

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 101586

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 02.02.72 (P. 193666)

Pierwszeństwo: 03.02.71 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 20.04.1979

Int. Cl.². C07D 417/02

C. A. L. L. U. N. I. A

**Urząd Patentowy
PRL**

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company,
Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych tiazolidynoazetydynonów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych tiazolidynoazetydynonów.

W związku z wykryciem silnego antybiotycznego działania cefalosporyn czyniono wiele starań nad opracowaniem nowej syntezy związków należących do tej rodziny. Niektóre dane dotyczące syntezy Woodwarda i współpracowników podane są w brytyjskich opisach patentowych nr nr 1155017–1155030, oraz w niemieckich patentach wyłożeniowych nr 1935459, 1935638 i 1935970. Syntezy Sheehan'a podane zostały w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487070–3487072, 3487074, 3487079 i 3487090. W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487074 przedstawiono syntezę penicylin i cefalosporyn na drodze reakcji azetydynonów z wybranymi estrami, a w brytyjskim opisie patentowym nr 1155024 opisano wytwarzanie kwasów 7-acyloaminocefalosporynowych z tiazolidynoazetydynonów. W wymienionych brytyjskich opisach patentowych zastrzeżono różne etapy z syntezą tiazolidynoazetydynonów i ich przemianą w kwasy cefalosporynowe.

Stwierdzono, że w procesie syntezy penicylin i cefalosporyn metodami podanymi w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487074 i w brytyjskim opisie patentowym nr 1155024 znajdują zastosowanie, wytwarzane sposobem według wynalazku tiazolidynoazetydynony o wzorze 7, w którym R i R' mają niżej podane znaczenie.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe tiazolidynoazetydynony o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę metoksyłową, karboetoksyłową, alkilową o 1–8 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, merkaptę, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla lub grupą cyjanową, grupę alkenylową o 2–8 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, merkaptę, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla lub grupą cyjanową, albo R oznacza grupę cykloalkilową o 3–8 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, merkaptę, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla lub grupą cyjanową albo też grupę o wzorze 3, 4 lub 5, w których Q oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, merkaptę, atom chloru lub bromu, grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla, grupę

nitrową lub cyjanową, X oznacza atom tlenu, siarki lub wiązanie między atomami węgla, Y oznacza grupę hydroksylową, merkapto lub aminową, m oznacza liczbę 0–2, n oznacza liczbę 1 lub 2, a R' oznacza atom wodoru, grupę o wzorze R–CO, trójmetylosililową, trójchloroetoksykarbonylową, III rz.-butoksykarbonylową lub benzyloksykarbonylową, a R³ oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 6, w którym R'' oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, III rz.-alkilową o 4–6 atomach węgla, III rz.-alkenylową o 5–8 atomach węgla, III rz.-alkinylową o 5–8 atomach węgla, benzylową, benzhydrylową, trietylową, p-nitrobenzylową, p-metoksybenzylową, trójmetylosililową, ftalimidometylową, sukcydimidometylową lub trójchloroetylową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że tiazolidynoazetydynon o wzorze 2, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z ozonem w temperaturze od –80° do –20°C, otrzymując ozonęk, który następnie redukuje się przekształcając podwójne wiązanie w łańcuchu bocznym w grupę karbonylową i ewentualnie otrzymany amid poddaje się hydrolizie na drodze reakcji z alkanolem o 1–3 atomach węgla.

Z opisu sposobu wytwarzania tych tiazolidynoazetydynonów można zorientować się, że grupa R występująca w cząsteczce jest grupą funkcyjną wyjściowej penicyliny. Przy wytwarzaniu tych związków z penicylin, atom węgla grupy karbonylowej i atom azotu grupy karbonamidowej w pozycji –6 penicyliny, stają się częścią pierścienia tiazolidynowego. Symbol R oznacza resztę grupy karbonamidowej. W ten sposób R może pochodzić od każdej grupy karbonamidowej, która jest obecna w cząsteczce penicyliny.

Znane są dotychczas setki takich grup karbonamidowych. Liczne z nich zostały opisane na przykład w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych nr nr 2941995, 2951839, 2996501, 3007920, 3025290, 3028379, 3035047, 3040032, 3040033, 3041332, 3041333, 3043831, 3053831, 3071575, 3071576, 3070305, 3079306, 3080356, 3082204, 3093547, 3093633, 3116285, 3117119, 3118877, 3120512, 3120513, 3120514, 3127394, 3140282, 3142673, 3147247, 3174964, 3180863, 3198804, 3202653, 3202654, 3202655, 3210337, 3157639, 3134767 i 3132136. Grupy R, wymienione przy wzorze 1 są jedynie przedstawicielami całej klasy grup karbonamidowych, znanych dobrze fachowcom.

Przykładami grup oznaczonych we wzorze 1 symbolem R są takie grupy jak metylowa, etylowa, oktylowa, hydroksyetylowa, 3-metoksypropylowa, cyjanometylowa, winylowa, alilowa, 2-heksenylowa, propynylowa, 3-pentynylowa, benzylowa, α-hydroksybenzylowa, α-aminobenzylowa, α-azydobenzylowa, fenoksymetylowa, benzyloksyetylowa, α-amino-m-nitrobenzylowa, p-metoksyfenylotiometylowa i p-chlorobenzylowa.

Grupą R' w tiazolidynoazetydynonie pierwotnie otrzymywanym z penicyliny jest wódór. Jednakże wódór ten może być zastąpiony grupą acylową, którą zwykle stosuje się do acylowania grupy aminowej w pozycji –6 penicyliny, albo może on być zastąpiony każdą ze znanych grup blokujących grupę aminową. Poniżej szczegółowo opisano, że grupa R' występuje jako podstawnik przy grupie aminowej w pozycji –6 penicylin lub przy grupie aminowej w pozycji –7 cefalosporyn wytworzonych z tiazolidynoazetydynonu.

Symbol Y może oznaczać zabezpieczoną grupę wodorotlenową, merkapto albo aminową, a także wolną grupę. Zabezpieczenie tych grup znane jest z chemii organicznej. Grupę hydroksylową zwykle zabezpiecza się przez przeprowadzenie w łatwy do rozszczepienia ester, taki jak mrówczan lub octan. Stosuje się liczne grupy ochraniające grupę aminową, a przykładami ich jest grupa trójmetylosililowa, trójchloroetoksykarbonylowa, benzyloksykarbonylowa i III rz.-butoksykarbonylowa.

Pierwszy etap procesu otrzymywania 2-podstawionego tiazolidynoazetydynonu polega na przegrupowaniu sulfotlenku penicyliny do 2,6-dwupodstawionego tiazolinoazetydynonu o wzorze 8, w którym R i R'' mają wyżej podane znaczenie. Grupa funkcyjna R'' jest grupą odwaniającą grupę karboksylową w czasie przebiegu reakcji i dlatego charakter grupy R'' nie ma znaczenia. Można stosować każdą grupę tworzącą ester, a podane powyżej grupy są jedynie jej przykładami. W czasie kolejnych reakcji traci się łańcuch boczny zawierający tę grupę estrową.

Przekształcenie penicyliny w 2,6-dwupodstawiony tiazolinoazetydynon nie wchodzi w zakres sposobu według wynalazku i jest opisane jedynie dla zilustrowania całości procesu. Przekształcenie to jest proste i polega na reakcji sulfotlenku penicyliny o wzorze 9, w którym R i R'' mają wyżej podane znaczenie, z co najmniej jednym równoważnikiem trójfenylofosfiny albo fosforynu alkilu w zakresie temperatur 10°–125°C, a następnie reakcji z zasadą, która powoduje przesunięcie podwójnego wiązania w bocznym łańcuchu. Grupy alkilowe fosforynu alkilu powinny zawierać 1–4 atomy węgla. Sposób ten wyjaśniono w przykładach.

Jeżeli R we wzorze 9 oznacza grupę o wzorze 10, to przy przegrupowaniu do tiazolinoazetydynonu następuje utrata grupy p-toluenosulfonamidowej. Z reakcji tej otrzymuje się 2 związki. Zidentyfikowano je jako związki o wzorze 11 i o wzorze 12. Podwójne wiązanie w łańcuchu bocznym zostaje przesunięte z pozycji β, γ na pozycję α, β przez potraktowanie zasadą, taką jak trójetyloamina. Jeżeli związki poddaje się opisanemu tu procesowi, wówczas otrzymuje się związki o wzorze 13 i 14, w których R' ma wyżej podane znaczenie. Grupa

alkilowa o 1–4 atomach węgla związana z tlenem pochodzi z fosforynu alkilu stosowanego w reakcji przegrupowania penicyliny. Grupą alkilową jest korzystnie metyl.

W sposobie według wynalazku tiazolidynoazetydynon o wzorze 2, poddaje się ozonolizie, następnie solwolizie i ewentualnie acylowaniu azotu tiazolidyny. Proces ten ilustruje schemat 1.

Działając na podwójne wiązania między węglami w podstawniku w pozycji –6 ozonoliza powoduje powstanie amidu. Ozonolizę prowadzi się działając ozonem w temperaturze od -80° do -20°C , korzystnie od -80° do -50°C . Można stosować obojętny rozpuszczalnik, taki jak chlorek metylenu. Ozon wprowadza się do roztworu za pomocą bełkotki do czasu zakończenia reakcji, na co wskazuje powstanie niebieskiego zabarwienia. Następnie znanymi metodami redukuje się ozonok otrzymując grupę karbonylową. Określenie „ozonoliza” obejmuje również redukcję.

Związek otrzymany po ozonolizie poddaje się działaniu niższego alkanolu zawierającego 1–3 atomy węgla w celu całkowitego usunięcia podstawnika w pozycji –6. Solwolizę prowadzi się w temperaturze 0° – $+80^{\circ}\text{C}$. Reakcja następuje z łatwością po dodaniu alkanolu o 1–3 atomach węgla do produktu otrzymanego po ozonolizie. Solwolizę wspomaga się przez obecność zasady, takiej jak metanolan sodowy, wodorotlenek sodowy, węglan sodowy i trójetiloamina. Korzystnie stosuje się metanol do przeprowadzania reakcji solwolizy.

Etapy ozonolizy i solwolizy można połączyć w jeden proces przez użycie alkanolu o 1–3 atomach węgla jako rozpuszczalnika do reakcji ozonolizy. Produkt z reakcji ozonolizy samorzutnie ulega solwolizie.

Wodór związany z azotem pierścienia tiazolidyny może być zastąpiony inną grupą, podobnie jak w przypadku innych drugorzędowych amin. W opisie wymiana wodoru określona jest jako „acylowanie” azotu. Aktualnie, rozumie się, że objęte jest tym każde podstawienie przy azocie. Określenia „acylowanie” użyto dla wygody, ponieważ najpospolitszymi są reakcje acylowania.

Zasadnicze znaczenie ma podstawienie azotu grupą acylową, taką jaką stosuje się do acylowania grupy 6-aminowej penicylin. Ważne jest także zabezpieczenie azotu ogólnie stosowanymi grupami ochraniającymi aminę, takimi jak trójmetylosililowa, trójchloroetoksykarbonylowa, III-rz.-butoksykarbonylowa i benzylokarbonylowa. Tak więc tiazolidynę poddaje się działaniu środka, który wymienia wodór związany z azotem pierścienia tiazolidynowego na grupę o wzorze $\text{R}-\text{CO}$, grupę trójmetylosililową, trójchloroetoksykarbonylową, III rz.-butoksykarbonylową lub benzyloksykarbonylową. Te reakcje wymiany są znane. Polegają one na działaniu w temperaturze 0° – 50°C środkiem takim, jak halogenek kwasowy lub bezwodnik kwasu o wzorze $\text{R}-\text{CO}-\text{Z}$, w którym Z oznacza atom chlorowca, albo $(\text{R}-\text{CO})_2\text{O}$. Ogólnie korzystniejsze są chlorki kwasowe. Halogenki kwasowe stosuje się zwykle w warunkach reakcji Schotten-Baumann. Reakcje acylowania przeprowadza się także w szerokim zakresie stosując dwucykloheksylokarbodwuimid lub mleczany bezwodnik. Wprowadzenia grupy trójchloroetoksykarbonylowej, III rz.-butoksykarbonylowej i benzyloksykarbonylowej dokonuje się przy użyciu odpowiednich chloromrówczanów.

Tiazolidynoazetydynony wytwarzane sposobem według wynalazku można przeprowadzić w antybiotyki penicylinowe i cefalosporynowe sposobami podanymi w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3487074. Azetydynony wymienionego opisu patentowego zastępuje się nowymi tiazolidynoazetydynonami. Przekształcenie to przedstawiono na schemacie 2.

Cefalosporyny można także otrzymać przy użyciu sposobu podanego w brytyjskim opisie patentowym nr 1155024 według schematu 3.

Ze schematów tych widać, że podstawnik R' z tiazolidynoazetydynonu przechodzi do penicyliny i cefalosporyny, o ile w końcowym etapie nie stanowi grupy, która zostaje usunięta działaniem kwasu. Jeżeli R' oznacza atom wodoru, wówczas powstaje 6-aminopenicylina lub 7-aminocefalosporyna. Tę wolną grupę aminową można następnie zacylować znanymi metodami w celu otrzymania biologicznie czynnego związku. Można także zacylować tiazolidynoazetydynon przed przeprowadzeniem go w penicylinę lub cefalosporynę.

Przykłady I–III i V–VII dotyczą wytwarzania związków wyjściowych, a przykład IV przedstawia sposób wytwarzania produktów końcowych.

P r z y k ł a d I. Sporządza się roztwór 1,43 g tiazolinoazetydynonu (R -fenoksymetyl, R''' -metyl) w 50 ml czterowodorofuranu zawierającego 1 ml wody. Następnie dodaje się 50 mg borowodorku sodowego i miesza roztwór w temperaturze pokojowej w ciągu 0,5 godziny. Potem wlewa się mieszaninę do 0,1 n kwasu solnego i ekstrahuje octanem etylu. Po odparowaniu octanu etylu pozostaje jasno-żółty olej, który jak wykazała chromatografia cienkowarstwowa zawiera wyjściową substancję i związek bardziej polarny. Reakcję powtarza się stosując dodatkowo 50 mg borowodorku sodowego i mieszając w ciągu 24 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 0,1 n kwasu solnego i ekstrahuje octanem etylu. Roztwór octanowy suszy się nad siarczanem magnezowym i rozpuszczalnik usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej. Przez potraktowanie tego

oleju eterem, otrzymuje się 650 mg tiazolidyny o wzorze 15, w którym R oznacza grupę fenoksymetylową, a R'' oznacza grupę metylową.

Przykład II. Roztwór 14,56 g związku o wzorze 15 (R = metyl, R'' = p-metoksybenzyl) w 400 ml bezwodnego czterowodorofuranu chłodzi się wodą z lodem i wprowadza do niego fosgen za pomocą bełkotki w ciągu jednej i 3/4 godziny, po czym chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje już obecności wyjściowej substancji. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje się z eteru, otrzymując 7,5 g kryształów koloru płowo-żółtego. Usunięcie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem z ługu macierzystego daje dalsze 5,1 g kryształów koloru białego. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego wykazało, że obydwa związki stanowią chlorokarbonylotiazolidynę o wzorze 2 (R = metyl, R' = chlorokarbonyl, R'' = p-metoksybenzyl).

Przykład III. Roztwór 3,86 g chlorokarbonylotiazolidyny wytworzonej w przykładzie II w 200 ml III rz.-butanolu miesza się z 12 g węglanu wapnia w ciągu 3 dni w temperaturze 90°C. Roztwór przesącza się i przemywa osad benzenem. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w eterze i chromatografuje na żelu krzemionkowym przy zastosowaniu jako rozpuszczalnika wymywającego mieszaniny (1 : 1) eteru i Skellysolvec. Otrzymuje się 1,5 g bezbarwnej substancji olejistej, która na podstawie analizy elementarnej spektrometrii masowej i widma magnetycznego rezonansu jądrowego została zidentyfikowana jako III rz.-butoksykarbonylotiazolidyna o wzorze 2 (R-metyl, R'—III rz.-butoksykarbonyl, R''-p-metoksybenzyl).

Przykład IV. Roztwór 7 g fenoksyacetylotiazolidyny o wzorze 2 (R-metyl, R'-fenoksyacetyl, R''-p-metoksybenzyl) w 400 ml metanolu oziębia się do temperatury -78°C i za pomocą bełkotki wprowadza się ozon do ustalenia się jasno-niebieskiego zabarwienia. Wydziela się krystaliczna substancja, którą odsącza się. Kryształy przemywa się zimnym roztworem pirosiarczynu sodowego, wodą i następnie metanolem. Otrzymuje się 2,09 g krystalicznego związku o temperaturze topnienia 110°C. Widmo magnetyczne rezonansu jądrowego potwierdziło, że jest to amid o wzorze 17, w którym R oznacza grupę metylową, R' oznacza grupę fenoksyacetylową, a R'' oznacza grupę p-metoksybenzylową.

Jako związek wyjściowy można także zastosować β , γ -nienasycony tiazolinoazetydynon, zredukować go do tiazolidyny i zacylować azot tiazolidyny przed potraktowaniem zasadą w celu izomeryzacji na α : β -nienasycony izomer. Taka zmiana w kolejności etapów mieści się w zakresie istoty wynalazku. Związek otrzymany przy takiej kolejności etapów jest tiazolidynoazetydynonem o wzorze 16, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie. Sposób wytwarzania takich związków wyjaśniony jest w przytoczonych przykładach. Związki o wzorze 16 przeprowadza się w związki o wzorze 1 przez przesunięcie podwójnego wiązania w procesie ozonolizy i solwolizy.

Przykład V. Roztwór 10 g β , γ -nienasyconego izomeru tiazolinoazetydynanu (R = fenoksymetyl, R'' = p-metoksybenzyl) w 800 ml mieszaniny eteru i czterowodorofuranu (1 : 1) zawierającej amalgamat glinowy wytworzony w 12 g glinu, miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 2,5 godziny. Za pomocą chromatografii cienkowarstwowej stwierdza się, że nie ma już związku wyjściowego. Roztwór przesącza się, osad przemywa octanem etylu. Połączone przesącz i roztwór z przemycia przemywa się dokładnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i rozpuszczalnik usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bezbarwny olej. Po dodaniu eteru i odstawieniu wydziela się 5,71 g krystalicznej tiazolidyny. Po odparowaniu eteru otrzymuje się jeszcze 3,74 g oleju. Olej ten rozdziela się na frakcje obojętne i kwaśne przez ekstrakcję 1 n roztworem wodorotlenku sodowego. Z oleju obojętnego otrzymuje się dalsze 320 mg krystalicznej tiazolidyny. Analiza elementarna i widmowa wykazały, że substancja ta ma budowę określoną wzorem 16 (R = metyl, R' = wodór, R'' = p-metoksybenzyl).

Analiza: dla $C_{18}H_{22}N_2O_4S$

Obliczono: C—59,66% H—6,12%, N—7,73%.

Znaleziono: C—59,66%, H—6,34%, N—7,62%.

Należy zaznaczyć, że redukcja amalgamatem glinowym spowodowała rozerwanie grupy fenoksymetylowej z utratą fenolu. Takiego rozerwania nie spotyka się przy redukcji borowodorkiem sodowym.

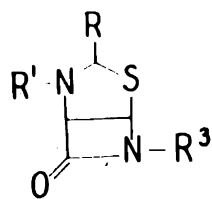
Przykład VI. Mieszaninę 114 mg tiazolinoazetydynonu, w którym R oznacza grupę α , α -dwumetylofenoksymetylową. 500 mg wodorotwęglanu sodowego i 12 mg chlorku fenoksyacetylu w 25 ml eteru miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin. Następnie mieszaninę przesącza się, a osad przemywa eterem. Przesącz i roztwory z przemycia łączy się, przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując tiazolidynę o wzorze 16 (R = metyl, R' = fenoksyacetyl, R'' = p-metoksybenzyl) w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład VII. Mieszaninę 2,34 g estru tróchloroetylowego, odpowiadającego wyjściowemu estrowi p-metoksybenzylowemu z przykładu V, amalgamatu glinowego z 1,6 glinu, 300 ml mieszaniny (1 : 1) czterowodorofuranu i eteru oraz 2 ml wody miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Mieszaninę przesącza się, a osad przemywa eterem. Przesącz i roztwór z przemycia łączy się, przemywa roztworem wodorotlenku sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem 396 mg tiazolidyny o wzorze 16 ($R = \text{etyl}$, $R' = \text{wodór}$, $R'' = \text{tróchloroetyl}$).

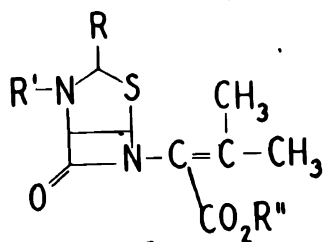
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych tiazolidynoazetydynonów o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę metoksyłową, karboetoksyłową, grupę alkilową o 1–8 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, merkaptó, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla lub grupą cyjanową, albo grupę alkenylową o 2–8 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, merkaptó, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla lub grupą cyjanową, albo grupę cykloalkilową o 3–8 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, merkaptó, alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla lub grupą cyjanową albo grupę o wzorze 3, 4 lub 5, w którym Q oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, merkaptó, atom chloru lub bromu albo grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla, alkilotio o 1–3 atomach węgla, grupę nitrową lub cyjanową, X oznacza atom tlenu lub siarki albo wiązanie między atomami węgla, Y oznacza grupę hydroksylową, merkaptó lub aminową, m oznacza liczbę całkowitą 0–2, n oznacza liczbę 1 lub 2, R' oznacza atom wodoru, grupę o wzorze $R-\text{CO}$, trójmetylosililową, tróchloroetoksykarbonyłową, IIIrz.-butoksykarbonyłową lub benzyloksykarbonyłową, a R^3 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 6 w którym R'' oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, IIIrz.-alkilową o 4–6 atomach węgla, IIIrz.-alkenylową o 5–8 atomach węgla, IIIrz.-alkinylową o 5–8 atomach węgla, benzyłową, benzhydryłową, trityłową, p-nitrobenzyłową, p-metoksybenzyłową, trójmetylosililową, ftalimidometyłową, sukcydimidometyłową lub tróchloroetylową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym R , R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z ozonem w temperaturze od -80° do -20°C otrzymując ozonok, który następnie redukuje się tak, że przekształca się podwójne wiązanie w łańcuchu bocznym w grupę karbonyłową i otrzymany amid ewentualnie poddaje się hydrolizie na drodze reakcji z alkanolem o 1–3 atomach węgla w temperaturze od 0° do $+80^\circ\text{C}$.

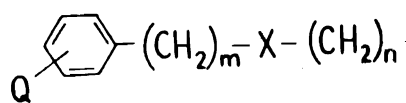
101 586



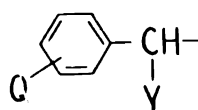
Wzór 1



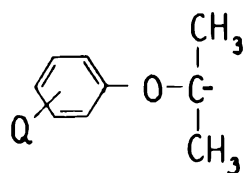
Wzór 2



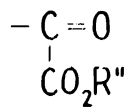
Wzór 3



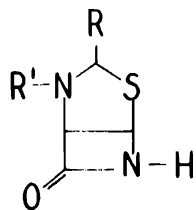
Wzór 4



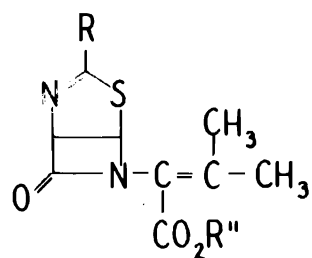
Wzór 5



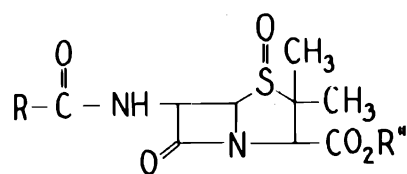
Wzór 6



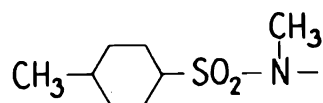
Wzór 7



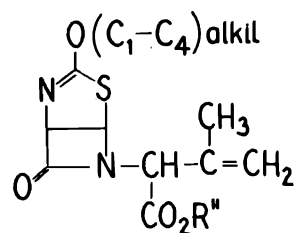
Wzór 8



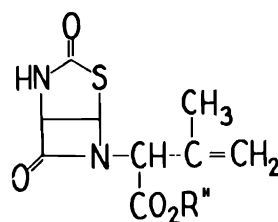
Wzór 9



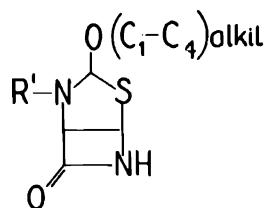
Wzór 10



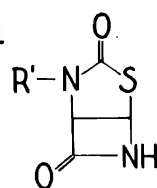
Wzór 11



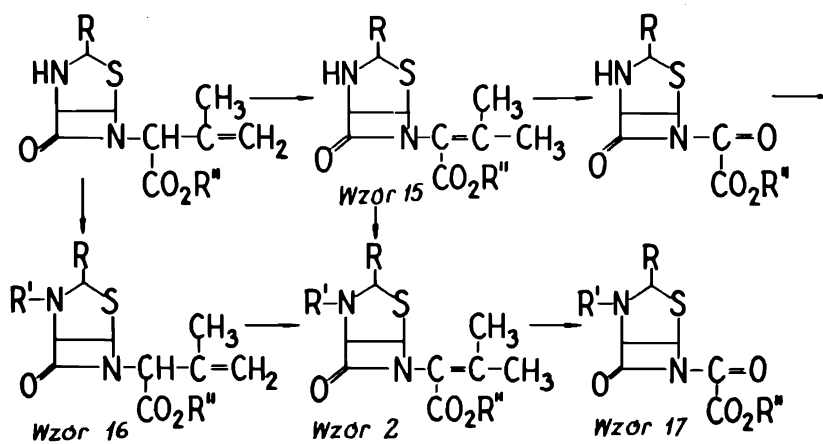
Wzór 12



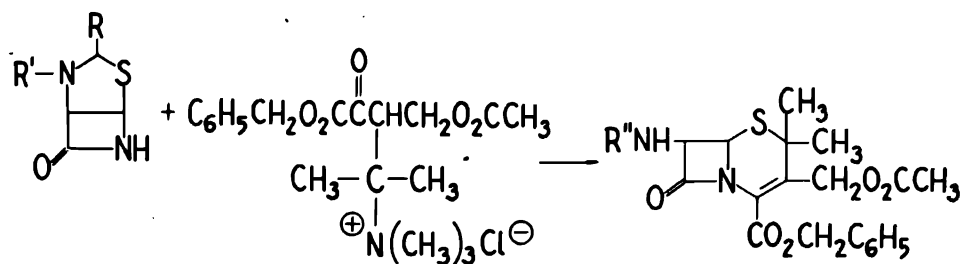
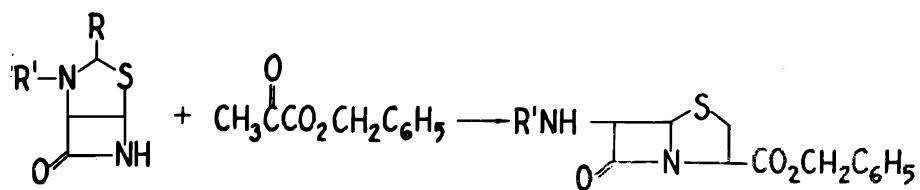
Wzór 13



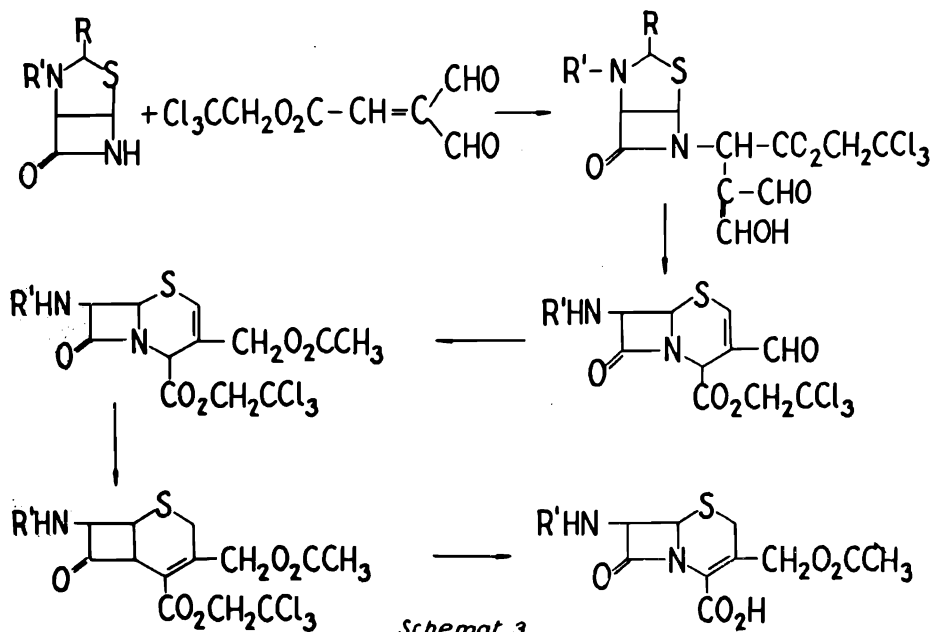
Wzór 14



Schemat 1



Schemat 2



Schemat 3