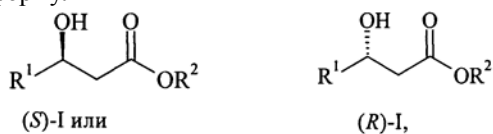


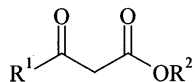
Настоящее изобретение относится к способу получения энантимерно чистых (S)- или (R)-4-галоген-3-гидроксобутиратов формулы



в которой R^1 обозначает CH_2X , CHX_2 или CX_3 ;

X независимо обозначает Cl и/или Br;

R^2 обозначает C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, арил или арилалкил, с помощью асимметрического гидрирования 4-галоген-3-оксобутиратов формулы



II,

в которой R^1 , R^2 и X являются такими, как определено выше.

Здесь и ниже в настоящем изобретении термин "энантимерно чистое соединение" включает оптически активные соединения, содержащиеся при энантиомерном избытке (ЭИ), составляющем не менее 90%.

Здесь и ниже в настоящем изобретении термин " C_1 - C_6 алкил" обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, например метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил, которые дополнительно могут быть замещены одним или большим количеством атомов галогенов.

Здесь и ниже в настоящем изобретении термин " C_1 - C_4 алкоксигруппа" обозначает линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, например метокси-, этокси-, пропилокси-, изопропилокси-, н-бутилокси-, изобутилокси-, втор-бутилокси-, трет-бутилоксигруппу, которые дополнительно могут быть замещены одним или большим количеством атомов галогенов.

Здесь и ниже в настоящем изобретении термин " C_3 - C_8 циклоалкил" обозначает циклоалифатическую группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, т.е. циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Здесь и ниже в настоящем изобретении термин "арил" обозначает ароматическую группу, предпочтительно фенил или нафтил, которая необязательно замещена одним или большим количеством атомов галогенов, C_1 - C_4 алкилом и/или C_1 - C_4 алкоксигруппой, где алкильные и алкоксильные заместители необязательно замещены одним или большим количеством атомов галогенов.

Здесь и ниже в настоящем изобретении термин "арилалкил" обозначает линейный фрагмент C_1 - C_4 алкил, необязательно дополнительно замещенный атомами галогенов, который связан с дополнительно необязательно замещенным арильным фрагментом, являющимся таким, как определено выше.

Обычно 3-гидроксобутираты и их производные являются ключевыми промежуточными продуктами промышленной синтетической химии. Среди этих производных этил-(S)-4-хлор-3-гидроксобутират является особенно важным фрагментом для получения ингибиторов HMG-CoA редуктазы, таких как росувастатин® или аторвастатин®. Для получения указанных гидроксобутиратов в фармацевтически приемлемых количествах и исключения дорогостоящего разделения энантиомеров способ асимметрического гидрирования должен приводить к большому ЭИ, предпочтительно находящемуся в диапазоне от 90 до 100%.

Асимметрическое гидрирование обычно проводят с помощью хиральных комплексов переходный металл-лиганд, в которых переходным металлом является рутений или родий и в которых лигандами являются часто замещенные хиральные бидентатные дифосфины.

В WO-A-02/40492 описано асимметрическое гидрирование этил-4-хлор-3-оксобутирата с использованием катализатора, содержащего (S)-6-метокси-5,6'-бензо-2,2'-бис(дифенилфосфино)бифенилового лиганда. (S)-Продукт получают с ЭИ, равным 83%.

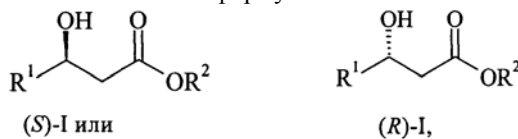
Новый класс метилendioксо- и этиленedioксозамещенных дифосфиновых лигандов и их применение для асимметрического гидрирования метил-2-бензамидометил-3-оксобутирата описан в EP-A-0850945. В публикации Pai, C.-C. et al., Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2789-2792 описано применение указанных лигандов для асимметрического гидрирования этил-4-хлор-3-оксобутирата.

В EP-A-0955303 описано асимметрическое гидрирование 4-метил-2-оксетанона (дикетена) в 4-метил-2-оксетанон, β -лактон 3-гидроксимасляной кислоты, с использованием рутенийодпроизводных лигандов, описанных в EP-A-0850945.

Техническая задача, которую должно решить настоящее изобретение, представляет собой альтернативный общий способ асимметрического гидрирования 4-галоген-3-оксобутиратов с получением энантимерно чистых (S)- или (R)-4-галоген-3-гидроксобутиратов.

Эту задачу можно решить способом по п.1 формулы изобретения.

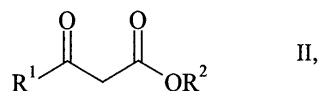
Настоящее изобретение относится к способу получения энантимерно чистых сложных эфиров (S)- или (R)-4-галоген-3-гидроксимасляной кислоты формулы



в которой R¹ обозначает CH₂X, CHX₂ или CX₃;

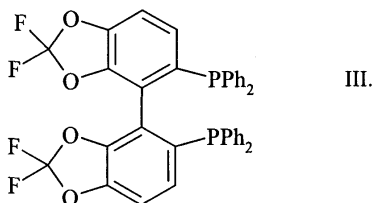
X независимо обозначает Cl и/или Br;

R² обозначает C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, арил или арилалкил, каждый арил или арилалкил обязательно дополнительно замещен одной или более C₁-C₄алкильными группами и/или атомами галогена, с помощью асимметрического гидрирования сложных эфиров 4-галоген-3-оксомасляной кислоты формулы



в которой R¹, R² и X являются такими, как определено выше,

в присутствии катализатора, представляющего собой комплекс рутения, включающий хиральный лиганд формулы



В предпочтительном варианте осуществления R¹ обозначает CH₂X и X обозначает Cl или Br, более предпочтительно, если R¹ обозначает CH₂X и X обозначает Cl.

В WO 03/029259 описан способ асимметрического гидрирования алкил- и арилпроизводных сложных эфиров 3-оксокислоты с использованием рутениевого комплекса лиганда формулы III. Приведено несколько примеров асимметрического гидрирования сложных эфиров фторированных 3-оксокислот, но гидрирование соединений формулы II не описано. Все описанные сложные эфиры фторированных алифатических 3-гидроксикислот, такие как этил-4,4,4-трифтор-3-гидроксипропионат, получают только при умеренных ЭИ, находящихся в диапазоне от 70 до 80%.

В отношении EP-A-0850945 с учетом экспериментальных результатов, полученных в WO 03/029259, представляется весьма маловероятным, чтобы комплексы переходных металлов с 5,5'-бис(дифенилфосфанил)-2,2,2',2'-тетрафтор-4,4'-би[бензо-1,3-диоксолил]ными лигандами формулы III (Флуоксфос) являлись пригодными для асимметрического гидрирования соединений формулы II.

Согласно изобретению неожиданно обнаружено, что асимметрическое гидрирование 4-хлор-3-оксобутиратов и 4,4,4-трихлор-3-оксобутиратов с использованием рутениевых комплексов, содержащих лиганд формулы III ((-)-Флуоксфос и (+)-Флуоксфос), приводит к очень высоким значениям ЭИ.

В предпочтительном варианте осуществления R² выбран из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и трет-бутил. Более предпочтительно, если R² обозначает метил, этил или изопропил. Особенно предпочтительно, если R² обозначает метил или этил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R² обозначает необязательно замещенный фенил или нафтил.

Гидрирование проводят с использованием раствора катализатора в полярном растворителе, таком как C₁-C₄спирты, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФ), ацетонитрил (MeCN) или их смеси. Предпочтительными полярными растворителями являются метанол, этанол и изопропиловый спирт и их смеси. Раствор может содержать добавки других растворителей, таких как дихлорметан.

Раствор катализатора можно приготовить in situ путем растворения соли рутения Ruⁿ⁺Yⁿ⁻, в которой n равно 2 или 3 и в которой Y⁻ обозначает Cl⁻, Br⁻, I⁻, BF₄⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, PF₆⁻, ClO₄⁻ или OTf⁻ (трифторметансульфонат или трифлат) или другой подходящий противоион, в полярном растворителе, и смешивания с подходящим количеством лиганда формулы III, необязательно с дополнительным смешиванием по меньшей мере с одним стабилизирующим лигандом.

Альтернативно, раствор катализатора можно приготовить путем смешивания комплекса-предшественника катализатора, т.е. предварительно полученного комплекса рутения, который уже содержит по меньшей мере один стабилизирующий лиганд, в полярном растворителе, с подходящим количеством других лигандов. Комплекс-предшественник катализатора включает по меньшей мере один стабилизирующий лиганд, такой как диен, алкен или арен. В предпочтительном варианте осуществления стабилизирующий лиганд представляет собой 1,5-циклооктадиен (cod), норборнадиен (nbd) или п-кумол (cum). Особенно предпочтительным стабилизирующим лигандом является п-кумол.

В другом предпочтительном варианте осуществления комплекс-предшественник катализатора включает по меньшей мере один хиральный лиганд формулы III (Флуоксфос).

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления комплекс-предшественник катализатора включает в качестве стабилизирующего лиганда по меньшей мере одну молекулу полярного растворителя, такого как диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФ) или ацетонитрил (MeCN).

Примерами комплексов-предшественников катализатора, содержащих такие стабилизирующие лиганды, являются $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{cum})_2]$, $[\text{Ru}_2\text{Br}_4(\text{cum})_2]$, $[\text{RuCl}(\text{Флуоксфос})(\text{бензол})]\text{Cl}$, $[\text{RuCl}_2(\text{Флуоксфос})\cdot\text{ДМФ}]$, $[\text{RuCl}_2(\text{Флуоксфос})\cdot\text{ДМСО}]$ и $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{cod})_2\cdot\text{MeCN}]$.

Кроме того, раствор катализатора можно приготовить путем растворения предварительно полученного хирального комплекса рутения, который уже содержит все необходимые лиганды.

Несколько примеров общих применимых методик получения катализаторов и растворов катализаторов приведено в публикации Ashworth, T.V. et al. S. Afr. J. Chem. 1987, 40, 183-188, WO 00/29370 и Mashima, K. J. Org. Chem. 1994, 59, 3064-3076.

В предпочтительном варианте осуществления комплекс-предшественник катализатора получают путем смешивания бис[(1-изопропил-4-метилбензол)дихлоррутения] формулы $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{cum})_2]$ с лигандом (-)-Флуоксфос или (+)-Флуоксфос в полярном растворителе.

Предпочтительно, если соль металла $\text{Ru}^{\text{II}}\text{Y}_n^-$ или комплекс рутения смешивают с хиральным бидентатным фосфином в отношении от 1:5 до 5:1. Более предпочтительно, если отношение Ru/фосфин находится в диапазоне от 1:2 до 2:1. Наиболее предпочтительно, если отношение Ru/фосфин составляет 1:1.

В конкретном варианте осуществления противоион соли переходного металла, комплекса-предшественника катализатора и рутениевого комплекса с лигандом формулы III представляет собой Cl^- , Br^- , I^- , BF_4^- , AsF_6^- , SbF_6^- , PF_6^- , ClO_4^- или OTf^- , более предпочтительно Cl^- , I^- или BF_4^- .

В предпочтительном варианте осуществления давление водорода во время реакции находится в диапазоне от 1 до 60 бар и более предпочтительно в диапазоне от 2 до 35 бар.

Гидрирование можно проводить при температуре, находящейся в диапазоне от 20 до 150°C. Предпочтительно, если температура находится в диапазоне от 70 до 130°C. Особенно предпочтительно, если температура находится в диапазоне от 80 до 120°C.

Настоящее изобретение иллюстрируется приведенными ниже не ограничивающими примерами.

Примеры

Пример 1. Этил-(S)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (S)-I, $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{этил}$)

В автоклаве объемом 150 мл в атмосфере аргона RuCl_3 (10,2 мг, 0,049 ммоль), (-)-5,5'-бис(дифенилфосфанил)-2,2,2',2'-тетрафтор-4,4'-би[бензо-1,3-диоксолил] (т.е. (-)-Флуоксфос) (34,2 мг, 0,050 ммоль) и этил-4-хлор-3-оксипропанат (0,81 г, 4,9 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (30 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 2 ч при 80°C и при давлении водорода, равном 4 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ (газовая хроматография) для определения степени конверсии (колонка: HP-101 25 м/0,2 мм) и энантиомерного избытка (ЭИ) (колонка: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 97,6%.

Пример 2. Этил-(S)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (S)-I, $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{этил}$)

В автоклаве объемом 250 мл в атмосфере аргона бис[(1-изопропил-4-метилбензол)дихлоррутения] (т.е. $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{cum})_2]$) (6,7 мг, 0,011 ммоль), (-)-Флуоксфос (16,0 мг, 0,023 ммоль) и этил-4-хлор-3-оксипропанат (9,11 г, 54,5 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (30 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 2,3 ч при 90°C и при давлении водорода, равном 30 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонка: HP-101 25 м/0,2 мм) и ЭИ (колонка: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 95,8%.

Пример 3. Этил-(R)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (R)-I, $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{этил}$)

В автоклаве объемом 1 л в атмосфере аргона RuCl_3 (10,0 мг, 0,048 ммоль), (+)-Флуоксфос (36,1 мг, 0,053 ммоль) и этил-4-хлор-3-оксипропанат (8,0 г, 48 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (170 мл) и дихлорметане (40 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 90 мин при 82°C и при давлении водорода, равном 35 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонка: HP-101 25 м/0,2 мм) и ЭИ (колонка: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 97,8%.

Пример 4. Этил-(R)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (R)-I, $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{этил}$)

В автоклаве объемом 1 л в атмосфере аргона $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{cod})_2\cdot\text{MeCN}]$ (15,8 мг, 0,026 ммоль), получен из RuCl_3 и 1,5-циклооктадиена в соответствии с описанием в публикации Ashworth, T.V. et al. S. Afr. J. Chem. 1987, 40, 183-188, (+)-Флуоксфос (36,1 мг, 0,053 ммоль) и этил-4-хлор-3-оксипропанат (8,0 г, 48 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (170 мл) и дихлорметане (40 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 80 мин при 82°C и при давлении водорода, равном 35 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно

анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонок: HP-101 25 м/0,2 мм) и ЭИ (колонок: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 97,3%.

Пример 5. Этил-(S)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (S)-I, $R^1=CH_2Cl$, $R^2=этил$)

В автоклаве объемом 1 л в атмосфере аргона $[Ru_2Cl_4(сум)_2]$ (5,0 мг, 0,008 ммоль), (-)-Флуоксфос (12,1 мг, 0,018 ммоль) и этил-4-хлор-3-оксипропанат (27,0 г, 162 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (340 мл) и дихлорметане (80 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 70 мин при 110°C и при давлении водорода, равном 22 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонок: HP-101 25 м/0,2 мм) и ЭИ (колонок: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 98,1%.

Пример 6. Этил-(S)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (S)-I, $R^1=CH_2Cl$, $R^2=этил$)

В автоклаве объемом 1 л в атмосфере аргона $[RuI((-)-Флуоксфос)(сум)]I$ (35 мг, 0,030 ммоль), получен из (-)-Флуоксфос и $[Ru_2I_4(сум)_2]$ в соответствии с описанием в WO 00/29370, и этил-4-хлор-3-оксипропанат (33,4 г, 200 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (340 мл) и дихлорметане (80 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 170 мин при 100°C и при давлении водорода, равном 22 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонок: HP-101 25 м/0,2 мм) и ЭИ (колонок: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 97,4%.

Пример 7. Этил-(S)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (S)-I, $R^1=CH_2Cl$, $R^2=этил$)

В автоклаве объемом 1 л в атмосфере аргона $[RuCl((-)-Флуоксфос)(сум)]BF_4$ (23 мг, 0,022 ммоль), получен из (-)-Флуоксфос и $[Ru_2Cl_4(сум)_2]$ и $AgBF_4$ в соответствии с описанием в публикации Mashima, K., J. Org. Chem. 1994, 59, 3064-3076, и этил-4-хлор-3-оксипропанат (33,4 г, 200 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (340 мл) и дихлорметане (80 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 180 мин при 100°C и при давлении водорода, равном 22 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонок: HP-101 25 м/0,2 мм) и ЭИ (колонок: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 98,0%.

Пример 8. трет-Бутил-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула I, $R^1=CH_2Cl$, $R^2=трет-бутил$)

В автоклаве объемом 150 мл в атмосфере аргона $[Ru_2Cl_4(сум)_2]$ (7,7 мг, 0,013 ммоль), (+)-Флуоксфос (17,9 мг, 0,026 ммоль) и трет-бутил 4-хлор-3-оксипропанат (96,9%, по данным анализа с помощью ГХ, 1,0 г, 5,2 ммоль) растворяют в дегазированном этаноле (30 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 4 ч при 80°C и при давлении водорода, равном 4 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонок: HP-101 25 м/0,2 мм). Определение энантиомерного избытка проводят с помощью 1H -ЯМР с использованием трис[3-(трифторметилгидроксиметил)-(+)-камфората] европия(III) в качестве сдвигающего реагента и $CDCl_3$ в качестве растворителя. Конверсия составляет >99%. Выход составляет примерно 67% при ЭИ одного энантиомера, равном 93,2%.

Пример 9. Этил-4,4,4-трихлор-3-гидроксипропанат (формула I, $R^1=CCl_3$, $R^2=этил$)

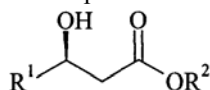
В автоклаве объемом 150 мл в атмосфере аргона $[Ru_2Cl_4(сум)_2]$ (7,6 мг, 0,012 ммоль), (+)-Флуоксфос (17,8 мг, 0,026 ммоль) и этил-4,4,4-трихлор-3-оксипропанат (97%, по данным анализа, 1,21 г, 5,2 ммоль) растворяют в дегазированном этаноле (30 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 7,5 ч при 80°C и при давлении водорода, равном 4 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонок: HP-101 25 м/0,2 мм). Конверсия составляет 99% при ЭИ, одного энантиомера, равном 95,3%. Определение энантиомерного избытка проводят с помощью 1H -ЯМР с использованием трис[3-(трифторметилгидроксиметил)-(+)-камфората] европия(III) в качестве сдвигающего реагента и $CDCl_3$ в качестве растворителя.

Сравнительный пример 1. Этил-(S)-4-хлор-3-гидроксипропанат (формула (S)-I, $R^1=CH_2Cl$, $R^2=этил$)

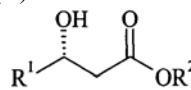
В автоклаве объемом 250 мл в атмосфере аргона $[Ru_2Cl_4(сум)_2]$ (6,7 мг, 0,011 ммоль), (-)-5,5'-бис(дифенилфосфанил)-4,4'-би[бензо-1,3-диоксолил] (14,3 мг, 0,023 ммоль) и этил-4-хлор-3-оксипропанат (9,10 г, 54,5 ммоль, примерно 98,5%) растворяют в дегазированном этаноле (30 мл). После продувания автоклава аргоном гидрирование проводят в течение 2,3 ч при 90°C и при давлении водорода, равном 30 бар. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно анализируют с помощью ГХ для определения степени конверсии (колонок: HP-101 25 м/0,2 мм) и ЭИ (колонок: Lipodex-E 25 м/0,25 мм). Конверсия составляет 100% при ЭИ, равном 89,5%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения энантимерно чистых (S)- или (R)-4-галоген-3-гидроксобутиратов формулы



(S)-I или

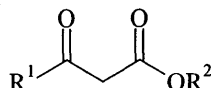


(R)-I,

в которой R¹ обозначает CH₂X, CHX₂ или CX₃;

X независимо обозначает Cl и/или Br; и

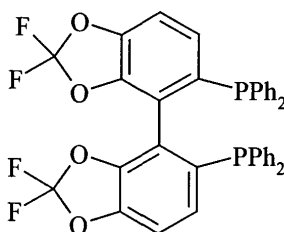
R² обозначает C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, арил или арилалкил, каждый арил или арилалкил обязательно дополнительно замещен одной или более C₁-C₄алкильными группами и/или атомами галогена, включающий асимметрическое гидрирование 4-галоген-3-оксибутиратов формулы



II,

в которой R¹, R² и X являются такими, как определено выше,

в присутствии катализатора, представляющего собой комплекс рутения, включающий хиральный лиганд формулы



III.

2. Способ по п.1, в котором рутениевый комплекс, содержащий лиганд формулы III, включает в качестве стабилизирующего лиганда по меньшей мере одну молекулу диена, алкена, или арена, или полярного растворителя.

3. Способ по п.1 или 2, в котором рутениевый комплекс, содержащий лиганд формулы III, включает в качестве стабилизирующего лиганда по меньшей мере одну молекулу 1,5-циклооктадиена или п-кумола.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором гидрирование проводят в растворе, содержащем полярный растворитель, выбранный из группы, включающей C₁-C₄спирты, диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил и их смеси, в котором растворитель необязательно содержит добавки других растворителей.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором противоион рутениевого комплекса выбран из группы, включающей Cl⁻, Br⁻, I⁻, BF₄⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, PF₆⁻, ClO₄⁻ и OTf⁻.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором рутениевый комплекс получают путем смешивания комплекса формулы [Ru₂Cl₄(суп)₂] с лигандом Флуоксфосом в полярном растворителе.

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором давление водорода во время проведения реакции находится в диапазоне от 1 до 60 бар и предпочтительно в диапазоне от 2 до 35 бар.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6