



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2000130161/04, 01.12.2000

(24) Дата начала действия патента: 01.12.2000

(30) Приоритет: 02.12.1999 JP 11-343153

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2002

(45) Опубликовано: 10.03.2005 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 0060617 A1, 22.09.1982. SU 939448 A, 30.06.1982. EP 0054360 A, 23.06.1982. BENEDICT et al. "Synthesis of simple unsymmetrical ethers from Alcohols and Alkyl Halides or Sulfates: The Potassium Hydroxide/Dimethyl Sulfoxide System", SYNTHESIS, 1979, vol. 6, pp. 428-429.

Адрес для переписки:

129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры",
пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ХИРОСЕ Тапо (JP),
МОРИ Тацую (JP)

(73) Патентообладатель(ли):

СУМИТОМО КЕМИКАЛ КОМПАНИ, ЛИМИТЕД
(JP)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-МЕТОКСИМЕТИЛ-2,3,5,6-ТЕТРАФТОРБЕНЗОЛМЕТАНОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому способу получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола, использующегося для получения соединений, обладающих инсектицидным действием, который включает i) взаимодействие 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола с неорганическим основанием в воде, и затем ii) добавление диметилсульфата и несмешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из

углеводородов и простых эфиров, к реакционной смеси; или который включает i) взаимодействие 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола с неорганическим основанием в воде и несмешивающимся с водой органическим растворителе, выбранном из группы, состоящей из углеводородов и простых эфиров и затем ii) добавление диметилсульфата к реакционной смеси. Селективный способ позволяет получить очищенный целевой продукт с высоким выходом. 2 с. и 8 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2000130161/04, 01.12.2000**

(24) Effective date for property rights: **01.12.2000**

(30) Priority: **02.12.1999 JP 11-343153**

(43) Application published: **10.11.2002**

(45) Date of publication: **10.03.2005 Bull. 7**

Mail address:

**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**KHIROSE Taro (JP),
MORI Tatsuja (JP)**

(73) Proprietor(s):

SUMITOMO KEMIKAL KOMPANI, LIMITED (JP)

(54) **METHOD FOR PRODUCTION OF
4-METHOXYMETHYL-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZENEMETHANOLE**

(57) Abstract:

FIELD: new for production of
4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzenemethanole
useful as synthetic intermediate for insecticide
compounds.

SUBSTANCE: claimed method includes a)
interaction of
2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-benzenemethanole with
inorganic base in water, followed by b) addition of
dimethyl sulfate and water-immiscible organic solvent

selected from group, containing hydrocarbons and
ethers, to reaction mixture; or a) interaction of
2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-benzenemethanole with
inorganic base in water and water-immiscible organic
solvent selected from group, containing hydrocarbons
and ethers, followed by b) addition of dimethyl
sulfate to reaction mixture.

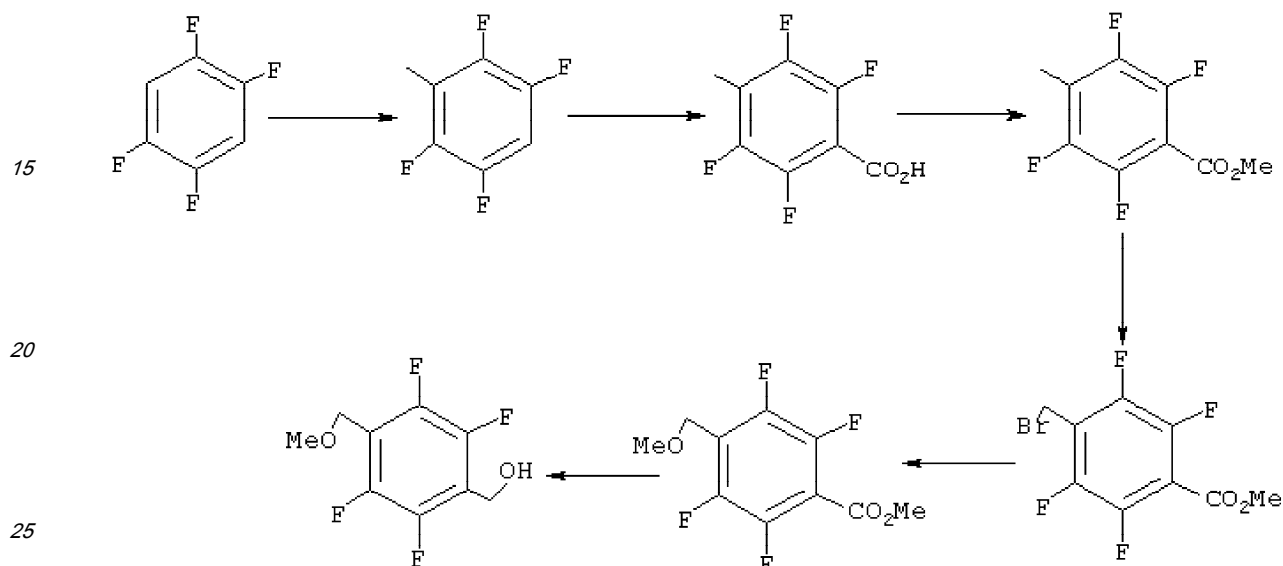
EFFECT: selective method for high-yield
manufacturing of high-purity target product.
10 cl, 10 ex

Область техники

Данное изобретение относится к способу получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола посредством селективного метилирования 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола.

Предпосылки изобретения

Прежде было известно, что определенные сложноэфирные соединения, в которых их спиртовая часть является 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанолом, демонстрируют превосходное инсектицидное действие, что описано в EP-54360A. Известен определенный способ получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола, который представлен на схеме ниже:



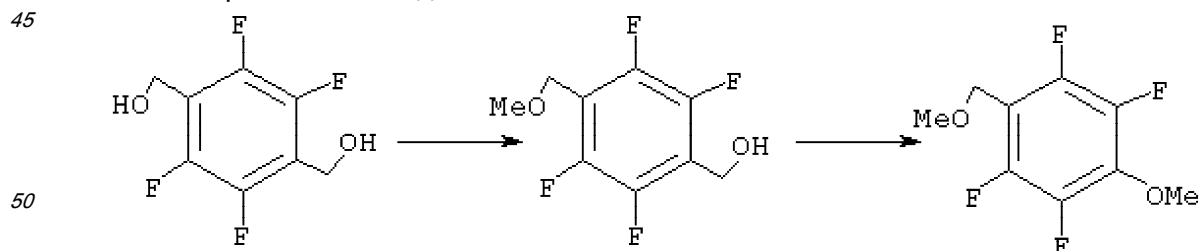
Так как в качестве исходного материала используют 1,2,4,5-тетрафторбензол и две функциональные группы метоксиметильной группы и гидроксиметильной группы бензольного кольца получают отдельно, указанный выше способ имеет большое количество стадий. Поэтому данный способ не подходит для экономичного производства в промышленном масштабе.

В настоящее время существует потребность в разработке полезного способа получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола.

Краткое описание изобретения

В данных обстоятельствах в качестве исходного материала был выбран 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанол, который легко доступен, так как он имеет симметричную структуру и может быть легко получен, и был разработан способ получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола метилированием.

Обычно довольно сложно получать моноалкилированное соединение с высоким выходом, используя соединение, имеющее две гидроксильные группы, которые имеют одинаковую реакционную способность, в качестве исходного вещества. Получение моноалкилированного соединения может сопровождаться побочной реакцией, дающей диалкилированное соединение в результате дальнейшего алкилирования моноалкилированного соединения.



Авторы данного изобретения серьезно изучали условия селективного метилирования 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола, и в результате был найден

способ получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола с высоким выходом, составляющий данное изобретение. Полученный 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанол имеет относительно высокую степень чистоты и может быть просто очищен кристаллизацией из раствора или дистилляцией с высоким выходом. Поэтому данный способ подходит для производства в промышленном масштабе.

Следовательно, данное изобретение представляет способ получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола (далее обозначенного как целевое соединение), который включает i) взаимодействие 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола (далее обозначенного как исходное соединение) с неорганическим основанием в воде, и затем ii) добавление диметилсульфата и несмешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из углеводов и простых эфиров, к реакционной смеси. Другим аспектом данного изобретения является способ получения целевого соединения, который включает i) взаимодействие 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола с неорганическим основанием в воде и указанном несмешивающемся с водой органическом растворителе, и затем ii) добавление диметилсульфата к реакционной смеси.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение включает следующие две стадии.

Первая стадия: Взаимодействие 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола с неорганическим основанием в воде и, необязательно, несмешивающимся с водой органическим растворителем, выбранном из группы, состоящей из углеводов и простых эфиров.

Вторая стадия: Получение целевого соединения добавлением диметилсульфата и, необязательно, указанного несмешивающегося с водой органического растворителя к реакционной смеси.

На второй стадии реакцию следует проводить в присутствии воды и несмешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из углеводов и простых эфиров. Примеры несмешивающихся с водой органических растворителей включают ароматические углеводороды, такие как толуол и ксилол, алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан, и простые эфиры, такие как трет-бутилметилловый эфир.

Первая стадия считается стадией получения соли исходного соединения. Обычно она представляет собой, например, получение соли исходного соединения добавлением исходного соединения в водный раствор неорганического основания и смешиванием их, или диспергированием исходного соединения в воде, добавлением к нему неорганического основания и смешиванием.

Примеры неорганического основания, используемого на первой стадии, включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия. Количество неорганического основания, используемое на первой стадии, составляет один или более молей, предпочтительно 1-2 молей по отношению к 1 молю исходного соединения. Количество воды, используемой в качестве растворителя реакции, составляет одну или более массовых частей по отношению к одной части исходного соединения, и количество воды предпочтительно составляет 3-5 массовых частей для достижения хорошей растворимости соли исходного соединения и объемной производительности.

Температура реакции предпочтительно составляет от 15°C до 65°C.

Одним из предпочтительных условий является то, что перемешивание на первой стадии проводят до тех пор, пока большая часть используемого исходного соединения не превратится в соль исходного соединения. В этом случае окончанием первой стадии может считаться момент времени, в который исходное соединение исчезает и водный раствор становится прозрачным. Время реакции зависит от температуры реакции и масштаба реакции, но обычно оно составляет от 15 минут до 20 часов.

Растворитель, используемый на первой стадии, является водой или смесью воды и

другого растворителя. Если используется другой растворитель, то растворитель предпочтительно является несмешивающимся с водой органическим растворителем, выбранным из группы, состоящей из углеводов и простых эфиров. Если на первой стадии используется углеводород или простой эфир, то нет необходимости добавлять

5 углеводород или простой эфир на второй стадии.

Полученная смесь соли исходного соединения может быть использована на второй стадии как есть. Другими словами, на второй стадии может быть использована реакционная смесь. Примеры солей представлены моонатриевой солью или монокалиевой солью.

10 Вторая стадия представляет собой обычно получение целевого соединения добавлением диметилсульфата и несмешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из углеводов и простых эфиров к реакционной смеси. Если реакционная смесь уже содержит указанный несмешивающийся с водой органический растворитель, вторая стадия может заключаться в добавлении только

15 диметилсульфата. Вторая стадия может представлять собой взаимодействие соли исходного соединения с диметилсульфатом в воде в присутствии указанного несмешивающегося с водой органического растворителя.

Количество диметилсульфата, используемое на второй стадии, составляет один или более молей, предпочтительно 1-2,5 молей по отношению к 1 молю исходного соединения.

20 Предпочтительно, чтобы значение pH водной фазы составляло 10 или более, более предпочтительно 13 или более, в таком случае реакция второй стадии хорошо протекает при примерно комнатной температуре. Хотя значение pH водной фазы реакционной смеси может быть ниже в зависимости от количества неорганического основания, используемого на первой стадии, добавление неорганического основания или его водного раствора может

25 сохранить значение pH водного слоя в предпочтительном интервале, который описан выше.

Количество несмешиваемого с водой органического растворителя составляет одну или более массовых частей по отношению к одной части исходного соединения, используемого на первой стадии. Количество воды, используемой в качестве растворителя реакции,

30 составляет одну или более массовых частей по отношению к одной части исходного соединения, используемого на первой стадии, и воду, использованную на первой стадии, используют как таковую.

Температура второй стадии обычно составляет от 0°C до 100°C, предпочтительно, от 15°C до 65°C.

35 На второй стадии предпочтительно проводить реакцию по существу при отсутствии четвертичной аммониевой соли в реакционной системе. Добавление четвертичной аммониевой соли к данной реакционной системе повышает количество диметилированного побочного продукта 1,4-ди(метоксиметил)-2,3,5,6-тетрафторбензола (далее обозначенного как побочное соединение). Указанная выше четвертичная аммониевая соль является

40 четвертичной аммониевой солью, используемой в реакции синтеза обычно в качестве межфазного катализатора, ее примерами являются бромид тетрабутиламмония, хлорид тетрабутиламмония, хлорид бензилтриметиламмония, хлорид бензилтриэтиламмония и бромид цетилтриэтиламмония.

Время реакции второй стадии также зависит от температуры реакции и масштаба

45 реакции, но обычно оно составляет от 15 минут до 20 часов.

После проведения реакции реакционную смесь выдерживают, слой несмешивающегося с водой органического растворителя отделяют и органический слой концентрируют с получением целевого соединения. Далее, водный слой может быть экстрагирован органическим растворителем с выделением целевого соединения для получения высокого

50 выхода. При проведении экстракции предпочтительно, чтобы значение pH водного слоя составляло 3 или менее для достижения эффективной экстракции. Примеры органических растворителей, используемых для экстракции, включают ароматические углеводороды, такие как толуол и ксилол; алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан;

простые эфиры, такие как трет-бутилметилловый эфир; сложные эфиры, такие как этилацетат и бутилацетат; и их смеси. Слои органического растворителя, полученные при разделении и экстракции, могут быть объединены и сконцентрированы с получением целевого соединения.

5 Целевое соединение может быть очищено по обычным методикам, таким как кристаллизация из раствора, дистилляция и так далее. Особенно кристаллизация из раствора может дать целевое соединение, имеющее высокую степень чистоты при высоком выходе, так как данный способ дает относительно высокую степень чистоты целевого соединения.

10 Примеры растворителя, используемого для кристаллизации, включают ароматические углеводороды, такие как толуол и ксилол; алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан; простые эфиры, такие как трет-бутилметилловый эфир и тетрагидрофуран; сложные эфиры, такие как этилацетат и бутилацетат; спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол и трет-бутиловый спирт; органические кислоты, такие как уксусная
15 кислота, трифторуксусная кислота и муравьиная кислота; и воду; и их смеси. При кристаллизации побочное соединение, которое присутствует в неочищенном целевом соединении в незначительных количествах, может быть удалено практически полностью.

Исходное соединение, 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанол, может быть получено по методике, раскрытой в описании патента Великобритании №2127013А.

20 Примеры

Далее настоящее изобретение более подробно объясняется с помощью примеров получения и сравнительных примеров, однако настоящее изобретение не ограничивается данными примерами.

Пример получения 1

25 В реакционный сосуд, который заполнен азотом, последовательно загружают 5,00 г (23,1 ммоль) 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола, 15,00 г воды и 1,30 г (23,1 ммоль) гидроксида калия и полученную смесь нагревают до температуры 60°C при перемешивании. К этому времени твердый 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанол полностью растворяется с получением прозрачного раствора. Затем добавляют смесь 15,0
30 г толуола и 3,07 г (23,1 ммоль) диметилсульфата при температуре 55±5°C. После перемешивания при температуре 50±5°C в течение 1,5 часов добавляют 0,64 г (11,4 ммоль) гидроксида калия и 1,51 г (12,6 ммоль) диметилсульфата. Через 1,5 часа добавляют еще 0,66 г (11,7 ммоль) гидроксида калия и 1,51 г (12,6 ммоль) диметилсульфата и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь
35 охлаждают до комнатной температуры, слои реакционной смеси разделяют и водный слой экстрагируют 30 мл этилацетата. Органические слои объединяют, промывают 30 мл воды, концентрируют и сушат при пониженном давлении с получением 5,22 г неочищенного 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола. Неочищенный 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанол подвергают анализу содержимого с
40 помощью метода внутреннего стандарта ГХ (Аналитический метод 1, данный ниже).

Процентный состав площади ГХ неочищенного продукта: 87% целевого соединения, 4% исходного соединения и 8% побочного соединения.

Анализ содержимого по методу внутреннего стандарта ГХ:

85% целевого соединения и 86% выхода чистого соединения.

45 Пример получения 2

В реакционный сосуд, который заполнен азотом, последовательно загружают 5,00 г (23,1 ммоль) 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола, 15,00 г воды и 6,85 г (46,3 ммоль) 27% водного раствора гидроксида натрия и полученную смесь нагревают до температуры 65°C при перемешивании. Исходное соединение полностью растворяется с получением
50 прозрачного раствора. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры при перемешивании. К этому времени получают некоторое количество осадка. К реакционной смеси добавляют 20,0 г толуола и затем по каплям добавляют 4,33 г (32,6 ммоль) диметилсульфата в течение 7,5 часов при комнатной температуре. После

добавления значение pH водного слоя становится 13,5. Слои реакционной смеси разделяют и pH водного слоя доводят до примерно 3 добавлением 10% серной кислоты. Водный слой экстрагируют 30 мл этилацетата и объединенные органические слои промывают 30 мл воды, концентрируют и сушат при пониженном давлении с получением 5,22 г неочищенного 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола. Неочищенный 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанол подвергают анализу содержимого с помощью метода внутреннего стандарта ГХ (Аналитический метод 1, данный ниже).

Процентный состав площади ГХ неочищенного продукта:

85% целевого соединения, 1% исходного соединения и 13% побочного соединения.

Анализ содержимого по методу внутреннего стандарта ГХ: 85% целевого соединения и 86% выхода чистого соединения.

Пример получения 3

В реакционный сосуд, который заполнен азотом, последовательно загружают 10,00 г (47,07 ммоль) 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола, 30,00 г воды, 3,77 г (94,13 ммоль) гидроксида натрия и 50,00 г толуола. В течение 20 минут перемешивания при комнатной температуре внутреннюю температуру повышают до 34,0°C и исходное соединение полностью растворяется с получением прозрачного раствора. К реакционной смеси одной порцией добавляют 8,75 г (65,8 ммоль) диметилсульфата при температуре 30,5°C. Перемешивание продолжают в течение 1 часа и pH водного слоя доводят до 1,02 добавлением 10% серной кислоты для обработки. Толуоловый и водный слои разделяют и каждый слой подвергают анализу содержимого по методу внешнего стандарта ЖХ для целевого соединения (Аналитический метод 2, данный ниже).

Процентный состав площади ЖХ (скорректированный) при конечном отборе проб хода реакции: 87,6% целевого соединения, 4,7% исходного соединения и 6,5% побочного соединения.

Анализ содержимого по методу внешнего стандарта ЖХ: 89,0% выхода чистого соединения.

Пример получения 4

В реакционный сосуд, который заполнен азотом, последовательно загружают 10,00 г (46,26 ммоль) 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола, 19,99 г воды и 13,71 г (92,51 ммоль) 27% водного раствора гидроксида натрия и полученную смесь нагревают до температуры 67,2°C при перемешивании. Исходное соединение полностью растворяется с получением прозрачного раствора. Затем реакционную смесь нагревают для поддержания внутренней температуры 50±3°C. К реакционной смеси добавляют 30,0 г метил трет-бутилового эфира и затем одной порцией добавляют 6,14 г (46,26 ммоль) диметилсульфата при температуре 50±3°C. После первого добавления диметилсульфата далее последовательно добавляют порции диметилсульфата через 2 часа (2,5 г), через 3,5 часа (3,15 г), через 5 часов (3,1 г), через 6,5 часов (3,1 г) и через 8 часов (3,1 г); а также добавляют порции 27% водного раствора гидроксида натрия через 5 часов (6,86 г) и через 7 часов (6,86 г). Через час после конечного добавления диметилсульфата реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Слои реакционной смеси разделяют. Органический слой промывают 25 г 10% водного гидроксида натрия 4 раза, концентрируют и сушат при пониженном давлении с получением 9,30 г неочищенного 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола. Неочищенный 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанол подвергают анализу содержимого с помощью метода внутреннего стандарта ГХ (Аналитический метод 1, данный ниже). Все водные слои сбрасывают.

Процентный состав площади ГХ при конечном отборе проб хода реакции: 89% целевого соединения, 0% исходного соединения и 10% побочного соединения.

Анализ содержимого концентрата органического слоя по методу внутреннего стандарта ГХ: 83,5% целевого соединения и 75% выход чистого соединения.

Ссылочный пример получения (очистка кристаллизацией)

5,15 грамма неочищенного продукта целевого соединения (процентный состав площади

ГХ: 89% целевого соединения и 9,5% побочного соединения), полученного данным способом, добавляют к смеси 7,5 г толуола и 10 г гексана и полностью растворяют при нагревании до внутренней температуры 66,3°C. Раствор охлаждают при перемешивании со скоростью примерно 20°C в 1 час. При внутренней температуре 30°C кристаллы не осаждаются. После добавления примерно 10 мг очищенного целевого соединения при 5 внутренней температуре 29,9°C раствор охлаждают до комнатной температуры 20,1°C с той же скоростью, продолжают перемешивать в течение 2 дней и далее охлаждают льдом. После перемешивания при внутренней температуре 2,5±1°C в течение 3 часов раствор фильтруют при той же температуре. Фильтрат промывают 10 г гексана и сушат при 10 пониженном давлении с получением 4,05 г очищенного 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола. Очищенный 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанол подвергают анализу содержимого с помощью метода внутреннего стандарта ГХ (Аналитический метод 1, данный ниже).

Процентный состав площади ГХ: 98,5% целевого соединения и 0,2% побочного соединения.

Анализ содержимого по методу внутреннего стандарта ГХ:

96,6% целевого соединения и 93,3% выхода чистого соединения.

Сравнительный пример 1

К смеси 0,20 г (5,3 ммоль, содержание 64,1%) гидрида натрия/дисперсии в масле и 3,0 г 20 диметилформамида добавляют 1,00 г (4,73 ммоль) 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают в течение 45 минут при той же температуре. К этой смеси добавляют 0,63 г (4,73 ммоль, содержание 95%) диметилсульфата и смесь перемешивают в течение 45 минут при комнатной температуре. К этому времени исходное соединение остается в 25 количестве 28% или более, что подтверждается процентным составом площади ГХ. К смеси добавляют 0,05 г (1,3 ммоль) гидрида натрия/дисперсии в масле. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 1 часа к ней добавляют 0,24 г (1,90 ммоль) диметилсульфата и затем перемешивают в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют две капли 20% соляной кислоты с получением гомогенного раствора, 4,98 30 г которого подвергают анализу содержимого с помощью метода внутреннего стандарта ГХ (Аналитический метод 1, данный ниже).

Процентный состав площади ГХ: 41% целевого соединения, 25% исходного соединения и 27% побочного соединения.

Анализ содержимого по методу внутреннего стандарта ГХ: 12% целевого соединения и 35 24% выхода чистого соединения.

Сравнительный пример 2

К смеси 1,00 г (4,73 ммоль) 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола и 3,0 г диметилсульфоксида добавляют 0,18 г (4,7 ммоль, содержание 64,1%) гидрида натрия/масляной дисперсии при комнатной температуре и полученную смесь 40 перемешивают в течение 1 часа при той же температуре. К этой смеси добавляют 0,60 г (4,73 ммоль) диметилсульфата и перемешивание продолжают в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в 30 мл 5% соляной кислоты и экстрагируют 30 мл этилацетата. Органический слой промывают водой и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением 1,11 г остатка, который подвергают анализу 45 содержимого с помощью метода внутреннего стандарта ГХ (Аналитический метод 1, данный ниже).

Процентный состав площади ГХ: 35% целевого соединения, 37% исходного соединения и 16% побочного соединения.

Анализ содержимого по методу внутреннего стандарта ГХ: 26% целевого соединения и 50 27% выхода чистого соединения.

Сравнительный пример 3

При комнатной температуре смешивают 1,00 г (4,73 ммоль) 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола, 0,65 г (4,73 ммоль) карбоната калия, 0,75 г (5,94

ммоль) диметилсульфата и 3,0 г ацетона и полученную смесь перемешивают в течение 8 часов при нагревании. Растворитель реакционной смеси отгоняют при пониженном давлении и к остатку добавляют 30 мл 5% соляной кислоты, затем остаток экстрагируют 30 мл этилацетата. Органический слой промывают водой и растворитель отгоняют при
 5 пониженном давлении с получением 1,08 г остатка, который подвергают анализу содержимого с помощью метода внутреннего стандарта ГХ (Аналитический метод 1, данный ниже).

Процентный состав площади ГХ: 33% целевого соединения, 51% исходного соединения и 6% побочного соединения.

10 Анализ содержимого по методу внутреннего стандарта ГХ: 31% целевого соединения и 31% выхода чистого соединения.

Аналитический метод 1 (анализ содержимого по методу внутреннего стандарта ГХ).

Каждое из устройства для проведения газовой хроматографии (ГХ), интегрирующего самописца и устройства автовпрыскивания (ввода) представляет собой GC14A, C-R5A и
 15 AOC-14 от фирмы Shimadzu Corporation, которые используют в соответствии с назначением. Колонка представляет собой Капиллярную колонку DB-1 от фирмы J & W Scientific Company (0,53 мм × 30 м, 1,5 мкм толщина мембраны). Условия ГХ следующие: детектор представляет собой FID, температура впрыскивания составляет 250°C, температура детектора составляет 250°C и температура колонки составляет 80°C (0
 20 минут), повышение температуры со скоростью 5°C/минуту и 300°C (0 минут, конечная). Раствор образца впрыскивают в количестве 1 мкл.

В качестве внутреннего стандарта готовят и используют 40,0 мг/10,0 мл фенилбензоата в ацетонитриле.

Каждый стандартный образец 43,4 мг, 83,6 мг и 131,0 мг целевого соединения
 25 растворяют в 10,0 мл указанного выше стандартного раствора соответственно и подвергают ГХ анализу. Соотношения площадей пиков полученной хроматограммы и внутреннего стандарта каждого образца рассчитывают с получением градуировочной кривой, представленной ниже, которую используют для анализа содержимого.

Концентрация (мг целевого соединения/10 мл) = $60,91007313 \times \text{соотношение площадей}$
 30 + 2,2257 (коэффициент корреляции, 1,0000)

Аналитический метод 2 (анализ содержимого по методу внешнего стандарта ЖХ).

Система ВЭЖХ представляет собой серию L-7000 от фирмы Hitachi-Seisakusho Corporation. Используемая колонка представляет собой Sumipax ODS A-212 от фирмы Sumika-Bunseki Center Corporation. Контроль осуществляли с помощью УФ 270 нм.
 35 Используемый элюент представляет собой воду - ацетонитрил, со следующим условием градиента: вода : ацетонитрил = 90:10 (0 мин) до 10:90 (5 мин) в течение 45 минут. Объем впрыскивания - 10 мкл.

Каждый стандартный образец (анализ 99,7-процентного состава площади ГХ) 11,4 мг, 34,6 мг и 53,9 мг целевого соединения растворяют в ацетонитриле с получением точного
 40 объема 20,0 мл. Площади пиков полученной хроматограммы каждого образца рассчитывают с получением градуировочной кривой, представленной ниже, которую используют для анализа содержимого.

Концентрация (мг целевого соединения/20 мл) = $0,00001094 \times \text{площадь} + 0,1383$
 45 (коэффициент корреляции, 1,0000)

Формула изобретения

1. Способ получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола, включающий i) взаимодействие 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола с неорганическим основанием в воде и затем ii) добавление диметилсульфата и не смешивающегося с водой органического
 50 растворителя, выбранного из группы, состоящей из углеводородов и простых эфиров, к реакционной смеси.

2. Способ по п.1, в котором неорганическим основанием является гидроксид щелочного металла.

3. Способ по п.2, в котором гидроксидом щелочного металла является гидроксид натрия.

4. Способ по п.1, в котором не смешивающимся с водой органическим растворителем является толуол.

5. Способ по п.1, в котором не смешивающимся с водой органическим растворителем является трет-бутилметилловый эфир.

6. Способ получения 4-метоксиметил-2,3,5,6-тетрафторбензолметанола, включающий i) взаимодействие 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензолдиметанола с неорганическим основанием в воде и не смешивающимся с водой органическим растворителем, выбранном из группы, состоящей из углеводородов и простых эфиров, и затем ii) добавление диметилсульфата к реакционной смеси.

7. Способ по п.6, в котором неорганическим основанием является гидроксид щелочного металла.

8. Способ по п.7, в котором гидроксидом щелочного металла является гидроксид натрия.

9. Способ по п.6, в котором не смешивающимся с водой органическим растворителем является толуол.

10. Способ по п.6, в котором не смешивающимся с водой органическим растворителем является трет-бутилметилловый эфир.

20

25

30

35

40

45

50