



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

№ SU 1318162 A3

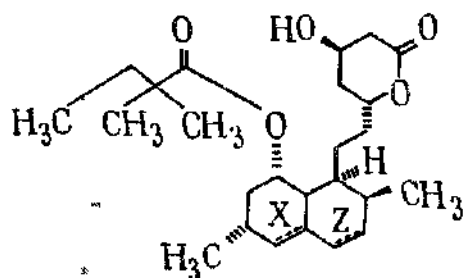
4 C 07 D 309/30, A 61 K 31/365

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

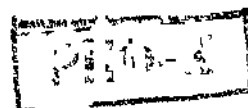
## К ПАТЕНТУ

- (21) 3245550/23-04  
(22) 03.02.81  
(31) 118051  
(32) 04.02.80  
(33) US  
(46) 15.06.87. Бюл. № 22  
(71) Мерк энд Ко, Инк. (US)  
(72) Элвин К. Виллард, Роберт П.  
Смит и Вильям Ф. ХOFFMAN (US)  
(53) 547.314.07(088.8)  
(56) Патент США № 4137322,  
кл. 424-273R, опублик. 1979.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРАНОНОВ  
(57) Изобретение касается производ-  
ных пиранонов

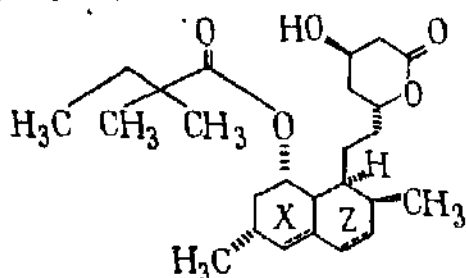


(в частности общей формулы, где пунк-  
тирные линии X и Z - две двойные или  
две одинарные связи), которые прояв-  
ляют антигиперхолестеролемическую  
активность и могут быть использованы  
в медицине. Цель - создание более ак-  
тивных веществ указанного класса. По-  
лучение новых производных пиранона ве-  
дут из трет-бутилдиметилхлорсилана и  
соответствующего пиринона в среде  
растворителя в инертной атмосфере при  
комнатной температуре в присутствии  
имидазола. Затем обрабатывают хлоран-  
гидридом кислоты в пиридине в инерт-  
ной атмосфере в присутствии 4-пирро-  
лидинпиридина как катализатора в ра-  
створителе при 100°C. Далее удаляют  
силильную группу при перемешивании  
реакционной смеси в тетрагидрофуране  
в присутствии 3 эквивалентов  $\text{CH}_3\text{COOH}$   
на эквивалент силильного производно-  
го. В сравнении с известным мевинали-  
ном новые вещества более активны в  
отношении ингибирования холестерина  
плазмы крови.

№ SU 1318162 A3



Изобретение относится к способу получения новых производных пиранонов общей формулы I

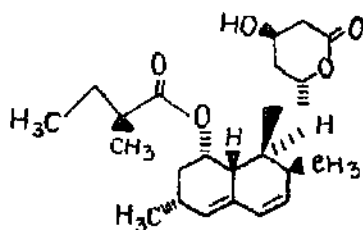


где пунктирные линии X и Z представляют две двойные связи или две одинарные связи, проявляющих антигиперхолестеролемическую активность.

Целью изобретения является получение соединений, обладающих более высокой активностью.

Соединение I, получаемое при помощи нового способа, может быть использовано в качестве антигиперхолестеролемического агента для лечения атеросклероза, гиперлипемии и других подобных заболеваний человека. Его можно применять стоматическим или парентеральным способом в виде капсул, таблеток, препаратов для инъекций. Предпочтительным является стоматический способ. Дозы могут варьироваться в зависимости от возраста пациента, его состояния, веса и других показателей. Дневная доза для взрослого пациента изменяется от 2 до 2000 мг (предпочтительно от 10 - 100 мг) и может быть разделена на три или четыре приема. Можно применять более высокие дозы.

Как соединение II формулы



известное под названием мевинолин, так и предлагаемое соединение проявляют антигиперхолестеролемическую активность. Однако последний более активен, показателем чего является ферментно ингибирующая активность  $IC_{50}$ :

Соединение	$IC_{50}$ , нМ
Мевинолин	8,5
I (две двойные связи)	6,5
I (двойные	

связи отсутствуют)

3,1

Соединения были исследованы в форме соли натрия "разомкнутой" окси-кислоты. Они были приготовлены в виде растворов 4 мг/мл в 10% этанола. Перед проведением анализа препараты разбавляли в ДМСО-диметилсульфоксиде.

$IC_{50}$  определяли с использованием пяти концентраций для каждого ингибитора в анализе HMG - CoA-редуктазы.

Изоляция и анализ на HMG-CoA-редуктазу.

Микросомы получали из печени крыс, которым добавляли в корм холестирамин в течение 7 дней. HMG-CoA-редуктазу подвергали сольubilизации из микросом методом Геллера и Шрюсбери и затем очистке через стадию осаждения вторичным сульфатом аммония. Препарат фермента хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  в виде 100  $\mu\text{л}$  проб и она оставалась стабильной в течение по крайней мере 3 мес. Перед использованием фермент активировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Осуществляли анализ, при котором реакционная смесь содержала в пересчете на 100  $\mu\text{л}$ : 0,14 М буфера фосфата калия, pH 6,8, 0,18 М KCl; 3,5 мМ ЭДТК, pH 7,0, 10 мМ дитиотрейтола, альбумин бычьей сыворотки с концентрацией 0,1 мг/мл, 0,02  $\mu\text{Ки}$  [ $^{14}\text{C}$ ] HMG - CoA с указанной концентрацией, 0,3  $\mu\text{г}$  частично очищенного фермента (удельная активность 100-150 имоль  $\text{мин}^{-1}\text{мг}^{-1}$ ) с ингибитором. Спустя 5 мин инкубирования с ингибитором и НАДПГ при  $37^{\circ}\text{C}$  реакцию инициировали при помощи 0,2 мМ НАДПГ (12,5 м, 5,5  $\mu\text{Ки}/\mu\text{моль}$ ). Реакцию прерывали при помощи 20  $\mu\text{л}$  5 М раствора HCl. После дополнительного инкубирования в течение 15 мин при  $37^{\circ}\text{C}$  для того, чтобы дать возможность закончить полную лактонизацию продукта, смесь пропускали через колонну 0,5x x5 см, содержащую Био-Рекс в виде порошка 100-200 меш (диаметр частиц 0,149-0,074 мм) в хлоридной форме, который уравнивали дистиллированной водой. При помощи этой смолы непрореагировавший [ $^{14}\text{C}$ ] HMG-CoA адсорбировался, а продукт элюировали при помощи 3 мл дистиллированной воды непосредственно в ампулы для анализа сцинтилляций. После добавления 10 мл Аквазола II измеряли радиоактивность проб при помощи счетчика

сцинтилляций типа Пакард Б2450. Испытуемые ингибиторы превращали в соли натрия.

Острое ингибирование синтеза холестерина у крыс.

Самцы белых крыс Гольцмана имели вес 100–110 г. Их выдерживали на диете Пурина Формулэб-5008 в течение 1 недели. На седьмой день крыс разделили на семь или девять групп по 10 животных с одинаковым средним весом (приблизительно 160 г) в группе, кормление на основе диеты Формулэб продолжали. По 10 животных помещали в клетки, дно которых было изготовлено из проволоки, клетки помещали в комнату с кондиционированным воздухом. В 8 ч 30 мин на следующий день корм удаляли из клеток и каждой группе крыс давали через трубку, введенную в желудок одну дозу испытываемого соединения, суспендированного в 5%-ном Эмульгоре в соляном растворе. Контрольная группа получала только суспендирующий носитель. Спустя 1 ч после введения соединения крысам внутрибрюшинным способом вводили  $[1-^{14}\text{C}]$ -ацетат натрия (26,7  $\mu\text{Ки/мл}$ , удельная активность 23,1  $\mu\text{Ки/мг}$ ) в дозе 80  $\mu\text{Ки/кг}$ . Через 50 мин брали 4 мл крови через иглу, вставленную в сердце, при этом животные предварительно подвергались легкой анестезии при помощи пентобарбитала, затем полученные пробы помещали в пробирки, содержащие 0,2 мл 0,4 М раствора цитрата натрия. Плазму, полученную при центрифугировании, подвергали гидролизации, а холестерин экстрагировали в петролейном эфире. Для измерения содержания  $[^{14}\text{C}]$  холестерина в плазме 2 мл раствора в петролейном эфире выпаривали до сухого состояния в 8-миллиметровых ампулах с делениями при умеренном нагревании, а затем осадок переносили в 5 мл Аквазола-2 и содержание  $[^{14}\text{C}]$  определяли с использованием жидкостного счетчика сцинтилляций типа Приас ПЛД.

Исследование на собаках.

Чистопородных самцов гончих помещали отдельно друг от друга и кормили измельченным кормом на основе диеты Пурина Лэб Кейния в расчете 30 г/кг в день. Перед началом эксперимента у собак брали кровь дважды в неделю из шейной вены и определяли содержание холестерина плазмы до тех пор,

пока полученные значения не станут стабильными. Для того чтобы определить воздействие мевинолина и соединения I на холестерин плазмы, собакам давали соединение в расчете 8 мг/кг в день. Его подмешивали в корм собакам. При этом продолжали брать пробы крови два раза в неделю еще в течение 4 недель и определяли содержание холестерина плазмы.

Острое ингибирование синтеза холестерина у крыс.

Не было возможности установить гипохолестеролемическую активность у крыс при использовании МД-236В иначе, как только после обработки препаратом Тритон WR-1334. Однако после стоматического введения одной дозы испытуемых ингибиторов синтез холестерина из  $[^{14}\text{C}]$  ацетата у нормальных крыс заметно ингибировался на 2–8 ч после обработки. Предварительные эксперименты как с мевинолином натрия, так и с соединениями I показали, что ингибиторная активность проявлялась у крыс очень быстро. Спустя 1 ч после применения соединений внутрибрюшинным способом вводили  $[^{14}\text{C}]$  ацетат (80  $\mu\text{Ки/кг}$ ), а спустя 50 мин определяли содержание  $[^{14}\text{C}]$  холестерина плазмы, которое и служило мерой синтеза холестерина. Соль натрия соединений I была приблизительно в 2 раза более активна по сравнению с солью натрия мевинолината, причем дозы с 50%-ным ингибированием составили 0,046.

Пример 1. 6/R/[2-/8'/S/-2'', 2''-диметилбутирилокси-2'/S/, 6'/R/-диметил 1', 2', 6', 7', 8', 8'a /R/-гексагидронафтил-1'/S/-этил]-4/R/-оксид 3,4,5,5-тетрагидро-2H-пиран-2-он.

Стадия А. Получение 6/R/[2-[8'/S/-оксид-2'/S/, 6'/R/-диметил 1', 2', 6', 7', 8', 8'a (R)-гексагидронафтил-1'/S/-этил]-4(R)-оксид-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-2-он (IV<sub>a</sub>).

Смесь 8,0 г (19,78 ммоль) продукта МК-803 (III<sub>a</sub>, R'-метил) и 8,31 г (19,78 ммоль) гидрата гидроокиси лития в 600 мл воды перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 56 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, а затем обрабатывают с перемешиванием 20 мл концентрированной соляной кислоты. Далее эту смесь подвергают трехкратной экстракционной обработке 250-миллиметро-

выми порциями диэтилового эфира и объединенные экстракты последовательно промывают тремя 200-миллилитровыми порциями воды и затем 200 мл насыщенного рассола. После сушки над сульфатом магния этот органический раствор профильтровывают и растворитель выпаривают в вакууме с получением маслоподобного остатка. Остаток растворяют в 200 мл толуола и выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч при непрерывном отделении воды с целью обеспечить повторную лактонизацию. В результате выпаривания толуола и растирания остатка в гексане получают 5,15 г (81%) указанного соединения IV<sub>a</sub> (R'-метил) в виде белого твердого продукта, который не требует дальнейшей очистки.

Аналитическую пробу получают перекристаллизацией части этого продукта из бутилхлорида, в результате чего образуются белые сгустки с т.пл. 128-131°C (в вакууме).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (д, 3, J=7 Гц, CH<sub>3</sub>); 1,16 (д, 3, J=7 Гц, CH<sub>3</sub>); 2,64 (м, 2, пиран C<sub>3</sub>H-группы); 4,27 (brm, 1, нафталин C<sub>8</sub>H); 4,37 (м, 1, пиран C<sub>4</sub>H); 4,71 (м, 1, пиран C<sub>6</sub>H); 5,56 (м, 1, нафталин C<sub>5</sub>H); 5,79 (дд, 1, J = 6, 10 Гц, нафталин C<sub>3</sub>4) d1; 6,03 (1, J = 10 Гц, нафталин C<sub>4</sub>H).

ИК (CHCl<sub>3</sub>): 8400 (OH), 1725 (C=O), 1240, 1120, 1080 см<sup>-1</sup>.

Стадия В. Получение 6/R [2-/8' (S)-окси-2' /S/-6' /R/-диметил-1', 2', 6', 7', 8', 8'а /R/-гексагидронафтил-1' /S//этил]-4(R)-диметил-трет-бутилсилилокси/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-она.

Смесь спирта со стадии А (18,3 г, 57,1 ммоль), 21,5 г (142,8 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана и 19,4 г (285,6 ммоль) имидазола в 200 мл N,N-диметилформамида перемешивают при 20°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Затем реакционную смесь разбавляют при помощи 1500 мл простого эфира и промывают последовательно водой, 2%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Эфирный раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до объема 1 л. После добавления 600 мл гексана объем уменьшают до 600 мл в паровой бане. Продукт кристаллизуют при

комнатной температуре, после изоляции и сушки воздухом получают 13,7 белого хлопкообразного твердого вещества. Маточный раствор упаривают до объема 250 мл и дополнительные кристаллы изолируют после того, как раствор выдерживают при температуре 0°C в течение ночи. Общий выход 17,13 г (69%) целевого соединения в виде белого хлопкообразного твердого вещества, температура плавления 142-144°C (вакуум).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,10 (с, 6(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Si); 0,90 (с, 9, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> CSi); 1,19 (д, 3, J = 7 Гц, CH<sub>3</sub>); 2,58 (д, 2, J=4 Гц, C<sub>3</sub>Н пирана); 4,3 (м, 2, C<sub>4</sub>Н пирана и C<sub>6</sub>Н нафталина); 4,70 (м, 1, C<sub>6</sub>Н пирана); 5,57 (м, 1, C<sub>5</sub>Н нафталина); 5,58 (дд, 1, J = 6, 10 Гц, C<sub>3</sub>Н нафталина); 6,03 (д, 1, J = 10 Гц, C<sub>4</sub>Н нафталина).

Рассчитано: С 69,08, Н 9,74.

C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si

Найдено: С 69,46, Н 9,83.

25 Стадия С. Получение 6/R-[2-/8' /S/-2" 2"-диметилбутирилокси-2' /S/6' /R/-диметил-1', 2', 6', 7', 8', 8'а /R/-гексагидронафтил-1' /S//этил]-4/R/-диметил-трет-бутилсилилокси/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-она.

2,7 г 2,2-диметилбутирилхлорида (20 ммоль) добавляют в перемешиваемый магнитной мешалкой раствор 2,17 г (5 ммоль) спирта со стадии В и 74 мг 4-пирролидинпиридина в 25 мл пиридина. Эту реакционную смесь перемешивают при 100°C в атмосфере азота 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 250 мл простого эфира и промывают 1 N раствором HCl до тех пор, пока промывочная жидкость не станет кислотной, а затем соляным раствором (3x50 мл). После сушки над сульфатом магния раствор фильтруют и выпаривают, в результате чего получают 3,9 г оранжевого масла. Это масло подвергают хроматографии в колонне 6x15 см на силикагеле (230-400 меш или с размером частиц 0,068-0,037 мм). В результате элюирования (при атмосферном давлении) смесью простой эфир-гексан (1:1 по объему) получают 2,7 г соединения в виде вязкого желтого масла.

55 ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,08 (с, 6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Si); 0,9 (с, 9, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> CSi); 1,12 (с, 6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> CC); 2,50 (д, 2, J = 4 Гц, C<sub>3</sub>Н пирана); 4,33 (м, 1, C<sub>4</sub>Н пирана); 4,63 (м, 1, C<sub>5</sub>Н пирана); 5,43 (м,

$C_8H$  нафталина); 5,57 (м, 1,  $C_5H$ , нафталина); 5,76 (дд, 1,  $J = 6$  Гц, 10 Гц,  $C_3H$  нафталина); 6,03 (д, 1,  $J = 10$  Гц,  $C_4H$  нафталина).

Стадия D: Получение 6/R/[2-/8'/S/-2'', 2''-диметилбутирилокси-2'/S/6'/R/-диметил-1', 2', 6', 7', 8', 8'a/R/-гексагидронафтил-1'/S//этил]-4/R/-окси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-она.

Раствор 2,7 г (5 ммоль) силилового простого эфира, 1,2 г (20 ммоль) уксусной кислоты и 4,7 г (15 ммоль)  $Br_4N^+F^- \cdot 3H_2O$  в 25 мл ТГФ перемешивают при окружающей температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор разбавляют 300 мл простого эфира и промывают последовательно 2%-ным водным раствором HCl и насыщенным соляным раствором. После сушки (сульфат магния) и фильтрации раствор выпаривают с тем, чтобы получить 2,8 г оранжевого масла. Это масло подвергают хроматографии на колонне 6х15 см с силикагелем (230-400 меш или с размером частиц 0,068-0,037 мм). В результате элюирования при атмосферном давлении смесью ацетон-метиленхлорид (1:9 по объему) получали 1 г (48%) целевого соединения в виде бесцветного твердого вещества, которое подвергают кристаллизации из н-BrCl-гексана, в результате чего получают бесцветное твердое вещество с т.пл. 135-138°C.

ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,83 (т, 2,  $J = 7$  Гц,  $CH_3CH_2CO_2$ ); 0,90 (д, 3,  $J = 6$  Гц,  $C_3H_3$  нафталина); 1,07 (д, 3,  $J = 6$  Гц,  $C_6H_3$  нафталина); 1,12 (с, 6,  $(CH_2)_2CO_2$ ); 2,67 (м, 2,  $C_3H$  пирана); 4,36 (м, 1,  $C_4H$  пирана); 4,60 (м, 1,  $C_5H$  пирана); 5,37 (м, 1,  $C_8H$  нафталина); 5,53 (м, 1,  $C_6H$  нафталина); 5,76 (дд, 1,  $J = 10$  Гц,  $C_3H$  нафталина); 6,03 (д, 1,  $J = 10$  Гц,  $C_4H$  нафталина).

Рассчитано: С 71,73, Н 9,15.

$C_{25}H_{38}O_5$

Найдено: С 71,90, Н 9,54.

Пример 2. Получение 6/R/[2-/8'/S/-2'', 2''-диметилбутирилокси-2'/S/6'/S/-диметил-1', 2', 3', 4', 4'a/S/ 5', 6', 7', 8', 8'a/-декагидронафтил-1'/S/этил]-4/R/-окси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-она.

Стадия А. Получение 6/R/[2-/8'/S/окси-2'/S/6'/S/-диметил-1', 2', 3', 4', 4'a/S/ 5', 6', 7', 8', 8'a/S/-

декагидронафтил-1'/S/этил]-4/R/-окси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-она.

Раствор 2,0 г (6,2 ммоль) спирта из примера 1 (стадия А) в 100 мл

- 5 этилацетата подвергают гидрогенизации в присутствии окиси платины (1 г) при давлении 2,813 атм до тех пор, пока не будет зафиксировано выделение 2 моль-экв водорода. Кристаллы
- 10 удаляют фильтрацией, а фильтрат выпаривают до сухого состояния, в результате чего получают белое твердое вещество (1,9 г), которое подвергают хроматографии на колонне 6х20 см с
- 15 силикагелем (230-400 меш или с размером частиц 0,068-0,037 мм). В результате элюирования при атмосферном давлении смесью ацетон-метиленхлорид (3:7 по объему) получают 1,0 г (50%)
- 20 целевого соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Аналитические пробы получают при помощи рекристаллизации порции этого

- 25 материала из хлороформа, в результате чего получают белое хлопкообразное твердое вещество с т. пл. 166-168°C.

Рассчитано: С 70,33, Н 9,94,

$C_{49}H_{32}O_4$

Найдено: С 69,97, Н 10,05.

- 35 Стадия В. Получение 6/R/[2-/8'/S/-окси-2'/S/6'/S/-диметил-1', 2', 3', 4', 4'a/S/ 5', 6', 7', 8', 8'a/S/-декагидронафтил-1'/S/этил]4-/S/-диметил-трет-бутилсилилокси/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-она.

- 40 Раствор спирта со стадии А (1,0 г, 3,1 г ммоль), имидазола (1,05 г, 15,4 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилана (1,16 г, 7,7 ммоль) в 20 мл N,N-диметилформамида перемешивают при 20°C в атмосфере азота в течение
- 45 18 ч. Реакционный раствор разбавляют при помощи 200 мл простого эфира и промывают последовательно водой, 2%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты и соляным раствором.
- 50 Эфирный раствор сушат над сульфатом магния и выпаривают, в результате чего получают белое твердое вещество (1,8 г), которое подвергают хроматографии на колонне 6х20 см с двуокисью
- 55 кремния (230-400 меш или с размером частиц 0,068-0,037 мм). В результате элюирования при атмосферном давлении смесью ацетон-метиленхлорид (1:19 по объему) получают 1,0 г (74%) целевого

Соединения в виде белого твердого вещества с т. пл. 147-148°C.

Рассчитано: С 68,44, Н 10,5.

$$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{SiO}_4$$

Найдено: С 68,64, Н 10,81.

Стадия С. Получение 6/R/ - {2[8'/S //2", 2"-диметилбутирилокси/-2 /S/6 /S/-диметил-1', 2', 3', 4', 4 а, 5', 6', 7', 8', 8' а /S/-декагидронафтил-1'/S/]этил}-4/R//диметил-трет-бутил-10 силсилокси/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пир-ан-2-она.

Используя процедуру, описанную в примере 1 (стадия С), но применяя при этом аналог декагидронафтила со стадии В примера 2 в качестве исходного материала, получают маслянистое соединение с 60%-ным выходом, которое непосредственно используют на следующей стадии без изучения его свойств.

Стадия D. Получение 6/R/-[2-[8-  
/S//2", 2"-диметилбутирилокси-/-2'  
/S/, 6'/S/-диметил-1', 2', 3', 4',  
4'а, /S/, 5', 6', 7', 8', 8'а /S/- 25  
-декагидронафтил-1'/S//этил}-4/R/-  
-окси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-2-  
-она.

Аналогично примеру 1 (стадия D), но используя при этом аналог декагидронафтила со стадии С примера 2 в качестве исходного материала, получают целевое соединение с 94%-ным выходом. Аналитическая проба имеет т.пл. 159-160°C.

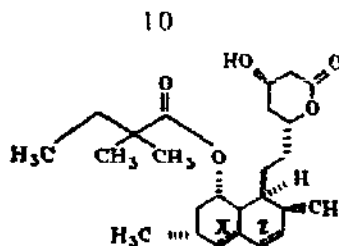
Рассчитано: С 71,05, Н 10,02.

$$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$$

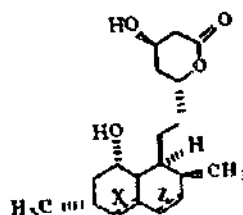
Найдено: С 70,88, Н 10,36.

## Ф о р м у л а  и з о б р е т е н и я  40

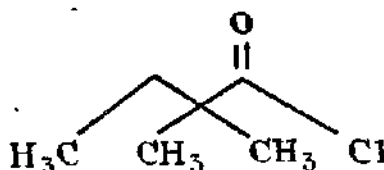
### Способ получения производных пиранов общей формулы



где пунктирные линии  $X$  и  $Z$  - две двойные связи или две одинарные связи, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где X и Z имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с трет-бутилдиметилхлорсиланом в растворителе в инертной атмосфере при комнатной температуре в присутствии имидазола, полученное при этом 4-трет-бутилдиметилхлорсиланокисоединение ацилируют хлорангидридом кислоты формулы



35 в пиридине в инертной атмосфере в присутствии 4-пирролидинпиридина в качестве катализатора в растворителе при 100°C с последующим удалением силильной группы путем перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в тетрагидрофуране в при-  
40 сутствии 3-х эквивалентов тетрабутил-аммонийфторида и 4-х эквивалентов ук-сусной кислоты на эквивалент силиль-ного производного.

Составитель Р.Марголина

Редактор М.Циткина      Техред Н.Глущенко

Корректор М. Демчик

Заказ 2439/57

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4