

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163428 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2769/90

(51) Int.Cl.5 C 07 D 213/55

(22) Indleveringsdag: 21 nov 1990

(24) Løbedag: 19 jun 1986

(41) Alm. tilgængelig: 21 nov 1990

(44) Fremlagt: 02 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stømsøgning nr.: 2876/86

(30) Prioritet: 20 jun 1985 CH 2614/85

(71) Ansøger: *Lonza AG; Gampel/Wallis, CH

(72) Opfinder: James Ian *Grayson; GB

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 2-methylpyridin-5-propionsyrealkylestere

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag

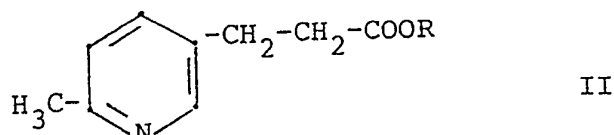
2769-90

2-Methylpyridin-5-propionsyrealkylestere fremstilles ved acetylering af en 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylester med eddikesyreanhydrid, hvorpå acetyleringsproduktet enten isoleres eller hydrogenolyses in situ uden forudgående isolering i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator med hydrogen.

2-Methylpyridin-5-propionsyrealkylestrene opnås på let og økonomisk måde i teknisk målestok.

DK 163428 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af 2-methylpyridin-5-propionsyrealkylestere med formlen



hvor R er en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

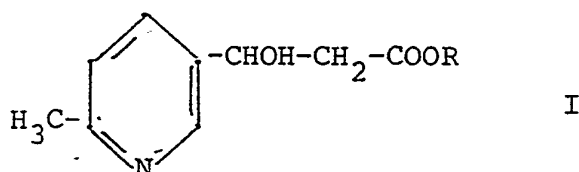
2-Methylpyridin-5-propionsyrealkylestere er vigtige mellemprodukter for en række nye histamin H₁- og H₂-antagonister, jf. Drugs of the Future, vol. VII, nr. 3, 175
10 ff (1982).

Det er kendt at fremstille 3-pyridinpropionsyreethylester ved hydrogenering af ethyl-nicotinoylacetat i nærværelse af en palladium/bariumsulfatkatalysator i et udbytte på 92%, jf. Graef et al., J. Org. Chem. 11, 257 (1946). Det
15 er imidlertid ikke muligt at overføre reaktionen på 6-methylnicotinoylledikesyreethylester, da der ikke, som forventet, dannes 2-methylpyridin-5-propionsyreethylester men derimod 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)propionsyreethylester, jf. sammenligningseksemplet i nærværende
20 beskrivelses slutning. Det er endvidere kendt at fremstille 2-methylpyridin-5-propionsyrealkylestere ud fra 6-methylpyridin-3-carbaldehyd ved en tretrinsmetode, jf. beskrivelsen til EP-patentansøgning nr. 0.003.677. Det er
25 imidlertid en ulempe, at udgangsproduktet 6-methylpyridin-3-carbaldehyd selv ikke er teknisk tilgængeligt og skal fremstilles ud fra det vanskeligt tilgængelige og meget dyre 2-methyl-5-vinylpyridin.

Det er derfor formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en enkel, teknisk og økonomisk anvendelig

fremgangsmåde til fremstilling af 2-methylpyridin-5-propionsyrealkylestere.

5 Dette opnås ifølge opfindelsen ved, at man acetylerer en 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylester med formlen



10 hvori R har den ovenfor anførte betydning, med eddikesyreanhydrid og derpå hydrogenolyserer acetyleringsproduktet enten efter isolering eller in situ uden isolering - i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator med hydrogen.

En alkylgruppe R med 1-4 carbonatomer er ligekædet eller forgrenet. R betyder imidlertid fortrinsvis en methyl- eller en ethylgruppe.

15 Acetyleringen gennemføres hensigtsmæssigt i nærværelse af katalytiske mængder tertiær amin. Der anvendes fortrinsvis 4-dimethylaminopyridin i mængder fra 0,0001 mol til 0,01 mol pr. mol anvendt 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylester.

20 Som opløsningsmidler kan man anvende det som reaktant anvendte eddikesyreanhydrid, men sædvanligvis anvendes opløsningsmidler, som er indifferente over for eddikesyreanhydrid, som f.eks. methylenchlorid, chloroform, carbontetrachlorid, ethylacetat eller toluen.

25 Reaktionstemperaturen kan variere i området fra 0-140°C. Imidlertid gennemføres omsætningen fordelagtigt mellem 50 og 80°C.

Det dannede acetyleringsprodukt kan isoleres og renses, men det hydrogenolyses fortrinsvis in situ til slutproduktet.

- 5 Hydrogenolysen gennemføres i nærværelse af en almindelig hydrogeneringskatalysator, fordelagtigt med palladium, som i en koncentration på hensigtsmæssigt 1-10% er anbragt på bærematerialet kul, med hydrogen. Hydrogentrykket vælges hensigtsmæssigt i området fra 1-15 bar, fordelagtigt fra 5
10 til 10 bar.

Opløsningsmidlet svarer sædvanligvis til opløsningsmidlet fra acetyleringstrinnet, men det er fordelagtigt desuden at foretage fortynding med en lavere organisk carboxylsyre, f.eks. eddikesyre. Reaktionstemperaturen ligger
15 hensigtsmæssigt mellem 0-100°C, fordelagtigt mellem 50-80°C.

Efter endt hydrogenolyse kan slutproduktet isoleres på sædvanlig måde, f.eks. ved efterfølgende neutralisation og ekstraktion. En eventuel rensning kan foretages ved højvaku-
20 kuumdestillation. Ifølge denne fremgangsmåde kan man fremstille 2-methylpyridin-5-propionsyrealkylestere med en renhed på mere end 97% og udbytter på 50-60%, beregnet på den 6-methylnicotinsyrealkylester ud fra hvilken 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylesteren for-
25 delagtigt er fremstillet.

Svarende til de særligt fordelagtige udgangsmaterialer 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyremethylester og -ethylester fremstilles fortrinsvis 2-methylpyridin-5-propionsyremethylester og 2-methylpyridin-5-propionsyre-
30 ethylester.

3-Hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylestrene med formlen I, der anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er hidtil ukendte

forbindelser, som kan fremstilles ud fra 5-ethyl-2-methylpyridin, der ved oxidation og forestring omsættes til en 6-methylnicotinsyrealkylester, som derpå i nærværelse af
5 et alkalimetalkoholat omsættes med en eddikesyrealkylester til 6-methylnicotinoylledikesyrealkylester, der derefter i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator hydrogeneres med hydrogen til 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylesteren.

- 10 Oxidationen af 5-ethyl-2-methylpyridin til 6-methylnicotinsyrealkylesteren er beskrevet i CH-patentskrift nr. 654.577 og gennemføres på tilsvarende måde.

Den derpå følgende omsætning til 6-methylnicotinoylledikesyrealkylesteren gennemføres i nærværelse af et
15 alkali-metalkoholat, hensigtsmæssigt i nærværelse af det til estergruppen svarende natriumalkoholat med den tilsvarende eddikesyrealkylester under i og for sig kendte betingelser for en Claisen-kondensation. 6-Methylnicotinoylledikesyrealkylesteren kan isoleres og renses, men den
20 anvendes fortrinsvis som råprodukt ved hydrogeneringen.

Hydrogeneringen gennemføres hensigtsmæssigt i nærværelse af en almindelig hydrogeneringskatalysator.

Fortrinsvis anvendes palladium på kul i en koncentration på 1-10% Pd på C, fortrinsvis 5% Pd på C. Hydrogeneringen
25 gennemføres hensigtsmæssigt ved et tryk på 1-15 bar, fortrinsvis 5-10 bar.

Som opløsningsmidler anvendes fordelagtigt de lavere aliphatiske carboxylsyrer, fortrinsvis eddikesyre eller aliphatiske alkoholer svarende til estergruppen, såsom
30 methanol, ethanol, propanol eller butanol. Det er imidlertid også muligt at arbejde i aprotiske opløsningsmidler, f.eks. toluen.

Hydrogeneringen gennemføres hensigtsmæssigt i et temperaturområde fra 0-100°C, fortrinsvis ved 50-80°C.

Efter endt hydrogenering, som afhængigt af trykket varer
5 fra 2 til 12 timer, kan 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylesteren med formlen I efter sædvanlig oparbejdning isoleres i god renhed.

Som særligt foretrukne alkylestere kan nævnes 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyremethylester og 3-hydroxy-
10 3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester.

Forbindelserne med formlen I er som nævnt udgangsmaterialer ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af 2-methylpyridin-5-propionsyrealkylestrene med formlen II. De kan anvendes enten direkte som råprodukt fra den
15 forudgående hydrogenering eller renses specielt til acetyleringstrinnet i fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

20 Fremstilling af 2-methylpyridin-5-propionsyreethylester

45,9 g (0,22 mol) 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester opløses i 100 ml ethylacetat, og der tilsættes 50 ml (0,53 mol) eddikesyreanhydrid og 0,1 g (0,82 mmol) 4-dimethylaminopyridin. Opløsningen omrøres i
25 6 timer ved 20°C, hvorpå den inddampes. Remanensen opløses i 50 ml methylenchlorid og 50 ml 5%'s natriumhydroxidopløsning, hvorpå faserne adskilles, og den organiske fase inddampes. Der fås 55,8 g rå 3-acetoxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester. Dette råprodukt opløses
30 i 300 ml eddikesyre med 3,0 g 5%'s palladium på kul, og blandingen anbringes i en 1 liter autoklave. Autoklaven

bringes under et hydrogencyk på 8 bar og omrøres ved 70°C. Efter 6 timers forløb afsluttes hydrogeneringen. Autoklaven afkøles og åbnes, og opløsningen filtreres og
5 inddampes. Remanensen opløses i 50 ml vand, og opløsningen indstilles med kaliumcarbonat på pH-værdien 8. Opløsningen ekstraheres med 3 x 100 ml methylenchlorid, og de organiske ekstrakter inddampes. Der fås 42,5 g rå
10 2-methylpyridin-5-propionsyreethylester. Råproduktet destilleres (kp. 100-110°C/1,0 mbar), og der fås 22,0 g ren 2-methylpyridin-5-propionsyreethylester med en renhed ifølge gaskromatografi på 92%. Udbyttet er 62,9%, beregnet på 6-methylnicotinoylledikesyreethylester.

Fremstilling af udgangsmateriale

15 6-Methylnicotinoylledikesyreethylester

35,8 g (0,52 mol) natriumethylat og 200 ml toluen anbringes i en 750 ml sulfoneringskolbe. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvalingstemperatur. Til den omrørte suspension sættes dråbevis i løbet af 7 timer en blanding
20 af 55,7 g (0,33 mol) 6-methylnicotinsyreethylester (fremstillet ifølge CH-patentskrift nr. 654.577) og 60,3 g (0,68 mol) ethylacetat. Suspensionen omrøres i 22 timer ved tilbagesvalingstemperatur, hvorpå den afkøles til 20°C. Der tilsættes 200 ml vand og 25 ml koncentreret
25 saltsyre, og faserne adskilles. Vandfasen ekstraheres med toluen, og de sammenblandede organiske faser inddampes. Derefter destilleres inddampningsremanensen under vakuum.

Man får 25,9 g 6-methylnicotinoylledikesyreethylester med kp. 112-130°C/0,2-0,4 mbar og en renhed efter HPLC på
30 89,7% (udbytte 33,6%, beregnet på 6-methylnicotinsyreethylester).

3-Hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester

10,0 g (0,048 mol) 6-methylnicotinoyliddikesyreethylester (destilleret) opløses i 200 ml 95%'s ethanol, hvorpå der
 5 blandes med 1 g 5%'s palladium på aktivt kul, og blandingen anbringes i en 1 liter autoklave. Autoklaven indstilles under et hydrogentryk på 10 bar, og der omrøres ved 20°C. Efter 6 timers forløb er hydrogeneringen afsluttet. Autoklaven åbnes, og reaktionsopløsningen
 10 filtreres og inddampes. Som remanens fås 10,0 g 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester, som ifølge NMR og tyndtlagskromatografi er et rent stof. Udbyttet er 100%, beregnet på den anvendte 6-methylnicotinoyliddikesyreethylester.

15 En prøve destilleres (kp. 130°C/0,2 mbar, destillationsudbytte 94%, renhed ifølge gaskromatografi 97%).

NMR (CDCl₃) δ 1,25 (t, J=7Hz, 3H),
 2,50 (s, 3H),
 2,70 (m, 2H),
 20 4,15 (q, J=7Hz, 2H),
 4,50 (br, 1H),
 5,15 (dd, J=11 og 5 Hz, 1H),
 7,15 (d, J=10Hz, 1H),
 7,65 (dd, J=10 og 2Hz, 1H),
 25 8,35 (d, J=2Hz, 1H).

IR (tyndt lag) cm⁻¹ 3200, 2980, 2920, 1730, 1600,
 1565, 1490, 1440, 1370, 1280,
 1250, 1200, 1160, 1035, 875,
 835, 740.

30 MS 209 (M⁺, 8%) 194 (5), 122 (100), 94 (23).

Eksempel 2Fremstilling af 2-methylpyridin-5-propionsyremethylester

80,0 g (0,35 mol) omkrystalliseret 3-hydroxy-3-(2-methyl-
5 5-pyridyl)-propionsyremethylester opløses i 100 ml toluen.
Der tilsættes 60,0 g (0,588 mol) eddikesyreanhydrid og 0,1
g (0,0009 mol) 4-dimethylaminopyridin, og opløsningen
omrøres i 1 time ved 60°C. Derpå tilsættes 20 ml methanol.
Efter 15 minutters forløb fortyndes blandingen med 250 ml
10 eddikesyre, der tilsættes 1,5 g 5%'s palladium på aktivt
kul, og opløsningen anbringes i en autoklave. Hydrogene-
ringen gennemføres ved et hydrogentryk på 8 bar ved 65°C i
løbet af 5,5 timer. Efter afslutning af hydrogeneringen
afkøles autoklaven, og opløsningen filtreres og inddampes.
15 Inddampningsremanensen opløses i 100 ml vand og 100 ml
methylenchlorid, og opløsningen indstilles på pH-værdien 7
med 87,9 g 40%'s natriumhydroxidopløsning. Faserne
adskilles, den vandige fase ekstraheres med methylen-
chlorid, og de sammenblandede organiske ekstrakter
20 inddampes. Man får 71,5 g rå 2-methylpyridin-5-propion-
syremethylester. Renhed ifølge gaskromatografi 91,5%,
udbytte = 92,1%, beregnet på anvendt 3-hydroxy-3-(2-
methyl-5-pyridyl)-propionsyremethylester.

Produktet destilleres, hvorved man får et produkt med en
25 renhed på 97% og et kogepunkt på 100-113°C/1-2 mbar. Ud-
byttet af det destillerede produkt er 88,5%, beregnet på
anvendt 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyremeth-
ylester.

Fremstilling af udgangsmateriale30 3-Hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyremethylester

Ud fra 51,3 g (0,33 mol) 6-methylnicotinsyremethylester
(fremstillet under anvendelse af fremgangsmåden ifølge

CH-patentskrift nr. 654.577), 45,9 g (0,82 mol) natrium-methylat og 49,6 g (0,67 mol) methylacetat fremstilles 61,1 g rå 6-methylnicotinoyliddikesyremethylester analogt
5 med den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 1. 60,4 g af dette råprodukt opløses i 300 ml eddikesyre, der tilsættes 0,5 g 5%'s palladium på aktivt kul, og opløsningen anbringes i en 1 liter autoklave. Hydrogeneringen gennemføres ved et hydrogentryk på 8 bar og en temperatur
10 på 65°C og varer 3,5 timer. Autoklaven afkøles og åbnes, og opløsningen filtreres og inddampes. Remanensen opløses i 100 ml vand og 70 ml methylenchlorid, og der indstilles på pH-værdien 7 med 52,8 g 40%'s natriumhydroxidopløsning. Faserne adskilles, vandfasen ekstraheres med 2 x 70 ml
15 methylenchlorid, og de organiske ekstrakter inddampes. Man får 47,8 g rå 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyremethylester.

46,6 g råprodukt omkrystalliseres fra 45 ml toluen. Det tørrede rene produkt har en renhed på 95,4% ifølge gas-
20 kromatografi og et smeltepunkt på 74-76°C. Udbyttet er 35,1 g svarende til 53,7%, beregnet på anvendt 6-methylnicotinsyremethylester.

NMR (CDCl₃) δ 2,50 (s, 3H),
2,70 (m, 2H),
25 3,70 (s, 3H),
4,00 (br, 1H),
5,15 (dd, J=11 og 6 Hz, 1H),
7,10 (d, J=9 Hz, 1H),
7,65 (dd, J=9 og 2 Hz, 1H),
30 8,40 (d, J=2 Hz, 1H)

IR(KBr) cm⁻¹ 3460, 3140, 3040, 2970, 2840, 1735, 1605,
1495, 1440, 1395, 1355, 1325, 1280, 1230,
1205, 1165, 1075, 1030, 980, 930, 910, 890,
860, 740.
35 MS 195 (M⁺, 10%) 180 (5), 122 (100), 94 (32).

Eksempel 32-Methylpyridin-5-propionsyremethylester

48,0 g rå 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyre-
5 methylester opløses uden forudgående omkrystallisation med
35,8 g eddikesyreanhydrid og 50 mg (0,41 mmol) 4-dimethyl-
aminopyridin i 50 ml methylenchlorid, og opløsningen
omrøres i 1,5 timer ved tilbagesvalingstemperatur (40°C).
Der tilsættes 10 ml methanol, og efter 0,5 timers forløb
10 inddampes opløsningen. Den rå acetoxyforbindelse
hydrogeneres i 300 ml eddikesyre i nærværelse af 4 g 5%'s
palladium på aktivt kul.

Hydrogeneringstiden er 7 timer ved en temperatur på 50°C
og et hydrogentryk på 5 bar. 2-Methylpyridin-5-propion-
15 syremethylesteren isoleres fra reaktionsblandingen ved
inddampning og ekstraktion på samme måde som beskrevet i
eksempel 2.

Der fås 39,1 g rå 2-methylpyridin-5-propionsyremethylester
med en renhed efter gaskromatografi på 83,1%, hvilket
20 svarer til et samlet udbytte på 56,0%, beregnet på
6-methyl-nicotinsyremethylester.

Udgangsmaterialet fremstilles analogt med eksempel 2 ud
fra 51,3 g (0,33 mol) 6-methylnicotinsyremethylester.

Udgangsmaterialet i ren form kan fremstilles på følgende
25 måde:

Ud fra 51,3 g (0,33 mol) 6-methylnicotinsyremethylester,
37,3 g (0,67 mol) natriummethylat og 49,6 g (0,67 mol)
eddikesyremethylester fremstilles analogt med den almene
fremgangsmåde ifølge eksempel 1 49,7 g rå 6-methylnico-
30 tinoyleddikesyremethylester. 49,1 g af dette produkt
hydrogeneres med 2,0 g 5%'s palladium på kul i 300 ml

toluen. Hydrogeneringstiden er 7 timer ved et hydrogen-
tryk på 8 bar og en temperatur på 50°C. Efter hydrogene-
ringen filtreres og inddampes opløsningen. Råproduktet
5 omkrystalliseres fra 40 ml toluen. Der fås 21,0 g 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyremethylester med en gaskromatografisk renhed på 95,5%. Udbyttet er 34,7%, beregnet på 6-methylnicotinsyremethylester.

Eksempel 4

10 Fremstilling og isolering af mellemproduktet 3-acetox- 3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyremethylester

10 g (0,05 mol) 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propion-
syremethylester og 6,6 g (0,065 mol) eddikesyreanhydrid
opvarmes uden opløsningsmiddel til tilbagesvalingstempe-
15 raturen (140°C) i 2 timer. Opløsningen afkøles, hældes i
50 ml vand og indstilles på pH-værdien 8 med 8 ml 25%'s
ammoniakopløsning. Produktet isoleres ved ekstraktion med
3 x 50 ml methylenchlorid og inddampning af de organiske
ekstrakter. Der fås 11,2 g (92%) af acetoxforbindelsen.

20

Eksempel 5

Fremstilling og isolering af mellemproduktet 3-acetox- 3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester

4,3 g (0,021 mol) 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-
propionsyreethylester og 3,0 g (0,03 mol) eddikesyrean-
25 hydrid, 2,7 g (0,34 mol) pyridin og 0,17 g (0,0017 mol)
4-dimethylaminopyridin omrøres i 24 timer ved 0°C. Opløs-
ningen blandes med 25 ml 5%'s natriumhydroxidopløsning, og
der ekstraheres med 2 x 25 ml methylenchlorid. De organi-
ske ekstrakter inddampes. Remanensen (4,7 g) indeholder
30 3-acetox-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester
(udbytte 90,4%).

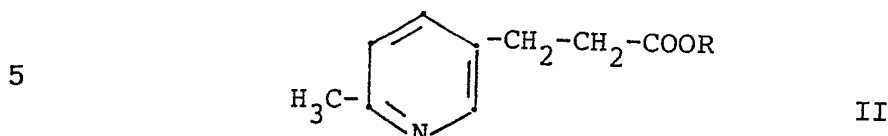
Sammenligningseksempel

Hydrogenering af 6-methylnicotinoylleddikesyreethylester
ved fremgangsmåden ifølge Graef et al., J. Org. Chem. 11,
5 257 (1946)

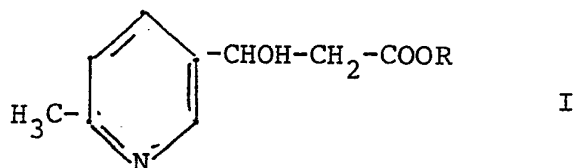
5 g (0,026 mol) 6-methylnicotinoylleddikesyremethylester opløses i 40 ml eddikesyre, og der tilsættes 0,3 g 5%'s palladium på bariumsulfat og 3 dråber 60%'s perchlorsyre. Reaktionsblandingen hydrogeneres ved et hydrogentryk på 1
10 bar ved 25°C. Der iagttages ingen reaktion. 0,3 g katalysator og 3 dråber perchlorsyre tilsættes, og hydrogeneringen fortsættes ved 80°C under et hydrogentryk på 1 bar. Efter 4 timers forløb filtreres og inddampes opløsningen. Produktet isoleres ved neutralisation med vandig kalium-
15 carbonatopløsning og ekstraktion med chloroform. Der fås 5,3 g råprodukt, som renses ved søjlekromatografi. Der opnås kun spor af 2-methylpyridin-5-propionsyreethylester. Hovedproduktet (63%'s udbytte) er 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyreethylester.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 2-methylpyridin-5-propionsyrealkylestere med den almene formel



hvor R er en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, kendetegnet ved, at man acetylerer en 3-hydroxy-3-(2-methyl-5-pyridyl)-propionsyrealkylester med formlen



10 hvori R har den ovenfor anførte betydning, med eddikesyreanhydrid og derpå hydrogenolyserer acetyleringsproduktet - enten efter isolering eller in situ uden isolering - i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator med hydrogen.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at
15 acetyleringen gennemføres i nærværelse af en tertiær amin som katalysator.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 og 2, kendetegnet ved, at acetyleringen gennemføres i nærværelse af 4-dimethylaminopyridin som katalysator.

20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1-3, kendetegnet ved, at acetyleringen gennemføres ved en temperatur på 0-140°C.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at man som hydrogeneringskatalysator til hydrogenolysen anvender palladium på kul.
- 5 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at hydrogenolysen gennemføres ved et tryk på 1-15 bar.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at hydrogenolysen gennemføres ved en temperatur på 0-100°C.