

ÖZET**4-KLORO-2-FLORO-3-SÜBSTİTÜELİ-FENİLBORONİK ASİTLERİ
İZOLE ETME USULLERİ**

5 Bu buluş, bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitleri izole etme ve kullanma usulleriyle ve özellikle 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asidi (PBA) izole etme ve sentezleme usulleriyle ilgilidir.

İSTEMLER

1. Bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidi izole etmeye yönelik bir usul olup, aşağıdakileri içerir:

bir su ile karışabilen organik çözücü tabaka ve bir su tabakası oluşturmak için bir su,

5 asetonitril ve bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit karışımının, bir tuzla temas ettirilmesi;

4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin, su ile karışabilen organik çözücü tabakaya bölünmesi; ve

10 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit içeren su ile karışabilen organik çözücü tabakanın su tabakasından ayrılması.

2. İstem 1'e göre usul olup, burada bir su, asetonitril, ve bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit karışımının bir tuzla temas ettirilmesi, bir su, asetonitril, ve 4-kloro-2-floro-3-metoksifenil-boronik asit karışımının tuzla temas ettirilmesini içerir.

3. İstem 1'e göre usul olup, burada:

15 bir tuz, 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenil-boronik asit içeren bir asetonitril/su karışımına ilave edilir;

4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit, asetonitril tabakasına bölünür; ve

4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit içeren asetonitril tabakası, su tabakasından ayrılır.

20 4. İstem 3'e göre usul olup, burada bir tuzun, bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit içeren bir asetonitril/su karışımına ilave edilmesi, sodyum klorür, potasyum klorür, kalsiyum klorür, sodyum bromür, potasyum bromür, sodyum sülfat, potasyum sülfat, amonyum klorür, ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir tuzun, asetonitril/su karışımına ilave edilmesini içerir.

5. İstem 3'e göre usul olup, burada bir tuzun, bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit içeren bir asetonitril/su karışımına ilave edilmesi, bir doymuş tuz çözeltisinin, tercihen bir doymuş sodyum klorür çözeltisinin asetonitril/su karışımına ilave edilmesini içerir.
6. İstem 3'e göre usul olup, burada bir tuzun, bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit içeren bir asetonitril/su karışımına ilave edilmesi, bir katı tuzun, tercihen katı sodyum klorürün, asetonitril/su karışımına ilave edilmesini içerir.
7. İstem 3'e göre usul olup, ayrıca 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin, asetonitril tabakasından geri kazanılmasını içerir.
8. 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asidin sentezlenmesine yönelik bir usul olup, aşağıdakileri içerir:
- 2,6-CFA'nın bir lityatlanmış türevini oluşturmak için 2-kloro-6-floroanisolün (2,6-CFA), *n*-butil lityumla temas ettirilmesi;
- 2,6-CFA'nın bir boronik asit esterini oluşturmak için 2,6-CFA'nın lityatlanmış türevinin, B(OCH₃)₃ ile temas ettirilmesi;
- 2,6-CFA'nın boronik asidinin bir sodyum tuzunu oluşturmak için 2,6-CFA'nın boronik asit esterinin, sulu sodyum hidroksitle temas ettirilmesi;
- bir 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit çözeltisini oluşturmak için 2,6-CFA'nın boronik asidinin sodyum tuzunun, sulu hidroklorik asitle temas ettirilmesi;
- bir asetonitril, su, ve 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit karışımını oluşturmak için asetonitrilin, 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit çözeltisine ilave edilmesi;
- bir asetonitril tabakası ve bir su tabakası oluşturmak için bir tuzun, asetonitril, su, ve 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit karışımına ilave edilmesi; ve
- asetonitril içinde bir 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit çözeltisi sunmak için asetonitril tabakası ve su tabakasının ayrılması.

9. İstem 8'e göre usul olup, burada bir tuzun, asetonitril, su, ve 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit karışımına ilave edilmesi, katı sodyum klorürün, karışıma ilave edilmesini içerir.

10. İstem 8'e göre usul olup, burada bir tuzun, asetonitril, su, ve 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit karışımına ilave edilmesi, sodyum klorürün bir doymuş çözeltisinin karışıma ilave edilmesini içerir.

11. İstem 8'e göre usul olup, ayrıca konsantrasyon veya kurutma olmadan ilave reaksiyonlar için, asetonitril içinde 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit çözeltisinin kullanılmasını, tercihen konsantrasyon veya kurutma olmadan bir Suzuki kenetlenme reaksiyonunda asetonitril içinde 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit çözeltisinin kullanılmasını içerir.

12. İstem 11'e göre usul olup, burada konsantrasyon veya kurutma olmadan ilave reaksiyonlar için asetonitril içinde 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asit çözeltisinin kullanılması, aşağıdakini içerir:

(4-kloro-2-floro-3-metoksifenil)-[1,3,2]-dioksaborinamı sunmak için asetonitril içinde 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asidin, 1,3-propanediolla esterleştirilmesi, bu daha sonra bir 6-(4-kloro-2-floro-3-metoksifenil)-4-aminopikolinat veya 2-(4-kloro-2-floro-3-metoksifenil)-6-amino-4-pirimidinkarboksilik asit sentezi için bir ara madde olarak kullanılır.

13. 4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asidin kullanılmasına yönelik bir usul olup, aşağıdakileri içerir:

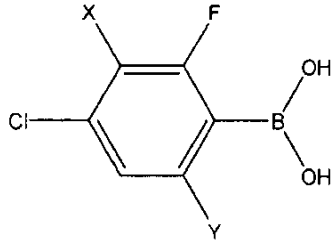
bir tuzun, bir 4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asit içeren bir asetonitril/su karışımına ilave edilmesi;

4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asidin, bir asetonitril tabakasına bölünmesi;

4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asit içeren asetonitril tabakasının, bir sulu tabakadan ayrılması; ve

4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asit çözeltisinin, konsantrasyon veya kurutma olmadan ilave reaksiyonlarda kullanılması.

14. İstem 13'ün usulü olup, burada 4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asit aşağıdaki yapıya sahiptir:



burada X F, OR₁ veya NR₂R₃'tür; Y H'dir; ve R₁, R₂ ve R₃'ün her biri bağımsız olarak bir

5 C₁-C₄ alkil grubudur.

15. İstem 1'in usulü olup, ayrıca, konsantrasyon veya kurutma olmadan bir Suzuki kenetlenme reaksiyonu için asetonitril içinde 4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asit çözeltisinin kullanılmasını içerir.

TARİFNAME

4-KLORO-2-FLORO-3-SÜBSTİTÜELİ-FENİLBORONİK ASİTLERİ İZOLE ETME USULLERİ

RÜÇHAN HAKKI

- 5 Bu başvuru, "Methods of Isolating 4-Chloro-2-Fluoro-3-Substituted-Phenylboronic Acids" başlıklı, 26 Temmuz 2011'de müracaatı yapılan A.B.D. Geçici Patent Başvurusu Seri No. 61/511,867'nin rüçhan hakkını talep etmektedir.

TEKNİK ALAN

- 10 Mevcut tarifnamenin düzenlemeleri, bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitleri izole etme ve kullanma usulleriyle ve özellikle 4-kloro-2-floro-3-metoksifenilboronik asidi (PBA) izole etme ve sentezleme usulleriyle ilgilidir.

BULUŞLA İLGİLİ BİLİNER HUSUSLAR

- 15 PBA ve diğer 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitler, herbisitler olarak yararlı olan 6-(poli-sübstitüeli aril)-4-aminopikolinat bileşikler ve 2-(poli-sübstitüeli aril)-6-amino-4-pirimidinkarboksilik asit bileşiklerin preparasyonunda yararlı ara maddelerdir. PBA veya diğer 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitler daha sonra (4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli feni)-[1,3,2]-dioksaborinanı (PBE) oluşturmak için 1,3-propanediol kullanılarak esterleştirilebilir.

- 20 PBA, 2-kloro-6-floroanisolin (2,6-CFA), *n*-butillityum (*n*-BuLi) ve bir elektrofilik boronik asit türebiyle reaksiyona sokulmasıyla sentezlenebilir. Müteakip reaksiyonlar takip edilerek, PBA bir katı olarak izole edilir. Örneğin, PBA, etil asetat kullanılarak bir sulu fazdan ekstrakte edilir ve kuruyana kadar konsantre edilir. Alternatif olarak, katı PBA, bir kristalleştirme işlemiyle izole edilebilir. Katı PBA daha sonra 6-(4-kloro-2-floro-3-metoksifenil)-4-aminopikolinat bileşiği veya 2-(4-kloro-2-floro-3 metoksifenil)-6-amino-4-pirimidinkarboksilik asit bileşiğini oluşturmak için bir ara madde olarak müteakip bir reaksiyonda kullanılabilir.

Daha spesifik olarak, PBA, 2,6-CFA'nın *n*-BuLi ve trimetil borat B(OMe)₃ ile reaksiyona sokulmasıyla, bir sulu bazın reaksiyon karışımına ilave edilmesiyle, reaksiyon karışımının, asetonitrille ("MeCN") seyreltilmesiyle, ve reaksiyon karışımının hidroklorik asitle asitleştirilmesiyle sentezlenebilir. PBA daha sonra US 7,611,647 B2'de açıklandığı gibi,

5 MeCN'nin ve sulu tabakaların ayrılmasıyla izole edilebilir, bir %80.3 verimde PBA sunulur.

KISA ÖZET

Mevcut tarifnamenin bir düzenlemesi, bir su ile karışabilen organik çözücü tabaka ve bir tuzlanmış su tabakası oluşturmak için su, bir su ile karışabilen organik çözücü olarak asetonitril, ve 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin bir karışımının bir tuzla temas

10 ettirilmesini içeren bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin izole edilmesine yönelik bir usul içerir. 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit, tuzlanmış su tabakasından ayrılabilen, su ile karışabilen organik çözücü tabakaya bölünebilir.

Mevcut tarifnamenin başka bir düzenlemesi, bir tuzun, 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidi, su tabakasından ayrılan MeCN tabakasına bölerek, 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit dahil olmak üzere bir MeCN/su karışımına ilave edilmesini

15 içeren, istem 13'e göre bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin kullanılmasına yönelik bir usul içerir.

Mevcut tarifnamenin yine başka bir düzenlemesi 2,6-CFA'nın bir lityatlanmış türevini oluşturmak için 2,6-CFA'nın *n*-BuLi ile temas ettirilmesini içeren 4-kloro-2-floro-3-

20 metoksifenilboronik asidin (PBA) sentezlenmesine yönelik bir usul içerir. 2,6-CFA'nın bir boronik asit esterini oluşturmak için 2,6-CFA'nın lityatlanmış türevi, B(OCH₃)₃ ile temas ettirilir. PBA'nın bir sodyum tuzunu oluşturmak için 2,6-CFA'nın boronik asit esterini, sulu sodyum hidroksitle temas ettirilir. Bir PBA çözeltisini oluşturmak için PBA'nın sodyum tuzu, sulu hidroklorik asitle temas ettirilir. Bir MeCN, su, ve PBA karışımını oluşturmak için

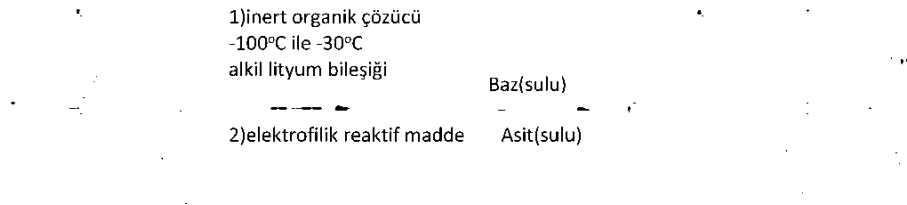
25 MeCN, PBA çözeltisine ilave edilir. Ayrılan bir MeCN tabakası ve bir su tabakası oluşturmak için bir tuz, MeCN, su, ve PBA karışımına ilave edilir.

DETAYLI AÇIKLAMASI

PBA gibi bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidi izole etmeye yönelik usuller açıklanmaktadır. 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit, bir 3-kloro-1-floro-2-

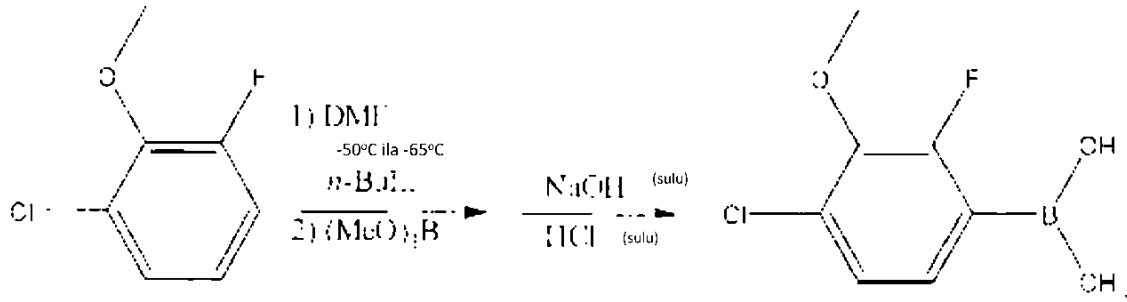
sübstitüeli benzen bileşiğın, bir alkil lityum bileşiğıyle reaksiyona sokulmasıyla, elde edilen lityatlanmış benzenin bir elektrofilik boronik asit türevi reaksiyon maddesiyle sönümlenmesiyle ve elde edilen boronik asit türeviyle hidrolize edilmesiyle sentezlenebilir. 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit, buna bir tuz ilave edilerek su ile karışabilen organik çözücü bir su ve asetonitril karışımından izole edilebilir. Su ve su ile karışabilen organik çözücünün tabakaları ayrıldıktan sonra, su ile karışabilen organik çözücü içinde bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit çözeltisi elde edilir. Su ve su ile karışabilen organik çözücü karışımına tuz ilave edilerek, 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin verimi geliştirilebilir. 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin çözeltisi, konsantrasyon veya izolasyon eylemler gibi ilave eylemler yürütmeden bir kenetlenme veya esterleşme reaksiyonu gibi ilave reaksiyonlarda doğrudan kullanılabilir. Bir katı olarak 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin geri kazanımı elimine edilerek, 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit daha az birim operasyonlar kullanılarak sentezlenebilir.

Bir 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiğinden bir 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidi, bir alkil lityum bileşiğı, ve bir elektrofilik reaksiyon maddesinin preparasyonu için bir reaksiyon şeması aşağıda gösterilmektedir:



burada X F, OR₁, veya NR₂R₃'tür, Y H veya F'dir, ve R₁, R₂, ve R₃'ün her biri bağımsız olarak bir C₁-C₄ alkil grubudur. Alkil grup metil, etil, 1-metiletil, propil, siklopropil, butil, 1,1-dimetiletil, siklobutil, 1-metilpropil veya 2-metilpropil dahil olmak üzere bir düz zincirli, dallanmış zincirli, veya siklik grup olabilir. Alkil gruba ayrıca normal (*n*), izo (*i*), sekonder (*s*), veya tersiyer (*t*) alkil grup olarak atıfta bulunulabilir. 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik aside üretmek için reaksiyon ürünü, bir sulu bazla temas ettirilebilir, bunu bir sulu asitle temas takip edebilir.

Bir düzenlemede, PBA, 2,6-CFA'nın *n*-BuLi ve B(OMe)₃ ile temas ettirilmesiyle 2,6-CFA'dan sentezlenir. 2,6-CFA'dan PBA sentezi için bir reaksiyon şeması, *n*-BuLi, ve B(OMe)₃ aşağıda gösterilmektedir:



Çeşitli düzeltmeler burada 2,6-CFA, *n*-BuLi, ve B(OMe)₃'ten PBA'nın sentezi ve izolasyonunu açıklarken, başka 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitler farklı başlangıç malzemeleri kullanılarak benzer bir şekilde sentezlenebilir.

- 5 PBA'yı sentezlemek için, 2,6-CFA veya başka bir 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiği, bir reaksiyon kabı içinde alkil lityum bileşiği, örneğin *n*-BuLi ve elektrofilik reaksiyon maddesi, örneğin B(OMe)₃ ile temas ettirilebilir. 2,6-CFA, burada detaylı şekilde açıklanmayan geleneksel tekniklerle üretilebilir. Reaksiyon, 2,6-CFA'nın en azından kısmen çözünür olduğu bir inert organik çözücü içinde yürütülebilir. İnert organik çözücü bir C₅-C₈
- 10 düz zincirli, dallanmış veya siklik hidrokarbon çözücüsü, örneğin bir pentan, bir heksan, bir sikloheksan, bir izo-oktan, bir eter, veya bunların kombinasyonları olabilir. Eter, sınırlayıcı olmadan, dietil eter, tetrahidrofuran, dioksan, veya bir glikol eter, örneğin 1,2-dimetoksiyetan (DME) içerebilir. Bir düzenlemede, organik çözücü, DME'dir. 2,6-CFA, inert organik çözücü içinde esas itibariyle çözünür olabilir, 2,6-CFA'nın esas itibariyle inert organik çözücü içinde
- 15 çözündürüldüğü bir 2,6-CFA çözeltisi oluşturulur. PBA sentezleme usulleri A.B.D. Patenti 7,611,647 B2'de açıklanmaktadır, içerikleri buraya referansla dahil edilmektedir.

- Alkil lityum bileşiği, sınırlayıcı olmadan, MeLi, *n*-BuLi, veya *s*-BuLi içerebilir. Bir düzenlemede, alkil lityum bileşiği *n*-BuLi'dir. Alkil lityum bileşikleri piyasada satılmaktadır. 2,6-CFA ile ilgili olarak en az bir molar eşdeğerde alkil lityum bileşiği kullanılabilir. Tam
- 20 reaksiyonu garantilemek için, alkil lityum bileşiği, 2,6-CFA ile ilgili bir hafif fazlalıkta, örneğin 2,6-CFA ile ilgili yaklaşık olarak %1 ile yaklaşık olarak %10 molar fazlalıkta, veya 2,6-CFA ile ilgili yaklaşık olarak %2 ile yaklaşık olarak %5 molar fazlalıkta ilave edilebilir.

- Alkil lityum bileşiğiyle litiasyon reaksiyonu susuz koşullar altında yürütülebilir. Litiasyon reaksiyonu, yaklaşık olarak -100°C ile yaklaşık olarak -30°C'lik bir sıcaklıkta yürütülebilir.
- 25 2,6-CFA çözeltisi, alkil lityum bileşiği ilavesinden önce bu aralık içerisinde bir sıcaklığa veya sıcaklıkta soğutulabilir. Reaksiyon sıcaklığı ayrıca alkil lityum bileşiği ilavesi sırasında

sıcaklık aralığı içerisinde korunabilir. 2,6-CFA ve alkil lityum bileşiği, reaksiyon sıcaklığı sıcaklık aralığı içerisinde tutulurken, 2,6-CFA'nın protondan arındırılması için yeterli bir miktarda süre için reaksiyona girmesine izin verilebilir. Protondan arındırma esas itibariyle tamamlanana kadar reaksiyonun karıştırılarak devam etmesine izin verilebilir. Litiasyon reaksiyonu, atmosferik basınçta veya daha fazla yürütülebilir. Reaksiyon, bir inert atmosfer altında, örneğin reaksiyon sırasında azot (N₂) veya başka inert gazın reaksiyon kabından akmasıyla yürütülebilir.

Litiasyon reaksiyonu, 1-floro sübstitüentine bitişik açık pozisyonda 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiğin karbon atomunu protondan arındırabilir. Lityumun, 1-floro sübstitüentine bitişik karbon atoma bağlı olduğu bir ara madde bileşiği oluşturulur. Lityatlanmış 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiği daha sonra 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiğin C6 pozisyonunda reaksiyona giren, elektrofilik reaksiyon maddesiyle temas ettirilebilir. Z grubunun bir kaynağı olarak işlev gösteren elektrofilik reaksiyon maddesi, 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiğinin C6'sına bağlı hale gelir. Elektrofilik reaksiyon maddesi, bir trialkil borat, örneğin B(OMe)₃ olabilir. Bir düzenlemede, elektrofilik reaksiyon maddesi, bir boronik asit ester üretmek için 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiğin C6'sı ile reaksiyona giren B(OMe)₃'tür. Lityatlanmış 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiği dahil olmak üzere reaksiyon karışımı, reaksiyon karışımının sıcaklığı yaklaşık olarak -65°C'de veya bunun altında tutulurken, elektrofilik reaksiyon maddesi ilave edilmeden önce, örneğin yaklaşık olarak -100°C'den yaklaşık olarak -30°C'a soğutulabilir. Elektrofilik reaksiyon maddesi yavaş yavaş ilave edilebilir. Reaksiyon karışımı, lityatlanmış 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşiğiyle reaksiyona girmek için elektrofilik reaksiyon maddesi için yeterli bir miktar zaman için reaksiyona girmesine imkan verilebilir. Elektrofilik reaksiyon maddesiyle reaksiyon sırasında, reaksiyon karışımı sıcaklığı oda sıcaklığına (yaklaşık olarak 20°C ila yaklaşık olarak 25 °C) yavaş yavaş artmaya bırakılabilir.

Sulu bir baz, reaksiyon karışımına oda sıcaklığında ilave edilebilir. Sulu baz, 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen bileşik, alkil lityum bileşiği ve elektrofilik reaksiyon maddesinin reaksiyon ürününü hidrolize etmek için yeterli kuvvette bir baz içerebilir. Baz, sınırlayıcı olmadan, sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, veya bunların kombinasyonlarını içerebilir. Sulu baz ve reaksiyon karışımı, bazın 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen, alkil lityum bileşiği, ve elektrofilik reaksiyon maddesinin reaksiyon ürününü hidrolize etmesi için yeterli

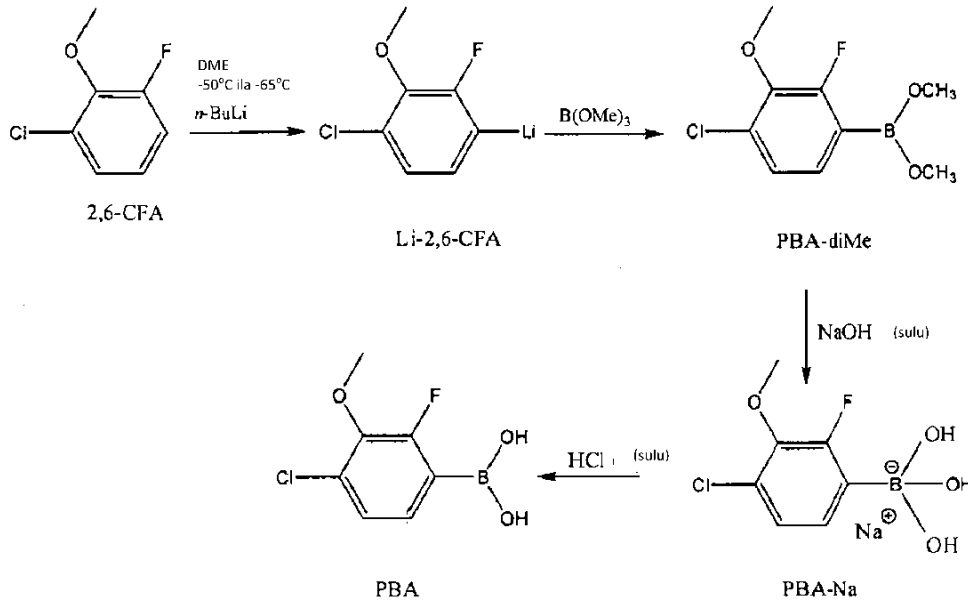
bir miktarda zaman boyunca karıştırılabilir. Reaksiyon karışımı daha sonra bir kaba aktarılabilir, burada organik faz ve sulu faz (sulu baz) ayrık tabakalara ayrılır, bunlar daha sonra ayrılır. Örnek yoluyla, kap, bir ayırma hunisi olabilir. Organik tabaka atılabilir, diğer yandan, 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen, alkil lityum bileşiği, ve elektrofilik reaksiyon maddesinin reaksiyon ürününün yüklü türlerini içeren DME/su tabakası, istenmeyen organik katışkıları gidermek için en az bir hacimde bir organik çözücü, örneğin *t*-butil metil eter (TBME) ile temas ettirilebilir.

3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen, alkil lityum bileşiği, ve elektrofilik reaksiyon maddesinin reaksiyon ürününün yüklü türleri içeren sulu tabaka asitleştirilebilir ve bir su ile karışabilen organik çözücüyle seyreltilebilir. Sulu tabaka asitleştirilebilir ve daha sonra su ile karışabilen organik çözücüyle seyreltilebilir, veya su ile karışabilen organik çözücüyle seyreltilebilir ve daha sonra asitleştirilebilir. PBA veya başka 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidi üretmek için bir sulu asit sulu tabakaya ilave edilebilir, 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen, alkil lityum bileşiği, ve elektrofilik reaksiyon maddesinin reaksiyon ürününün yüklü türleri protondan arındırabilir. Sulu asidin asidi yüklü türleri protonlamak için yeterli kuvvete sahip olmalıdır. Bir düzenlemede, asit, hidroklorik asit (HCl) olabilir ve sulu asit, 6 M HCl içerir. 3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen, alkil lityum bileşiği ve elektrofilik reaksiyon maddesinin reaksiyon ürününün yüklü türleriyle ilgili bir eşmolar miktarda asit kullanılabilir. Ancak, tam protonasyonu garantilemek için, bir asit fazlalığı kullanılabilir. Bir kez protonlandığında, PBA veya başka 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit, bunun sulu tabaka içinde çözünürlüğüyle ilgili olarak esas itibariyle su ile karışabilen organik çözücü içinde çözünür olabilir.

3-kloro-1-floro-2-sübstitüeli benzen, alkil lityum bileşiği ve elektrofilik reaksiyon maddesinin asitleştirilmiş reaksiyon ürününü içeren sulu tabaka, su ile karışabilen organik çözücü MeCN ile seyreltilebilir. Su ile karışabilen organik çözücü ayrıca 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin tabi tutulduğu müteakip reaksiyonlarla uyumlu olabilir, böylelikle çözücü değişiminin yürütülmesi gerekmez. MeCN ve su esas itibariyle karışabildiğinden, ayrık sulu ve organik tabakalar oluşmayabilir. Ancak, 1-floro-2-sübstitüeli-3-klorobenzenin asitleştirilmiş reaksiyon ürünü, alkil lityum bileşiği ve elektrofilik reaksiyon maddesini içeren MeCN/su karışımının tuz içeriği yeterince yüksekse, ayrık sulu ve MeCN tabakalar oluşabilir.

PBA veya diğer 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitleri izole etmek için, bir tuz, MeCN/su karışımına ilave edilebilir. Tuz sodyum klorür, potasyum klorür, kalsiyum klorür, sodyum bromür, potasyum bromür, sodyum sülfat, potasyum sülfat, amonyum klorür, veya bunların kombinasyonları olabilir. Basit olması için, tuzun bir metali, sulu bazda kullanılan bazı metaliyle aynı metal olabilir. Örnek yoluyla, baz, sodyum hidroksit ise, tuz, bir sodyum tuzu olabilir. Benzer şekilde, baz, potasyum hidroksit ise, tuz, bir potasyum tuzu olabilir. Tuz ilavesi, bir katı formda tuzun doğrudan MeCN/su karışımına ilave edilmesiyle, veya bir sulu tuz çözeltisinin, MeCN/su karışımına ilave edilmesiyle ortaya çıkabilir. Sulu tuz çözeltisi, su içinde tuzun bir doymuş çözeltisi olabilir. Örnek yoluyla, tuz, sodyum klorür ise, sulu tuz çözeltisi, su içinde yaklaşık olarak ağırlıkça %20 ila yaklaşık olarak ağırlıkça %27 oranında sodyum klorür, örneğin yaklaşık olarak ağırlıkça %25 oranında sodyum klorür içeren bir tuzlu su çözeltisi olabilir. Tuzlu su çözeltisi ayrıca bir doymuş sodyum klorür çözeltisi olarak bilinebilir. Tuzun MeCN/ su karışımına ilave edilmesinden sonra, tuz, suyu doyurabilir, bu, ayrı sulu ve organik tabakaların oluşmasına neden olur. MeCN/su karışımının tuz içeriğine bağlı olarak, iki ayrı tabaka, tuz ilavesi olmadan oluşabilir. Ancak, iki ayrı tabaka oluşsa dahi, suyun tuzla doymasını sağlamak için ilave tuz eklenebilir. Suyun tuzla doymasını azami hale getirerek, MeCN/su karışımından PBA veya diğer 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitlerin geri kazanımı azami hale getirilebilir. Tuz ilavesi ayrıca PBA veya diğer 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asitlerin, MeCN'ye bölünmesine neden olabilir. MeCN ve sulu tabaka (sulu çözelti), MeCN içinde çözelti içinde esas itibariyle PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin tümüyle ayrılabilir. Sulu çözeltide kalan herhangi bir PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik aside geri kazanmak için, sulu çözelti, ilave hacimlerde MeCN ile temas ettirilebilir. Çoklu hacimlerde MeCN daha sonra birleştirilebilir, bu, elde edilen PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin verimini artırır.

Aşağıda detaylı reaksiyon şemasında gösterildiği gibi, 2,6-CFA, susuz DME içinde *n*-BuLi ile lityatlanmış olabilir, bu, 2,6-CFA (Li-2,6-CFA)'nın bir lityatlanmış türevini oluşturur:



B(OMe)₃ daha sonra ilave edilebilir ve Li-2,6-CFA'nın bir boronik asit türevini (PBA-di Me) oluşturmak için reaksiyon karışımı oda sıcaklığına yavaş yavaş ısıtılabilir. su içinde bir sodyum hidroksit çözeltisi PBA-di Me'ye oda sıcaklığında ilave edilebilir, bu şekilde PBA-di Me'nin bir yüklü, sodyum türevi (PBA-Na) oluşturulur. Karıştırıldıktan sonra, PBA-Na bir ayırma hunisine aktarılabilir, burada sulu ve organik tabakalar ayrılmaya bırakılır. Sulu tabaka, reaksiyona girmemiş 2,6-CFA'yı gidermek için TBME ile yıkanabilir. PBA-Na içeren sulu tabaka, bir Erlenmeyer şişesine aktarılabilir, MeCN ile seyreltilebilir, ve karışım 6M sulu HCl'nin damla damla ilavesiyle asitleştirilir, PBA oluşturulur. Alternatif olarak, PBA-Na içeren sulu tabaka, 6M sulu HCl'nin damla damla ilavesiyle asitleştirilebilir ve ardından PBA oluşturmak için MeCN ile seyreltilebilir. MeCN, su ile karışabildiğinden, ayrık sulu ve organik tabakalar oluşmayabilir. Bir doymuş NaCl çözeltisi veya NaCl katısı, sulu tabakanın, tuzla doyurulmasıyla sulu ve organik tabakaların oluşumuna yardımcı olması için ilave edilebilir. MeCN/su karışımının tuz içeriğine bağlı olarak, iki ayrık tabaka, NaCl ilavesi olmadan oluşabilir. Ancak, iki ayrık tabaka oluşsa dahi, sulu tabakanın, NaCl ile doymasını garantilemek için ilave NaCl eklenebilir. MeCN ve sulu tabakalar ayrılabilir, ve sulu tabaka ilave hacimlerde MeCN ile ekstrakte edilir. MeCN içinde PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asidin verimini belirlemek için, MeCN, örneğin buharlaşmayla giderilebilir. Elde edilen beyaz katı ayrıca yaklaşık olarak %90'dan daha büyük bir verimde PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit elde etmek için bir vakumlu fırında kurutulabilir. PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit saflığı yaklaşık olarak %90'dan daha büyük, örneğin yaklaşık olarak %95'ten daha büyük veya yaklaşık olarak %98'den daha büyük olabilir. Kıyaslandığında, PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-

fenilboronik asit, buna bir tuz ilave etmeden bir MeCN/su karışımından izole edilir, düşük bir verimde, örneğin yaklaşık olarak %80 verimde PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit elde edilebilir. Alternatif olarak, PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit MeCN içinde çözelti içinde kalabilir ve müteakip reaksiyonlarda daha fazla konsantrasyon veya kurutma doğrudan kullanılabilir, dolayısıyla genel işlemde birim operasyonların sayısını azaltılır. Bu durumda PBA verimi, bir iç standart kullanılarak GC ile belirlenir.

Örnek yoluyla, MeCN içinde PBA çözeltisi veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit bir Suzuki kenetlenme reaksiyonunda kullanılabilir. İyi verimde, örneğin yaklaşık olarak %95'ten daha büyük veya buna eşit verimde (4-kloro-2-floro-3-metoksifenil)-[1,3,2]-dioksaborinan (PBE)'yi üretmek için PBA veya 4-kloro-2-floro-3-sübstitüeli-fenilboronik asit, MeCN içinde 1,3-propanediolla esterleştirilebilir. MeCN içinde PBA ayrıca PBE'nin ilk üretimi olmadan Suzuki kenetlenme reaksiyonu içinde doğrudan kullanılabilir. Suzuki kenetlenme reaksiyonu bu sahada bilinmektedir ve, dolayısıyla, burada detaylı açıklanmamaktadır. PBE, örneğin, herbisitler olarak yararlı olan 6-(4-kloro-2-floro-3-metoksifenil)-4-aminopikolinat bileşikleri veya 2-(4-kloro-2-floro-3 metoksifenil)-6-amino-4-pirimidinkarboksilik asit bileşiklerinin oluşumunda bir ara madde olarak kullanılabilir. PBE'nin 6-(4-kloro-2-floro-3 metoksifenil)-4-aminopikolinat bileşiklerine veya 2-(4-kloro-2-floro-3 metoksifenil)-6-amino-4-pirimidinkarboksilik asit bileşiklerine dönüşümü bu sahada bilinmektedir ve, dolayısıyla, burada detaylı açıklanmamaktadır.

Doymuş tuz çözeltileri sıvı/sıvı ekstraksiyonlarında kullanılırken, doymuş tuz çözeltisi, suyu bir organik çözücünden gidermek için bir başlangıç yıkaması olarak kullanılabilir, burada ilave su, magnezyum sülfat ($MgSO_4$) kullanılarak organik çözücünden giderilir. Buna kıyasla, mevcut tarifnamenin usullerinde kullanılan doymuş tuz çözeltisi, ayrık organik ve sulu tabakalar üretmek için iki karışabilen çözücü, yani, bir sulu çözelti ve MeCN'yi içeren bir karışımda kullanılabilir. Su ve MeCN esas itibarıyla karışabilen ayrık organik ve sulu tabakaları üretmek için kullanılabildiği için, bu tür bir karışım üzerinde bir sıvı/sıvı ekstraksiyonu yürütmek zordur. Ancak, karışımın sulu tabakasını doyurmak için tuzun ilave edilmesiyle, su ve MeCN, ayrık sulu ve organik tabakalara ayrılabilir, bunlar daha sonra ayrılır. Sulu tabakaya tuz ilavesi, sulu tabakada MeCN'nin çözünürlüğünü azaltır, bu, MeCN tabakasına bölünen PBA miktarının ve dolayısıyla geri kazanılabilen PBA miktarının

artmasıyla sonuçlanır. Sulu ve organik tabakaları ayırma özelliği ayrıca elde edilebilen PBA veya 4-kloro-2-floro-3-süstitüeli-fenilboronik asit verimini artırır.

Aşağıdaki örnekler mevcut tarifnamenin düzenlemelerini daha detaylı olarak açıklamaya hizmet etmektedir. Bu örnekler, bu buluşun kapsamını tamamlayıcı veya dışlayıcı olarak düşünülmemelidir.

Örnekler

Örnek 1

MeCN'den PBA izolasyonu

2,6-CFA (10.0 g, 62.28 mmol) ayrı bir şişede tartıldı ve bir termokupl sıcaklık probu, karıştırma çubuğu, ve bir N₂ girişi ile donatılmış bir 3-boyunlu, 500-ml yuvarlak tabanlı şişeye aktarıldı. Şişe, susuz DME ile durulandı. İlave DME, bir toplam DME hacminde 106 ml sunmak için reaksiyon şişesine eklendi. Reaksiyon, bir kuru buz/aseton banyosuyla -78 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon birkez -77°C'ye ulaştığında, *n*-BuLi (29 ml, 71.62 mmol, heksanlar içinde 2.5 M), 45 dakikalık bir periyot boyunca bir şırınga pompası kullanılarak yavaş yavaş damla damla ilave edildi. İlave etme sırasında ulaşılan en yüksek sıcaklık -70.1 °C'yd. *n*-BuLi'nin tam ilavesinden sonra, reaksiyon, 1 saat -74.1 °C'de karışmaya bırakıldı. 1 saat sonra, B(OMe)₃ (10.5 ml, 93.42 mmol) 22 dakikalık bir periyot boyunca bir şırınga pompası kullanılarak damla damla ilave edildi. B(OMe)₃ ilavesi sırasında ulaşılan en yüksek sıcaklık -67.0 °C'yd. B(OMe)₃'ün tam ilavesinden sonra, kuru buz/aseton banyosu giderildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına (yaklaşık olarak 23.1 °C) ısıtıldı. Reaksiyon karışımı bir kez oda sıcaklığına ulaştığında, reaksiyon, bu sıcaklıkta bir 1 saat daha karışmaya bırakıldı. Bir ilave etme hunisi kullanılarak, IN NaOH (sulu) (78 ml, 77.85 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Tam ilaveden sonra, reaksiyon karışımı, 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra bir 500-ml ayırma hunisine aktarıldı ve tabakalar ayrıldı. İstenmeyen katışkıları ve/veya reaksiyona girmemiş 2,6-CFA'yı gidermek için sulu tabaka TBME (2 x 75 ml) ile yıkandı. Sulu tabaka daha sonra 6 N HCl (sulu) (42 ml, 249.1 mmol) ile asitleştirildi ve MeCN (3 x 75 ml) ile ekstrakte edildi. Birinci hacim (75 ml) MeCN ilave edildiğinde, sulu tabaka ve organik tabaka belirgin şekilde ayrıldı. Katı NaCl, sulu tabakanın tuzla doymasını garantilemek için MeCN/su karışımına ilave edildi, ve ayrık sulu ve organik tabakalar ayrıldı. İki ilave hacimde 75 ml MeCN ilave edildi

ve ayrık sulu ve organik tabakalar ayrıldı. Organik tabakalar birleştirildi, magnezyum sülfat (MgSO_4) ile kurutuldu, ve bir 500 ml yuvarlak tabanlı şişeye süzüldü. Reaksiyon verimini belirlemek için, MeCN içinde PBA çözeltisi indirgenmiş basınç altında kuruyana kadar konsantre edildi. 11.4 g (%90 verim) PBA'yı sunmak için beyaz katı bir vakumlu fırında

5 55°C'de daha fazla kurutuldu.

Örnek 2

MeCN'den PBA'nın Alternatif İzolasyonu

2,6-CFA (10.0 g, 62.28 mmol) ayrı bir şişede tartıldı ve bir termokupl sıcaklık probu, karıştırma çubuğu, ve bir N_2 girişi ile donatılmış bir 3-boyunlu, 500-ml yuvarlak tabanlı

10 şişeye aktarıldı. Şişe, susuz DME ile durulandı. İlave DME (toplam hacimde 106 ml) reaksiyona eklendi. Reaksiyon, bir kuru buz/aseton banyosuyla -78 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon bir kez yaklaşık olarak -77 °C'ye ulaştığında, *n*-BuLi (29 ml, 71.62 mmol, heksanlar içinde 2.5 M) 45 dakikalık bir periyot boyunca bir şırınga pompası kullanılarak yavaş yavaş damla damla ilave edildi. İlave etme sırasında ulaşılan en yüksek sıcaklık -70.1

15 °C'ydı. *n*-BuLi'nin tam ilavesinden sonra, reaksiyon, 1 saat -72.1 °C'de karışmaya bırakıldı. 1 saat sonra, $\text{B}(\text{OMe})_3$ (10.5 ml, 93.42 mmol) bir şırınga pompası kullanılarak 22 dakikalık bir periyot boyunca damla damla ilave edildi. İlave etme sırasında ulaşılan en yüksek sıcaklık -67.0 °C'ydı. $\text{B}(\text{OMe})_3$ 'ün tam ilavesinden sonra, kuru buz/aseton banyosu giderildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gece boyunca ısıtıldı. Ertesi sabah, reaksiyon karışımı

20 sıcaklığı 22.7°C'deydi. Bir ilave etme hunisi kullanılarak, 1N NaOH (sulu) (78 ml, 77.85 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Tam ilaveden sonra, reaksiyon karışımı 1.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra bir 500-ml ayırma hunisine aktarıldı ve organik ve sulu tabakalar ayrıldı. Sulu tabaka, istenmeyen katışkıları ve/veya reaksiyona girmemiş 2,6-CFA'yı gidermek için TBME (2 x 75 ml) ile

25 yıkandı. Sulu tabaka, 6N sulu HCl (42 ml, 249.1 mmol) ile asitleştirildi ve daha sonra MeCN (3 x 75 ml) ilave edildi. Su ve MeCN karışabildiği için, iki ayrık tabaka ayırt edilebilir değildi. Katı NaCl daha sonra sulu tabakayı doyurmak için ilave edildi, bu, iki ayrık tabakanın: ayrılmış olan MeCN tabakası ve sulu tabakanın oluşumuyla sonuçlandı. Organik tabakalar birleştirildi, MgSO_4 ile kurutuldu, ve 500-ml'lik yuvarlak tabanlı bir şişeye süzüldü.

30 Reaksiyon verimini belirlemek için, MeCN içinde PBA çözeltisi indirgenmiş basınç altında kuruyana kadar konsantre edildi. 11.8 g (%93 verim) PBA'yı sunmak için beyaz katı, bir vakumlu fırında 55 °C'de daha fazla kurutuldu.

Örnek 3

MeCN'den PBA'nın Alternatif İzolasyonu

2,6-CFA (10.0 g, 62.28 mmol) ayrı bir şişede tartıldı ve bir termokupl sıcaklık probu, karıştırma çubuğu, ve bir N₂ girişi ile donatılmış bir 3-boyunlu, 500-ml yuvarlak tabanlı 5 şişeye aktarıldı. Şişe, susuz DME ile durulandı. İlave DME (toplam hacimde 106 ml) reaksiyona eklendi. Reaksiyon - 78 °C'ye bir kuru buz/aseton banyosuyla soğutuldu. Bir kez reaksiyon yaklaşık olarak -72.7 °C'ye ulaştığında, *n*-BuLi (29 ml, 71.62 mmol, heksanlar içinde 2.5 M) 45 dakikalık bir periyot boyunca bir şırınga pompası kullanılarak yavaş yavaş damla damla ilave edildi. İlave etme sırasında ulaşılan en yüksek sıcaklık -71.5 °C'ydi. *n*- 10 BuLi'nin tam ilavesinden sonra, reaksiyon 1 saat -71.5 °C'de karışmaya bırakıldı. 1 saat sonra, B(OMe)₃ (10.5 ml, 93.42 mmol) bir şırınga pompası kullanılarak 22 dakikalık bir periyot boyunca damla damla ilave edildi. İlave etme sırasında sıcaklık -65 °C'nin altında tutuldu. B(OMe)₃'ün tam ilavesinden sonra, kuru buz/aseton banyosu giderildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gece boyunca ısıtıldı. Ertesi sabah, reaksiyon karışımı sıcaklığı 24.9 15 °C'deydi. Bir ilave etme hunisi kullanılarak, 1N NaOH (sulu) (78 ml, 77.85 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Tam ilaveden sonra, reaksiyon karışımı 1.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra bir 500-ml ayırma hunisine aktarıldı ve tabakalar ayrıldı. Sulu tabaka, reaksiyona girmemiş 2,6-CFA'yı gidermek için TBME (2 x 75 ml) ile yıkandı. Sulu tabaka, 6N sulu HCl (42 ml, 249.1 mmol) ile asitleştirildi. 20 Başlangıçta 100 ml MeCN, sulu karışıma ilave edildi ve çalkalandı. Su ve MeCN karışabildiği için, iki ayrık tabaka ayırt edilebilir değildi. bir tuzlu su çözeltisi (su içinde yaklaşık olarak ağırlıkça %25 sodyum klorür) sulu tabakayı doyurmak için ilave edildi, bu, iki ayrık tabakanın: ayrılmış olan MeCN tabakası ve sulu tabakanın oluşumuyla sonuçlandı. Sulu tabaka, MeCN (2x75 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabakalar birleştirildi, MgSO₄ ile 25 kurutuldu, ve bir 500-ml yuvarlak tabanlı şişeye süzüldü. Reaksiyon verimini belirlemek için, MeCN içinde PBA çözeltisi indirgenmiş basınç altında kuruyana kadar konsantre edildi. 11.3g (%89 verim) PBA'yı sunmak için beyaz katı, bir vakumlu fırında 55 °C'de daha fazla kurutuldu.

Örnek 4

30 Karşılaştırmalı Örnek

Susuz DME (75 ml) içinde bir 2,6-CFA (9.6 g) çözeltisi bir manyetik karıştırıcı, termokupl sıcaklık probuyla termovel, bir kauçuk septum, ve bir N₂ girişiyle bir kondansör ile donatılmış bir 100-ml, üç boyunlu şişe içinde hazırlandı. Çözelti karıştırıldı ve bir kuru buz/aseton banyosu kullanılarak -71.0 °C'ye soğutuldu. Bir *n*-BuLi (31.5 ml, heksanlar içinde 2.5 M butillityum) çözeltisi 1.57 saat bir şırınga pompası kullanılarak, reaksiyon sıcaklığı -65 °C'nin altında tutularak yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı -72.0 °C ila - 73.4 °C'lik bir sıcaklıkta 20 dakika karıştırıldı, ardından B(OMe)₃ (10.5 ml) bir şırınga pompası kullanılarak, sıcaklık -65 °C'nin altında tutularak 43 dakika yavaş yavaş ilave edildi. B(OMe)₃ ilavesi tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı ortam sıcaklığına gece boyunca yavaş yavaş ısınmaya bırakıldı. su içinde bir KOH çözeltisi (133 ml %5.6 sulu KOH, yaklaşık olarak 1 M) oda sıcaklığında (yaklaşık olarak 23.1 °C) 7 dakika bir ilave etme hunisi kullanılarak reaksiyon karışımına ilave edildi. Karışım 60 dakika karıştırıldı, ve daha sonra bir ayırma hunisine aktarıldı, burada organik ve sulu tabakalar ayrılmaya bırakılır. Reaksiyona girmemiş 2,6-CFA'yı gidermek için sulu tabaka, TBME (2 x 73 ml) ile yıkandı. Sulu tabaka daha sonra bir 250-ml Erlenmeyer şişesine aktarıldı, MeCN (76 ml) ile ekstrakte edildi, ve 6 M sulu HCl'nin (40 ml) damla damla ilavesiyle asitleştirildi. Organik tabaka (27.87 g) ayrıldı ve GC analiziyle 5.00 g PBA içerdiği tespit edildi. Sulu tabaka, ilave asetonitril (2 x 76 ml) ile ekstrakte edildi ve iki ilave organik tabaka (24.88 g ve 156.48 g) benzer şekilde analiz edildi. MeCN içinde toplam geri kazanılan ürün, 9.85 g'dı (%80.3 verim). Bir KOH çözeltisi, bu deneyimde sulu baz olarak kullanılırken, bir NaOH çözeltisi kullanıldığında, PBA veriminde hiç farklı bulunmadı.

Buluş çeşitli modifikasyonlara ve alternatif formlara duyarlı olabilirken, spesifik düzeltmeler örnek yoluyla burada detaylı şekilde açıklanmıştır. Ancak, buluşun açıklanan özel formlara sınırlanmasının amaçlanmadığı anlaşılmalıdır. Bunun yerine, buluş, aşağıdaki ekli istemlerle tanımlandığı gibi buluşun kapsamı içerisinde tüm modifikasyonları kapsamalıdır.