



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61952

(13) C2

(51) 7 C07D211/22,405/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-ЗАМІЩЕНОГО-3-ГІДРОКСИМЕТИЛ-4-(4-ФТОРФЕНІЛ)ПІПЕРИДИНУ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ (-)-ТРАНС-4-(4-ФТОРФЕНІЛ)-3-{[3,4-(МЕТИЛЕНДІОКСИ)ФЕНОКСИ]МЕТИЛ}ПІПЕРИДИНУ

1

2

(21) 99126877

(22) 13 05 1998

(24) 15 12 2003

(86) PCT/EP98/02826, 13 05 1998

(31) 9710004 4

(32) 17 05 1997

(33) GB

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Бреннан Джеймс Патрік, GB

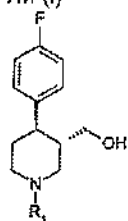
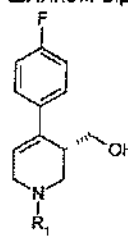
(73) БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(56) WO 9836636 A, 21 11 1998

JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND
RADIOPHARMACEUTICALS, vol 33, no 8, 1993,
pages 783-794

US 3849542 A, 19 11 1974

(57) 1 Спосіб одержання 1-заміщеного-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)піперидину формули (I)

в якій R₁ означає амінозахисну групу,
шляхом відновлення сполуки формули (II)в якій R₁ має вищевказане значення,
гібридом металу в середовищі розріджувача, який
відрізняється тим, що процес проводять в прису-
тності неорганічної солі

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що одержують сполуку формули (I), в якій амінозахисна група вибрана з групи, що включає а) аліл, б) бензпдріл, в) метоксиметил, г) бензилоксиметил, д) тетрагідропіраніл, е) незаміщений або заміщений

бензил, ж) ди(п-метоксифеніл)метил, з) трифенілметил, і) (п-метоксифеніл)дифенілметил, к) дифеніл-4-придилметил, л) 2,4,6-триметилбензолсульфоніл, м) толуолсульфоніл, н) бензилсульфоніл, о) алкіл із 1 - 6 атомами вуглецю, п) трифторалкіл із 1 - 4 атомами вуглецю, р) алкініл і с) п-метоксибензил або незаміщений або заміщений амоній

3 Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що одержують сполуку формули (I), в якій R₁ є бензилом4 Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що як гібрид металу використовують гібрид натрію, калію, магнію або кальцію, боргібрид натрію, калію або літію, алюмогібрид літію або натрію, гібрид алюмінію, біс-(2-метоксietоксі)алюмогібрид натрію, моно(C₁₄-алкокси)алюмогібрид літію, ді(C₁₄-алкокси)алюмогібрид літію, діетилалюмогібрид натрію або їх суміш

5 Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що як гібрид металу використовують алюмогібрид літію або натрію

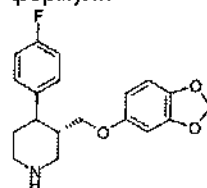
6 Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що як неорганічну соль використовують соль літію, натрію, магнію, кальцію, цинку, лантану або заліза або їх суміш

7 Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що як неорганічну соль використовують соль галоїду

8 Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що як неорганічну соль використовують хлорид, бромід або йодид магнію

9 Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що як розріджувач використовують етер, вуглеводень або їх суміш

10 Спосіб одержання (-)-транс-4-(4-фторфеніл)-3-{[3,4-(метилендіокси)фенокси]метил}піперидину формули

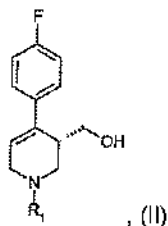


або його солі шляхом відновлення сполуки формули (II)

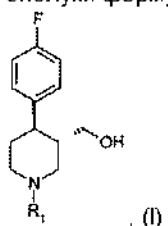
(13) C2

(11) 61952

(19) UA



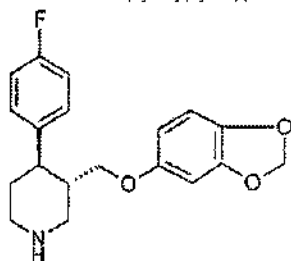
в якій R_1 означає амінозахисну групу, піридом металу в середовищі розріджувача, і перетворення гідроксильної групи одержуваної сполуки формули (I)



в якій R_1 має вищевказане значення,

Даний винахід стосується способу одержання (-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)піперидину, який є цінною проміжною сполукою для одержання пароксетину (пароксетин = (-)-транс-4-(4-фторфеніл)-3-[[3 4-{метилендіокси}фенокси]метил]піперидин)

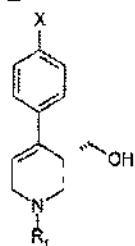
З патенту США № 4,007,196 відомі сполуки, які мають антидепресивну дію. Одна з сполук, описаних у даному патенті, відома під назвою "пароксетин" і має структуру відповідно до формули А



A

Було встановлено, що дана сполука є особливо корисною при лікуванні депресії, і описано декілька способів її одержання

У міжнародній заявці, опублікованій під № WO 96/36636 (яка внесена в даний опис у якості посилання), описаний один із цих способів. Стадія С відповідно до основного пункту формули винаходу даної заявки описує відновлення сполуки формули В



B,

з одержанням сполуки формули С

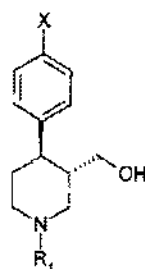
у групу, що відходить, з наступною взаємодією з 3,4-метилендіоксифенолом або його сіллю, видавленням амінозахисної групи R_1 і виділенням цільового продукту у вільному виді або у вигляді солі, який відрізняється тим, що відновлення сполуки формули (II) піридом металу проводять в присутності неорганічної солі

11 Спосіб за п 10, який відрізняється тим, що як неорганічну сіль використовують сіль літію, натрію, магнію, кальцію, цинку, лантану або заліза або їх суміш

12 Спосіб за п 11, який відрізняється тим, що як неорганічну сіль використовують сіль галогену

13 Спосіб за п 12, який відрізняється тим, що як неорганічну сіль використовують хлорид, бромід або йодид магнію

14 Спосіб за будь-яким з пп 10-13, який відрізняється тим, що як розріджувач використовують етер, вуглеводень або їх суміш

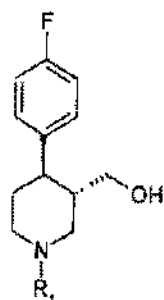


C,

в якій X означає галоген, краще фтор, і R_1 означає алкіл із 2 - 5 атомами вуглецю, фенілалкіл із 1 - 5 атомами вуглецю в алкільній частині або заміщений фенілалкіл із 1 - 5 атомами вуглецю в алкільній частині. Відновлення здійснюють із використанням піриду металу, який відповідно до п 4 формули винаходу є краще $LiAlH_4$ або $NaAlH_4$. Єдиний приклад, наведений у цій заявці, стосується сполуки формули В, в якій X означає фтор, а R_1 - етил, і який відновили з використанням суміші піриду натрію і алюмопіриду літію

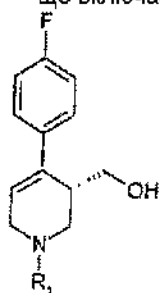
Було встановлено, що при здійсненні реакції відповідно до умов, що описані в заявці WO 96/36636, коли X означає фтор, а R_1 - бензил, спостерігається неприйнятна ступінь дефторування. Відділення цієї домішки від бажаного продукту на даній стадії є складним і приводить до присутності дефторованого аналога пароксетину в одержаному продукті. Там є складним відокремлювати дефторований аналог пароксетину від пароксетину. В результаті необхідні тривалі процеси відділення, що приводять до втрати матеріалу і підвищення вартості процесу

Раптово був знайдений спосіб, при якому на стадії відновлення дефторування здійснюється лише в мінімальному ступені. Об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I)



(I),

в якій R_1 означає амінозахисну групу,
що включає відновлення сполуки формули (II)



(II),

в якій R_1 має вищевказане значення, з використанням пїриду металу в присутності неорганічної солі в середовищі розріджувача

Доцільно амінозахисна група є інертною до відновлення пїридом металу. Краще амінозахисна група обрана з групи, що включає а) аліл, б) бензпїдріл, в) метоксиметил, г) бензилоксиметил, д) тетрапїдропіраніл, е) незаміщений або заміщений бензил, ж) ди(п-метоксифеніл)метил, з) трифенілметил, і) (п-метоксифеніл)дифенілметил, к) дифеніл-4-пїридилметил, л) 2,4,6-триметилбензолсульфоніл, м) толуолсульфоніл, н) бензилсульфоніл, о) алкіл із 1-6 атомами вуглецю, п) трифторалкіл із 1-4 атомами вуглецю, р) алкініл і с) п-метоксибензил або незаміщений або заміщений амоній. Найкраще амінозахисна група є бензилом, незаміщеним або заміщеним на фенільному кільці однією або декількома з наступних груп: алкіл із 1 - 4 атомами вуглецю, алкоксигрупа з 1 - 4 атомами вуглецю, галоген, нїтрогрупа. Найкраще R_1 означає бензил.

В якості пїриду металу придатний пїрид натрію, калію, магнію або кальцію, борпїрид натрію, калію або літію, алюмопїрид літію або натрію, пїрид алюмінію, біс-(2-метоксиетокси)алюмопїрид натрію, моно(C_{1-4} -алкокси)алюмопїрид літію, ди(C_{1-4} -алкокси)алюмопїрид літію, діетилалюмопїрид натрію або їх суміш. Краще пїрид металу є алюмопїридом літію або натрію, а найкраще - алюмопїридом літію.

Пїрид металу звичайно використовують у кількості від 0,5 до 5 мольних еквівалентів в перерахуванні на кількість сполуки формули (II). Краще кількість пїриду металу складає від 0,75 до 1,25 мольних еквівалентів, а найкраще - від 0,90 до 1,10 мольних еквівалентів.

Придатною неорганічною сіллю є сіль літію, натрію, магнію, кальцію, цинку, лантану або заліза або їх суміш. Краще неорганічна сіль є галогідною сіллю літію, натрію, кальцію, цинку, магнію, лантану або заліза, або їх суміш. Ще більш краще неор-

ганічна сіль обрана з групи, що включає хлорид літію, натрію, кальцію, цинку, заліза(II), заліза(III), лантану або магнію, фторид магнію, бромід магнію або йодид магнію, або їх суміш. Найкраще неорганічна сіль є хлоридом, бромідом або йодидом магнію. Особливо кращою сіллю є хлорид магнію.

Подробиці механізму запропонованого способу не були вивчені. Фахівці даної області будуть згодні з тим, що активний відновлюючий агент може утворитися в результаті реакції спочатку використовуваного пїриду металу з неорганічною сіллю. Наприклад, у випадку алюмопїриду літію і хлориду магнію активною сполукою може бути, принаймні, одна сполука з групи, що включає пїрид магнію, алюмопїрид хлор-магнію, алюмопїрид магнію або алюмопїрид літій-магнію, або комплекс хлориду магнію і алюмопїриду літію. Запропонований спосіб включає всі можливості.

Звичайно неорганічну сіль використовують у кількості від 0,25 до 5 мольних еквівалентів в перерахуванні на кількість сполуки формули (II). Краще кількість неорганічної солі складає від 0,5 до 1,5 мольних еквівалентів, а ще краще - від 0,75 до 1,25 мольних еквівалентів.

Придатним розріджувачем є органічна рідина, інертна до використовуваного пїриду металу, що є також розчинником сполуки формули (II). Краще розріджувач є простим ефіром або вуглеводнем, або їх суміш. Найкраще розріджувач обраний із групи, що включає тетрагїдрофуран, толуол, діоксан, діетилловий ефір, простий діізопропловий ефір, простий т-бутилметилловий ефір, диметилловий ефір, диметиленгліколю, етиленгліколевий диметилловий ефір і їх суміш. Найкращим розріджувачем є тетрагїдрофуран.

Звичайно розріджувач використовують у кількості від 1 до 100 ваг частин у перерахуванні на кількість сполуки формули (II). Краще кількість розріджувача складає від 2 до 50 ваг частин в перерахуванні на кількість сполуки формули (II), а ще краще - від 3 до 10 ваг частин.

Доцільно запропонований спосіб здійснюють при температурі від -70°C до температури кипіння використовуваного розріджувача. Кращою є температура в межах від 0°C до 150°C , найкращою - в межах від 0°C до 100°C , а ще кращою - в межах від 50°C до 70°C .

Кількість утвореної дефторованної сполуки звичайно знаходиться в межах від 0,001 до 1%. Дана величина стосується результату, який одержують за допомогою високопродуктивної рїдинної хроматографії при умовах, наведених нижче в прикладах. Краще кількість утвореної дефторованної сполуки складає від 0,001 до 0,5% найкраще - від 0,001 до 0,2%.

Переважа запропонованого способу полягає в тому, що з його допомогою можна одержувати попередник пароксетину в чистому виді. Пароксетин можна одержувати в чистому виді з сполук формули (I) шляхом а) перетворення пїроксигрупи у відщеплювану групу, наприклад, гало- або тозилокси-групу, б) взаємодії із сезамолом (= 3,4-метилендіоксифенол) або його сіллю, в) видалення захисної групи R_1 і, у разі потреби, г) утворення солі, наприклад, пїрохлориду в безводній формі або гемпїдрату.

Винахід пояснюється за допомогою нижченаведених прикладів, що варто розглядати лише як приклади. Продукти, одержувані відповідно до даних прикладів, характеризуються за допомогою одного з наступних методів: газо-рідинної хроматографії, високопродуктивної рідинної хроматографії, елементарного аналізу, спектроскопії ядерного магнітного резонансу, інфрачервоної спектроскопії.

Дефторована сполука є (-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-фенілпиперидином

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

(-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)пиперидин

2,0 мл 1 М розчину алюмогідриду літію в тетрагідрофурані в атмосфері азоту обережно добавляють до 0,19 г в цілому безводного (1,5% води) хлориду магнію. Отриману суміш розмішують і нагрівають до температури 50°C, після чого протягом приблизно 2 хвилин краплями добавляють розчин 0,60 г (+)-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (одержання див. заявку WO 96/36636) у 1,7 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш розмішують і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4,2 годин. Потім охолоджують до кімнатної температури і розмішують у крижаний/водній бані, одночасно додаючи спершу 0,1 мл води, а потім 0,1 мл 5 М розчину гідроксиду натрію і 0,1 мл води. Суспензію розбавляють шляхом додавання 5 мл тетрагідрофурану, і суміш фільтрують. Залишок тричі промивають, щораз використовуючи 5 мл тетрагідрофурану, і об'єднані фільтрати і промивні розчини упарюють при зниженому тиску, в результаті чого одержують 0,49 г жовтого масла, яке досліджують шляхом газо-рідинної хроматографії, хіральної високопродуктивної рідинної хроматографії і ¹H-ЯМР.

Умови газо-рідинної хроматографії

Колонка DB1 15 мкм 15 м x 0,53 мм

Потік газоподібного носія (В) 4,5 мл/хв. Початкова температура 40°C протягом 1 хвилини. Підвищення температури 5°C за хвилину до 300°C протягом 7 хвилин.

Умови високопродуктивної рідинної хроматографії

Колонка довжина 15 см, внутрішній діаметр 4,6 мм, наповнена частинками силкагелю, поверхня яких модифікована хімічно зв'язаними октилсильновими групами, розмір часток 5 мкм, температура в колонці 35°C.

Довжина хвиль 214 нм

Рухлива фаза 15 об'єм % від ацетонітрилу 0,1 об'єм % від ортофосфорної кислоти і 0,1 вага % в перерахуванні на об'єм бутансульфонату натрію у воді.

Відповідно до внутрішньої нормалізації отриманий продукт має чистоту 98,7% і містить 0,3% дефторованої сполуки, відповідно до дослідження за допомогою високопродуктивної рідинної хроматографії.

Приклад 2

(-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)пиперидин

16,7 мл 1 М розчину алюмогідриду літію в тетрагідрофурані в атмосфері азоту обережно добав-

ляють до 1,58 г в цілому безводного (1,5% води) хлориду магнію. Отриману суміш розмішують і нагрівають до температури 50°C, після чого протягом приблизно 5 хвилин краплями добавляють розчин 5,0 г (+)-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в 14,2 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш розмішують і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 6 годин. Потім прохолоджують до кімнатної температури і розмішують у крижаний/водній бані, одночасно додаючи спершу 0,8 мл води, а потім 0,8 мл 5 М розчину гідроксиду натрію і 0,8 мл води. Суспензію розбавляють шляхом додавання 5 мл тетрагідрофурану, і суміш фільтрують. Залишок тричі промивають, щораз використовуючи 10 мл тетрагідрофурану, і об'єднані фільтрати і промивні розчини упарюють при зниженому тиску, в результаті чого одержують 3,3 г жовтого масла, яке досліджують шляхом газорідинної хроматографії, хіральної високопродуктивної рідинної хроматографії і ¹H-ЯМР при вищевказаних умовах. Одержуваний продукт має чистоту 97,0% і відповідно до внутрішньої нормалізації містить 0,2% дефторованої сполуки, відповідно до даних високопродуктивної рідинної хроматографії.

Приклади 3-8

Приклади 3-8 здійснюють аналогічно прикладу 1 при умовах, зазначених у таблиці 1. В таблиці 1 використані наступні скорочення.

М екв (II) означає мольні еквіваленти в перерахунку на кількість сполуки формули (II).

ГРХ - газо-рідинна хроматографія,

ВПРХ - високопродуктивна рідинна хроматографія,

% (-F) - % дефторованої сполуки,

ТГФ - тетрагідрофурани

Зазначені в цих колонках величини стосуються відсотків відповідно до внутрішньої нормалізації.

Таблиця 1

Приклад №	(II) г	ТГФ мл	LiAlH ₄ Мекв (II)	MgCl ₂ Мекв (II)	Час година	% (II) ГРХ	% (-F) ВПРХ
3	0,60	1,7	1,0	0,5	3	0,1	0,3
4	2,56	5,12	0,9	1,0	4	0	0,2
5	0,48	1,0	0,75	1,0	5	2,9	0,4
6	0,50	1,0	0,75	0,75	4	2,6	0,4
7	0,60	1,7	1,0	1,5	5	4,2	0,2
8	1,99	4,0	1,0	0,8	4	0,1	0,22

Приклад 9

(-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)пиперидин

2,0 мл 1 М розчину алюмогідриду натрію в тетрагідрофурані в атмосфері азоту обережно добавляють до 0,19 г в цілому безводного (1,5% води) хлориду магнію. Отриману суміш розмішують і нагрівають до температури 50°C, після чого протягом приблизно 2 хвилин краплями добавляють розчин 0,60 г (+)-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в 1,7 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш розмішують і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Потім охолоджують до кімнатної температури.

ри і розмішують у крижаний/водний бані одночасно додаючи спершу 0,1 мл води, а потім 0,1 мл 5 М розчину гідроксиду натрію і 0,1 мл води

Суспензію розбавляють шляхом додавання 5мл тетрагідрофурану, і суміш фільтрують. Залишок тричі промивають, щораз використовуючи 5мл тетрагідрофурану і об'єднані фільтрати і промивні розчини упарюють при зниженому тиску, в результаті чого одержують 0,49г жовтого масла, що досліджують шляхом газорідинної хроматографії, хіральної високопродуктивної рідинної хроматографії і ¹H-ЯМР при вищевказаних умовах. Відповідно до даних газо-рідинної хроматографії в одержаному продукті є ще вихідна сполука в кількості 13,2%. Відповідно до даних високопродуктивної рідинної хроматографії кількість дефторованної сполуки складає менше, ніж 0,1%

Приклад 10

(-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)піперидин

2,0 мл 1 М розчину алюмогідриду літію в тетрагідрофурані і 0,69 мл толуолу в атмосфері азоту одночасно обережно додавають до 0,53 г в цілому безводного (1,5% води) хлориду магнію. Отриману суміш розмішують і нагрівають до температури 50°C, після чого протягом приблизно 5 хвилин краплями додавають розчин 2,60 г (+)-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (одержаного за епосом відповідно до заявки WO 98/36838) у 3,6 мл тетрагідрофурану, і 0,4 мл толуолу. Реакційну суміш розмішують і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3,5 годин. Потім охолоджують до кімнатної температури і розмішують у крижаний/водний бані, одночасно додаючи 4,1 мл 5 М розчину гідроксиду натрію. Суспензію розбавляють шляхом додавання 10 мл тетрагідрофурану, і суміш фільтрують. Залишок промивають із використанням 10 мл тетрагідрофурану, і об'єднані фільтрати і промивні розчини упарюють при зниженому тиску, в результаті чого одержують 1,83 г жовтого масла, яке досліджують шляхом газорідинної хроматографії, хіральної високопродуктивної рідинної хроматографії і ¹H-ЯМР. Одержаний цільовий продукт містить дефторованну сполуку в кількості 0,24%

Приклад 11

(-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)піперидин

3,76 мл 1 М розчину алюмогідриду літію в тетрагідрофурані в атмосфері азоту обережно додавають до 0,55 г в цілому безводного бромиду магнію. Отриману суміш розмішують і нагрівають до температури 50°C, після чого протягом приблизно 5 хвилин краплями додавають розчин 1,12 г (+)-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в 2,2мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш розмішують і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4,2 годин. Потім проохолоджують до кімнатної температури і розмішують у крижаний/водний бані, одночасно додаючи 2 мл 0,5 М розчину гідроксиду натрію і 0,1 мл води. Суспензію розбавляють шляхом додавання 7 мл тетрагідрофурану, і суміш фільтрують. Залишок промивають із використанням 7 мл тетрагідрофурану, і об'єднані фільтрати і промивні розчини упарюють при зниженому тиску, в результаті чого

одержують 0,99 г жовтого масла, яке досліджують шляхом газорідинної хроматографії, хіральної високопродуктивної рідинної хроматографії і ¹H-ЯМР. Одержаний цільовий продукт містить 0,18% дефторованної сполуки

Приклад 12

(-)-транс-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)піперидин

7,24мл 1 М розчину алюмогідриду літію в тетрагідрофурані в атмосфері азоту при розмішуванні обережно додавають до 0,898 г в цілому безводного хлориду магнію в 32мл тетрагідрофурану, не даючи температурі підвищуватися до 20°C. Одержану суміш розмішують і нагрівають до температури 50°C, після чого протягом приблизно 30 хвилин краплями додавають розчин 2,15 г (+)-1-бензил-3-гідроксиметил-4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (отриманого за методом відповідно до заявки WO 98/36838) у 3,92мл тетрагідрофурану, і 2,32 мл толуолу. Реакційну суміш розмішують і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Потім проохолоджують у крижаний, водний бані до температури 0 - 5°C, одночасно додаючи 2,48 мл 5 вага, %-ного розчину гідроксиду натрію. Суспензію фільтрують, залишок промивають із використанням 8 мл тетрагідрофурану, і об'єднані фільтрати і промивні розчини упарюють при зниженому тиску, в результаті чого одержують жовте масло, яке досліджують шляхом газо-рідинної хроматографії, хіральної високопродуктивної рідинної хроматографії і ¹H-ЯМР. Одержаний цільовий продукт містить 0,24% дефторованної сполуки

Приклади 13 і 14

Дані приклади здійснюють аналогічно прикладу 12, але з заміною хлориду магнію одним мольним еквівалентом солі металу, зазначеної в таблиці 2

Таблиця 2

Приклад №	Сіль металу	Час розмішування (годин)	% продукту відповідно до ЕПЖ	% вихідної сполуки відповідно до ГРХ	% дефторованої сполуки відповідно до ВПРХ
13	MgI ₂	1	96,4	0,0	0,13
14	MgBr ₂	1	97,8	0,55	0,21

Приклад 15

Здійснюють приклад 12 із тією різницею, що замість тетрагідрофурану в якості розчинника використовують толуол, і що суміш при розмішуванні нагрівають при температурі 110°C протягом 2 годин. В результаті одержують продукт із чистотою 93,7% (відповідно до даних газорідинної хроматографії), відповідно до даних високопродуктивної рідинної хроматографії, містить 107% дефторованної сполуки

Порівняльні приклади

При порівняльних прикладах, проведених без неорганічної солі, кількість утвореної дефторованої сполуки знаходиться в межах від 2 до 4%, і виявилось, що видалення даної дефторованої сполуки є дуже складним

Комп'ютерна верстка М. Ключан

Підписне

Тираж 39 прим

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, Львівська площа, 8, м. Київ, МСП, 04655, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119