}$ +80°, en metanol.

15 Para la preparación de los 8-alcoxi-4-hidroxi-3-metil-10-metilen-2,9-dioxatriciclododecanos, especialmente interesantes farmacéuticamente, los compuestos obtenidos de acuerdo con los Ejemplos precedentes son hidrogenados con níquel en calidad de catalizador en presencia de dietilamina, o bien para la obtención de los correspondientes compuestos, en los cuales el doble enlace 10,11 está hidrogenado, es decir los 8-alcoxi-4-hidroxi-3,10-dimetil-2,9-dioxatriciclododecanos, la reducción se lleva a cabo con níquel en calidad de catalizador en presencia de una base fuerte, tal como hidróxido de sodio,

25
6.5.72.

402726

13



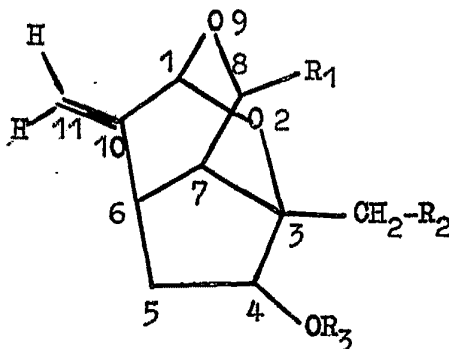
tal como está descrito en la patente belga 759.840.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 15 de Junio de 1971, bajo el Nº P 21 29 507, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

1.- Procedimiento para la preparación de 2,9-dioxatriciclo(4,3,1,0^{3,7}) decanos de la siguiente fórmula



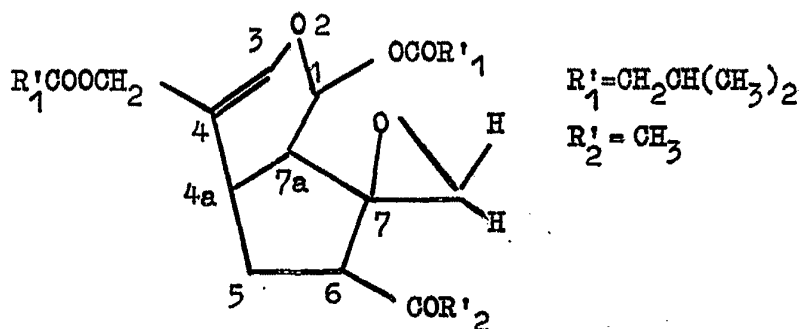
6.5.72.



402726



en la cual R_1 significa un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo benciloxi, R_2 significa hidrógeno o halógeno, y R_3 significa hidrógeno o un radical acetilo, y el doble enlace 10,11 puede estar hidrogenado, ca-
 5 racterizado porque se hace reaccionar didrovaltratum



o extractos o preparados que contienen didrovaltratum con ácidos halohídricos en soluciones alcohólicas, y eventualmente se hidrogenan catalíticamente los compues-
 10 tos obtenidos y/o se saponifica en medio alcalino el gru-
 po acetoxi.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 80°C y la mezcla de reacción es cromatografiada sobre columnas de gel de sílice.
 14

6.5.72.



13 MAY 1972



402726

3.- Procedimiento para la preparación de 2,9-dioxatriciclo-(4,3,1,0^{3,7}) decanos.

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

5 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

13 MAYO 1972

Madrid,

P. A.

Alberto de Eizaburu
For Poda
Alta

G.D.S.
6.5.72.