

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51017

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszone: 14.V.1963 (P 101 580)

Pierwszeństwo: 16.V.1962 Stany Zjednoczone
Ameryki

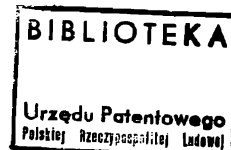
Opublikowano: 28.IV.1966

Kl. 12 o, 25/02

MKP C 07 1 c

164/00

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Gordon Alan Hughes, dr Herchel Smith
Właściciel patentu: Dr Herchel Smith, Wayne (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pośrednich produktów do syntezy sterydów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pośrednich produktów do syntezy sterydów, zawierających pierścienie sterydowe A, B i D.

Znany jest sposób wytwarzania pośredniego produktu sterydu przez kondensację 1-winylo-1-hydroksy-3-metoksy-tetracykliny z 2-metylo-cykloheksanodionem-1,3 (Ananchenko i Torgow Dokłady Akad. Nauk ZSRR, 1959, str. 127, 553 — 6), przy czym kondensacja zachodzi dopiero w podwyższonej temperaturze 130 — 140 °C i z niewielką wydajnością z uwagi na tworzące się produkty uboczne. Z tak otrzymanego pośredniego związku otrzymać można sterydy, których pierścień D jest pierścieniem cykloheksanowym.

Sposób według wynalazku w odróżnieniu od tego znanego sposobu umożliwia wytwarzanie związków pośrednich, które po odpowiednim przekształceniu dają sterydy o pierścieniu D cyklopentanowym. W przypadku stosowania w sposobie według wynalazku cykloheksanodionu zawierającego w położeniu 2 grupę alkilową wyższą niż grupa metylowa, otrzymuje się związki umożliwiające otrzymywanie 18-homologów D-homosterydów o nieoczekiwane cennych właściwościach, opisanych w belgijskim opisie patentowym nr 632.346.

Wynalazek polega na wytwarzaniu pośrednich produktów do syntezy sterydów, o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę alkilową, Q — grupę metylenową lub etylenową, zaś Y oznacza grupę 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naftyldynową (to jest 1-tetralidynową),

2

przy czym R¹ ma co najmniej 2 atomy węgla, gdy Q oznacza grupę etylenową. W tym celu poddaje się kondensacji 1-winylo-1-hydroksytetraliny z odpowiednim 2-alkilocykloalkano-1,3-dionem.

R¹ oznacza grupę alkilową, korzystnie zawierającą mniej niż 20 atomów węgla, zwłaszcza metylową, etylową, n-propylową, lub n-butyłową lub inną grupę n-alkilową. Jeżeli R¹ jest grupą alkilową o więcej niż jednym atomie węgla produkty są pośrednimi produktami homologów sterydu o 18 atomach węgla. Jeżeli Q jest grupą metylenową produkty zawierają pierścień D-cyklopentanu naturalnego sterydu, jeżeli zaś Q jest grupą etylenową, produkty są pośrednimi produktami dla 18-homologów-D-Homo-sterydów o bardzo cennych właściwościach terapeutycznych. Grupa 1-tetralilidenowa może być podstawiona w pozycji 3, 4, 5, 6, 7 i 8.

Grupa 1-tetralilidenowa może być podstawiona w pozycji 3 i 4, przez grupę n-alkilową zawierającą do 4 atomów węgla, zwłaszcza grupami metylową i etylową. Grupę 1-tetralilidenową można podstawić korzystnie w pierścieniu aromatycznym tylko w pozycji 6 (pozycja 3 w numeracji sterydu) przez grupę alkoksylową lub hydroksylową. Odpowiednimi grupami alkoksylowymi są grupy: metoksylowa, etoksylowa i propyloksylowa i takie podstawione grupy alkoksylowe jak benzyloksylowa, tetrahydropiranyloksylowa jak również inne grupy alkoksylowe zawierające powyżej 20 atomów węgla.

1-winylo-1-hydroksytetralinę stosowaną jako pro-

dukt wyjściowy otrzymuje się przez reakcję odpowiedniego 1-keto-czterowodoronaftalenu (α -tetralonu) z chlorem winylomagnezowym.

Kondensację z 2-alkilocykloalkano-1,3-dionem prowadzi się przez zetknięcie reagentów w obecności katalizatora alkalicznego, zwłaszcza wodorotlenku lub węgla metalu alkalicznego, takiego jak wodorotlenek sodu lub czwartorzędowy wodorotlenek amonu lub wodorotlenek trójmetylobenzyloamonowy w rozpuszczalniku objętym dla reagentów, na przykład w metanolu, w temperaturze, której zakres wynosi od temperatury pokojowej do 130–140°C.

Stwierdzono, że łatwość takiej reakcji kondensacji zależy od tego czy użyty dion posiada pierścien cyklopentanowy, czy cykloheksanowy. Alkilocyklopentanodiony reagują łatwiej niż alkilocykloheksanodiony, i kondensują nawet pozostawione w temperaturze pokojowej. Szczególnie korzystne jest stosowanie cyklopentanodionu, gdyż przy odpowiednich warunkach uzyskuje się znacznie większą wydajność produktu kondensacji, często powyżej 80% teoretycznej. Jeżeli stosuje się alkilocyklopentanodion, reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze poniżej 70°C (to jest niewiele powyżej punktu wrzenia metanolu) dla zmniejszenia tendencji do tworzenia produktów ubocznych.

W wielu przypadkach możliwe jest prowadzenie reakcji nawet bez rozpuszczalnika i bez katalizatora. Pożądane jest stosowanie w reakcji niewielkiego nadmiaru cykloalkanodionu, który to nadmiar usuwa się łatwo podczas wydzielania produktu przez przemycie wodnym roztworem węgla sodu. Produktami kondensacji są 2-(1'-tetralilidenoetylo)-2-alkilocykloalkanodiony, lub w nomenklaturze sterydów 13-alkilo-8, 14-sekogono-1,3,5 (10), 9-tetraeno-14; 17-diony i odpowiednie D-homo-związki. Są one na ogół niskotopliwymi ciałami stałymi lub żywicami.

Otrzymany produkt kondensacji można poddać odwodornieniu z jednoczesną cyklizacją, w wyniku której otrzymuje się czterocykliczny keton o wzorze 2, w którym R¹ i Q mają wyżej podane znaczenie, stanowiący również produkt pośredni w syntezie sterydów. Odwodornienie z jednoczesną cyklizacją prowadzi się przez zetknięcie produktów wyjściowych w zakresie temperatur: od temperatury pokojowej do 100°C w obecności kwaśnego katalizatora, korzystnie w objętym ograniczonym rozpuszczalniku. Odpowiednimi katalizatorami kwaśnymi są: kwas solny, kwas p-toluenosulfonowy, kwas polifosforowy zaś odpowiednimi rozpuszczalnikami są metanol, etanol i benzen. Grupy wrażliwe na kwas takie jak czterowodoropiranyloksylowa ulegają hydrolizie w procesie, prowadzonym w środowisku wodnym i otrzymuje się odpowiedni produkt hydroksylowy. Gdy materiał wyjściowy zawiera grupy aktywne w pozycji 6, na przykład grupę hydroksylową lub alkoksylową, cyklizację można prowadzić nawet w temperaturze pokojowej.

W wyniku procesu uwodorniania i cyklizacji otrzymuje się produkty pośrednie wykorzystywane w procesach całkowitej syntezy sterydów opisanych w francuskich opisach patentowych nr nr 1.306.623 i 1.360.624.

Wynalazek objaśniono bliżej w następujących przykładach, w których temperatury podano w °C,

dane absorpcji w podczerwieni (IR) położenia maksimum w cm^{-1} zaś dane absorpcji w ultrafiolecie (UV) — położenie maksimum w m μ , z cyframi w nawiasach oznaczającymi współczynniki ekstynkcji cząsteczkowej przy tych długościach fal.

Przykład I. 6-metoksy-1-winylo-1-czterowodoronaftol (7) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin w atmosferze azotu w metanolu (25 ml) zawierającym 2-metylo-cyklopentano-1,3-dion (6 g) i wodorotlenek potasu (0,03 g) następnie mieszając reakcyjną oziębiono, rozcieńczono wodą i ekstrahowano eterem. Eterowe wyciągi przemycano wodnym roztworem dwuwęgla sodu i solanką i wysuszono. Po odparowaniu pozostałość przekrystalizowano z metanolu otrzymując 3-metoksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17 dion (3,1 g) temperatura topnienia 17–18°C, UV: 267 (18,000); IR 3000, 1755, 1725, 1600 1570, 1495; (Otrzymano: C — 76,6; H — 7,4% C₁₉H₂₂O₃; wyliczono C — 76,5; H — 7,4%).

Przykład II. 6-metoksy-1-winylo-1-czterowodoronaftol (112 g) dodano do 2-etylocyklopentano-1,3-dionu (80 g) w metanolu (275 ml) zawierającym wodorotlenek potasu (0,3 g).

Mieszanicę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, stężono do małej objętości, po czym dodano eteru (400 ml) i benzenu (400 ml). Po przemyciu rozcieńczonym wodorotlenkiem sodu, wodą i solanką, otrzymano po odparowaniu żywicę, którą przekrystalizowano z metanolu, otrzymując 13-etylo-3-metoksy-8, 14-sekogono-1, 2, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17-dion (120 g). Próbkę przekrystalizowaną z metanolu posiadała temperaturę topnienia 65–7°C; UV: 266 (17000); (Znaleziono: C — 76,75; H — 7,6%; C₂₀H₂₄O; wyliczono C — 76,9; H — 7,7%).

Przykład III. 6-metoksy-1-winylo-1-czterowodoronaftol (1,1 g) dodano do 2-etylocyklopentano-1,3-dionu (0,8 g) w 0,12%-owym roztworze wodorotlenku potasu w metanolu (15 ml) i następnie mieszając pozostawiono w temperaturze 20°C w ciągu 16 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik w temperaturze 30°C pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadano benzenem (25 ml) i roztwór przemycito wodnym roztworem dwuwęgla sodu, następnie solanką i wysuszono. Pozostałość po odparowaniu przekrystalizowano z metanolu otrzymując 13-etylo-3-metoksy-8, 14-sekogono-1, 3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17-dion (0,91 g), temperatura topnienia 64–6°C.

Przykład IV. 6-hydroksy-1-keto-czterowodoronaftalen (4 g) rozpuszczono w wodzie (10 ml) zawierającej wodorotlenek sodu (1 g) i chlorek benzylu (3,1 g) i metanol (1 ml) i mieszanicę ogrzewano 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Do oziębionej mieszaniny reakcyjnej dodano wodę i produkt wydzielono za pomocą mieszaniny eteru z benzenem. Odparowano rozpuszczalnik i pozostałość po przesączeniu przez tlenek glinu, rozpuszczono w benzenie i po przekrystalizowaniu z cykloheksanonu otrzymano 6-benzyloksi-1-tetralon (3,2 g) o temperaturze topnienia 96–99°C. Otrzymany eter (3,1 g) rozpuszczono w czterowodorofuranie (15 ml) dodano do roztworu chlorku winylu-magnezu (wytworzonego z 1,44 g magnezu) w czterowodorofuranie (20 ml), mieszaninę mieszano 5 godzin po czym przelano do nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu i wyosob-

niono produkt za pomocą eteru otrzymując 6-benzylloksy-1-winylo-1-czterowodoronaftalen w postaci żywicy (3,2 g).

Eter winylowy (3 g) i 2-metylocyklopentano-1,3-dion (1,5 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 0,12%-owym roztworem wodorotlenku potasu w metanolu (25 ml) w ciągu 5 godzin. Po stężeniu przez odparowanie produkt wyosobniono za pomocą mieszaniny eteru i benzenu, ekstrahowano benzenem i chromatografowano na aktywnej ziemi Fuller'a eluując mieszaniną benzenu i heksanu. Frakcję środkową odparowano i otrzymano 3-benzylloksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17-dion (1 g) w postaci żywicy; IR: 1730, 1610, 1495.

Przykład V. 6-benzylloksy-1-winylo-1-czterowodoronaftol (3,2 g) i 2-etylocyklopentano-1,3-dion (1,5 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 0,12%-owym roztworem wodorotlenku potasu w metanolu (25 ml) w ciągu 5 godzin. Po zateżeniu przez odparowanie produkt wyosobniono za pomocą mieszaniny eteru i benzenu; otrzymaną żywicę chromatografowano na aktywowanej ziemi Fuller'a eluując mieszaniną benzenu z heksanem. Środkową frakcję odparowano i przekrystalizowano z mieszaniny eteru z metanolem. Otrzymano 3-benzylloksy-13-etylo-8, 14-sekogo-3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17-dion (0,8 g) temperatura topnienia 64 — 67 °; IR: 1725, 1600, 1490; (Otrzymano: C — 80,5; H — 7,2%; $C_{26}H_{28}O_3$ wyliczono: C — 80,4; H — 7,3%).

Przykład VI. 6-hydroksy-1-keto-czterowodoronaftalen (4 g) utrzymywano w ciągu 3 dni w temperaturze pokojowej w mieszaninie dwuhydropiranu (15 ml) i czterowodorofuranu (10 ml) zawierającej 2 krople 10 n kwasu solnego. Produkt wyosobniono za pomocą eteru i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 6-czterowodoropiranyloksy-1-keto-czterowodoronaftalen (5,5 g), temperatura topnienia 91 — 93 °; (Otrzymano: C — 73,4; H — 7,26; $C_{16}H_{18}O_3$; wyliczono C — 73,1; H — 7,4%). Otrzymany produkt (5,5 g) utrzymywano z chlorkiem winylo-magnezowym wytworzonym z 1,42 g magnezu w czterowodorofuranie (20 ml) w ciągu 16 godzin i następnie dodano do lodowatego wodnego roztworu chlorku amonu, po czym mieszaninę ekstrahowano eterem. Przemity i wysuszony ekstrakt odparowano i otrzymano surowy 6-czterowodoropiranyloksy-1-winylo-1-czterowodoronaftalen (6,1 g), IR: 3390, 1639, 1673.

Produkt ten (6,1 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 2-metylocyklopentano-1,3-dionem (3 g) w ciągu 8 godzin w metanolu (50 ml) zawierającym wodorotlenek potasu (0,06 g). Mieszaninę reakcyjną zateżono przez odparowanie, dodano eteru (50 ml) i benzenu (50 ml), roztwór przemity 10%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodu, wodą i solanką. Po odparowaniu otrzymano 3-czterowodoropiranyloksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17-dion w postaci żywicy (7,1 g); UV: 270 (10,200); IR: 3333, 1724, 1600.

Przykład VII. 1-keto-czterowodoronaftalen (28 g) w eterze (100 ml) dodano w trakcie mieszania do chlorku winylo-magnezowego (otrzymanego z 12 g metalicznego magnezu i 32 g chlorku winylu) w czterowodorofuranie (300 ml) w temperaturze -18 ° i po całkowitym dodaniu, mieszaninę reakcyj-

ną ogrzewano do temperatury pokojowej i pozostawiono w ciągu 12 godzin mieszając. Produkt wiano do zawierającego lód chlorku amonu i ekstrahowano eterem. Po odparowaniu przemitego i wysuszonego ekstraktu otrzymano 1-winylo-1-czterowodoronaftol w postaci lepkiego oleju (30 g); IR: 3400 (hydroksyl).

Do otrzymanego oleju (5 g) dodano 2-etylocyklopentano-1,3-dionu (5 g) i granulki wodorotlenku potasu (0,15 g) mieszaninę ogrzewano w atmosferze azotu do temperatury 150 ° w ciągu 2 godzin. Do oziębionego produktu dodano metanol, a następnie wodę, po czym ekstrahowano eterem. Otrzymano 13-etylo-8, 14-sekogo-1, 3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17-dion (5 g) w postaci żywicy; UV: 257 (14,500); IR: 1765, 1725.

Przykład VIII. 2-etylocykloheksano-1,3-dion, (2 g) ogrzewano z 6-metoksy-1-winylo-1-czterowodoronaftalenem (3,5 g) w ksylenie (5 ml) zawierającym wodorotlenek benzylotrójmetyloamony (otrzymany przez traktowanie 0,65 ml 60%-owego wodnego roztworu chlorku 0,12 g wodorotlenku potasu i azeotropowe usuwanie wody za pomocą ksylenu) w temperaturze 135 ° w ciągu 30 minut. Do oziębionego roztworu dodano (20 ml) eteru, który następnie przemity 10%-owym wodnym roztworem wodorotlenku potasu, następnie wodą i solanką po czym wysuszono. Po odparowaniu roztworu otrzymano żywicę, którą rozpuszczono w benzenie i adsorbowano w kolumnie z aktywowaną ziemią Fuller'a (40 g). Po eluacji mieszaniną benzenu z heksanem otrzymano frakcję, która po odparowaniu dała 13-etylo-D-homo-3-metoksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17a-dion w postaci żywicy (0,65 g); UV: 268 (16,600); IR 1725, 1695, 1495.

Przykład IX. Do 3-metoksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5 (10), 9-tetraeno-14, 17-dionu (0,5 g) w metanolu (15 ml) w temperaturze 40 ° dodano 10 n kwasu solnego aż do zmętnienia roztworu. Następnie mieszaninę oziębiono do temperatury pokojowej i po 1 godzinie osad odfiltrowano i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano (±)-3-metoksyestro-1, 3, 5, (10), 8, 14-pentaen-17-on (0,4 g) o temperaturze topnienia 112 — 115 °; UV: 313 (34,500).

Przykład X. 3-metoksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5, (10), 9-tetraen-14, 17-dion (2,1 g) otrzymany w przykładzie I w benzenie (10 ml) dodano do kwasu p-toluenosulfonowego (z jednowodzianu, 2 g) w benzenie (65 ml) w temperaturze pokojowej. Po 3 godzinach dodano eter i roztwór przemity wodą i suszono. Produkt destylowano w temperaturze 220 ° (temperatura kąpeli) pod ciśnieniem 1 mm Hg i destylat przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano (±)-3-metoksy-estro-1, 3, 5, (10), 8, 14-pentaen-17-on (1,24 g) temperatura topnienia 112—115 °; UV 313, (35,000).

Przykład XI. Do roztworu 13-etylo-3-metoksy-8, 14-sekogo-1, 3, 5, (10), 9-tetraeno-14, 17-dionu (120 g) (produkt otrzymany w przykładzie II) w etanolu (750 ml) w temperaturze 50 ° dodawano w ciągu 1 minuty stężonego kwasu solnego (50 ml) podnosząc temperaturę do 56 °. Mieszaninę mieszano w ciągu 5 minut i dodano ciepłego cykloheksanu (w temperaturze 50 °, 1 litr) następnie wody (350 ml) Po rozdzieleniu warstw i ekstrakcji warstwy wodnej cykloheksanem (400 ml) połączone roztwory cyklo-

heksanu przemyto wodą i osuszono. Rozpuszczalnik usunięto przez odparowanie i otrzymano żywicę, która po przekrystalizowaniu z etanolu zawierającego nieco cykloheksanu, dała ($\pm$)-13-etylo-3-metoksygono-1, 3, 5, (10), 8, 14-pentaen-17-on (81 g), temperatura topnienia 60—66°, po dalszej rekrytalizacji temperatura topnienia wzrosła do 68—70°.

Przykład XII. Do 3-benzylloksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5, (10), 9-tetraeno-14, 17-dionu (1 g) (produkt otrzymany w przykładzie IV) w metanolu (10 ml) w temperaturze 60° dodano stężonego kwasu solnego (1 ml) następnie, po 4 minutach wody (10 ml) i wyosobniono produkt za pomocą cykloheksanu, po czym przekrystalizowano z cykloheksanonu. Otrzymano 3-benzylloksy-estro-1, 3, 5, (10), 8, 14-pentaen-17-on (0,42 g), temperatura topnienia 131—133°C.

Przykład XIII. Do 3-benzylloksy-13-etylo-8, 14-sekogono-1, 3, 5, (10), 9-tetraeno-14, 17-dionu (0,8 g) (produkt otrzymany w przykładzie V) w etanolu (10 ml) w temperaturze 60° dodano stężonego kwasu solnego (1 ml). Po 4 minutach dodano wody (10 ml) i produkt wyosobniono za pomocą cykloheksanu i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano ($\pm$)-3-benzylloksy-13-etylogono-1, 3, 5, (10), 8, 14-pentaen-17-on (0,37 g), temperatura topnienia 131—134°; IR: 1735, 1600, 1505; (otrzymano: C — 84,4; H — 7,1; $C_{26}H_{26}O_2$ wyliczono: C — 84,3; H — 7,1%).

Przykład XIV. 3-tetrahydropiranyloksy-8, 14-seko-estro-1, 3, 5, (10), 9-tetraeno-14, 17-dion (7,1 g) (produkt otrzymany w przykładzie VI) mieszano z metanolem (20 ml) zawierającym 10 n kwas solny (2 ml) w ciągu 5 minut. Dodano 3 ml wody i mieszaninę oziębiono do temperatury 0°, produkt odsączono i przemyto wodnym roztworem metanolu. Otrzymano ($\pm$)-3-hydroksyestro-1, 3, 5, (10), 8, 14-pentaen-17-on (3,4 g), temperatura topnienia 216—220°, po rekrytalizacji z eteru dwuizopropylowego wzrasta do 222—225°.

Przykład XV. 13-etylo-8,14-sekogono-1,3,5,(10), 9-tetraeno-14,17-dion (0,5 g) (produkt otrzymany w przykładzie VII) w benzenie (25 ml) wytrząsano z kwasem polifosforowym (82% P_2O_5 , 5 g) w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Następnie dodano wody i mieszaninę ekstrahowano eterem, ekstrakt przemyto, wysuszono i odparowano. Otrzymano ($\pm$)-13 β -etylogono-1,3,5, (10), 8, 14-pentaen-17-on (5 g) w postaci żywicy; UV: 307 (12, 100), przebiegię w 295, 321; IR: 1740 (karbonyl).

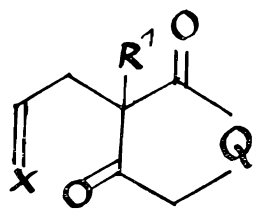
Przykład XVI. 13-etylo-D-homo-3-metoksy-8,13-sekogono-1,3,5, (10), 9-tetraeno-14,17a-dion (0,60 g) produkt otrzymany w przykładzie VIII) ogrzewano z metanolem (8 ml) zawierającym stężony kwas solny (1 ml) i czterowodofuran (2 ml) w temperaturze 50°

w ciągu 10 minut. Oziębiony roztwór rozcieńczono wodą i produkt wyosobniono za pomocą eteru w postaci żywicy, którą po przeprowadzeniu do benzenu sączono przez tlenek glinu. Po przemyciu benzenem i usunięciem przedgonu, otrzymano frakcję krystalizującą w czasie odparowywania. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano $\pm$ 13 β -etylo-D-homo-3 metoksygno-1,3,5, (10), 8,14-pentaen-17a-on (0,084 g), temperatura topnienia 89—91°.

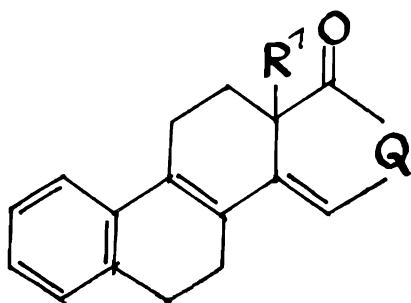
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania pośrednich produktów do syntezy sterydów o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę alkilową, Q oznacza grupę metylenową lub etylenową, zaś X oznacza grupę 1-tetralilidenową, przy czym R_1 zawiera co najmniej 2 atomy węgla, gdy Q jest grupą etylenową, **znamienny tym**, że 1-winylo-1-hydroksytetralinę kondensuje się z odpowiednim 2-alkilocykloalkano-1,3-dionem ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, ewentualnie w obecności katalizatora alkalicznego, w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do 130—140°C, po czym wyosobniony przez ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak eter, produkt kondensacji ewentualnie poddaje się odwodornieniu z jednoczesną cyklizacją, w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do 100°C, w obecności kwaśnego katalizatora takiego jak kwas chlorowodorowy, kwas p-toluenosulfonowy lub kwas polifosforowy, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak metanol, etanol i benzen, po czym produkt reakcji wyosobnia przez ekstrakcję rozpuszczalnikiem takim jak eter oczyszcza przez chromatografowanie i (lub) krystalizację.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego jako katalizatora.
3. Sposób według zastrz. 1 — 2, **znamienny tym**, że jako 1-winylo-1-hydroksytetralinę stosuje się 1-winylo 1,6-dwuhydroksytetralinę lub 1-winylo-6-alkoksy-1-hydroksytetralinę.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako dion stosuje się 2-metylocyklopentano-1,3-dion.
5. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako dion stosuje się 2-etylocyklopentano-1,3-dion.
6. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako dion stosuje się 2-etylocykloheksano-1,3-dion.
7. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że jako dion stosuje się 2-alkilocyklopentano-1,3-dion i reakcję prowadzi w temperaturze poniżej 70°C.

51017



WZÓR 1



WZÓR 2