



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 03.III.1962 (P 98 412)

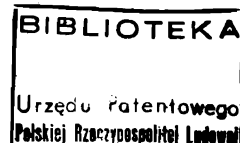
Pierwszeństwo: 06.III.1961 dla zastrz. 5—7
15.II.1962 dla zastrz. 1—4
Niemiecka Republika
Federalna

Opublikowano: 30.IV.1964

Kl. 12 p 1/01

MKP C 07 d 29/24

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Herbert Merz, dr Kurt Freter, dr Karl Zeile

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim nad Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza resztę alkilową albo alkenylową zawierającą 3—4 atomy węgla, podstawioną w położeniu 3 albo 4 resztę aryłową, taką jak reszta fenyłowa, podstawiona reszta fenyłowa, reszta 2-furyłowa albo 4-pirydyłowa lub 2-tienylowa.

Nowe związki wytwarza się szczególnie korzystnie w następujący sposób:

1) Przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2 ze związkiem o wzorze 3 według schematu 1, przy czym R posiada wyżej podane znaczenie. Powyższą reakcję prowadzi się korzystnie w obecności organicznego rozpuszczalnika oraz słabej zasady, jak na przykład dwuwęglanu sodu, korzystnie w temperaturach 50—150°C. Składniki reakcyjne można stosować w stosunku molowym 1:1. Korzystnie jest jednak stosować związek R-Hal w nadmiarze.

Związek o wzorze 2 można wytwarzać przez reakcję cyjanku m-alkoksybenzylowego o wzorze 4 z β , β -(dwuchlorowcoetylo)-tosyloaminą o wzorze 5 w obecności zasadowego środka kondensującego. Powstaje pochodna 4-cyjanopiperydyny o wzorze 6. Przez poddanie tego związku reakcji Grignarda, wprowadza się resztę etylową i przez hydrolizę, na przykład za pomocą HBr tak otrzymanego związku ketoiminowego o wzorze 7 w jednym stopniu reakcji otrzymuje się drugorzędowe po-

2

chodne piperydyny o wzorze 2. Reakcja przebiega według schematu 2.

Przy reakcji cyjanku m-alkoksybenzylowego z β , β -(dwuchlorowcoetylo)-tosyloaminą jako zasadowy środek kondensujący stosuje się korzystnie sproszkowany amidek sodowy. Korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, takiego jak na przykład toluen, w temperaturach 50—200°C. Reakcję 1-tosylo-4-(M-alkoksyfenylo)-4-cyjanopiperydyny według Grignarda przeprowadza się najkorzystniej w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, takiego jak na przykład benzen, w temperaturach 50—150°C. Następnie rozkłada się zespolony związek magnezowy za pomocą wody w obecności chlorku amonowego. Hydrolizę grupy N-tosylowej, grupy iminowej i grupy alkoksyłowej prowadzi się znanym sposobem, zwłaszcza w jednym stopniu reakcyjnym, na przykład przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w obecności znanych środków odszczepiających eter, takich jak stężony kwas bromowodorowy, albo jodowodorowy, korzystnie w obecności fenolu.

2) W celu wytwarzania związków, w których reszta R oznacza nasyconą albo nienasyconą resztę fenyloalkilową lub podstawioną resztę fenyłową stosuje się reakcję cyjanku m-alkoksybenzylowego o wzorze 4 z β , β -(dwuchlorowcoetylo)-fenyloalkilaminą o wzorze 8 do pochodnej 4-cyjanopi-

perydyny o wzorze 9. Na drodze reakcji według Grignarda zostaje wprowadzona reszta etylowa, a otrzymany w ten sposób związek ketoiminowy o wzorze 10 hydrolizuje się w jednym stopniu reakcyjnym do związków o wzorze 1. Reakcja przebiega według schematu 3.

Przy alkalicznej kondensacji stosuje się korzystnie jako zasadowy środek kondensujący sproszkowany amidek sodowy, przy czym korzystnie jest stosować obojętny rozpuszczalnik organiczny. Reakcję prowadzi się w temperaturach 50–200°C. Reakcję według Grignarda prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, na przykład benzenu, w temperaturach 50–100°C. Następnie rozkłada się magnezowy związek kompleksowy wodą w obecności chlorku amonowego. Następującą potem hydrolizę prowadzi się znanym sposobem w kwaśnym środowisku.

3) Nowe związki otrzymuje się również przez reakcję odpowiednio podstawionych ω , ω -dwuchlorowcopentanów o wzorze 11 z odpowiednio podstawionymi pochodnymi amino-alkiloaryłowymi o wzorze H_2N-R , w którym R posiada wyżej podane znaczenie. Reakcja przebiega według schematu 4. Reakcję prowadzi się znanym sposobem, korzystnie w obecności organicznego rozpuszczalnika i zasadowego środka kondensującego, takiego jak na przykład węglan sodowy albo dwumetyloanilina, w temperaturach 50–150°C.

4) Dla wytworzenia związków, w których reszta R oznacza nasyconą resztę fenyłową, albo podstawioną resztę fenyloalkilową stosuje się reakcję cyjanku m -alkoksybenzylowego o wzorze 4 z pochodnymi 1-chlorowco-2-aminoetanu o wzorze 12, w którym R' oznacza resztę benzylową, a w uzyskanym związku o wzorze 14 zamyka się następnie pierścień piperydyny za pomocą związku o wzorze 13. Do tak otrzymanych czwartorzędowych związków o wzorze 15 wprowadza się za pomocą reakcji Grignarda resztę etylową i w uzyskanym związku o wzorze 16 zmydla się grupę ketoiminową oraz usuwa R' przez redukcję. Reakcja przebiega według schematu 5. W powyższych wzorach reszta X oznacza atom chlorowca albo resztę estru kwasu sulfonowego.

Reakcję wymiany cyjanku m -alkoksybenzylowego prowadzi się korzystnie w obecności sproszkowanego amidku sodowego oraz w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, takiego jak na przykład toluen, w temperaturach 50–200°C. Zamiast amidku sodowego można stosować również fenylan sodu, metanolan sodowy albo wodorek sodowy. Bez wyodrębniania produktu pośredniego dodaje się następnie w temperaturach 0–15°C związek o wzorze 13 (na przykład 1-chloro-2-bromoetan, 1,2-dwubromoetan albo ester etylenochlorohydrynotosylowy). Po rozłożeniu za pomocą lodu ogrzewa się roztwór reakcyjny kilka godzin do temperatury 50–100°C. Tak otrzymany czwartorzędowy haloidek 4-(m -alkoksyfenilo)-4-cyjanopiperydyniowy o wzorze 15 poddaje się reakcji Grignarda korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak eter, w temperaturze pokojowej. Następnie rozkłada się związek Grignarda za pomocą wody i ogrzewa kilka godzin do temperatury 50–100°C w obecności stężonego

kwasu solnego. Tak otrzymane czwartorzędowe związki 4-(m -alkoksyfenilo)- n -propionylpiperydyniowe o wzorze 16 uodarnia się katalitycznie znanym sposobem za pomocą palladu i węgla bez uprzedniego wyodrębniania, korzystnie w obecności alkoholu.

Następnie usuwa się w otrzymanym związku 1a grupę alkoksylową za pomocą znanych środków rozszczepiających eter, takich jak na przykład stężony kwas bromowodorowy albo jodowodorowy.

Ewentualnie można otrzymane powyższymi sposobami trzeciorzędowe chlorowcowodorki piperydyny przeprowadzić znanym sposobem w związki addycyjne z kwasami, zawierające nie toksyczne aniony, jak na przykład siarczany, metanosulfoniany, winiany itd.

Nowe trzeciorzędowe pochodne piperydyny stanowią cenne środki lecznicze. Oznaczają się one silnym centralnym działaniem znieczulającym i wykazują silne działanie antagonistyczne wobec morfiny. Ponieważ nowe związki wykazują obydwie te właściwości, różnią się one od znanych związków takich jak 1-(3-fenyloallilo)-4-fenylo-4-karboetoksypiperydyna oraz 1-(3-fenylopropionylo)-4-fenylo-4-karboetoksypiperydyna, które wykazują wprawdzie właściwości analgetyczne, jednak nie są antagonistyczne w stosunku do morfiny. Według panującej opinii naukowej działanie antagonistyczne w stosunku do morfiny stanowi najlepszą rękojmię uzyskania środków znieczulających nie powodujących narkomanii (patrz N.B. Eddy, H. Halbach, D.J. Branden, Bull of the World Health Organisation 14, 399(1956).

Wynalazek objaśniają następujące przykłady:

Przykład I. 1-(3-fenylopropylo)-4-(3-hydroksyfenilo)-4-propionylpiperydyna.

a) 1-tosylo-4-(3-metoksyfenilo)-4-cyjanopiperydyna: W kolbie trójszyjnej o pojemności 3 litrów, wyposażonej w mieszadło i termometr, rozpuszcza się 147 g (1,0 mola) cyjanku m -metoksybenzylowego w 1500 ml absolutnego toluenu. Mieszając i chłodząc wprowadza się porcjami w temperaturze 40–45°C 83 g (2,13 mola) subtelnie sproszkowanego amidku sodowego, przy czym wydziela się znaczna ilość ciepła reakcji, tak iż należy silnie chłodzić. Po ukończonym doprowadzaniu amidku sodowego ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie chłodzi się wodą lodową i w temperaturze 0–5°C dodaje kroplami 120 ml wody stale mieszając, po czym wprowadza się mieszając dalsze 1000 ml wody od razu, przy czym produkt reakcji wydziela się w postaci stałej. Jest on praktycznie biorąc czysty. Produkt odsącza się na lejku próżniowym, przemywa wodą, tworzy zawiesinę w 250 ml metanolu, sączy na lejku próżniowym i przemywa 100 ml metanolu. Po wysuszeniu otrzymuje się 240 g krystalicznej 1-tosylo-4-(3-metoksyfenilo)-4-cyjanopiperydyny, topniejącej w temperaturze 167°C (65% wydajności teoretycznej).

b) 4-[1-tosylo-4-(3-metoksyfenilo)]-piperydylo-etyloketoimina: Z 374 g (2,4 mola) jodku etylu i 57,5 g (2,4 mola) magnezu otrzymuje się stosując 750 ml eteru w znany sposób roztwór według Grignarda. Po oddestylowaniu eteru w atmosferze azotu rozpuszcza się pozostałość w 750 ml absolut-

nego benzenu i zadaje 222 g (0,6 mola) 1-tosylo-4-(3-metoksyfenylo)-4-cyjanopiperydyny. Początkowo tworzy się prawie jednorodny roztwór, który wkrótce mętnieje z wydzieleniem stałej substancji. Mieszaninę reakcyjną miesza się umieszczając w kąpeli o temperaturze 90°C z nałożoną chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Następnie chłodzi się lodowątą wodą i chłodną mieszaninę reakcyjną wprowadza do 3,5 kg tłuczonego lodu i 350 g chlorku amonowego. Po niedługim mieszanii tworzą się dwie warstwy. Warstwę benzenową oddziela się w rozdzielaczu, a wodną warstwę ekstrahuje dwa razy około 500 ml benzenu. Połączony wyciągi benzenowe suszy się nad siarczanem sodowym, a rozpuszczalnik usuwa w próżni. Pozostaje około 246 g surowej ketoiminy w postaci syropu o barwie żółtego miodu, który pozostawiony krystalizuje. Surową ketoiminę przerabia się dalej bez oczyszczenia.

c) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyna. 246 g surowej ketoiminy (z 0,6 mola związku cyjanowego) ogrzewa się z 1500 ml 46%-owego kwasu bromowodorowego i 246 g fenolu w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu rozcieńcza się 1500 ml wody i usuwa fenol przez wytrącanie eterem. Jasno brązowy roztwór w kwasie bromowodorowym zagęszcza się następnie w próżni przy zastosowaniu obracającej się wyparki. Pozostałość rozciera się acetonem i masę krystaliczną odsącza na sączku próżniowym, przemywa acetonem i suszy. Wydajność 200 g. Otrzymany surowy bromowodorek 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny uwalnia się od bromku amonowego w sposób niżej opisany i przeprowadza w praktycznie biorąc czystą zasadę. Po rozpuszczeniu w 400 ml wody, traktowaniu węglem aktywnym i przesączeniu ochładza się do temperatury około 20°C i chłodząc zadaje 50 ml stężonego roztworu wodnego amoniaku, przy czym zasada wydziela się w postaci stałej. Po odsączeniu na lejku próżniowym, przemyciu wodą i przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 97 g 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, topniejącej w temperaturze 222°C (70% wydajności teoretycznej).

d) 1-(3-fenylpropylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyna: 2,32 g (0,010 mola) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny ogrzewa się stale mieszając z 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodu i 2,2 g (0,011 mola) bromku 3-fenylpropylowego w 25 ml etanolu w ciągu 48 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie usuwa się etanol i pozostałość spłukuje chloroformem (około 50 ml) do lejka rozdzielczego i przez trzykrotne przemycie porcjami po 30 ml wody usuwa nieorganiczne sole. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 2,5 g 1-(3-fenylpropylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, topniejącej w temperaturze 171°C (71,5% wydajności teoretycznej).

e) Chlorowodorek 1-(3-fenylpropylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny: Wolną zasadę rozpuszcza się w 30 ml etanolu, roztwór zadaje alkoholowym HCl aż do wyraźnej kwaśnej reakcji (wartość pH około 2) i dodaje eter aż do zmętnienia. Po roztarciu pozostawia się w lodówce

w celu wykrystalizowania chlorowodoru, który topnieje w temperaturze około 95°C (hygroskopijny).

Przykład II. Chlorowodorek 1-cynamylo-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny: Z 0,01 mola 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny przy użyciu 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodowego i 2,15 g (0,011 mola) bromku cynamylowego otrzymuje się w ciągu 2 godzinnego ogrzewania pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie rozpuszczalników, składającej się z 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterohydrofuranu i przez przekrystalizowanie z mieszaniny etanolu i eteru, chlorowodorek 1-cynamylo-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, topniejący w temperaturze 228°C (51,5% wydajności teoretycznej). Z wolnej zasady i wyliczonej ilości kwasu metanosulfonowego otrzymuje się metanosulfonian 1-cynamylo-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, topniejący w temperaturze 185–189°C.

Przykład III. Chlorowodorek 1-[3-(2-furylo)-propylo]-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny. Z 0,01 mola 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny przy użyciu 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodowego i 1,6 g (0,011 mola) chlorku 3-(2-furylo)-propylowego otrzymuje się przez 48 godzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu 1,7 g chlorowodoru 1-[3-(2-furylo)-propylo]-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, o temperaturze topnienia 140°C (rozkład, spieka się od 85°C). Wydajność wynosi 45% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Chlorowodorek 1-(p-metylocynamylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny: 2,33 g (0,010 mola) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, 2,3 g (0,011 mola) bromku p-metylocynamylowego i 1,26 g (0,015 mola) kwaśnego węglanu sodowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin mieszając pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterohydrofuranu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika najpierw na łaźni wodnej, a pod koniec w próżni rozpuszcza się pozostałość w 40 ml chloroformu i w lejku rozdzielczym przemywa trzy razy po 25 ml wody. Roztwór chloroformowy suszy się za pomocą siarczanu sodowego i chloroform odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml alkoholu i zadaje 4 ml 2,5 alkoholowego roztworu kwasu solnego. Przy dodaniu absolutnego eteru do zmętnienia krystalizuje chlorowodorek. Po pozostawieniu przez noc w lodówce produkt odsącza się na lejku próżniowym i przemywa eterem. Temperatura topnienia wynosi 168–171°C. Po przekrystalizowaniu z alkoholu i eteru otrzymuje się 2,3 g chlorowodoru 1-(p-metylocynamylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny. Temperatura topnienia 168°C (57,5% wydajności teoretycznej).

Przykład V. 1-[3-(4-pirydylo)-propylo]-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyna. 2,33 g (0,010 mola) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, 3,1 g (0,011 mola) bromowodoru bromku 3-(4-pirydylo)-propylowego oraz 2,1 g (0,025 mola) kwaśnego węglanu sodowego ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 go-

dzin z 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterohydrofuranu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika na łaźni wodnej, a pod koniec w próżni, rozpuszcza się pozostałość w 40 ml chloroformu i przemyma trzy razy po 25 ml wody. Roztwór chloroformowy suszy się za pomocą siarczanu sodowego i chloroform odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 25 ml etanolu i zadaje eterem naftowym do zmętnienia. W lodówce krystalizuje 0,90 g 1-[3-(4-pirydylo)-propylo]-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyna. Temperatura topnienia 108–109°C. (27% wydajności teoretycznej). Z ługów macierzystych można uzyskać dalszą ilość produktu.

Przykład VI. Chlorowodorek 1-[3-(3-metylo-3-fenylo)-allilo]-4-(3-hydrokryfenylo)-4-propionylpiperydyny. Związek ten otrzymuje się jak opisano w przykładzie IV z 2,33 g (0,010 mola) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, 1,76 g (0,011 mola) chlorku 3-fenylo-3-metyloallilowego i 1,26 g (0,015 mola) kwaśnego węglanu sodowego przez 2 godzinne gotowanie z dwumetyloformamidem i czterohydrofuranem. Dalsze postępowanie jest takie same jak w przykładzie IV. Wydajność po przekrystalizowaniu z alkoholu i eteru 1,2 g chlorowodorku. Temperatura topnienia 203°C. 30% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. Chlorowodorek 1-(4-fenylobutylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny.

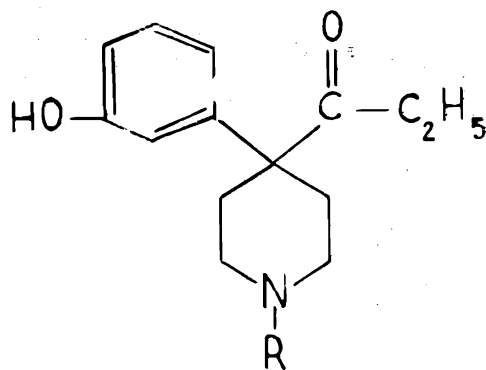
Związek wytwarza się tak jak to opisano w przykładzie IV, z 2,33 g (0,050 mola) 4-(3-hydroksyfenol)-4-propionylpiperydyny, 2,35 g (0,011 mola) bromku 4-fenylobutyloвого i 1,26 g (0,015 mola) kwaśnego węglanu sodowego przez ogrzewanie w ciągu 72 godzin z dwumetyloformamidem i czterohydrofuranem i przerabia się dalej jak w przykładzie IV. Wydajność po przekrystalizowaniu z alkoholu i eteru wynosi 2,9 g chlorowodorku. Temperatura topnienia 159–161°C. 72% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. Chlorowodorek 1-(2-styryloetylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny.

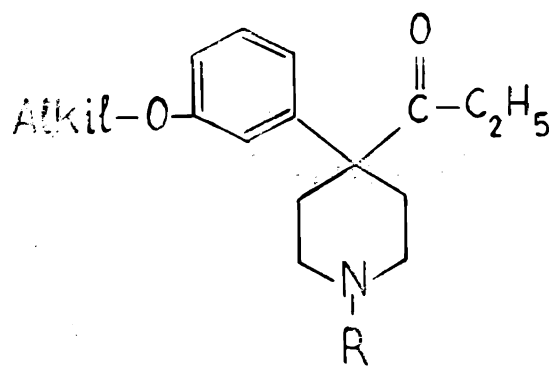
Związek wytworzono jak w przykładzie IV z 2,33 g (0,010 mola) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperydyny, 2,35 g (0,011 mola) bromku styryloetyloвого i 1,26 g (0,015 mola) kwaśnego węglanu sodowego przez 3 godzinne ogrzewanie do wrzenia z dwumetyloformamidem i czterohydrofuranem i przerabia dalej jak w przykładzie IV. Wydajność po przekrystalizowaniu z alkoholu i eteru 1,7 g chlorowodorku. Temperatura topnienia 177–179°C. 42,5% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

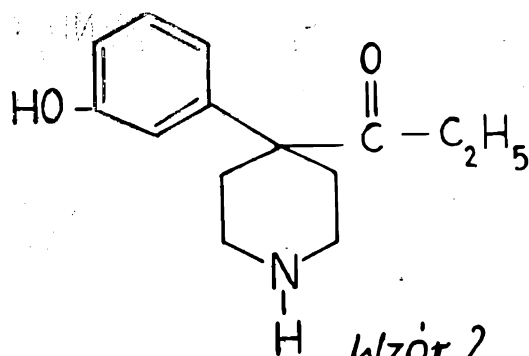
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pipe-rydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza resztę alkilową albo alkenyloową zawierającą 3–4 atomy węgla, która w położeniu 3 albo 4 jest podstawiona resztą arylową, znamienne tym, że związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że cyjanek m-alkoksybenzylowy o wzorze 4 poddaje się reakcji z β , β' -(dwuchlorowcoetylo)-fenylo-alkiloaminą o wzorze 8, w którym R i Hal mają wyżej podane znaczenie, w celu wytworzenia pochodnej 4-cyjanopiperydyny o wzorze 9, którą przez reakcję według Grignarda podstawia się resztę etylową i następnie hydrolizuje do związku o ogólnym wzorze 1.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że podstawione ω , ω' -dwuchlorowcopentany o wzorze 11, w którym Hal ma wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji z podstawionymi pochodnymi aminoalkiloarylowymi o wzorze H_2N-R , w którym R ma wyżej podane znaczenie.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że cyjanki m-alkoksybenzylowe o wzorze 4 poddaje się reakcji z pochodnymi 1-chlorowco-2-amino-etanowymi o wzorze 12, w którym R i Hal mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza resztę benzylową i następnie pierścień piperydynowy zamyka się związkiem o wzorze 13, w którym X oznacza atom chlorowca albo resztę estru kwasu sulfonowego i do tak otrzymanego związku wprowadza się za pomocą reakcji Grignarda resztę etylową i następnie zmydla grupę ketoiminową, a resztę R' usuwa przez redukcję.
5. Sposób według zastrz. 1–4, znamienne tym, że do reakcji stosuje się odpowiednio związki o wzorach 3, 8, 12 i o wzorze H_2N-R , w których R oznacza resztę alkilową, alkenyloową lub alkinyloową, mającą 3 atomy węgla, podstawioną w położeniu 3 resztą arylową, taką jak reszta fenylowa, 2-furylowa lub 2-tienylowa.
6. Sposób według zastrz. 1–4, znamienne tym, że reakcję prowadzi się w temperaturach 50 – 200°C, ewentualnie w obecności obojętnych rozpuszczalników.
7. Sposób według zastrz. 1–5, znamienne tym, że uzyskane związki przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.



Wzór 1



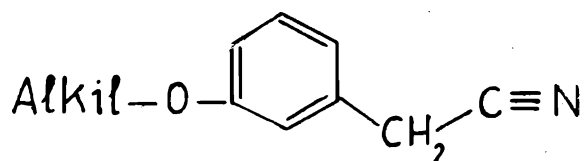
Wzór 1a



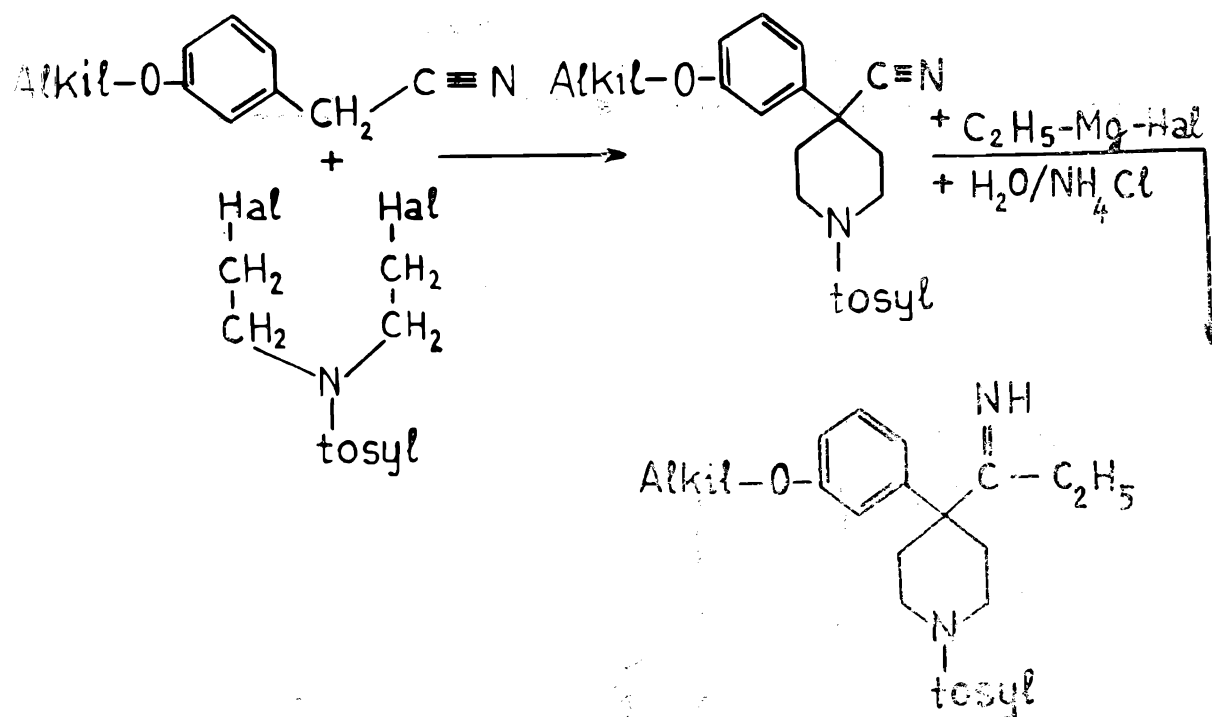
Wzór 2

R — Hal

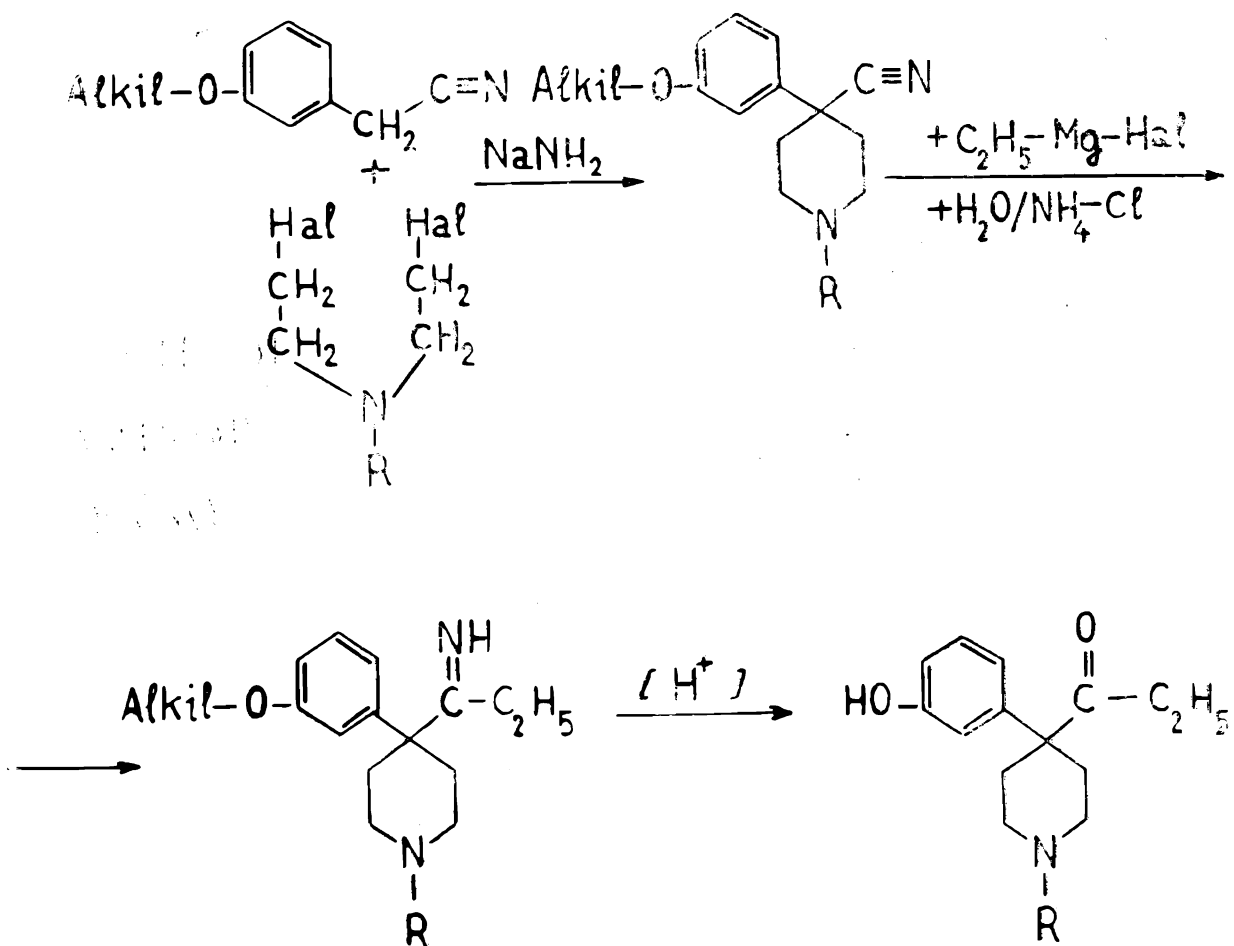
Wzór 3



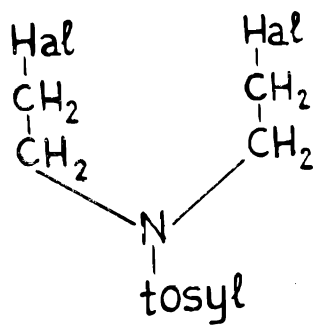
Wzór 4



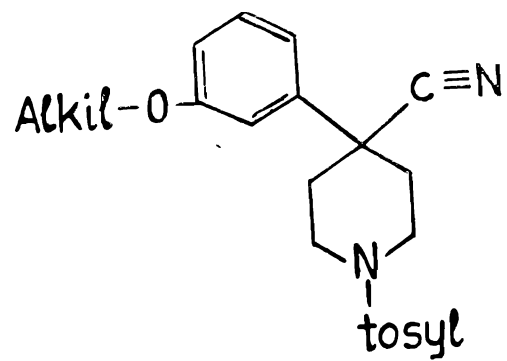
Schemat 2



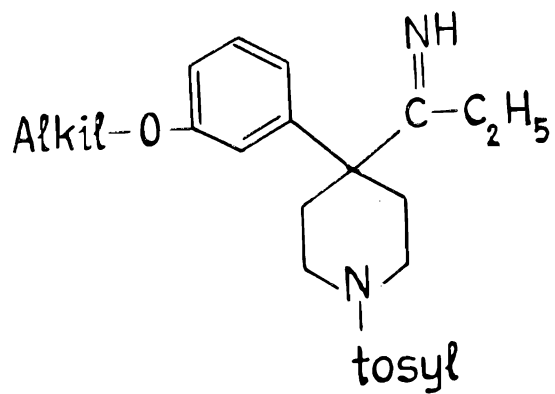
Schemat 3



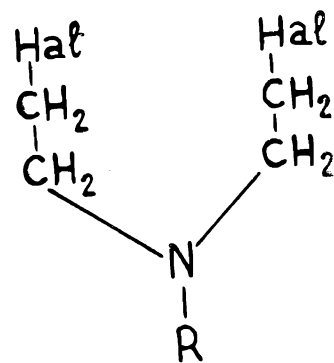
Wzór 5



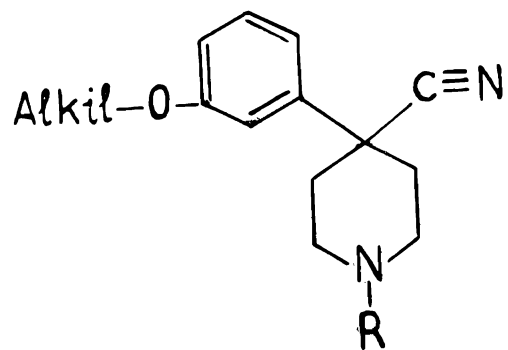
Wzór 6



Wzór 7

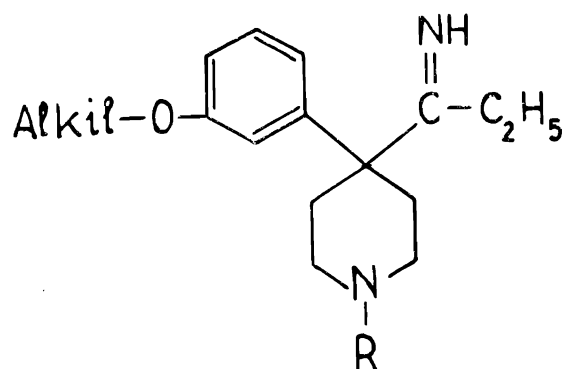


Wzór 8

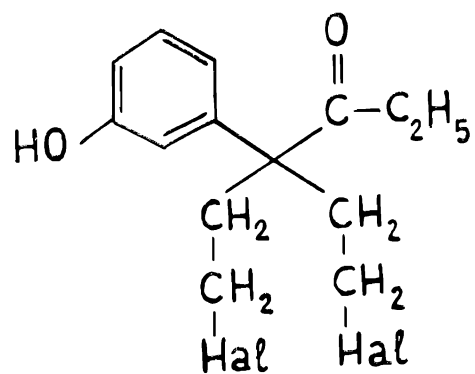


Wzór 9

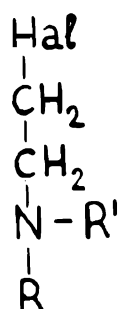
H₅



Wzór 10



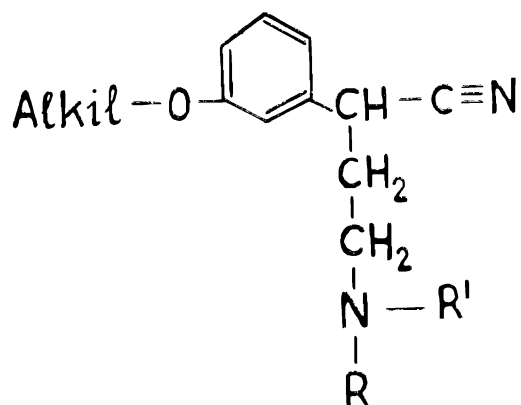
Wzór 11



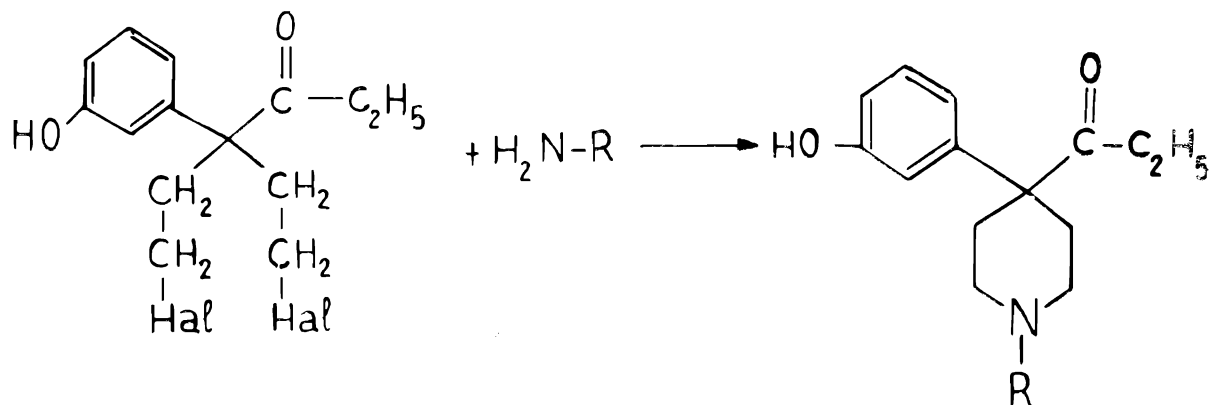
Wzór 12



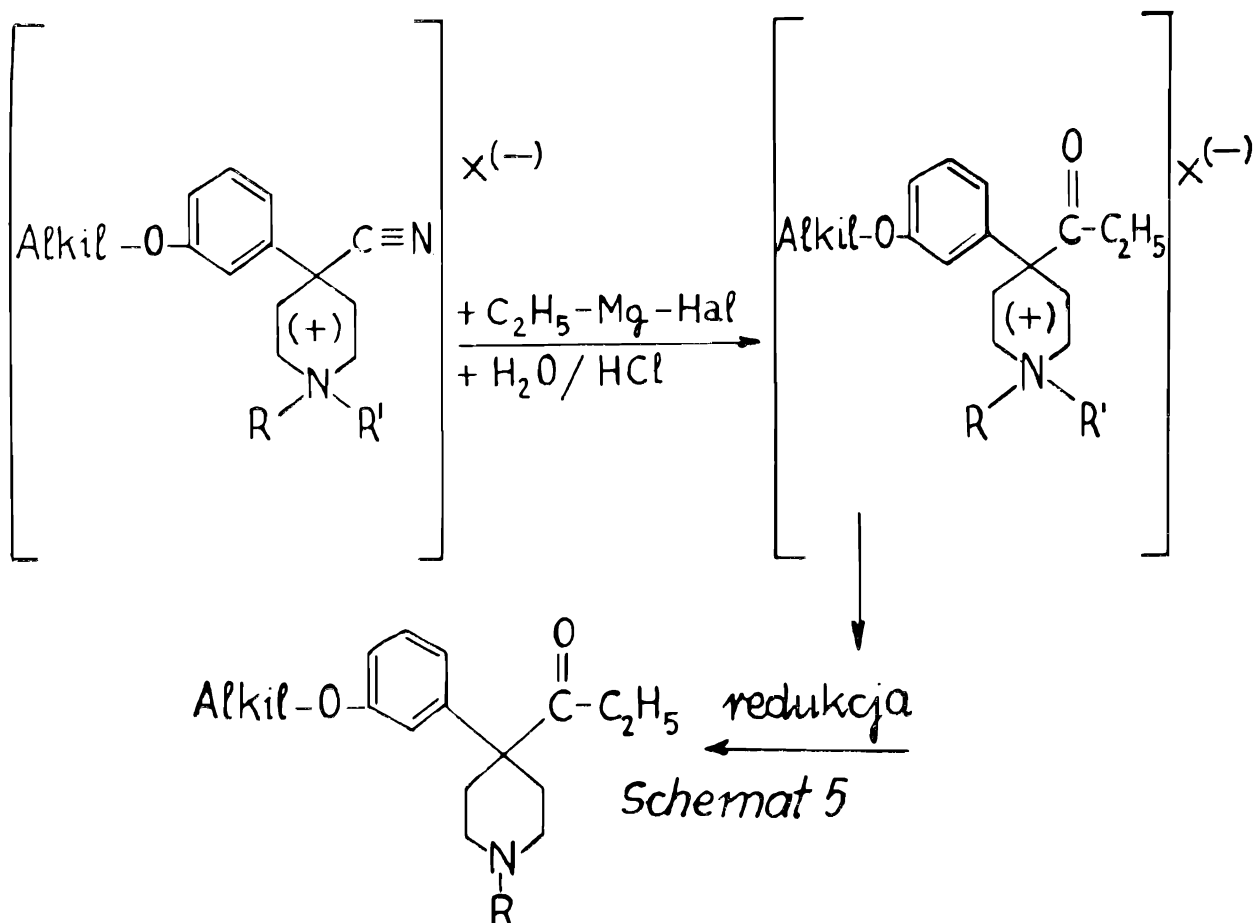
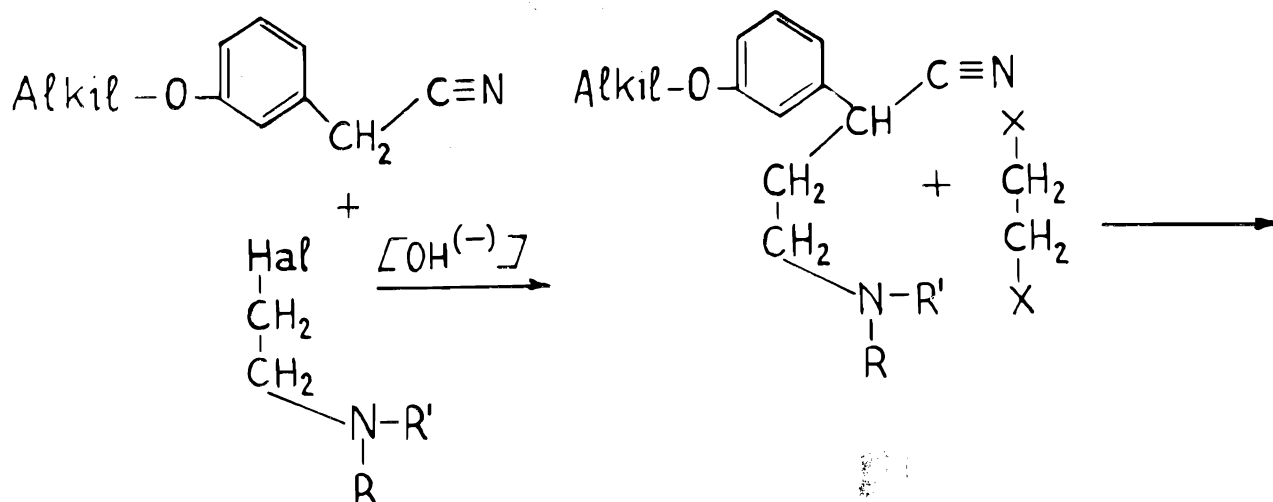
Wzór 13

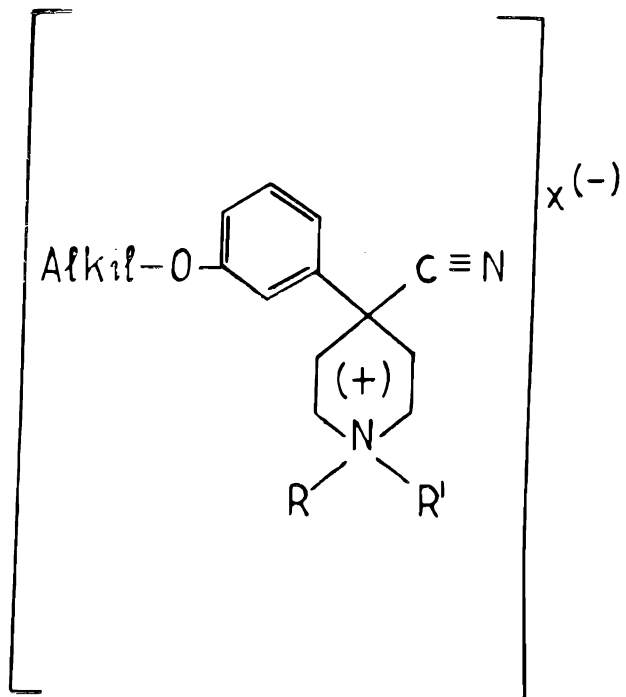


Wzór 14

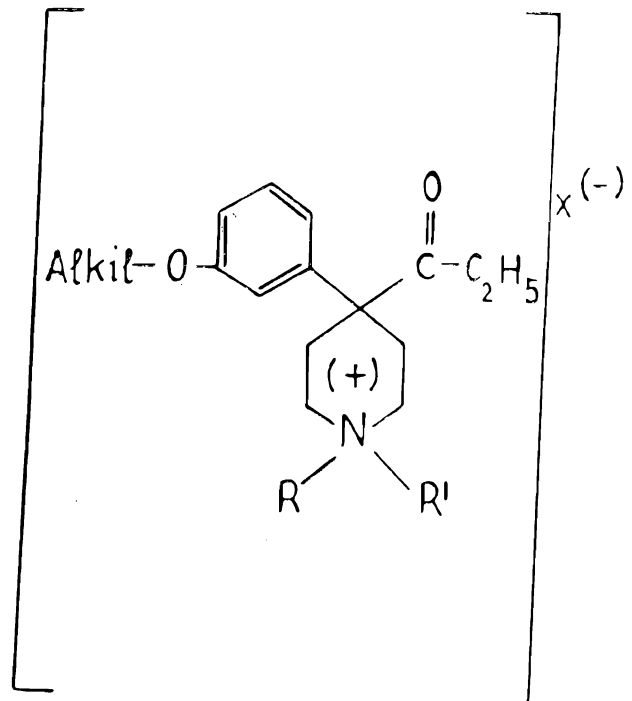


Schemat 4

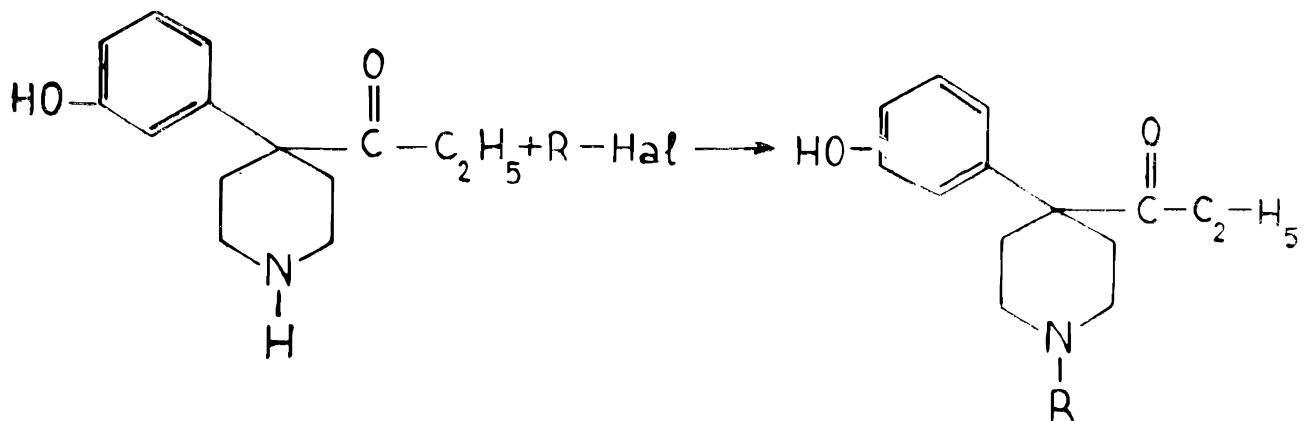




Wzór 15



Wzór 16



Schemat 1