

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753406 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **753406**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07B

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.12.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.12.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.06.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.12.1974 US 535878

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merck & Co Inc, Rahway N.J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kollonitsch, Janos, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

C-fluoraus fluorin avulla

C-fluorering med fluor

Merck & Co. Inc., Rahway, New Jersey, Yhdysvallat.

C-fluoraus fluorin avulla - C-fluorering med fluor

Tämä keksintö koskee orgaanisten yhdisteiden korvaavaa C-fluoraus-
ta fluorilla nestemäisessä tai kiinteässä faasissa. Se koskee
erityisesti orgaanisten amiinien, aminohappojen, polyamidien ja
vinyylipolymeerien C-fluoraus-
ta vedettömässä nestemäisessä fluorive-
dyssä tai nestemäisen fluorivedyn ja booritrifluoridin tai nestemäi-
sen fluorivedyn ja antimonipentafluoridin seoksissa tai suspendoituna
niihin, fluorin avulla valinnaisesti valolla tapahtuvan säteilytyksen
alaisena.

Tarkemmin sanoen se koskee aminohappojen, erityisesti D-alanii-
nin tai sen 2-deuteroanalogin fluoraus-
ta fluorilla fluorivedyssä,
fluorivedyn ja booritrifluoridin tai fluorivedyn ja antimonipentafluor-
idin seoksessa valinnaisesti valolla tapahtuvan säteilytyksen alai-
sena.

Vielä tarkemmin se koskee D-alaniinin ja sen 2-deuteroanalogin
C-fluoraus-
ta nestemäisen fluorivedyn ja booritrifluoridin seoksissa
valolla tapahtuvan säteilytyksen alaisena. Ennen tätä keksintöä tun-
nettujen menetelmien käyttöalue ja käyttökelpoisuus orgaanisten
yhdisteiden korvaavaksi fluoraamiseksi yhtälön:



mielessä olivat hyvin rajoitetut. Tärkeimpiä käytettävissä olevia menetelmiä yllä olevan tyyppiselle muunnokselle olivat (1) elektrolyyttinen fluoraus nestemäisessä fluorivedyssä (2) reaktio korkeavalenssisten hapettavien metallifluoridien, kuten kobolttitrifluoridin kanssa, (3) reaktio perklooryylifluoridin kanssa, (4) fluoraus fluoroksisiperfluorialkaaneilla ja (5) reaktio fluorin kanssa.

Menetelmien (1) ja (2) päärajoitukset ovat, että ne tavallisesti johtavat polyfluorattujen yhdisteiden seoksiin silloinkin kun kyseessä ovat rakenteeltaan yksinkertaiset aineet. Monimutkaisemmillä aineilla tapahtuu usein liiallista hajaantumista ja hiillirungon uudelleenryhmittymistä, mikä rajoittaa voimakkaasti minkä tahansa yksittäisen tuotteen saantoa ja ennustettavuutta. Vastakohtana näille menetelmä (3), jossa käytetään perklooryylifluoridia, tekee mahdolliseksi selektiivisemmän fluorauksen eikä yleensä aiheuta aineen hajaantumista, mutta on tehokas vain erityisen reaktiokykyisillä aineilla, kuten aktivoituilla metyleeniryhmillä.

Menetelmä (4), fluoraus fluoroksisiperfluorialkaaneilla, kuten fluoroksitrifluorimetaanilla suoritettuna kylmässä UV-säteilyn läsnäollessa, on hyödyllinen fluorausmenettely, mutta kärsii siitä esteestä, että on käytettävä melko kallista fluorausainetta.

Reaktio alkuainefluorin kanssa, menetelmä (5) sellaisena kuin se alalla tunnetaan, on käyttökelpoisuudeltaan erittäin rajoitettu johtuen fluorin suuresta reaktiokyvystä, fluorauksen edistyessä tavallisesti itsestään räjähtävällä nopeudella ja johtaessa aineen hallitsemattomaan polyfluoraukseen ja hajaantumiseen.

Alalla tunnetaan aikaisemmin esimerkkejä hallitummasta fluorilla tapahtuvasta fluorauksesta. Esimerkiksi Mercer et al., J. Phys. Chem., 63, 1468 (1959) kuvasivat vety-metaaniseosten kaasufaasifluorausta, jolloin saatiin pääasiassa CH_3F :a ja CH_2F_2 :a ja jonkin verran CHF_3 :a ja CF_4 :a, jonka fluorauksen nopeutta kiihdytettiin tekijällä n. 2,5 säteilyttämällä keskipaine-elohopealampulla. Coon et al, julkaisussa J. Org. Chem., 33, 1387 (1968) kuvasivat ei-emäksisten polynitroaniliinien fluorausta fluorivedyssä, jolloin saatiin N,N-difluoriamiineja ja emäksisten aniliinien fluorausta, joka johti lähtöaineiden hajaantumiseen. Tanner julkaisussa Chimia 22, 176-184 (1968)

kuvaa polyeteenillä tehtyjä fluorauskokeita. Kokeet suoritettiin polyeteenin tiiviillä kalvoilla ja edes jonkinasteinen onnistuminen vaati puhdasta fluoria typellä laimennetun fluorin sijasta, korkeapaineista UV-valoa ja korkeaa lämpötilaa.

Yllättäen on nyt havaittu, että fluorin rajoitettua käyttökelpoisuutta fluorausaineena voidaan suuresti laajentaa suorittamalla fluorausreaktio vedettömässä nestemäisessä fluorivedyssä tai sen booritrifluoridin tai antimonipentafluoridin seoksissa.

Tämän keksinnön uudessa prosessissa liuotetaan tai suspendoidaan fluorattava amiini, aminohappo, polyamidi tai vinyylipolymeeri nestemäiseen fluorivetyyn tai nestemäisen fluorivedyn ja booritrifluoridin tai antimonipentafluoridin seokseen, mieluummin ensin naittuun ja puhalletaan fluoria liuoksen tai suspension läpi riittävä aika halutun fluorausmäärän aikaansaamiseksi.

Booritrifluoridin määrä suhteessa fluorivedyn määrään voi olla nollasta kyllästymispisteeseen asti. Samoin antimonipentafluoridiväkevyydet nollasta n. 50 %:in (w/w) ja mieluummin 0-10 % (w/w) ovat hyödyllisiä.

Mikä tahansa lämpötila välillä n. -80 – $+15^{\circ}\text{C}$ on tyydyttävä, mutta on vaivattominta suorittaa reaktio n. -78°C :ssa, joka on kuivajään ja asetonin muodostaman hauteen lämpötila.

Puhdasta fluoria voidaan käyttää reagenssina tässä uudessa fluorauksessa, mutta johtuen sen erittäin vaarallisista ominaisuuksista mukaanluettuna sen suuri reaktiivisuus, on suositeltavaa käyttää fluorin ja jalokaasun kuten heliumin, neonin, argonin tms. tai typen seosta, jonka tilavuudesta korkeintaan n. 80 % on fluoria ja mieluummin seoksia, jotka sisältävät 1-20 tilavuus-% fluoria.

Tarvittava fluorin määrä riippuu vaaditusta fluorausasteesta ja jossain määrin aineen luonteesta mutta tavallisesti yksi mooli tai hiukan ylimäärin fluoria on riittävä monofluoraukseen.

Samalla kun fluoria syötetään, on reaktioseosta hämmennettävä tai muulla tavoin sekoitettava. Fluoraus näissä olosuhteissa on riittävästi hallittu vaatiakseen joissakin tapauksissa säteilytystä keskipaine-elohopealampusta tulevalla valolla reaktion edistämiseksi, jotta tyydyttävät reaktionopeudet voitaisiin toteuttaa. Saatetaan tarvita 1 - n. 20 tunnin reaktioaikoja, mutta ne ovat tavallisesti välillä 2-6 tuntia.

Sopiiva reaktioastia on sellainen, joka on työstetty Kel-F^R-tangosta ja joka on varustettu ultraviolettivaloa läpäisevällä ikkunalla.

Sopiiva valosäteilylähde on Hanovia-elohopea-ksenonkaarilamppu n:o 9778-1, joka toimii 1000 W:n tehölähteellä ja joka lamppu on asennettu Schoeffel LH 15 1-N-projektoriin, joka on varustettu kvartsikokoojalinssillä ja lämpösuotimella (vesi).

Tämän keksinnön uusi prosessi tarjoaa käytettäväksi vaivattoman tien useisiin C-fluoriamiineihin ja niiden happolisäyssuoloihin, jotka ovat hyödyllisiä kostutusaineina, fluorattuihin aminohappoihin ja niiden suoloihin, jotka ovat hyödyllisiä bakteereja tappavina aineina, ja polyamidimonomeereihin, polyamideihin ja vinyylipolymeereihin, joilla on parantuneet ominaisuudet. Erityisen hyödyllisiä ovat 3-fluori-D-alaniini ja 3-fluori-2-deutero-D-alaniini. Nämä yhdisteet ovat tunnettuja bakteereja tappavia aineita.

Tämän keksinnön käsittämät happolisäyssuolat ovat niitä, jotka on valmistettu yleisistä mineraalihapoista, kuten fluorivety-, kloorivety-, bromivety- ja rikkihaposta yms.

Seuraavat esimerkit ovat ainoastaan kuvaavia eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa tämän keksinnön suojapiiriä nimenomaan niissä käytettyihin aineisiin ja olosuhteisiin.

Esimerkki 1

3-fluori-D-alaniini D-alaniinista

D-alaniinia (0,377 g) liuotettiin 30 ml:an nestemäistä fluorivetyä -78°C:ssa. Tähän liuokseen puhallettiin booritrifluoridikaasua -78°C:ssa haihduttamalla varovaisesti 5 ml nestemäistä booritrifluoridia. Fluori/heliumseosta (2 tilavuus-%) johdettiin yllä mainittuun liuokseen -78°C:ssa 2 tunnin ajan samalla kun sitä valaistiin UV-valolähteellä (n. 5,2 milliatomia fluoria). Reaktorin annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin puhaltamalla typpeä seoksen läpi. Analyysi automaattisella Spincoaminohappoanalysaattorilla osoitti, että läsnä oli 3-fluori-D-alaniinia yhdessä pienen lähtöainemäärän kanssa. Tuote erotettiin pylväskromatografisesti käyttäen 200 ml Dowex-50 x 8 (200-400 meshiä) kationivaihtohartsia H⁺-muodossa, eluoimalla 1 l:lla vettä, 1,5 l:lla 0,1-N kloorivetyhappoa ja sitten 1,2 l:lla 0,3-N kloorivetyhappoa ja ottamalla poisto-

virta talteen 15 ml:n jakeina. 3-fluori-D-alaniinituote paikallistettiin sen värikokeella käyttäen ninhydriinireagenssia, putkiin n:o 50-61, jotka oli saatu 0,3-N kloorivetyhapolla. Näiden jakeiden haihduttaminen tyhjössä tuotti 3-fluori-D-alaniinin hydrokloridia, joka kiteytettiin uudelleen vesi-pyridiini-isopropanoliseoksesta ja kuivattiin tyhjössä; sulamispiste $167-168^{\circ}\text{C}$ (hajoaa). $[\alpha]_{\text{D}} -9,1 \pm 1^{\circ}$ (C 3, 1-molaarinen HCl:n vesiliuos).

Esimerkki 2

2-deutero-3-fluori-D-alaniini-2-deutero-D-alaniinista

2-deutero-D-alaniinia fluorattiin tarkalleen samalla prosessilla kuin esimerkissä 1 ja tuotteen sulamispiste oli $168-169^{\circ}\text{C}$ (hajoaa); $[\alpha] -9,3 \pm 1^{\circ}$ (C 3, 1-molaarinen HCl:n vesiliuos).

Samanlaiset tulokset kuin esimerkeissä 1 ja 2 saadaan, vaikka jonkin verran pienemmällä saannolla, suorittamalla reaktio ilman booritrifluoridia.

Esimerkki 3

2-fluoriputreskiinista

Puteskiinia (8,05 g) liuotettiin 100 ml:an nestemäistä fluorivetyä -78°C :ssa ja booritrifluoridikaasua johdettiin liuokseen kyllästymiseen asti. Fluori/heliumseosta (20 tilavuus-% F) joka vastasi 6 g fluoria, johdettiin reaktioseokseen 6 tunnin aikana samalla kun sitä säteilytettiin UV-valolla, sekoitettiin ja jäähdytettiin kuivajääasetoni jäähdytyshauteella. Jäähdytyshaute poistettiin ja typpeä puhallettiin seoksen läpi 14 tunnin ajan liuottimen poistamiseksi. Jäännös liuotettiin väkevään kloorivetyhappoon, haihdutettiin kuiviin tyhjössä, liuotettiin uudelleen 40 ml:an vettä ja pantiin Dowex 50-ioninvaihtohartsikolonniin (400 ml hartsia, 30-100 mesh, H^{+} muoto). Pylväs pestiin vedellä ja eluoitiin sitten 4-M kloorivetyhapon vesiliuoksella. Jakeet, jotka antoivat positiivisen ninhydriinikokeen, yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin epäpuhdasta 2-fluoriputreskiinin dihydrokloridia sekoittuneena pieneen määrään lähtöaineen hydrokloridisuolaa. Tuotetta puhdistettiin edelleen kromatografisesti Dowex 50 x 8 kationinvaihtohartsilla (1,6 l hartsia H^{+} muodossa, 200-400 mesh). Kolonni pestiin 3 litralla vettä, kehitettiin sitten 2,5 molaarisella kloorivetyhapon vesiliuoksella ja eluantista otettiin talteen 25 ml:n jakeet (virtausnopeus 750 ml/h). Tuotteen osoitettiin protoni-NMR:n avulla olevan

liittyneenä jakeisiin 221-280. Nämä jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin 2-fluoriputreskiinin dihydrokloridia, sulamispiste 247-249°C (hajoaa). Näyte (300 mg) kiteytettiin uudelleen analyysiä varten liuottamalla se 15 ml:an metanolia ja lisäämällä 30 ml isopropanolia, jolloin saatiin 200 mg uutta yhdistettä, 2-fluoriputreskiinin dihydrokloridia, sp. 251-253°C.

Esimerkki 4

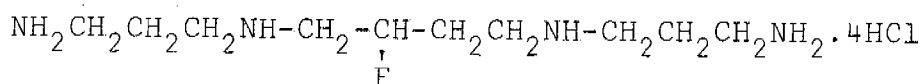
Fluorispermiini spermiinistä

Liuos, jossa oli spermiiniä (8,2 g) 100 ml:ssa nestemäistä fluorivetyä, kyllästettiin booritrifluoridikaasulla -78°C:ssa. Tämän jälkeen valosäteilytyksen alaisena fluori/heliumseosta (20 tilavuus-% fluoria) johdettiin reaktioseokseen 6 1/2 tunnin aikana samalla, kun sitä sekoitettiin ja jäähdytettiin kuivajää-asetonihauteella. Kun jäähdytyschaude oli poistettu, liuotin haihdutettiin puhaltamalla sen läpi typpikaasun virta. Jäännös liuotettiin väkevään kloorivetyhappoon, haihdutettiin kuiviin tyhjöissä ja sille suoritettiin alustava puhdistus Dowex 50-hartsikolonnilalla, jota kuvattiin esimerkissä 3. Saatu epäpuhtas tetrahydrokloridiseos erotettiin Dowex 50 x 8 kationinvaihtohartsikolonnilalla (1,5 l hartsia, 200-400 mesh, H⁺-muoto) eluoimalla vedellä ja sitten kloorivetyhapon vesiliuoksella ja 20 ml:n jakeet otettiin talteen; eluantin virtausnopeus oli 2100 ml/h.

<u>Jakeet</u>	<u>Eluaatti</u>
1-290	2,5-M HCl
291-530	3,0-M HCl
531-880	3,5-M HCl
881-1070	4,0-M HCl

Yhteen kootut jakeet 811-840 haihdutettiin kuiviin ja niiden havaittiin protonimagneettisella resonanssispektroskopialla sisältävän difluorispermiinitetrahydrokloridia.

Jakeiden 871-930 haihdutusjäännös oli monofluorispermiinin tetrahydrokloridia, jolla oli seuraava rakenne:



Tämä uusi tuote N,N'-bis(3-aminopropyli)-1,4-diamino-2-fluoributaanin tetrahydrokloridi (1 g) kiteytettiin liuottamalla se 10 ml:an vettä ja lisäämällä metanolia alkavaan sameuteen (40 ml) ja jäähdyttämällä yli yön; sp. > 270°C.

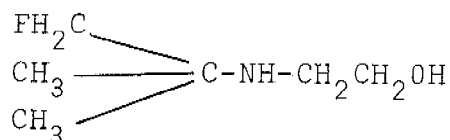
Esimerkki 54-fluori-L-ornitiini-L-ornitiinista

L-ornitiinin hydrokloridia (16,85 g) liuotettiin 200 ml:an nestemäistä fluorivetyä ja liuotin haihdutettiin kuivan typen virtauksen alaisena huoneenlämpötilassa. Jäljelle jäänyt L-ornitiinin hydrofluoridi liuotettiin uudelleen 200 ml:an nestemäistä fluorivetyä ja liuos kyllästettiin booritrifluoridikaasulla -78°C :ssa. Fluori/heliumseosta (20 tilavuus-% fluoria) puhallettiin reaktioseokseen 20 tunnin ajan (n. 460 milliatomia fluoria) samalla sekoittaen ja jäädyttäen kuivajää-asetonilla ja säteilyttäen UV-valolla. Liuotin poistettiin typpikaasuvirtauksen avulla ja jäännös liuotettiin veteen ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin uudelleen veteen ja puhdistettiin IRA 120 ioninvaihtohartsikolonnilla (400 ml H^{+} -muodossa) eluoimalla 250 ml:lla vettä ja senjälkeen 2 litralla 3-N kloorivetyhappoa. Happaman poistovirran haihduttaminen tuotti epäpuhdasta 4-fluori-L-ornitiinin dihydrokloridia. Epäpuhdasta tuotetta puhdistettiin edelleen kolonnilla, jossa oli Dowex 50 kationinvaihtohartsia (1500 ml, 200-400 mesh, H^{+} -muoto) eluoimalla vedellä ja senjälkeen 2-molaarisella kloorivetyhapolla virtausnopeudella 500 ml/h ottaen talteen 23 ml:n jakeet. Jakeiden 351-400 haihduttaminen tuotti 2 g uutta 4-fluori-L-ornitiinin dihydrokloridia, joka muutettiin käsittelemällä stökiometrisellä määrällä pyridiiniä isopropanolissa, 4-fluori-L-ornitiinin monohydrokloridiksi, sp. $178-185^{\circ}\text{C}$ (hajaantuminen).

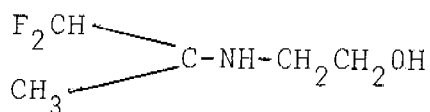
Esimerkki 6t-butyyliminoetanolin valofluoraus

Booritrifluoridikaasua (10 g) lisättiin seokseen, jossa oli 2,47 g t-butyyliminoetanolia 40 ml:ssa nestemäistä fluorivetyä -78°C :ssa. Jatkaen jäädytystä ja sekoittamista fluori/typpiseosta (20 tilavuus-% fluoria) (0,1 gramma-atomia fluoria) syötettiin reaktioseokseen 3 1/2 tunnin aikana samalla, kun sitä säteilytettiin UV-valolla. Jäädytyschaude poistettiin ja liuotin haihdutettiin kuivan typpikaasun virtauksen alaisena. Jäännös liuotettiin veteen, haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja liuotettiin uudelleen veteen. Liuos puhdistettiin Dowex 50 kationinvaihtohartsikolonnilla (200 ml, H^{+} -muoto) eluoimalla 2 l:lla vettä ja senjälkeen 4-molaarisella kloori-

vetyhapolla. Tuote, joka saatiin haihduttamalla eluantti, oli 3,1 g väritöntä kiinteää ainetta, joka edusti uusien monofluori- ja difluori-5-butyyliminoetanolin hydrokloridien seosta, joilla oli seuraavat rakenteet määritettynä FMR-spektroskooppisesti:



N-((1-fluorimetyyli-1-metyyli)etyyli)etanoliamiini



N-((1-difluorimetyyli-1-metyyli)etyyli)etanoliamiini

Toisessa kokeessa, joka suoritettiin samanlaisissa olosuhteissa lähtöainetta.

Esimerkki 7

2-aminobutyryihapon fluoraus

2-aminobutyryihappoa (1,03 g) liuotettiin 50 ml:an nestemäistä fluorivetyä ja fluori- ja heliumkaasujen seosta (20 tilavuus-%) syötettiin liuokseen yhden tunnin ajan (n. 30 milliatomia fluoria) sekoittaen ja jäähdyttäen kuivajää-asetonihauteella. Näyte liuoksesta analysoitiin automaattisella Spinco-Beckman-aminohappoanalysaattorilla 3-fluori-2-aminobutyryihapon (n. 1 %:n saanto) ja 4-fluori-2-aminobutyryihapon (n. 3 %:n saanto) läsnäolon osoittamiseksi. Jäljelle jääneeseen reaktioseokseen syötettiin fluori/heliumseosta tunnin ajan samalla kun lämpötila pidettiin 0°C:ssa. Jäännös, joka saatiin sen jälkeen, kun liuotin oli haihdutettu sisälsi 3-fluori-2-amino-butyryihappoa (n. 8 %:n saanto) sekä 4-fluori-2-aminobutyryihappoa (n. 30 %:n saanto).

Esimerkki 8

2-aminobutyryihapon fluoraus nestemäisessä fluorivety/antimonipentafluoridissa

2-aminobutyryihappoa (1,03 g) liuotettiin 50 ml:an nestemäistä HF:a samalla, kun sitä jäähdytettiin kuivajää-asetonihauteella.

Antimonipentafluoridia (0,9 g) lisättiin sitten ja F/He-virta johdettiin liuokseen käyttäen kahta lisäystä. F/He-seosta, joka sisälsi 30 mg-atomia F, johdettiin liuokseen jäähdyttämällä kuivajää-asetonilla yhden tunnin ajan, mitä seurasi sama määrä F/He-seosta samalla kun jäähdytettiin jää-vesihauteella (1 tunti).

HF-liuotin poistettiin johtamalla liuoksen läpi typpivirtaus. Jäännös liuotettiin veteen ja analysoitiin Spinco-Beckman-aminohappoanalysaattorilla, joka osoitti 31 %:n saantoa 4-fluori-2-aminobutyryrihapolle ja 7 %:n saantoa 3-fluori-2-aminobutyryrihapolle 50 %:n lähtöainemäärän lisäksi.

Esimerkki 9

Polyakryylihapon valofluoraus

Valmistetaan liuos liuottamalla 1,8 g polyakryylihappoa 40 ml:an nestemäistä HF:ä, minkä jälkeen säteilyttämällä UV-valolla ja sekoittamalla kuivajää-asetonijäähdytyslauteella F/He-seosta (20 tilavuus-% F) johdettiin liuokseen 1 1/2 tunnin ajan (suunnilleen 44 milliatomia F). Liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt kiinteä väritön massa kuivattiin tyhjiössä. Alkuaineanalyysi osoitti, että tuote sisälsi 13,4 % orgaanisesti sitoutunutta fluoria.

Samanlainen pimeässä suoritettu koe antoi F-vapaan tuotteen.

Esimerkki 10

Polyvinyylikloridin valofluoraus

Polyvinyylikloridia (10 g, n. 0,16 g-moolia kromatograafista laatua Polysciences Inc.-yhtiöltä) suspendoitiin 150 ml:an nestemäistä HF:ä. F/He-seoksen virtaus (20 tilavuus-% F) johdettiin suspensioon samalla, kun sitä sekoitettiin magneettisekoittajalla ja säteilytettiin UV-valolähteellä. Lämpötila pidettiin -78°C :ssa upottamalla reaktori kuivajää-asetonihauteeseen. 18 tunnin reaktioaikana käytettiin n. 19 g F:a. HF-liuotin poistettiin haihduttamalla typpivirtauksen avulla. Jauhemainen väritön jäännös pestiin puhtaaksi HF:stä refluksioimalla sitä 100 ml:n kanssa etanolia, minkä jälkeen se kuivattiin tyhjiössä 64°C :ssa, jolloin saatiin väritöntä polymeeria, joka sisälsi 14,25 % F:a ja 45,9 % Cl:a.

Esimerkki 11

Polykaprolaktaamin fluoraus

Polykaprolaktaamia (Zytel 211, nylon-tavaramerkki) (5,0 g;

44,5 g-millimooliyksikköä) liuotettiin 70 ml:an nestemäistä fluori-vetyä. He/F-seosta (20 tilavuus-% F) johdettiin liuokseen 3 tunnin ajan sekoittaen ja jäähdyttään kuivajää-asetonihauteella (~ 45 mmoolia F:a). Liuotin poistettiin haihduttamalla N_2 -virtauksessa ja jäännöstä hierrettiin metanolissa, jolloin saatiin lumivalkoisten hiukkasten liete. pH saatettiin arvoon n. 8 (pyridiini), minkä jälkeen se suodatettiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 4,8 g fluoratun polykaprolaktaamin väritöntä jauhetta, jonka F-pitoisuus oli 2,6 %.

Suoritettiin samanlainen koe sillä erolla, että 10 g BF_3 :a lisättiin ennen fluorausta. Tuote sisälsi vain jälkiä fluorista.

Patenttivaatimukset.

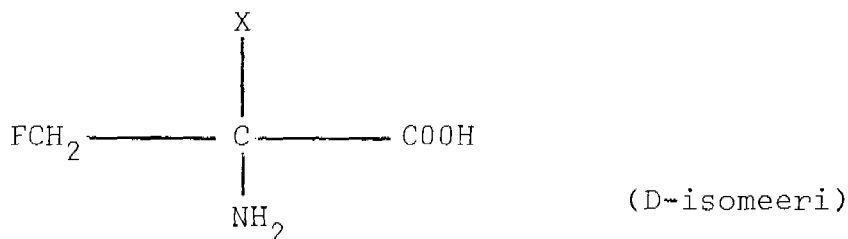
1. Menetelmä orgaanisen aineen, kuten amiinien, aminohappojen, polyamidien ja vinyylipolymeerien korvaavaksi C-fluoraukseksi, t u n n e t t u siitä, että liuotetaan tai suspensoidaan aine nestemäiseen fluorivetyyn, nestemäiseen fluorivetyyn, joka sisältää booritrifluoridia, tai nestemäiseen fluorivetyyn, joka sisältää antimonipentafluoridia, $-80 - +15^{\circ}\text{C}$:ssa ja syötetään siihen fluoria valinnaisesti valolla säteilyttäen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että fluori syötetään seoksena jalokaasun tai typen kanssa.

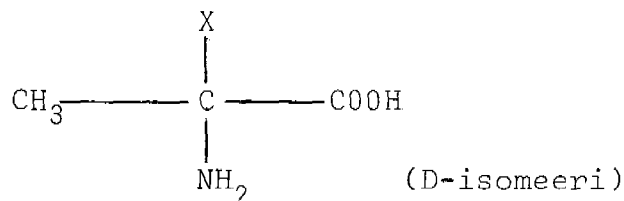
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aine on amiini tai aminohappo.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että fluori syötetään seoksena jalokaasun tai typen kanssa.

5. Menetelmä yhdisteen tai sen happolisäyssuolan valmistamiseksi, jolla on kaava:



jossa X on vety tai deuterium, t u n n e t t u siitä, että liuotetaan yhdiste, jolla on kaava



nestemäiseen fluorivetyyn, joka sisältää booritrifluoridia, tai nestemäiseen fluorivetyyn, joka sisältää antimonipentafluoridia, $-80 - +15^{\circ}\text{C}$:ssa ja syötetään siihen fluoria.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että fluori syötetään seoksena jalokaasun tai typen kanssa.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin on nestemäinen fluorivety, joka sisältää boori-trifluoridia aina kyllästyspisteeseen saakka.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että fluori syötetään seoksena jalokaasun tai typen kanssa, joka seos sisältää 1-20 tilavuus-% fluoria.

9. Tämä keksintö sen useissa eri muodoissa, t u n n e t t u siitä, että se on oleellisesti yllä kuvatun kaltainen.

Patentkrav:

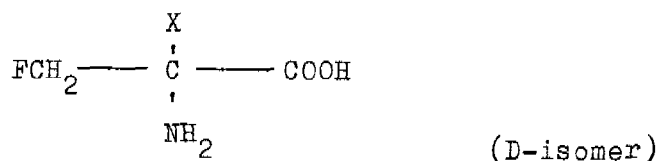
1. Förfarande för substitutiv C-fluorering av ett organiskt substrat som valts bland aminer, aminosyror, polyamider och vinylpolymerer, k ä n - n e t e c k n a t därav, att det omfattar lösande eller suspenderande av substratet i flytande vätefluorid, flytande vätefluorid innehållande borttrifluorid eller flytande vätefluorid innehållande antimonpentafluorid vid -80° till 15°C och införande av fluor i detsamma, eventuellt under bestrålning med ljus.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att fluoret införs som en blandning med en ädelgas eller kväve.

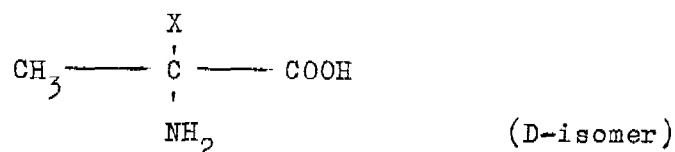
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att substratet är en amin eller en aminosyra.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att fluoret införs som en blandning med en ädelgas eller kväve.

5. Förfarande för framställning av en förening med formeln:



eller syraadditionssalt därav, varvid X är väte eller deuterium, k ä n - n e t e c k n a t därav, att det omfattar lösande av en förening med formeln:



i flytande vätefluorid innehållande borttrifluorid eller flytande vätefluorid innehållande antimonpentafluorid vid -80° - 15°C och införande av fluor däri.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att fluoret införs som en blandning med en ädelgas eller kväve.

7. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är flytande vätefluorid innehållande borttrifluorid upp till mättnadspunkten.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att fluoret införs som en blandning med en ädelgas eller kväve innehållande 1-20 % fluor.

9. Uppfinningen i dess olika former och väsentligen såsom här ovan beskrivits.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
Iso-Britannia - Storbritannien _____
Norja - Norge _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland _____
Sveitsi - Schweiz _____
Tanska - Danmark _____
USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

J. Org. Chem., 33 (4) 1968, Coen, C.L et al, ss. 1587-9

Merkittä hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

15/7 1982 Simola Heikkinen

Allekirjoitus