



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.12.70 (P. 144850)

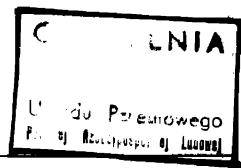
Pierwszeństwo: 08.12.69 dla zastrz. nr 1-5
Republika Federalna
Niemiec
13.12.69 dla zastrz. nr 6, 7
Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 05.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1978

MKP C07d 21/00

Int. Cl.²
C07D 493/02



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Kali-Chemie Aktiengesellschaft, Hannover (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania 2,9-dioksatricyklo- (4,3,1,0^{3,7})-dekanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego pierścieniowego układu mostkowego 2,9-dioksatricyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekanu o wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R₂ oznacza wodór, chlorowec, grupę —SCN, R₃ oznacza wodór albo rodnik acylowy, Y oznacza CH₂, albo CH₃ i wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym lub może być uwodornione.

Związki te mają interesujące właściwości farmakologiczne, które stwierdzono w szczególności w badaniach psychofarmakologicznych i w analizie kraczenia.

Sposób wytwarzania 2,9-dioksatricyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R₂ oznacza wodór, chlorowec, —SCN, R₃ oznacza rodnik acylowy, Y oznacza CH₂, i wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym, polega na tym, że cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R₁OH, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

2,9-dioksatricyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekany o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R₂ oznacza wodór, R₃ oznacza rodnik acylowy, Y oznacza CH₂, a wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym,

2

otrzymuje się w ten sposób, że cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R₁OH, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek poddaje się uwodornieniu w roztworze alkoholowym, który zawiera dwuetyloaminę, za pomocą wodoru z zastosowaniem niklu Raney'a jako katalizatora pod ciśnieniem atmosferycznym.

W celu otrzymania 2,9-dioksatricyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R₂ oznacza wodór, R₃ oznacza wodór, Y oznacza CH₂, a wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym, poddaje się reakcji cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R₁OH, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek poddaje się uwodornieniu w roztworze alkoholowym, który zawiera dwuetyloaminę, za pomocą wodoru z zastosowaniem niklu Raney'a jako katalizatora pod ciśnieniem atmosferycznym, a następnie w otrzymanym związku zmydla się grupę estrową w położeniu 4.

2,9-dioksatricyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekany o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy

wy, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza wodór, Y oznacza metyl (CH_3) i podwójne wiązanie 10,11 jest uwodornione, wytwarza się w ten sposób, że cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze $R_1\text{OH}$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek poddaje się katalicznemu uwodornieniu w roztworze alkoholu o wzorze $R_1\text{OH}$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, w obecności silnej zasady nieorganicznej za pomocą wodoru przy jednoczesnej alkoholizacji grupy acylowej przy atomie C_4 , przy czym jako silną zasadę stosuje się wodorotlenek sodu.

2,9-dioksatricyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekany o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, a R_2 i R_3 oznaczają wodór i wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym a Y oznacza grupę CH_2 , można otrzymać, poddając reakcji cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza grupę β -D-glikozydową i X oznacza grupę acyloksylową, w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze $R_1\text{OH}$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

2,9-dioksatricyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekany o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy, a R_2 i R_3 oznaczają wodór i podwójne wiązanie 10,11 jest uwodornione, a Y oznacza metyl, wytwarza się w ten sposób, że cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza grupę β -D-glikozydową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem i otrzymany związek poddaje się katalicznemu uwodornieniu.

Jako substancję wyjściową do syntezy związków według wynalazku stosuje się np. cyklopenta/c/pirany o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę acyloksylową, R_4 oznacza grupę acyloksylową albo grupę β -D-glikozydową, R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. Te cyklopenta/c/pirany o wzorze 2 można znowu wytwarzać, gdy R_4 oznacza grupę acyloksylową, z didrovaltratem i jego homologów przez przeprowadzenie epoksydów w odpowiednie hydryny.

Cyklopenta/c/pirany, w których R_4 oznacza grupę β -D-glikozydową, występują w korzeniach i kłaczach gatunków waleriany i można je z nich wyekstrahować za pomocą polarnych rozpuszczalników, takich jak woda, alkohole, aceton, octan etylu lub ich mieszaniny albo za pomocą mieszanin chlorowcowanych węglowodorów i alkoholu, przy czym ewentualnie w celu uzyskania czystych substancji ekstrakty chromatografuje się na żelu krzemionkowym lub tlenku glinu z zastosowaniem mieszanin octanu etylu i alkoholu jako eluentów albo poddaje się ekstrakty sączeniu żelowemu na sitach molekularnych splecznionych rozpuszczalnikami organicznymi. Na ogół do syntezy substancji według wynalazku można stosować jako substancje wyjściowe również nieoczyszczone ekstrakty didrovaltratu i analogicznych β -D-glikozydów.

Warunkiem reakcji cyklizacji cyklopenta/c/piranów, przeprowadzanej w kwaśnym, korzystnie alkoholowym środowisku, jest z jednej strony połączenie cis grupy wodorotlenowej $C-7$, i pierścienia piranowego przy pierścieniu cyklopetanowym, a z drugiej strony obecność reaktywnego układu allylowego przy atomach węgla $C-3$, $C-4$ i $C-8$. Zamknięcie pierścienia następuje przez związanie tlenu grupy wodorotlenowej przy $C-7$ z $C-3$ z przegrupowaniem allilu i odszczepieniem HX. Poniężej reakcję przeprowadza się w obecności alkoholi i kwaśnych katalizatorów, jak np. HCl, kwasu p-toluenosulfonowego lub kwasu Lewisa, można spowodować przez alkoholizację wymiany grupy R_1 przy $C-1$, zależnie od użytego alkoholu, na grupę alkoksylową lub aryloalkoksylową.

Otrzymane tutaj związki o wzorze 1 są przeważnie bezbarwnymi, dającymi się destylować olejkami albo dobrze krystalizującymi związkami o nadzwyczajnej trwałości. Są one przeważnie rozpuszczalne w wodzie i można je poddawać chemicznej „modyfikacji”. Można np. poddać zmydleniu grupę acyloksylową przy $C-4$ i jednocześnie zredukować katalitycznie grupę chlorowcometylową przy $C-3$ do grupy metylowej, tak że otrzymuje się związki o wzorze 3.

Ponadto można w związkach o wzorze 3 poddać katalicznemu uwodornieniu w znany sposób podwójne wiązanie między $C-10$ i $C-11$, w wyniku czego powstają związki o wzorze 5.

Te same związki otrzymuje się również bezpośrednio z substancji o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkoksylową albo aryloalkoksylową, R_2 oznacza atom chlorowca albo wodoru i R_3 oznacza grupę acylową, jeśli prowadzi się katalityczne uwodornienie w alkoholach i w obecności silnej zasady, jak ług sodowy albo ług potasowy, przy czym jak katalizator stosuje się korzystnie nikiel Raney'a.

Substancje według wynalazku o wzorze 3 działają już w dawkach 31,6–100 mg/kg per os u myśliwy wyraźnie centralnie przytłumiająco. LD_{50} wynosi 600–2500 mg/kg per os. Wynika stąd bardzo korzystny zakres zastosowania terapeutycznego.

Związki o wzorze 4 działają po podaniu per os już w dawce, która wynosi tylko część LD_{50} , nieoczekiwanie silnie rozszerzająco na naczynia tętnicze, hipotensyjnie i centralnie przytłumiająco, bez zmniejszenia pobudliwości odruchowej, w przeciwieństwie np. do rezerpiny, która działa wprawdzie hipotensyjnie, lecz jako niepożądane zjawisko uboczne powoduje silne zmniejszenie pobudliwości odruchowej.

Substancje według wynalazku można dlatego stosować zarówno jako środki przeciw schorzeniom arteriosklerotycznym, jak również jako środki psychofarmakologiczne, szczególnie w geriatrii.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w postaci znanych preparatów w leczeniu. Jako nośniki do preparatów farmaceutycznych stosuje się takie substancje, które są obojętne wobec nowego związku, np. wodę, oleje roślinne, żelatynę, cukier mlekowy, poliglikole etylowe, skrobię, stearynian magnezu, talk, itp. Do aplikowania pozajelitowego stosuje się korzystnie

roztwory, szczególnie roztwory olejowe i wodne, a także zawiesiny lub emulsje substancji czynnej. Do aplikowania jelitowego stosuje się tabletki, kapsułki lub drażetki, które mogą zawierać znaczne substancje dodatkowe i pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące lub zwilżające.

Sposób według wynalazku wyjaśniają następujące przykłady.

Przykład I. Wytwarzanie 4-acetoksy-3-chlorowcometylo-/lub rodanometylo-/10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu o wzorze 5, w którym X oznacza J, —SCN, Br, Cl.

6-acetoksy-1-4a,5,6,7,8-sześciowodoro-1-izowale-roksy-/4-izowaleroksymetylo-/cyklopenta/c/pirano-7-spiro-2-oksiran/didrovaltratrum, o wzorze 6, przekształca się w znany sposób za pomocą jodku sodowego w kwasie octowym lodowatym i octanie sodowym w odpowiednią hydrynę.

20 g wytworzonej w ten sposób jodohydryny didrovaltratrum o wzorze 7 rozpuszcza się w 25 ml metanolu i dodaje 10 ml metanolu, w którym rozpuszczono 19 g HCl, chłodząc zewnętrznie lodem. Roztwór zabarwia się powoli na kolor ciemnozielononiebieski. Po jednogodzinnym pozostawianiu w temperaturze pokojowej rozcieńcza się go wodą, ekstrahuje dokładnie eterem i fazę eterową zobojętnia się dwuwęglanem sodowym. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, wyklarowaniu za pomocą małej ilości węgla i zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem 7 mm Hg w temperaturze 50°C aż do stałego ciężaru lub do zaniku zapachu estru metylowego kwasu izowalerianowego otrzymuje się 13,8 g jasnobrunatnego oleju, który po rozpuszczeniu w niewielkiej ilości metanolu i eteru pozostawiony w chłodnym miejscu powoli krystalizuje.

Otrzymany 4-acetoksy-3-jodometylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekan ma postać białych słupków o następujących właściwościach fizycznych:

$C_{13}H_{17}O_5J$, ciężar cząsteczkowy 380,19, temperatura topnienia 104–106°C, $(\alpha)_D^{20} + 68^\circ$ (w metanolu).

Stosując jako substancje wyjściowe odpowiednie chlorowcohydryny didrovaltratrum i bromek sodowy lub chlorek sodowy, otrzymuje się następujące związki:

4-acetoksy-3-bromometylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekan: $C_{13}H_{17}O_5Br$; ciężar cząsteczkowy 333,2 temperatura topnienia 101–102°C, $(\alpha)_D^{20} + 80^\circ$ (w metanolu). 4-acetoksy-3-chlorometylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekan:

$C_{13}H_{17}O_5Cl$, ciężar cząsteczkowy 288,74, temperatura topnienia 90–91°C, $(\alpha)_D^{20} + 81^\circ$ (w metanolu).

Jeśli didrovaltratrum poddaje się reakcji z rodnikiem potasu w kwasie octowym lodowatym i octanie sodowym, wówczas powstaje rodanohydryna didrovaltratrum, którą można przekształcić przez analogiczne traktowanie HCl w metanolu z zamknięciem pierścienia w 4-acetoksy-3-rodanometylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekan o następujących stałych fizycznych: $C_{14}H_{17}O_5NS$, ciężar cząsteczkowy 311,34, temperatura topnienia 118–120°C, $(\alpha)_D^{20} + 46^\circ$ (w metanolu).

Przez zastąpienie metanolu innym alkoholem, np. etanolem, propanolem, butanolem, alkoholem benzylovym wytwarza się odpowiednie 4-acetoksy-3-chlorowcometylo-10-metyleno-8-alkoksy-/lub aryloalkoksy-/2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekany.

Przykład II. Wytwarzania 4-hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu o wzorze 3, w którym alkil = CH_3 .

Do zawiesiny 0,08 g niklu Raney'a w 20 ml metanolu dodaje się roztwór 0,7 g 4-acetoksy-3-jodometylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu, wytworzonego jak opisano w przykładzie I, w 20 ml metanolu, który zawiera 0,5 ml dwuetyloaminy i uwodarnia wodorem, wytrząsając w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. W ciągu 90 minut zużywa się równoważnik H_2 . Po przesączeniu przez azbest zagęszcza się przesącz do sucha i pozostałość ekstrahuje chloroformem.

Z przemycanego ekstraktu chloroformowego otrzymuje się, po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem 7 mm Hg w 50°C, 0,426 g 4-acetoksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność wynosi 80,5%, wydajności teoretycznej.

Następnie olej ten rozpuszcza się w 25 ml metanolu i roztwór zadaje 5 ml 1n roztworu sodowego, pozostawia w spokoju w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza się wodą i ekstrahuje octanem etylu. Zę zobojętnionej i wysuszonej nad siarczanem magnezu fazy octanu etylu uzyskuje się, po zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem 7 mm Hg w temperaturze 50°C, 0,292 g 4-hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu w postaci bezbarwnego oleju: $C_{11}H_{16}O_4$, ciężar cząsteczkowy 212,25, $(\alpha)_D^{20} + 42^\circ$ w metanolu, $n_D^{20} = 1,5096$.

Przykład III. Wytwarzanie 4-hydroksy-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu z 4-acetoksy-8-jodometylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu. 3,8 g

4-acetoksy-8-jodometylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekan rozpuszcza się w 25 ml metanolu, który zawiera 0,85 g NaOH.

Około 0,4 g zwilżonego metanolem niklu Raney'a zawieszają się w 20 ml metanolu i umieszczają w gruszcze do uwodorniania. Po wysyceniu katalizatora wodorem dodaje się roztwór substancji do zawiesiny katalizatora i prowadzi uwodornienie za pomocą wodoru w warunkach normalnych, tj. w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem 760 mm Hg. W ciągu 45 minut zostaje wchłonięte ogółem 450 ml wodoru.

Następnie sączy się całość przez azbest i przesącza zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem 7 mm Hg w temperaturze 50°C do stałego ciężaru. Po pobraniu wody i wysoleniu siarczanem amonowym ekstrahuje się eterem. Fazę eterową suszy się nad siarczanem magnezu, sączy i zagęszcza do sucha. Otrzymuje się: 1,6825 g 4-hydroksy-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanu w postaci bezbarwnego oleju o dużej lepkości, tzn. 78,9% wydajności teoretycznej. Ciężar cząsteczkowy 214,26, $(\alpha)_D^{21} = -12^\circ$ (w metanolu).

Substancja jest dobrze rozpuszczalna w eterze, alkoholu i do 2% w wodzie. Widmo podczerwieni przedstawiono na rysunku, fig. 1. Jeśli jako substancję wyjściową stosuje się związek, który w pozycji 8 jest podstawiony grupą etoksyową, propoksyową albo butoksyową wówczas otrzymuje się odpowiednie związki alkoksylowe.

Przykład IV. Wytwarzanie 4-hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-alkoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekanów z zastosowaniem 1-β-D-glikozydo-4-izowaleroksy-metylo-6,7-dwuhydroksy-7-metylo-1,4a,5,6,7,7a-sześciowodorocyklopenta/c/-piranu.

1-β-D-glikozydo-4-izowaleroksy-metylo-6,7-dwuhydroksy-7-metylo-1,4a,5,6,7,7a-sześciowodorocyklopenta/c/-piran otrzymuje się w następujący sposób:

6 kg zmielonych korzeni i kłaczy Valeriana Wallichii poddaje się dokładnej perkolacji n-heksanem z dodatkiem 1% kwasu octowego w perkolatorze. Ten pierwszy perkolat zostaje odrzucony. Następnie prowadzi się drugą perkolację za pomocą chloroformu i metanolu w stosunku 5:2. Nieco zagęszczony perkolat przemywa się trzykrotnie za pomocą 10 l wody, fazę organiczną odrzuca się i fazę wodną po nasyceniu siarczanem amonowym ekstrahuje się czterokrotnie za pomocą 5 l octanu etylu. Fazę estrową suszy się następnie nad siarczanem magnezu i zagęszcza do sucha. Ogólna pozostałość wynosi 198 g, tzn. 3,31% w odniesieniu do wysuszonego materiału.

Frakcję złożoną głównie z rozpuszczalnych w wodzie estrów glikozydów w celu dalszego oczyszczania chromatografuje się na kolumnie:

10 g pozostałości octanu etylu rozpuszcza się w około 100 ml wilgotnego octanu etylu i po odstaniu odsadza się nierozpuszczalną pozostałość. Przesącz przynosi się na kolumnę krzemionkową, wypełnioną 250 g żelu o wielkości ziarna 0,2–0,5 mm. Szlamowanie żelu krzemionkowego i następne wymywanie przeprowadza się za pomocą wilgotnego octanu etylu, następnie kontynuuje się wymywanie octanem etylu z dodatkiem metanolu. Odbiera się frakcje po 100 ml. Związek według wynalazku 1-β-D-glikozydo-4-izowaleroksymetylo-6,7-dwuhydroksy-7-metylo-1,4a,5,6,7,7a-sześciowodorocyklopenta/c/-piran znajduje się we frakcjach 17–27. Ogółem wydziela się z tych frakcji po zagęszczeniu 3,65 g glikozydu jako bezpostaciowy żółtawy proszek.

1 g 1-β-glikozydo-4-izowaleroksy-metylo-6,7-dwuhydroksy-7-metylo-1,4a,5,6,7,7a-sześciowodorocyklopenta/c/-piranu rozpuszcza się w 20 ml alkanolu i roztwór traktuje się 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Po krótkotrwałym ogrzewaniu do temperatury 40°C rozcieńcza się za pomocą 60 ml wody, zobojętnia dwuwęglanem sodowym i ekstrahuje się octanem etylu. Cały ekstrakt suszy się nad siarczanem sodowym. Po zagęszczeniu w próżni otrzymuje się oleje zabarwione jasnobrunatno, które oczyszcza się przez preparatywną chromatografię grubowarstwową na płytkach żelu krzemionkowego. Mieszanina nośna składa się z 24 części octanu etylu, 60 części n-heksanu i 6 części n-propolanu. Przy większych ilościach przeprowadza się oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej na Al₂O₃ z użyciem eteru etylowego jako roz-

tworu wymywającego albo przez destylację próżniową.

Zależnie od użytego alkoholu wytwarza się następujące związki:

1) 4-hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekan, C₁₁H₁₆O₄, ciężar cząsteczkowy 212,25 (α)_D²⁰ = +42°C (w metanolu, n_D^{20} = 1,5096.

2) 4-hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-etoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekan, C₁₃H₂₀O₄, ciężar cząsteczkowy 226,28, (α)_D²⁰ = +55° (w wodzie), (n_D^{20} = 1,4983.

3) 4-hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-n-butoksy-/2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekan, C₁₄H₂₂O₄, ciężar cząsteczkowy 254,33 (α)_D²⁰ = +39° (w metanolu), (n_D^{20} = 1,4908.

Otrzymane substancje działają już w ilości 31,6–100 mg/kg per os u myszy wyraźnie centralnie przytłumiająco. Te efektywne dawki stanowią tylko około 1/20 oznaczonego LD₅₀. Przez proste uwodornienie z użyciem palladu i węgla aktywnego wytwarza się z tych związków uwodornione w pozycji 10,11 odpowiednie 4-hydroksy-3,10-dwumetylo-8-alkoksy-2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekany.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R₂ oznacza wodór, chlorowec, —SCN, R₃ oznacza rodnik acylowy, Y oznacza CH₂, a wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym, znamienny tym, że cyklopenta/c/-piran o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R'₁OH, w którym R'₁ oznacza rodnik alkilowy albo aryloalkilowy.

2. Sposób wytwarzania 2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R₂ oznacza wodór, R₃ oznacza rodnik acylowy, Y oznacza CH₂, a wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym, znamienny tym, że cyklopenta/c/-piran o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R'₁OH, w którym R'₁ oznacza rodnik alkilowy albo aryloalkilowy, po czym otrzymany związek poddaje się uwodornieniu w roztworze alkoholowym, który zawiera dwuetyloaminę, za pomocą wodoru z zastosowaniem niklu Raney'a jako katalizatora pod ciśnieniem atmosferycznym.

3. Sposób wytwarzania 2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R₂ oznacza wodór, R₃ oznacza wodór, Y oznacza CH₂, a wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym, znamienny tym, że cyklopenta/c/-

piran o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R'_1OH , w którym R'_1 oznacza rodnik alkilowy albo aryloalkilowy, po czym otrzymany związek poddaje się uwodornieniu w roztworze alkoholowym, który zawiera dwuetyloaminę, za pomocą wodoru z zastosowaniem niklu Raney'a jako katalizatora pod ciśnieniem atmosferycznym, a następnie w otrzymanym związku zmydla się grupę estrową w położeniu 4.

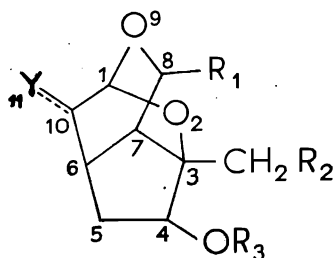
4. Sposób wytwarzania 2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza wodór, Y oznacza metyl, a wiązanie w położeniu 10,11 jest uwodornione, **znamienny tym**, że cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza grupę acyloksylową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R'_1OH , w którym R'_1 oznacza rodnik alkilowy albo aryloalkilowy, po czym otrzymany związek poddaje się katalitycznemu uwodornieniu w roztworze alkoholu o wzorze R'_1OH , w którym R'_1 ma wyżej podane znaczenie, w obecności silnej zasady

nieorganicznej za pomocą wodoru przy jednoczesnej alkoholizacji grupy acylowej przy atomie C₄.

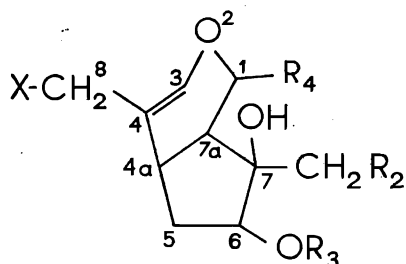
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako silną zasadę stosuje się wodorotlenek sodu.

6. Sposób wytwarzania 2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, a R_2 i R_3 oznaczają wodór i wiązanie w pozycji 10,11 jest wiązaniem podwójnym, a Y oznacza CH_2 , **znamienny tym**, że cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza grupę β -d-glikozydową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem o wzorze R'_1OH , w którym R'_1 oznacza rodnik alkilowy albo aryloalkilowy.

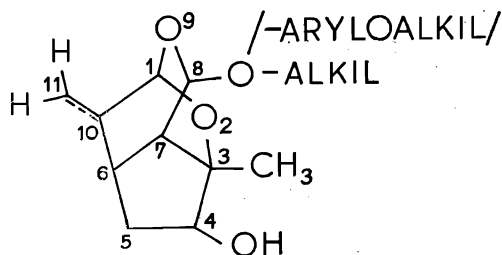
7. Sposób wytwarzania 2,9-dioksatrycyklo-/4,3,1,0^{3,7}/-dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy albo aryloalkoksylowy, a R_2 i R_3 oznaczają wdór i podwójne wiązanie 10,11 jest uwodornione, a Y oznacza metyl, **znamienny tym**, że cyklopenta/c/piran o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza grupę β -d-glikozydową i X oznacza grupę acyloksylową, poddaje się reakcji w kwaśnym środowisku z alkoholem i otrzymany związek poddaje się katalitycznemu uwodornieniu.



WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3

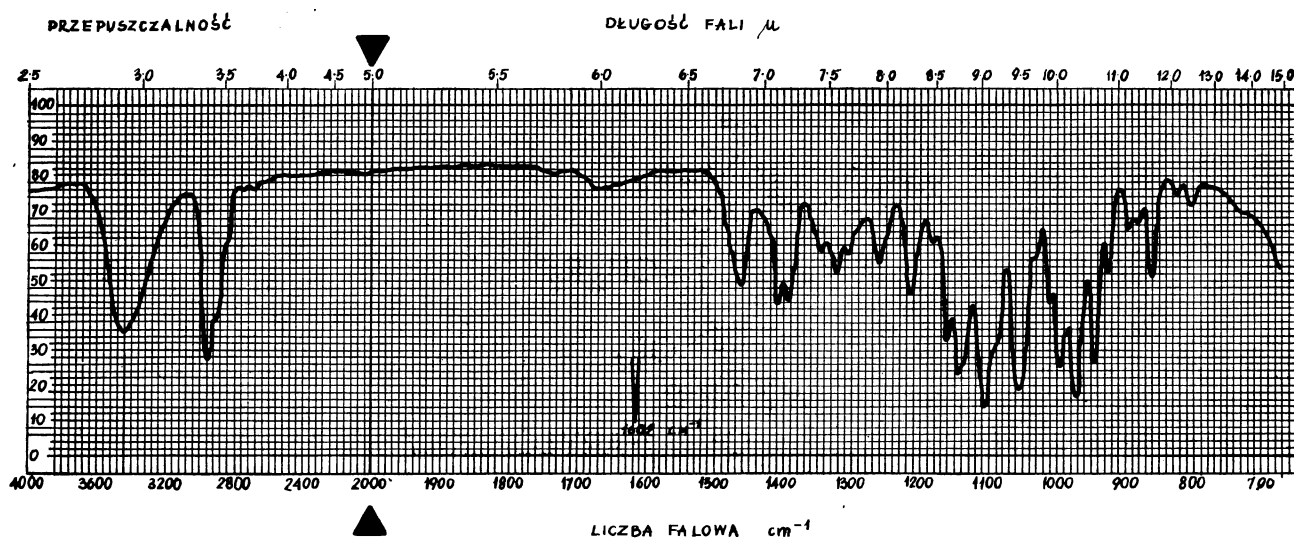
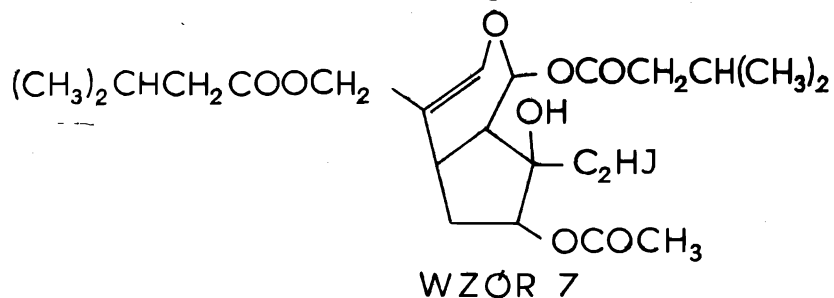
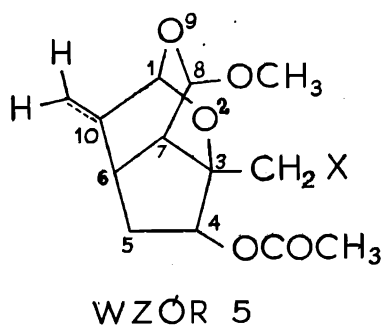
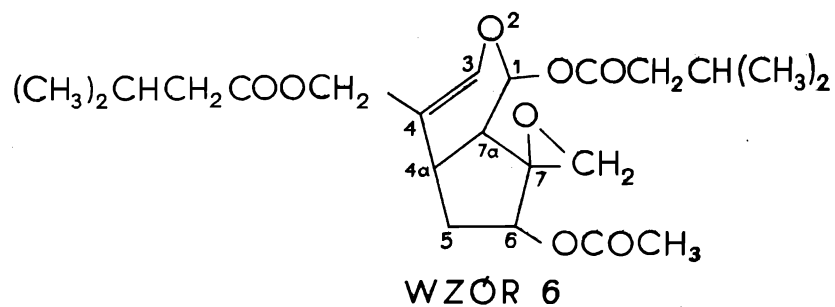
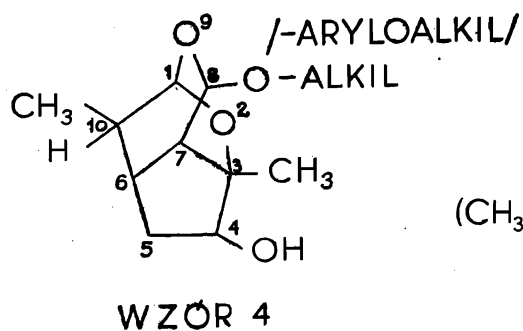


FIG. 1