



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166786

(51) Int. Cl.³ C 07 D 207/16

(21) Patentsøknad nr. 854136
(22) Inngivelsesdag 17.10.85
(24) Løpedag 17.10.85
(62) Avdeelt/utskilt fra søknad nr.
(71)(73) Søker/Patenthaver EGIS GYOGYSZERGYAR,
Kereszturi ut 30-38,
H-1106 Budapest, HU

(83)

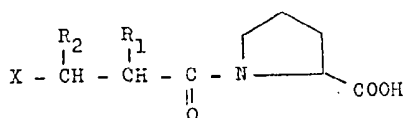
(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 21.04.86
(44) Utlegningsdag 27.05.91
(72) Oppfinner JOZSEF REITER, Budapest,
PAL VAGO, Budapest,
IBOLYA NYIKOS, Budapest,
HU

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 18.10.84, HU, nr. 3901/84.

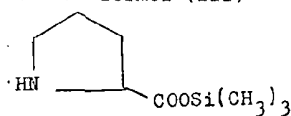
(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
N-ACYL-L-PROLINDERIVATER.

(57) Sammendrag
Ny fremgangsmåte for
fremstilling av N-acyl-L-prolin-
derivater av formel (I)



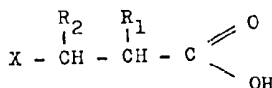
(I)

hvor R_1 og R_2 uavhengig be-
tegner hydrogen eller C_{1-4} alkyl
og hvor X betegner halogen.
Forbindelsene av formel (I) er
anvendbare mellomprodukter ved
syntesen av mercaptoacylproliner
med antihypertensiv aktivitet.
Ifølge oppfinnelsen acyleres
trimethylsilylesteren av L-
prolin av formel (III)



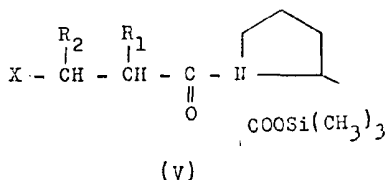
(III)

med et reaktivt derivat av en
carboxylsyre av formel (IV)



(IV)

hvor R_1 , R_2 og X er som ovenfor
angitt, i et inert organisk
løsningsmiddel i nærvær av et
syrebindende middel, og den
erholdte forbindelse av formel
(V)



(V)

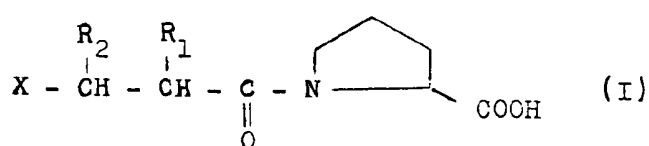
hvor R_1 , R_2 og X er som ovenfor
angitt, fortrinnsvis uten iso-
lering fra reaksjonsblandingen,
hydrolyseres med vann.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

166786

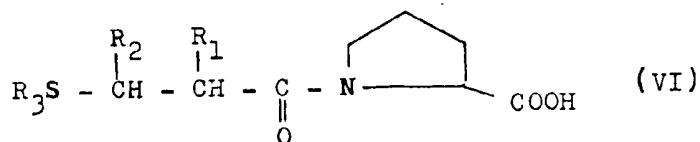
1

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av N-acyl-L-prolinderivater av formel (I),



hvor R_1 og R_2 uavhengig betegner hydrogen eller C_{1-4} alkyl, og hvor X betegner halogen.

Forbindelsene av formel (I) er anvendbare mellomprodukter for fremstilling av mercaptoacylprolinderivater av formel (VI)



hvor R_1 og R_2 er som ovenfor angitt, R_3 betegner hydrogen, lavere alkyl, fenyl (lavere alkyl), trifenyl (C_{1-2} alkyl) eller R_4CO , hvor R_4 er lavere alkyl, fenyl (lavere alkyl) eller fenyl. Forbindelsene av formel (VI) kan også danne symmetriske disulfider. Mercaptoacylprolinene av formel (VI) har antihypertensiv aktivitet og inhiberer enzymet som omdanner angiotensin I til angiotensin II.

Uttrykket "lavere alkyl" angir rettkjededede eller forgrenede alkylgrupper inneholdende 1-4 carbonatomer slik som methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec.-butyl eller tert.-butyl.

Oppfinnelsen omfatter fremstilling av alle de mulige isomerer på grunn av symmetri av carbonatomene som bærer substituentene R_1 og R_2 . Konfigurasjonen av prolin er L.

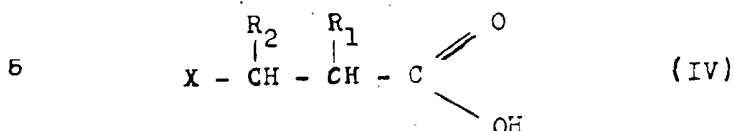
To muligheter er kjent for fremstilling av forbindelsene av formel (I) (DE-OS 27 03 828).

Ifølge den første fremgangsmåtevariant omsettes en

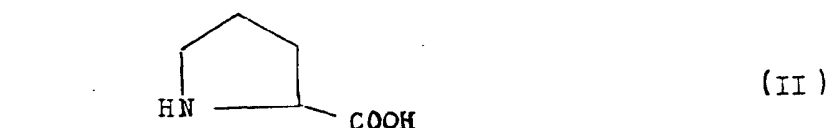
166786

2

carboxylsyre av formel (IV)



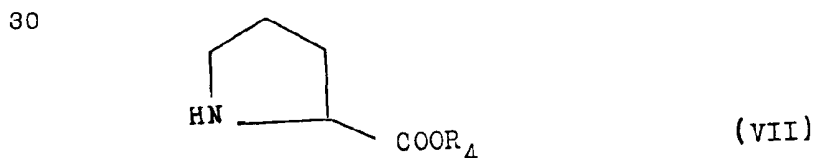
10 hvori R_1 , R_2 og X er som ovenfor angitt, eller et reaktivt derivat derav, med L-prolin av formel (II)



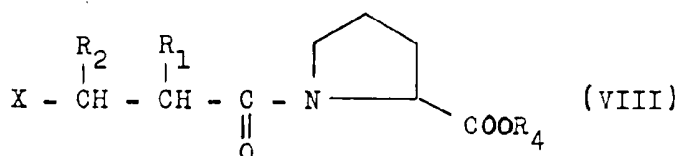
20 En meget viktig ulempe ved denne kjente prosess ligger i det faktum at prolin er løselig bare i vann, men er uløselig eller praktisk talt uløselig i organiske løsningsmidler, slik at omsetningen av prolin med det reaktive derivat av carboxylsyren av formel (IV), generelt syrekloridet derav, må utføres i et vandig alkalisk medium, som vanlig ved reaksjoner ifølge Schotten-Baumann. De reaktive derivater av carboxylsyren av formel (IV) spaltes imidlertid

25 lett i et slikt medium, slik at reduserte utbytter erholdes.

Ifølge den andre kjente fremgangsmåtevariant omsettes en carboxylsyre av formel (IV), eller et reaktivt derivat derav, med en alkylester av prolin av formel (VII)



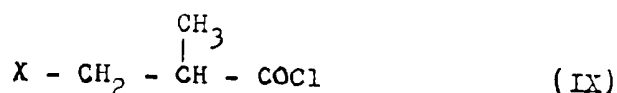
35 hvori R_4 betegner en C_{1-4} alkylgruppe, og den dannede forbindelse av formel (VIII)



hvor R_1 , R_2 , R_4 og X er som ovenfor angitt, hydrolyseres med trifluoreddiksyre og anisol eller med et alkali, under dannelse av forbindelsene av formel (I).

I denne kjente prosess må imidlertid prolinesteren av formel (VII) syntetiseres fra L-prolin separat, via en komplisert reaksjonsvei. Også hydrolysen av esteren av formel (VIII) må utføres i et separat reaksjonstrinn resulterende i lave utbytter og lange reaksjonstider.

Forbindelsene av formel (I), hvor R_1 er methyl, R_2 betegner hydrogen og X betegner halogen, fremstilles ifølge DE-PS 30 49 273. Prolinet av formel (II) acyleres således med et syreklorid av formel (IX)



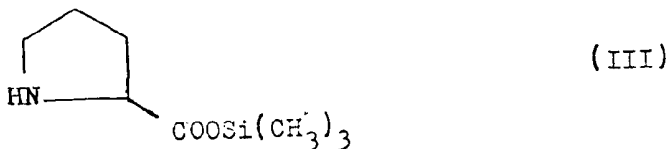
hvor X betegner et halogen, fortrinnsvis klor eller brom, ifølge Schotten-Baumann i vandig alkalisk medium, og den vandige løsning surgjøres under dannelse av den ønskede 1-(3-halo-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre som monohydrat.

Ulempen ved denne prosess er igjen at acyleringen utføres med et alifatisk syreklorid som er relativt ømfintlig overfor vann i vandig alkalisk medium. Følgelig erholdes reduserte utbytter.

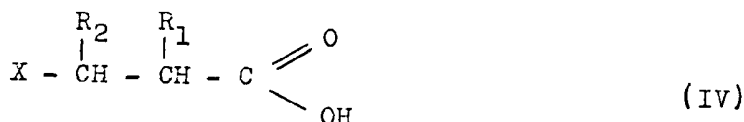
Det er funnet at ulempene ved de kjente fremgangsmåter kan unngås ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse som er kjennetegnet ved at trimetylsilyl-esteren av prolin av formel (III)

166786

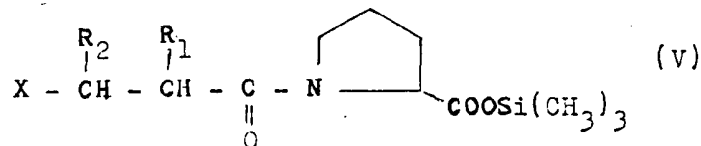
4



acyleres med et reaktivt derivat av en carboxylsyre av formel (IV)



hvor R_1 , R_2 og X er som ovenfor angitt, i et inert organisk løsningsmiddel i nærvær av et syrebindende middel, og at den erholdte forbindelse av formel (V)



hvor R_1 , R_2 og X er som ovenfor angitt, fortrinnsvis uten isolering fra reaksjonsblandingen, hydrolyseres med vann.

Trimethylsilylesteren av L-prolin fremstilles ved omsetning av prolin av formel (II) med et trimethylsilyl-halogenid. Om ønsket kan trimethylsilylesteren av L-prolin acyleres i reaksjonsblandingen, hvor ester er blitt fremstilt uten separering derav.

Det inerte organiske løsningsmiddel kan være et hvilket som helst organisk løsningsmiddel som ikke innvirker på acyleringsreaksjonen. Det foretrekkes å anvende halogenerte alifatiske hydrocarboneer slik som diklormethan, 1,2-diklorethan, kloroform eller aromatiske hydrocarboneer slik som benzen, toluen eller xylen.

Det syrebindende middel anvendt ved acyleringsreaksjonen er en organisk base, fortrinnsvis et tertiært amin, f.eks. triethylamin i pyridin, eller en uorganisk base, fortrinnsvis et alkalimetallcarbonat slik som natrium eller kaliumcarbonat.

Det foretrekkes å hydrolysere forbindelsen av formel (V) i samme reaksjonsblanding, hvori den var blitt dannet, uten isolering av forbindelsen fra acyleringsreaksjonsblandingen.

Ifølge en særlig foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen acyleres trimethylsilylesteren av L-prolin, fremstilt in situ fra L-prolin og trimethylsilylchlorid, med racemisk 3-brom-2-methylpropionylchlorid eller optisk aktivt 3-brom-2-methylpropionylchlorid. På denne måte erholdes 1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin/2S/-carboxylsyre, dvs. en forbindelse av formel (I), hvori R_1 er methyl, R_2 betegner hydrogen og X betegner brom. Denne forbindelse er nøkkelmellomproduktet ved syntesen av 1-(3-mercapto-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre, dvs. en forbindelse av formel (VI), hvori R_1 er methyl, R_2 og R_3 betegner hydrogen.

I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen behøver ikke prolinesteren av formel (III) å fremstilles separat, men dannes in situ når trimethylsilylchlorid tilsettes til en blanding av L-prolin og et inert løsningsmiddel. Reaksjonen forløper praktisk talt øyeblikkelig ved romtemperatur og kan enkelt reguleres ved en tilsetning av trimethylsilylchlorid. Under reaksjonen vil det uløselige L-prolin bli oppløst i form av L-prolin-trimethylsilylester-hydroklorid, som kan acyleres i et vannfritt medium. Ettersom de reaktive derivatene av carboxylsyren av formel (IV) ikke hydrolyseres i fravær av vann, erholdes praktisk talt teoretiske utbytter. Da trimethylsilylcarboxylatene øyeblikkelig kan hydrolyseres ved tilsetning av vann, kan hydrolysen av forbindelsen av formel (V), som dannes under acyleringen, utføres ved tilsetning av vann til reaksjonsblandingen. Deretter forblir produktet av formel (I) selektivt i det organiske lag, og alle forurensningene, innbefattende trimethylsilylalkohol dannet under hydrolysen, overføres til det vandige lag.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan utføres relativt enkelt, i et lite volum og i et teknologisk trinn. Ingen spesialapparatatur kreves.

Oppfinnelsen illustreres ytterligere i de etterfølgende eksempler.

166786

6

Eksempel 1

1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxyl-
syremonohydrat

5 12,5 ml (10,8 g, 0,1 mol) trimethylsilylchlorid ble
dråpevis tilsatt til en omrørt blanding av 11,5 g (0,1 mol)
pulverformet L-prolin og 80 ml diklormethan ved romtempera-
tur i løpet av 5 min. Etter tilsetning av trimethylsilyl-
kloridet steg temperaturen på reaksjonsblandingen spontant
10 til 32°C, og L-prolinet ble oppløst. Reaksjonsblandingen
ble avkjølt til 0°C, 13,75 ml (10,0 g, 0,1 mol) triethylamin
ble dråpevis tilsatt ved en temperatur på fra 0-5°C, hvor-
etter blandingen ble avkjølt til +15°C, og 11,6 ml (18,5 g,
0,1 mol) racemisk 3-brom-2-methylpropionylchlorid ble dråpe-
15 vis tilsatt ved en temperatur på +15 til +10°C i løpet av en
halv time. Kjølingen ble deretter stanset, blandingen fikk
anta romtemperatur og ble omrørt i en time ved denne tempe-
ratur. 50 ml vann ble tilsatt, fasene ble fraskilt, den
organiske løsning ble ekstrahert med 50 ml vann, ble tørket
20 over vannfritt natriumsulfat og fordampet til tørrhet under
reduert trykk. Det ble således erholdt 23,5 g (89,0%) av
et honningliknende produkt, som var en blanding av 1-(3-
brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre og
1-(3-brom-/2R/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxyl-
25 syre.

30 Noe vann ble tilsatt til produktet, og blandingen ble
tilsatt krystaller av den ønskede 1-(3-brom-/2S/-methylpro-
pionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre. Etter henstand ble
det erholdt 11,1 g (78,7%) av tittelforbindelsen, sm.p.: 65-
69°C.

Eksempel 2

1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxyl-
syremonohydrat

35 Man gikk frem som beskrevet i eksempel 1 med det unn-
tak at det i stedet for diklormethan ble anvendt 80 ml 1,2-
diklorethan. 22,1 g (83,7%) av et honningliknende produkt
ble erholdt, som er en blanding av 1-(3-brom-/2S/-methyl-
propionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre og 1-(3-brom-/2R/-

methypropionyl/-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre. Etter tilsetning av litt vann krystalliserte blandingen. Krystallene ble filtrert og tørket. Det ble således erholdt 10,3 g (73%) 1-(3-brom-/2S/-methypropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat med sm.p. 64-69°C.

Eksempel 3

1-(3-brom-/2S/-methypropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 1, men i stedet for diklormethan ble det anvendt 80 ml kloroform. 23,0 g (87,1%) av et honningliknende residuum ble erholdt, som er en blanding av 1-(3-brom-/2S/-methypropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre og 1-(3-brom-/2R/-methypropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre. Litt vann ble tilsatt, og blandingen ble tilsatt noen krystaller av den ønskede isomer. Ved henstand ble det erholdt 10,8 g (76,6%) 1-(3-brom-/2S/-methypropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat, sm.p. 64-68°C.

Eksempel 4

1-(3-brom-/2S/-methypropionyl)-pyrrolidin-(2S)-carboxylsyremonohydrat

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 1, men i stedet for diklormethan ble det anvendt benzen, acyleringen ble utført ved en temperatur på 0-5°C, den organiske fase ble ekstrahert med vann, deretter med 100 ml 1N natriumhydroxyd, og den vandige alkaliske løsning ble surgjort med konsentrert saltsyre, under dannelse av 9,8 g (69,5%) 1-(3-brom-/2S/-methypropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat, sm.p. 65-69°C.

Eksempel 5

1-(3-brom-/2S/-methypropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 1, med det unntak at det i stedet for diklormethan ble anvendt 80 ml toluen, og acyleringen ble utført ved en temperatur på +5

166786

8

til 0°C. 21,3 g (80,7%) av et honningliknende residuum ble
erholdt, som var en blanding av 1-(3-brom-/2S/-methyl-propionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre og 1-(3-brom-/2R/-methyl-propionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre. Litt vann ble til-
satt, og blandingen ble tilsatt noen få krystaller av den
ønskede isomer. Ved henstand krystalliserte produktet.
Etter filtrering og tørking ble det erholdt 10,0 g (70,9%)
av tittelforbindelsen, sm.p. 64-69°C.

Eksempel 6

1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 1, men i
stedet for triethylamin ble det anvendt 7,91 g (0,1 mol)
pyridin. 23,1 g (87,5%) av et honningliknende residuum ble
erholdt, som var en blanding av 1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre og 1-(3-brom-/2R/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre. Litt vann ble til-
satt, og blandingen ble tilsatt noen få krystaller av den
ønskede isomer. Ved henstand krystalliserte produktet, og
11,0 g (78,0%) av tittelforbindelsen ble erholdt, sm.p.: 64-69°C.

Eksempel 7

1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat

12,6 ml (10,8 g, 0,1 mol) trimethylsilylchlorid ble
dråpevis tilsatt til en blanding av 11,5 g (0,1 mol) pulver-
formet L-prolin og 80 ml diklormethan ved romtemperatur og
under omrøring i løpet av 5 min. Etter tilsetning av tri-
methylsilylchloridet steg temperaturen på reaksjonsblandingen
spontant til ca. 32°C, og L-prolinet ble oppløst. Deretter
ble 10,6 g (0,1 mol) pulverformet vannfritt natriumcarbonat
tilsatt til reaksjonsblandingen i én porsjon, blandingen ble
omrørt i ytterligere 30 min. ved 50°C, ble avkjølt til
+15°C, og 11,6 ml (18,5 g, 0,1 mol) racemisk 3-brom-2-met-
hylpropionylchlorid ble dråpevis tilsatt ved en temperatur på
+15 til +10°C i løpet av en halv time. Kjølningen ble der-

etter stanset, reaksjonsblandingen fikk anta romtemperatur og ble omrørt ved denne temperatur i ytterligere en time. 100 ml vann ble tilsatt, pH ble justert til 1 med konsentrert saltsyre, den organiske fase ble fraskilt, ekstrahert med 50 ml vann og fordampet.

På denne måte ble det erholdt 19,7 g (74,6%) av et honningliknende residuum som var en blanding av 1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre og 1-(3-brom-/2R/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre. Litt vann ble tilsatt, og blandingen ble tilsatt noen få krystaller av den ønskede isomer. Ved henstand krystalliserte produktet under dannelsen av 10,0 g (70,9%) 1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-(2S)-carboxylsyremonohydrat, sm.p. 65-69°C.

Eksempel 8

1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 7, men i stedet for natriumcarbonat ble det anvendt 13,8 g (0,1 mol) pulverformet vannfritt kaliumcarbonat. 20,9 g (79,2%) av et honningliknende residuum ble erholdt, som var en blanding av 1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre og 1-(3-brom-/2R/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat. Litt vann ble tilsatt, og blandingen ble tilsatt noen få krystaller av den ønskede isomer. Ved henstand krystalliserte produktet under dannelsen av 10,4 g (73,4%) 1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat, sm.p. 64-69°C.

Eksempel 9

1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat

12,6 ml (10,8 g, 0,1 mol) trimethylsilylchlorid ble dråpevis tilsatt en blanding av 11,5 g (0,1 mol) pulverformet L-prolin og 80 ml diklormethan ved romtemperatur og under omrøring i løpet av 5 min. Etter tilsetning av trimethylsilylchloridet steg temperaturen på blandingen spontant

166786

10

til 32°C, og L-prolinet ble oppløst. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C, 13,75 ml (10,0 g, 0,1 mol) triethylamin ble dråpevis tilsatt ved en temperatur på 0-5°C, hvorefter blandingen ble avkjølt til +15°C, og 11,6 ml (18,5 g, 0,1 mol) optisk aktivt 3-brom-/2S/-methylpropionylklorid ble dråpevis tilsatt ved +15 til +10°C i løpet av 30 min. Kjølningen ble stanset, blandingen fikk anta romtemperatur og ble omrørt ved denne temperatur i ytterligere en time. 50 ml vann ble tilsatt, fasene ble fraskilt, den organiske fase ble ekstrahert igjen med 50 ml vann og ble deretter fordampet til tørrhet. Det ble således erholdt 22,8 g (86,4%) 1-(3-brom-(2S)-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyre som en honningliknende substans som kan direkte anvendes for fremstilling av 1-(3-mercapto-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-(2S)-carboxylsyre.

Litt vann ble tilsatt til det honningliknende produkt, og blandingen ble tilsatt noen få krystaller av tittelforbindelsen. Ved henstand ble krystallinsk 1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylsyremonohydrat erholdt, som veide 22,0 g (78%), sm.p. 65-69°C.

Eksempel 10

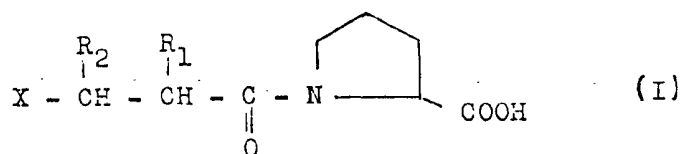
Trimethylsilyl-1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylat og trimethylsilyl-1-(3-brom-/2R/-methylpropionyl)-pyrrolidin-(2S)-carboxylat

Man gikk frem som beskrevet i eksempel 5, men etter acyleringen ble reaksjonsblandingen ikke behandlet med 50 ml vann. I stedet ble blandingen filtrert og fordampet til tørrhet under redusert trykk. 33,6 g (100%) av et honningliknende produkt ble erholdt, som var en blanding av trimethylsilyl-1-(3-brom-/2S/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylat og trimethylsilyl-1-(3-brom-/2R/-methylpropionyl)-pyrrolidin-/2S/-carboxylat i et forhold på 1:1.

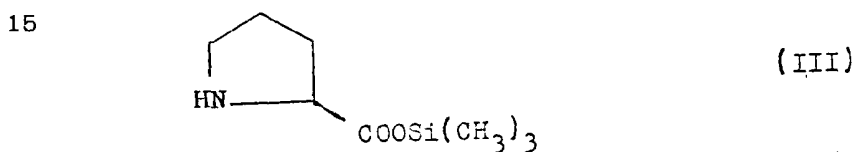
IR: C = O 1742 og 1614 cm^{-1} , Si(CH₃)₃ 2976 cm^{-1} .
Gasskromatografi: kolonne: 10% UCC W 982; temperatur på kolonne: 230°C; temperatur på detektor: 300°C; flammeioniseringsdetektor; bærer-gass: argon; strømningshastighet av bærer-gass: 30 cm^3 (min.; retensjonstid (t_R): 8,1 min.).

P a t e n t k r a v

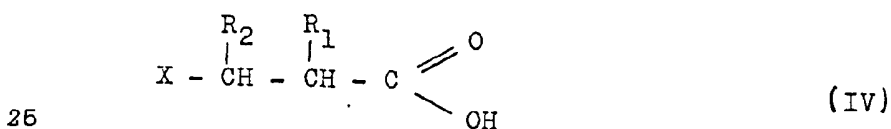
1. Fremgangsmåte for fremstilling av N-acyl-L-prolin-
 5 derivater av formel (I)



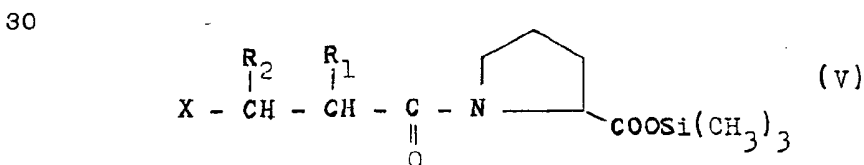
- 10 hvori R_1 og R_2 uavhengig betegner hydrogen eller C_{1-4} alkyl,
 og X betegner halogen,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t trimethylsilylesteren
 av prolin av formel (III)



- 20 acyleres med et reaktivt derivat av en carboxylsyre av
 formel (IV)



- 25 hvori R_1 , R_2 og X er som ovenfor angitt, i et inert organisk
 løsningsmiddel i nærvær av et syrebindende middel, og at den
 erholdte forbindelse av formel (V)



- 30 hvori R_1 , R_2 og X er som ovenfor angitt, fortrinnsvis uten
 isolering fra reaksjonsblandingen, hydrolyseres med vann.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t L-prolin omsettes med

166786

12

trimethylsilylchlorid, og at den erholdte trimethylsilylester av prolin av formel (III) acyleres uten separering fra reaksjonsblandingen i hvilken den ble dannet.

5

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det inerte organiske løsningsmiddel er et klorert alifatisk hydrocarbon eller et aromatisk hydrocarbon.

10

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at det klorerte alifatiske hydrocarbon er diklormethan, 1,2-diklorethan eller kloroform.

15

5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at det aromatiske hydrocarbon er benzen, toluen eller xylen.

20

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det syrebindende middel er en organisk base, fortrinnsvis triethylamin eller pyridin.

25

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det syrebindende middel er en organisk base, fortrinnsvis et alkalimetallcarbonat.

30

35