

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 101563

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 09.04.75 (P. 179461)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.76

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

Int. Cl². C07D 489/00

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Edward Leon Grew, Nigel David Vaughan Wilson
Uprawniony z patentu: Macfarlan Smith Limited, Edynburg (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania dwualkiloketali kodeinonu lub jego chlorowcopochodnych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwualkiloketali kodeinonu lub jego chlorowcopochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla i X oznacza atom wodoru, chloru lub bromu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią produkty przejściowe przy wytwarzaniu kodeiny, będącej znanym środkiem o właściwościach leczniczych.

Znany jest sposób wytwarzania dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu przez traktowanie dwuwodorotebainy N-bromoamidem kwasu octowego w metanolu (Rapoport i in., J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 5128 i 1967, 89, 1942–1947). Z tego α -bromoketalu można odszczepiać bromowodór, otrzymując odpowiadający mu związek α, β -nienasycony, mianowicie dwumetyloketal kodeinonu, który przez reakcję z rozcieńczonym kwasem octowym przekształca się w kodeinon. Kodeinon można następnie łatwo redukować, na przykład wodorkiem borosodowym, otrzymując kodeinę, będącą ważnym środkiem znieczulającym i przeciwkaszlowym. Z tych też względów starano się opracować sposób nadający się do wytwarzania na skalę techniczną kodeiny, zwłaszcza taki, w którym jako produkt wyjściowy stosuje się tebainę, będącą alkaloidem spokrewnionym z opium, przy czym w procesie takim zabieg wytwarzania dwumetyloketalu kodeinonu jest zabiegiem o kluczowym znaczeniu.

Wspomniany wyżej, znany sposób odszczepiania bromowodoru polega na tym, że α -bromoketal utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z III rzęd.-pentanolanem potasowym w III rzęd.-alkoholu amylovym, to jest 2-metylobutanolu-2. Sposób ten ma jednak pewne wady z technicznego punktu widzenia, a zwłaszcza powolny przebieg reakcji, trwający 24 godziny. Poza tym, przygotowywanie III rzęd.-pentanolanu potasowego jest kosztowne ze względu na stosowanie metalicznego potasu i niebezpieczne z uwagi na wysoką podatność potasu do reakcji.

Stwierdzono, że znaczne korzyści w katalizowanym zasadą procesie odszczepiania bromowodoru uzyskuje się stosując jako środowisko tej reakcji polarne rozpuszczalniki nieprotonowe, takie jak sulfotlenki dwualkilowe,

np. sulfotlenek dwumetylowy, dwualkiloformamidy, np. dwumetyloformamid lub amidy cykliczne, np. N-metylopirolidon, dwualkiloacetamidy, np. dwumetyloacetamid, alkiloamidy kwasu fosforowego, np. sześciometyloamid kwasu fosforowego, etery lub polietery glikoli, np. eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego, albo sulfony, np. sulfolan.

Określenie „polarny rozpuszczalnik nieprotonowy” oznacza rozpuszczalnik nie będący donorem protonów i którego stała dielektryczna jest korzystnie większa niż 15. Tak np. nieoczekiwano stwierdzono, że przy użyciu III rzęd.-butanolu potasowego jako zasady i sulfotlenku dwumetylu jako rozpuszczalnika można omawianą reakcję doprowadzić do końca w temperaturze pokojowej już w ciągu 1 1/2 godziny, podczas gdy zgodnie ze znanym sposobem przy stosowaniu takiej samej zasady i III rzęd.-butanolu jako rozpuszczalnika, reakcja prowadzona w temperaturze wrzenia mieszaniny w ciągu 24 godzin przebiega tylko w około 10%. Poza tym nieoczekiwano stwierdzono, że jeżeli jako rozpuszczalnik stosuje się sulfotlenek dwumetylu, to w celu uzyskania bardzo dobrej wydajności nie jest konieczne stosowanie jako zasady III rzęd.-butanolu potasowego tak jak w znanym sposobie lub III rzęd.-pentanolu potasowego, ale można stosować i inne zasady, takie jak wodorotlenki metali alkalicznych, wodorki tych metali, albo alkoholany inne niż wyżej wymienione. Stwierdzono również, że przy stosowaniu wodorotlenku metalu alkalicznego dodatek małej ilości wody, np. do 20%, a korzystnie 1–20% objętościowych, ma korzystny wpływ na przebieg reakcji, jednak należy wziąć pod uwagę, że niektóre z wymienionych rozpuszczalników mogą ulegać hydrolizie. Fakt, że odszczepianie chlorowcowodoru z chlorowcoketalu zachodzi pod wpływem wodorotlenku metalu alkalicznego stosowanego w obecności małej ilości wody, jest również całkowicie nieoczekiwany, gdyż w tych warunkach należałoby raczej oczekiwać innych reakcji, takich jak reakcja podstawienia.

Stwierdzono także, że stosowanie sulfotlenku dwumetylu jako rozpuszczalnika sprzyja również w podobny sposób reakcji odszczepiania bromowodoru z dwumetyloketalu 1,7-dwubromodwuodorokodeinonu, przy czym otrzymuje się dwumetyloketal 1-bromokodeinonu. Związek ten można hydrolizować za pomocą rozcieńczonego kwasu, otrzymując 1-bromokodeinon, z którego przez redukcję wodorkiem glinowolitowym otrzymuje się kodeinę.

W procesie prowadzonym sposobem według wynalazku jako zasadę szczególnie korzystnie stosuje się wodorotlenki metali alkalicznych, na przykład wodorotlenek sodowy lub potasowy, amidki metali alkalicznych, na przykład amidek sodowy lub piperydyd sodowy, albo też alkoholany metali alkalicznych o 1–6 atomach węgla, zwłaszcza metanolan lub etanolan sodowy. Zamiast alkanolanów sodowych można stosować alkanolany potasowe, takie jak metanolan, etanolan, butanolan lub pentanolan, ale są one mniej korzystne, gdyż do ich wytwarzania konieczne jest stosowanie metalicznego potasu, co jak wyżej podano nie jest pożądane przy pracy na skalę techniczną.

Jako polarny rozpuszczalnik nieprotonowy korzystnie stosuje się sulfotlenek dwualkilowy, zwłaszcza niższy, a w szczególności dwumetylowy. Odpowiednie są również inne, wyżej wymienione rozpuszczalniki. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku praktycznie biorąc bezwodnym, a jeżeli jako zasadę stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, to dodanie małej ilości wody, do 20% objętościowych, może być korzystne.

Jako produkt wyjściowy w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku stosuje się związki o ogólnym wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru lub bromu. Korzystnie stosuje się zwłaszcza związki o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik metylowy, a X i Y mają wyżej podane znaczenie, a w szczególności X oznacza atom wodoru lub bromu. Związki, w których X oznacza atom wodoru, Y oznacza atom chloru i R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, są związkami nowymi. Szczególnie korzystnie stosuje się nowy związek opisany w przykładzie XVIII, mianowicie dwumetyloketal 7-chlorodwuodorokodeinonu.

Proces według wynalazku szczególnie korzystnie prowadzi się w ten sposób, że dwumetyloketal 7-bromo- lub 1,7-dwubromodwuodorokodeinonu traktuje się wodorotlenkiem sodowym lub potasowym w środowisku sulfotlenku dwumetylowego i w warunkach bezwodnych lub w obecności ograniczonej ilości wody, zwłaszcza do 20% objętościowych w stosunku do objętości rozpuszczalnika, w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, po czym wyosobnia się produkt reakcji odszczepiania bromowodoru. Jeżeli jako zasadę stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, to proces prowadzi się korzystnie w temperaturze 70–120°C.

Ilość użytej zasady nie ma wprawdzie decydującego znaczenia dla przebiegu procesu według wynalazku, ale zwykle korzystnie jest stosować molowy nadmiar zasady w stosunku do chlorowcoketalu. Jednakże w przypadku wodorku sodowego, będącego bardzo silną zasadą w rozpuszczalnikach takich jak sulfotlenek dwumetylowy, korzystnie jest unikać nadmiaru zasady, gdyż może on powodować reakcje uboczne. Natomiast wodorotlenek metalu alkalicznego korzystnie stosuje się w nadmiarze w stosunku do produktu poddawanego reakcji, a mianowicie w stosunku 1,5 : 1 – 10 : 1, a zwłaszcza 1,5 : 1 – 4 : 1.

Przy stosowaniu sposobu według wynalazku, przy wytwarzaniu kodeiny z dwuwodorotębalsny nie ma konieczności wyosobniania różnych produktów pośrednich. Proces przebiega szczególnie korzystnie przy stosowaniu sulfotlenku dwumetylowego jako rozpuszczalnika i wodorotlenku metalu alkalicznego jako zasady, z dodatkiem małej ilości wody, jak podano wyżej.

Sposób według wynalazku zilustrowano poniżej w przykładach w odniesieniu do odszczepiania bromowodoru, ale odszczepianie chlorowodoru prowadzi się analogicznie.

Przykład I. Do 8,48 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu w 110 ml sulfotlenku dwumetylu dodaje się w pokojowej temperaturze 5,6 g ziarnistego, rozdrobnionego wodorotlenku potasowego, miesza i ogrzewa w łaźni olejowej do temperatury 80–90°C, utrzymując w tej temperaturze w ciągu 4,5 godziny. Próba za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że reakcja odszczepiania bromowodoru dobiega końca w ciągu 3 3/4 godziny. Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury pokojowej, rozcieńcza silnie wodą i ekstrahuje eterem. Po odparowaniu wyciągu otrzymuje się 6,35 g surowego dwumetyloketalu kodeinonu, który po przekrystalizowaniu z uwodnionego metanolu topnieje w temperaturze 135–137,5°C.

Przykład II. Proces prowadzi się w sposób opisany w przykładzie I, ale zamiast wodorotlenku potasowego stosuje się 1,76 g rozdrobnionego wodorotlenku sodowego. Próba chromatograficzna wykazuje, że reakcja dobiega końca w ciągu 4,5 godziny.

Przykład III. Do mieszaniny 5,03 g dwumetyloketalu 1,7-dwubromodwuwodorokodeinonu i 5,60 g III-rzęd.butanolanu potasowego dodaje się 30 ml sulfotlenku dwumetylu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1 1/2 godziny, przy czym próba chromatograficzna wykazuje, że reakcja odszczepiania bromowodoru kończy się po upływie 30 minut. Następnie mieszaninę wlewa się powoli do 300 ml lodowatej wody, odsącza wydzielony dwumetyloketal 1-bromokodeinonu, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 2,95 g produktu, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieje w temperaturze 123–124°C.

W celach porównawczych prowadzi się podobną próbę, stosując jako rozpuszczalnik zamiast sulfotlenku dwumetylu III-rzęd.alkohol butylowy i prowadząc reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, to jest 82,8°C. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że w tych warunkach proces odszczepiania bromowodoru zachodzi bardzo powoli, mianowicie po upływie 24 godzin wydajność procesu wynosi mniej niż 10% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 10 g dwumetyloketalu 1,7-dwubromodwuwodorokodeinonu i 5,6 g rozdrobnionego, ziarnistego wodorotlenku potasowego miesza się z 65 ml sulfotlenku dwumetylowego i ogrzewa w temperaturze 70–80°C. Próba metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że odszczepianie bromowodoru kończy się po upływie 3 godzin. Mieszaninę chłodzi się, rozcieńcza obficie wodą i ekstrahuje eterem. Wyciąg odparowuje się, otrzymując 5,34 g dwumetyloketalu 1-bromokodeinonu, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieje w temperaturze 121–124°C.

Przykład V. 22,56 g dwumetyloketalu 1,7-dwubromodwuwodorokodeinonu i 5,28 g rozdrobnionego, ziarnistego wodorotlenku sodowego miesza się z 330 ml sulfotlenku dwumetylowego w temperaturze 70–80°C. Próba metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że po upływie 1 1/2 godziny odszczepianie bromowodoru postępuje bardzo słabo. Wówczas dodaje się 6,6 ml wody i dalej ogrzewa w temperaturze 70–80°C. Ponowna próba po upływie 1 1/4 godziny wykazuje, że reakcja odszczepiania bromowodoru postępuje w około 50%, po czym reakcja praktycznie biorąc ustaje. Wówczas dodaje się drugą porcję 6,6 ml wody, powodując ponowne rozpoczęcie reakcji, która dobiega końca po ogrzewaniu w temperaturze 70–80°C w ciągu 6 1/4 godziny. Następnie mieszaninę chłodzi się i mieszając wlewa do 3 objętości zimnej wody. Wytrącony dwumetyloketal 1-bromokodeinonu odsącza się, przemywa wodą i suszy przez odsysanie.

Przykład VI. 84,8 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu, 17,64 g ziarnistego wodorotlenku sodowego i 175 ml sulfotlenku dwumetylowego zawierającego 5% objętościowych wody miesza się w temperaturze 90–100°C. Próba wykazuje, że reakcja dobiega końca w ciągu około 3 godzin.

Przykład VII. 2,12 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu miesza się w pokojowej temperaturze z 10 ml sześciometyloamidu kwasu fosforowego i 1,23 g stałego III-rzęd.butanolanu potasowego. Próba metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że reakcja odszczepiania bromowodoru dobiega końca w ciągu 1 1/4 godziny.

Przykład VIII. Roztwór 2,12 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu w 20 ml N,N-dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze pokojowej i traktuje 1,23 g stałego III-rzęd.butanolanu potasowego. Chromatograficzna próba wykazuje, że reakcja dobiega końca po upływie 4 1/2 godzin.

Przykład IX. Roztwór 2,12 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu w 20 ml N,N-dwumetyloacetamidu miesza się w temperaturze pokojowej i traktuje 1,23 g stałego III-rzęd. butanolanu potasowego. Próba chromatograficzna wykazuje, że odszczepianie bromowodoru dobiega końca w ciągu 1 godziny.

Przykład X. 4,24 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 0,5 g wodoroku sodowego w postaci 50% dyspersji w oleju miesza się w temperaturze 90°C z 20 ml sulfotlenku dwumetylu, osuszonego chlorkiem wapnia. Po upływie 6 godzin gorącą mieszaninę wlewa się powoli, mieszając, do 50 ml lodowatej wody, odsącza wytrącony dwumetyloketal kodeinonu, przemywa go 20 ml i suszy w temperaturze 25°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,87 g produktu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z wodą (2 : 1) topnieje w temperaturze 133–136,5°C.

Przykład XI. 2,52 g dwumetyloketalu 1,7-dwubromodwuwodorokodeinonu miesza się z 25 ml sulfotlenku dwumetylu w temperaturze pokojowej i dodaje 0,75 g etanolanu sodowego. Reakcja odszczepiania bromowodoru dobiega końca w ciągu 3 godzin, ale kontynuuje się mieszanie w ciągu nocy. Po upływie 21 godzin mieszaninę wlewa się powoli, mieszając do 75 ml lodowatej wody, odsącza osad dwumetyloketalu 1-bromokodeinonu i przemywa go wodą.

Przykład XII. 2,12 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 1,23 g stałego III-rzęd. butanolanu potasowego miesza się w 10 ml sulfolanu i ogrzewa w temperaturze 50°C. Próba metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że reakcja dobiega końca w ciągu 3 3/4 godziny. Wówczas mieszaninę dodaje się powoli, mieszając do 100 ml lodowatej wody, odsącza wytrącony dwumetyloketal kodeinonu, przemywa go wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 1,32 g produktu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z wodą (2 : 1) topnieje w temperaturze 133–138°C.

Przykład XIII. 2,12 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 1,23 g stałego III-rzęd. butanolanu potasowego miesza się z 12,5 ml eteru dwumetylowego dwumetylenoglikolu i ogrzewa się w temperaturze 55–60°C. Próba chromatograficzna wykazuje, że reakcja dobiega końca w ciągu 2 1/2 godziny. Wówczas gorącą mieszaninę wlewa się powoli, mieszając, do 110 ml lodowatej wody, odsącza wydzielony dwumetyloketal kodeinonu, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 30°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,36 g produktu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z wodą (2 : 1) topnieje w temperaturze 136–138°C.

Przykład XIV. 1,04 g wodoroku sodowego (50% dyspersja w oleju) miesza się z 3,4 g piperydyny w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu i po upływie 5 minut oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar piperydyny, otrzymując pirydyd sodowy o barwie jasnoszarej. Produkt ten miesza się z 4,24 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 20 ml sześciometyloamidu kwasu fosforowego i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 90°C. Próba chromatograficzna wykazuje, że reakcja odszczepiania bromowodoru dobiega końca po upływie około 3 godzin. Gorący roztwór wlewa się wówczas powoli i mieszając do 70 ml wody o temperaturze 5°C w wyniku czego wytrąca się dwumetyloketal kodeinonu.

Przykład XV. 4,24 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 0,86 g amidku sodowego miesza się w 15 ml sześciometyloamidu kwasu fosforowego i ogrzewa w temperaturze 85–90°C. Po upływie 4 godzin gorący roztwór wkrapla się mieszając do 100 ml lodowatej wody, odsącza wydzielony dwumetyloketal kodeinonu, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 30°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,66 g produktu, który po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 136–139°C.

Przykład XVI. Roztwór 9,02 g metylo(n-propylo)-ketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu w 17,5 ml ciepłej mieszaniny sulfotlenku dwumetylu z wodą (19 : 1 objętościowo) traktuje się 1,76 g ziarnistego wodorotlenku sodowego i ogrzewa mieszaninę w temperaturze 90–100°C. Próba chromatograficzna wykazuje, że proces odszczepiania bromowodoru kończy się po 4 godzinach.

Przykład XVII. 2,5 g metylo-(n-pentylo)-ketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 1,46 g III-rzęd. butanolanu potasowego miesza się z 20 ml sulfotlenku dwumetylu w temperaturze około 35°C, przy czym próba chromatograficzna wykazuje, że proces odszczepiania bromowodoru jest zakończony po upływie 2 godzin.

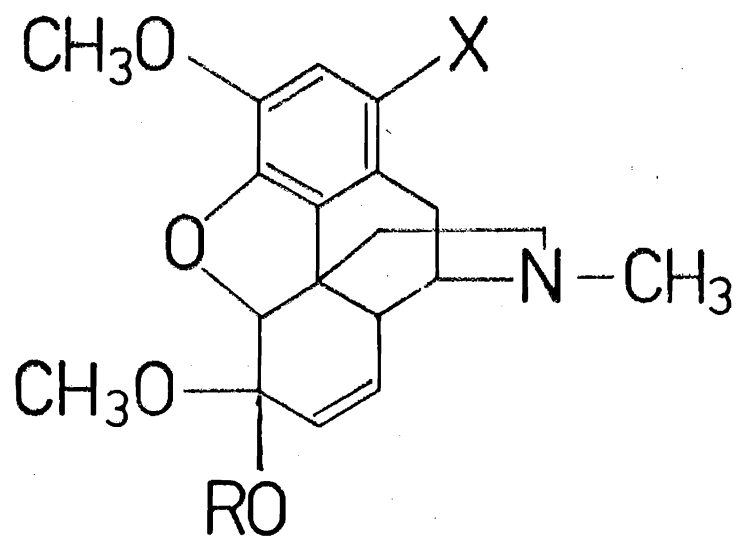
Przykład XVIII. 7,66 g dwumetyloketalu 7-chlorodwuwodorokodeinonu i 1,76 g granulowanego wodorotlenku sodowego miesza się z 17,5 ml mieszaniny sulfotlenku dwumetylu z wodą (19 : 1 w stosunku objętościowym) i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 90–100°C. Próba chromatograficzna wykazuje, że reakcja dobiega końca po upływie 16 godzin.

Przykład XIX. 2,12 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 2,0 g stałego wodorotlenku sodowego miesza się z 10 ml sześciometyloamidu kwasu fosforowego i ogrzewa w temperaturze 95°C. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że odszczepianie bromowodoru jest całkowite po upływie około 1 godziny. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, wlewa mieszając do 100 ml wody o temperaturze 15°C w wyniku czego wytrąca się dwumetyloketal kodeinonu.

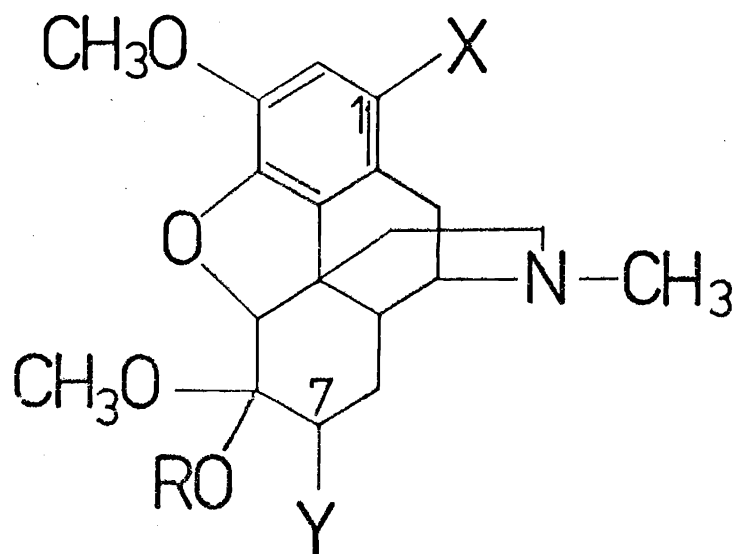
Przykład XX. 2,12 g dwumetyloketalu 7-bromodwuwodorokodeinonu i 2,0 g stałego wodorotlenku sodowego miesza się z 25 ml N,N-dwumetyloformamidu i ogrzewa w temperaturze 120°C. Próba chromatograficzna wykazuje, że proces odszczepiania bromowodoru dobiega końca po upływie około 10 godzin. Wówczas chłodzi się mieszaninę do temperatury pokojowej i mieszając wlewa do 150 ml wody o temperaturze 0°C w wyniku czego wytrąca się dwumetyloketal kodeinonu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwualkiloetali kodeinonu lub jego chlorowcopochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla i X oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, przez odszczepianie chlorowcowodoru od dwualkiloetali 7-chlorowco- albo 1,7-dwuchlorowcodwuodorokodeinonu o ogólnym wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru lub bromu, w obecności zasady i w środowisku rozpuszczalnika, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w środowisku polarnego rozpuszczalnika nieprotonowego, stosując jako zasadę wodorotlenek, alkanolan, amidek lub wodorek metalu alkalicznego.
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się stosując jako zasadę wodorotlenek sodowy lub potasowy.
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się stosując jako zasadę metanolan, etanolan, butanolan lub pentanolan metalu alkalicznego.
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się stosując jako zasadę amidek sodowy lub piperydyd sodowy.
5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się stosując jako rozpuszczalnik niższy sulfotlenek dwualkiloowy.
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się stosując jako rozpuszczalnik sulfotlenek dwumetylowy.
7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się stosując jako rozpuszczalnik niższy dwualkiloformamid, niższy dwualkiloacetamid, alkiloamid kwasu fosforowego eter glikolu, polieter glikolu lub sulfon.
8. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności 20% objętościowych wody, stosując jako zasadę wodorotlenek metalu alkalicznego i sulfotlenek dwumetylowy jako rozpuszczalnik.
9. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się przy molowym stosunku wodorotlenku wodorotlenku metalu alkalicznego do chlorowcoetali 1,5 : 1 – 10 : 1.
10. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną.
11. Sposób według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 70–120°C.



Wzór 1



Wzór 2