



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 08 10 (P. 244864)

Pierwszeństwo: 81 05 01 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 83 01 03

Opis patentowy opublikowano: 1987 07 30

Int. Cl.⁴ C07D 319/06

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: SANOFI, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków chiralnych. Związki te są szczególnie użyteczne jako produkty przejściowe w syntezie pochodnych prostaglandyny, a zwłaszcza 11-hydroksy-13-oksa prostaglandyn o wzorze ogólnym 13, w którym Z oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową.

Nowymi związkami chiralnymi wytwarzanymi sposobem według wynalazku są pochodne cyklopentenu o wzorze 1, w którym R oznacza grupę ochronną grupy wodorotlenowej o wzorze $-\text{CH}_2\text{R}_1$, gdzie R_1 oznacza grupę fenylową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że acykliczny dwualdehyd o wzorze 7, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, cykliczuje się w obojętnej atmosferze za pomocą octanu piperolidyny lub octanu piperidyny w rozpuszczalniku, w zakresie temperatury od -10°C do temperatury pokojowej, po czym otrzymany związek o wzorze 8, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, traktuje się 1,3-propanodiolem w temperaturze od temperatury pokojowej do 40°C , w obecności kwasu p-toluenosulfonowego, w bezwodnym rozpuszczalniku, a następnie otrzymany związek o wzorze 9, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, traktuje się obojętnym bezwodnikiem dwufenyloselenowym w temperaturze pokojowej, w rozpuszczalniku, po czym otrzymany związek o wzorze 12, w którym R ma wyżej podane znaczenie traktuje się wodorkiem dwuizobutyloglinu w aromatycznym,

2

bezwodnym rozpuszczalniku i w temperaturze w zakresie od -10°C do temperatury pokojowej.

Korzystnie jako rozpuszczalnik stosuje się benzen lub toluen.

Całkowita synteza syntonu obejmuje szereg oryginalnych reakcji wychodzących z (3R, 4S, 5R)-3,4-cykloheksylideno-3,4,5-trójhdroksycykloheksanonu, który to związek otrzymuje się z kwasu chinowego, jak opisują, przykładowo Oleophax, Le-boul, Gero, Akhtar Barnett i Pearce w J.A.O.S. 1976, 98, 7110.

Ogólną syntezę syntonu można zsumować następująco:

a) Reakcja (3R, 4S, 5R)-3,4-O-cykloheksylideno-3,4,5-trójhdroksycykloheksanonu o wzorze 2, w obecności eteratu trójfluorku boru, z etanodiolem, w temperaturze pokojowej i w aprotanowym rozpuszczalniku, jak np. benzen, toluen, chloroform lub dwuchlorometan, daje (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trójhdroksycykloheksanono-etylenoditioacetal o wzorze 3.

b) Działanie na ditioacetal o wzorze 3 1,1-dwumetoksycykloheksanem w obecności kwasowego katalizatora, jak np. kwas siarkowy lub kwas p-toluenosulfonowy, w temperaturze pokojowej i w aprotanowym rozpuszczalniku, np. N,N-dwumetyloformamidzie, daje (3R, 4S, 5R)-3,4-O-cykloheksylideno-3,4,5-trójhdroksycykloheksanono-etylenoditioacetal o wzorze 4.

c) Ochrona wolnej grupy wodorotlenowej zwią-

ku o wzorze 4 za pomocą bromku o wzorze RBr, w którym R ma wyżej podane znaczenie, czyli oznacza grupę benzylową, w obecności wodorku metalu alkalicznego, np. wodorku sodu, korzystnie w 0°C i w aprotonowym rozpuszczalniku, jak np. N,N-dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek lub sześciometylofosforoamid, daje (3R, 4S, 5R)-3,4-O-cykloheksylideno-3,4,5-trójhidroksy-cykloheksano-etylenoditioacetal o wzorze 5, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie i który można wyodrębnić z mieszaniny reakcyjnej lub bez wyodrębniania użyć w następnym etapie.

d) Działanie na eter o wzorze 5 mocnym kwasem nieorganicznym, np. kwasem solnym, w alkoholu, np. w metanolu, etanolu lub izopropanolu, w temperaturze wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, daje (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trójhidroksyetylenoditioacetal o wzorze 6, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

e) Utlenianie diolu o wzorze 6 za pomocą obojętnego trójoctanu ołowiu lub węglanu trójfenylobizmutu w odpowiednim rozpuszczalniku, np. toluenie, w temperaturze pokojowej, daje 2(R)-benzyloksy-4-keto-etylenoditioacetal-heksanodial o wzorze 7, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

f) Cyklizacja acyklicznego dwualdehydu o wzorze 7, w mieszaninie reakcyjnej i w obojętnej atmosferze, za pomocą octanu pirolidyny lub octanu piperidyny, w odpowiednim rozpuszczalniku, jak benzen lub toluen i w zakresie temperatury od -10°C do pokojowej, korzystnie w 0°C, daje 2-formylo-2-cyklopentenonoetylenoditioacetal o wzorze 8, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, czyli synton A.

g) Traktowanie aldehydu o wzorze 8 1,3-propandiolem, w temperaturze pokojowej i w obecności kwasu p-toluenosulfonowego, w bezwodnym rozpuszczalniku, np. benzenie lub toluenie, daje 2-formylopropylenoacetal-2-cyklopentenono-etylenoditioacetal o wzorze 9, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

h) Traktowanie pochodnej etylenoditioacetolu o wzorze 9 obojętnym bezwodnikiem dwufenyloselepowym, w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w dwuchlorometanie, daje 2-formylo-propylenoacetal-2-cyklopentenonu o wzorze 10, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

i) Traktowanie związku o wzorze 10 wodorkiem dwuizobutyloglinu, w odpowiednim, bezwodnym rozpuszczalniku, np. w benzenie lub toluenie, w

Przykład I. Wytwarzanie 2-formylopropylenoacetal-4(R)-benzyloksy-2-cyklopentenolu syntonu (związek o wzorze 11, w którym R₁ oznacza grupę fenylową).

5 a) (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trójhidroksycykloheksano-etylenoditioacetal (związek o wzorze 3).

Do 8 g (3R, 4S, 5R)-3,4-O-cykloheksylideno-3,4,5-trójhidroksycykloheksanonu (związek o wzorze 5) rozpuszczonego w 40 ml bezwodnego chloroformu dodano 16 ml etanoditiolu i 1,6 ml świeżo przedestylowanego eteratu trójfłorku boru.

Po upływie godziny w temperaturze pokojowej chromatografia cienkowarstwowa w układzie 3/1 chloroform/eter etylowy wykazała zanik związku wyjściowego. Żądany związek o wzorze 3 wytrącił się ze środowiska reakcji i został rozpuszczony przez dodanie metanolu. Roztwór zobojętniono wodorowęglanem sodu, przesączono i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymany materiał stały ponownie rozpuszczono w gorącym acetonie i odsączono nierozpuszczalne sole.

W powyższy sposób otrzymano związek o wzorze 3, po krystalizacji z acetonu.

Wydajność: 95%, temperatura topnienia 129—130°C,

α_D : -41° (metanol, c = 1,4%, waga w objętości)

b) (3R, 4S, 5R)-3,4-O-cykloheksylideno-3,4,5-trójhidroksycykloheksano-etylenoditioacetal (związek o wzorze 4).

Do 7 g uprzednio otrzymanego związku o wzorze 3, rozpuszczonego w 30 ml N,N-dwumetyloformamidu, dodano 8 ml 1,1-dwumetoksycykloheksanu i 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego.

Powstający w reakcji metanol od czasu do czasu odparowywano, stosując pompę wodną, dla ułatwienia przesunięcia równowagi reakcji w kierunku żadanego związku o wzorze 4. Reakcja zakończyła się po 2 dniach w temperaturze pokojowej, z oznaczeń chromatografią cienkowarstwową w układzie 3/1 chloroform/eter etylowy.

Roztwór rozcieńczono dwuchlorometanem i zobojętniono wodorowęglanem sodu. Po przesączeniu fazę organiczną przemyto wodą i wysuszono nad siarczanem sodu, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

W powyższy sposób otrzymano związek o wzorze 4, po krystalizacji z eteru naftowego.

Wydajność: 95%, temperatura topnienia 138—140°C, α_D : -44° (chloroform, c = 1,02%, waga w objętości) ¹³C N.M.R.

N °C	1	2	3	4	5	6	7	8
δ (ppm)	62,97	46,46	73,76	79,67	71,55	41,59	40,16	25,02
N °C	9	10	11	12	13	14		
δ (ppm)	23,72	24,04	35,35	110,09	38,01	38,21		

zakresie temperatury od -10°C do pokojowej, korzystnie w 0°C, daje 2-formylopropyleno-acetal-2-cyklopentenol o wzorze 11, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, czyli synton.

Wynalazek ilustrowany jest poniższym przykładem.

60 c) (3R, 4S, 5R)-3,4-O-cykloheksylideno-5-O-benzylo-3,4,5-trójhidroksy-cykloheksano-etylenoditioacetal (związek o wzorze 5, w którym R₁ oznacza grupę fenylową).

Do kolby trójszyjnej dodano 0,845 g wodorku sodu i 47 ml N,N-dwumetyloformamidu, pod azo-

tem, w 0°C. Następnie dodano 9 g związku o wzorze 4, a po jego rozpuszczeniu 3,6 ml (1,3 równoważnika) bromku benzylu. Mieszanina reakcyjna przyjęła pomarańczowożółte zabarwienie. Reakcja dobiegła do końca po upływie 3 godzin, co wykazała chromatografia cienkowarstwowa w układzie 3/1 chloroform/eter etylowy. Nadmiar wodoru usunięto dodając metanolu, po czym wylano mieszaninę reakcyjną do wody i ekstrahowano dwuchlorometanem. Fazę organiczną przemyto wodą i wysuszono nad siarczanem sodu. Odparowanie rozpuszczalników dało żółtej barwy olej.

W powyższy sposób otrzymano żądany związek o wzorze 5, po krystalizacji z wodnego etanolu.

Wydajność: 95%, temperatura topnienia: 68—69°C, α_D : -50° (chloroform, c = 1,06%, waga w objętości).

Analiza elementarna

$C_{21}H_{28}O_3S_2$ Ciężar cząsteczkowy: 392,587

obliczono (%) C: 64,25 H: 7,19 S: 16,34

znaleziono (%) C: 64,15 H: 6,96 S: 16,52

d) (3R, 4S, 5R)-5-O-benzyl-3,4,5-trójhidroksycykloheksanono-etylenoditioacetal (związek o wzorze 6, w którym R_1 oznacza rodnik fenyłowy)

W reakcji użyto surowego związku o wzorze 5 (żółtej barwy olej), otrzymanego powyżej.

W 120 ml metanolu rozpuszczono 12 g surowego związku o wzorze 5. Do roztworu dodano 10 ml 12 N kwasu solnego, po czym mieszaninę podgrzano do 70°C.

Po zakończeniu hydrolizy, stwierdzonym chromatografią cienkowarstwową w układzie 3/1 chloroform/eter etylowy, mieszaninę reakcyjną rozcieńczono dwuchlorometanem i zobojętniono wodorowęglanem sodu. Roztwór przesączono i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w dwuchlorometanie, a fazę organiczną przemyto wodą, wysuszono nad siarczanem sodu, przesączono i odparowano.

W powyższy sposób otrzymano związek o wzorze 6, po krystalizacji z etanolu lub octanu etylu. Wydajność: 88%, temperatura topnienia 135—136°C, α_D : -72° (chloroform, c = 1,03%, waga w objętości)

Analiza elementarna

$C_{15}H_{20}O_3S_2$ Ciężar cząsteczkowy 312,457

Obliczono (%) C: 57,66 H: 6,45 S: 20,53

znaleziono (%) C: 57,65 H: 6,53 S: 20,23

^{13}C N.M.R. (d^5 pirydyna)

N °C	1	2	3	4	5	6	7	8	9
δ (ppm)	65,4	40,2	69,2	72,3	79,3	46,4	38,2	39,5	71,4

e) 2(R)-benzyl-4-ketoetylenoditioacetal-heksanodial (związek o wzorze 7, w którym R_1 oznacza rodnik fenyłowy)

W ciemnym naczyniu, pod ciśnieniem obniżonym za pomocą pompy próżniowej wysuszono 1,33 g (3 mM) czteroocetanu ołowiu, do usunięcia śladów kwasu octowego. Po tej operacji dodano 100 ml

bezwodnego toluenu i 0,624 g (2 mM) uprzednio otrzymanego związku o wzorze 6. Mieszaninę reakcyjną mieszano następnie w temperaturze pokojowej.

Po upływie 6,5 godziny reakcja dobiegła do końca, co wykazała chromatografia cienkowarstwowa w układzie 3/1 chloroform/eter etylowy. W celu usunięcia nadmiaru czteroocetanu ołowiu dodano 3 ml glikolu etylenowego. Po przereagowaniu nadmiaru tego odczynnika roztwór stał się klarowny. Z kolei mieszaninę reakcyjną rozcieńczono dwuchlorometanem i przemyto kolejno wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i ponownie wodą do odczynu obojętnego. Fazę organiczną wysuszono nad siarczanem sodu, przesączono i odparowano.

W powyższy sposób uzyskano związek o wzorze 7 z wydajnością ilościową, w postaci bezbarwnego oleju, który z upływem czasu przyjmuje żółte zabarwienie i dlatego winien być natychmiast przetwarzany.

α_D : -11° (chloroform, c = 2,4%, waga w objętości).

Ponieważ powyższy związek jest szczególnie nietrwały, jego charakterystykę przeprowadzono po redukcji do 2(R)-benzyl-4-ketoetylenoditioacetal-heksanodiolu.

Analiza elementarna diolu

$C_{15}H_{22}O_3S_2$ Ciężar cząsteczkowy: 314,473

obliczono (%) C: 57,29 H: 7,05 S: 20,39

znaleziono (%) C: 57,03 H: 6,47 S: 20,18

α_D : -20° (chloroform, c = 1,4%, waga w objętości)

f) 2-formyl-4(R)-benzyl-2-cyklopentenono-etylenoditioacetal (związek o wzorze 8, w którym R_1 oznacza grupę fenyłową).

W 20 ml bezwodnego toluenu rozpuszczono pod azotem 0,620 g uprzednio otrzymanego, surowego związku o wzorze 10. Do roztworu dodano 0,5 ml 1N roztworu octanu pirolidyny w bezwodnym benzenie. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w ciągu 18 godzin w 0°C, pod azotem. Po upływie tego czasu chromatografia cienkowarstwowa w układzie 3/1 chloroform/eter etylowy wykazała całkowity brak związku wyjściowego. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono dwuchlorometanem, po czym przemyto fazę organiczną wodą do odczynu obojętnego,

wysuszono nad siarczanem sodu, przesączono i odparowano.

W powyższy sposób otrzymano żądany związek o wzorze 8 w postaci oleju barwy jasnożółtej, który przechowywano w 0°C w ciemnym naczyniu.

Wydajność: 95%

^{1}H N.M.R. protonów przy 60 MHz

(ppm)	H
2,7	2H ₅ (układ A—B, oktet)
3,45	2H ₇ + 2H ₇ (multiplet)
4,4	CH ₂ (fenyl) (singlet)
4,7	H ₄ (sektuplet)
6,65	H ₃ (dublet)
7,2	grupa fenylowa
9,5	H ₆ (singlet)

Widmo w podczerwieni (CHCl₃): 1685—1705 cm⁻¹, α, β-nienasycony aldehyd

Spektrografia masowa: M⁺ = 292 (201, 186, 91, 77, 65)

g) 2-formylopropylenoacetal-4(R)-benzyloksy-2-cyklopentenano-etylenoditioacetalu (związek o wzorze 9, w którym R₁ oznacza grupę fenylową)

Do reakcji użyto bezpośrednio uprzednio otrzymanego, α, β-nienasyconego aldehydu.

W 50 ml suchego toluenu rozpuszczono 0,550 g związku o wzorze 8 otrzymanego poprzednio, a do roztworu dodano 1,5 ml 1,3-propanodiolu, łącznie ze śladową ilością kwasu p-toluenosulfonowego. Po 24 godzinach reakcji w wyparce obrotowej odparowano 3/4 objętości. Następnie dodano 1,5 ml 1,3-propanodiolu i 50 ml bezwodnego toluenu, w celu przesunięcia równowagi w kierunkużądanego związku.

Operację tę przeprowadzono ponownie po upływie dalszych 24 godzin. Po upływie 72 godzin chromatografia cienkowarstwowa wykazała prawie całkowite zakończenie reakcji (układ: 3/7 octan etylu/eter naftowy).

Jednakże pozostawała pewna ilość (5 do 10%) wyjściowego aldehydu. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono dwuchlorometanem i zobojętniono wodorowęglanem sodu. Po odsączeniu soli fazę organiczną przemyto wodą, wysuszono nad siarczanem sodu, przesączono i odparowano.

Tak otrzymany związek rozdzielono chromatografią cienkowarstwową (układ: 3/7 octan etylu/eter naftowy). Pasma o niższej wartości R_f eluowano octanem etylu. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalników otrzymano bezbarwny olej.

W powyższy sposób otrzymano żądany związek o wzorze 9, po krystalizacji z eteru naftowego.

Wydajność: 80%, temperatura topnienia: 70—71°C

α_D: +86° (chloroform, c = 1,12, waga w objętości)
¹³C N.M.R. (d⁵ pirydyna)

N.M.R. protonów przy 250 MHz (CHCl₃)

(ppm)	H
7,34	grupa fenylowa
6,34	H ₃ J (H ₃ —H ₄) = 2 Hz
5,25	H ₇
4,65	H ₄
4,55	CH ₂ (fenyl)
4,22	H _{8a} + H _{8'a}
3,9	H _{8e} + H _{8'e}
3,4	2H ₆ + 2H _{6'}
2,95 H _{5b}	J(H _{5b} —H _{5a}) = 13,5 Hz J(H _{5b} —H ₄) = 6,5 Hz
2,6 H _{5a}	J(H _{5b} —H _{5a}) = 13,5 Hz J(H _{5a} —H ₄) = 5 Hz
2,2 H _{8a}	
1,4 H _{8e}	

h) 2-formylopropylenoacetal-4(R)-benzyloksy-3-cyklopentenonu (synton C, związek o wzorze 10, w którym R₁ oznacza grupę fenylową)

Do 0,180 g związku o wzorze 9, otrzymanego poprzednio rozpuszczonego w 5 ml bezwodnego dwuchlorometanu, dodano 0,203 g (1,1 równoważnika) bezwodnika dwufenyloselenowego (Ph₂Se₂O₃) wolnego od śladów kwasu azotowego. Następnie dodano tlenek propylenu, w ilości 1 kropla na 50 mg związku wyjściowego, dla usunięcia ewentualnych pozostałości kwasu azotowego. Po 20 godzinach reakcji chromatografia cienkowarstwowa w układzie 3/7 octan etylu/eter naftowy wykazała zanik związku wyjściowego i powstanie związku o niższej wartości R_f.

Mieszaninę reakcyjną lekko rozcieńczono dwuchlorometanem, zobojętniono wodorowęglanem sodu, przesączono i rozdzielono chromatografią cienkowarstwową (układ: 3/7 octan etylu/eter naftowy). Pasma o niższej wartości R_f, w świetle nadfioletowym, eluowano octanem etylu. Eluat przesączono i odparowano rozpuszczalnik.

W powyższy sposób uzyskano żądany związek o wzorze 10, w postaci bezbarwnego oleju, krystalizującego z eteru naftowego.

Wydajność: 68%, temperatura topnienia 42—43°C

[α_D] = +42° (chloroform, c = 1%, waga w objętości)

N °C	1	2	3	4	5	6	6	7
δ (ppm)	x	146,3	131,6	80,3	53,8	41,3	40,5	97,3
N °C	8	8'	9	10				
δ (ppm)	67,3	63	25,8	10,9				

(x) nie identyfikowany w widmie (węgiel czwartorzędowy)

Analiza elementarna

C₁₈H₂₂O₅S₂ Ciężar cząsteczkowy: 350,506

obliczono (‰) C: 61,68 H: 6,32 S: 18,29

znaleziono (‰) C: 61,44 H: 6,28 S: 18,37

Analiza elementarna

C₁₆H₁₈O₄ Ciężar cząsteczkowy: 274,316

obliczono (‰) C: 70,05 H: 6,61

znaleziono (‰) C: 70,14 H: 6,60

N.M.R. protonów przy 250 MHz (CHCl₃)

δ(ppm)	H
7,7	H ₃
7,3	grupa fenyłowa
5,3	H ₆
4,7	H ₄
4,6	CH ₂ (fenyl)
4,18	H _{7a} + H _{7'a}
3,9	H _{7e} + H _{7'e}
2,75 H _{5b}	J(H _{5b} - H _{5a}) = 18,5 Hz J(H _{5b} - H ₄) = 6 Hz
2,43 H _{5a}	J(H _{5b} - H _{5a}) = 18,5 Hz J(H _{5a} - H ₄) = 2,5 Hz
2,15	H _{8a}
1,35	H _{8e}

i) 2-Formylopropylenoacetal-4(R)-benzyloksy-2-cyklopentenolu (synton, związek o wzorze 11, w którym R₁ oznacza grupę fenyłową)

Do 2,44 g związku o wzorze 10, otrzymanego poprzednio, rozpuszczonego w 53 ml bezwodnego toluenu, wkroplono, w atmosferze azotu i w 0°C, 13,1 ml wodoru dwuizobutyloglinu (1M handlowy roztwór w heksanie). Po upływie 30 minut chromatografia cienkowarstwowa w układzie 3/1 chloroform/eter etylowy wykazała całkowity zanik produktu wyjściowego.

Reakcję przerwano przez powolne dodanie metanolu w 0°C. Roztwór wylano do lodowatej wody, nasyconej chlorkiem sodu i ekstrahowano dwuchlorometanem. Fazę organiczną wysuszono nad siarczanem sodu i odparowano do sucha. Tak otrzymany olej rozpuszczono w mieszaninie 3/1 chloroform/eter etylowy, a roztwór przesączono przez Celite (dostępna w handlu ziemia krzemkowa, „Celite” jest rejestrowanym znakiem towarowym), a następnie odparowano do sucha. Żądany produkt krystalizowano z mieszaniny dwuchlorometan/eter naftowy. Widmo NMR protono-

we ługów macierzystych wykazało obecność innego produktu, którym był drugi izomer.

W powyższy sposób otrzymano żądany związek o wzorze 11, czyli synton.

5 Wydajność: 89%, temperatura topnienia 88—90°C.

Analiza elementarna

C₁₆H₂₀O₄ Ciężar cząsteczkowy: 276,336

obliczono (%) C: 69,54 H: 7,29

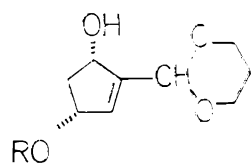
10 znaleziono (%) C: 69,36 H: 7,30

Spektrografia masowa: M⁺ = 276.

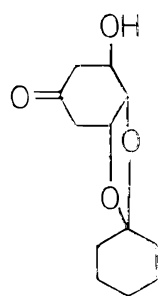
Zastrzeżenia patentowe

15 1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentenu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę ochronną grupy wodorotlenowej o wzorze —CH₂R₁ w którym R₁ oznacza grupę fenyłową, **znamienny tym**, że acykliczny dwualdehyd
20 o wzorze 7, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, cyklizuje się w obojętnej atmosferze za pomocą octanu pirolidyny lub octanu piperidyny w rozpuszczalniku, w zakresie temperatury od —10°C do temperatury pokojowej, po czym otrzymany
25 związek o wzorze 8, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, traktuje się 1,3-propanodiolem w temperaturze od temperatury pokojowej do 40°C, w obecności kwasu p-toluenosulfonowego, w bezwodnym rozpuszczalniku, a następnie otrzymany
30 związek o wzorze 9, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie traktuje się obojętnym bezwodnikiem dwufenyloselenowym w temperaturze pokojowej w rozpuszczalniku, po czym otrzymany
35 związek o wzorze 12, w którym R ma wyżej podane znaczenie traktuje się wodorkiem dwuizobutyloglinu w aromatycznym, bezwodnym rozpuszczalniku i w temperaturze w zakresie od —10°C do temperatury pokojowej.

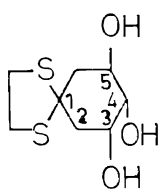
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
40 jako rozpuszczalnik w reakcji związku o wzorze 12 i wodoru dwuizobutyloglinu stosuje się benzen lub toluen.



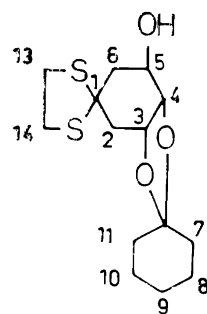
WZOR 1



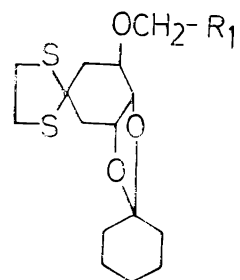
WZOR 2



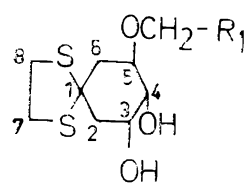
WZOR 3



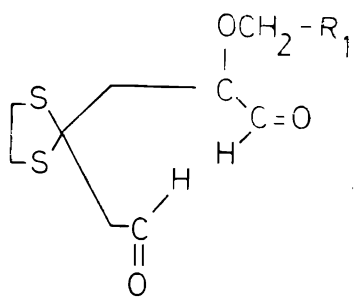
WZOR 4



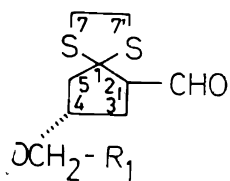
WZOR 5



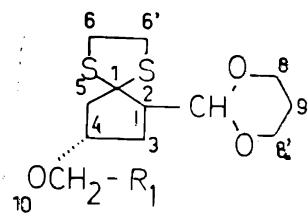
WZOR 6



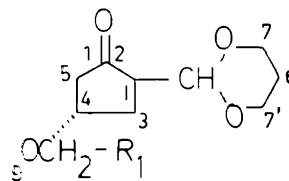
WZOR 7



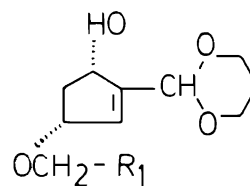
WZOR 8



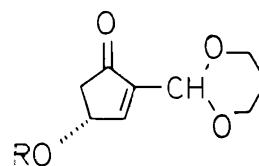
WZOR 9



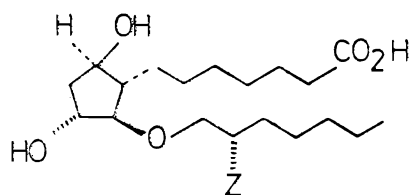
WZOR 10



WZOR 11



WZOR 12



WZOR 13