

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761971 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761971

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.07.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.07.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.01.1977**

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

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

08.07.1975 IT 68770/75

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sigurta' Farmaceutici S.p.A., Viale Certosa 210 Milano, Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Busolo, Clarissa, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

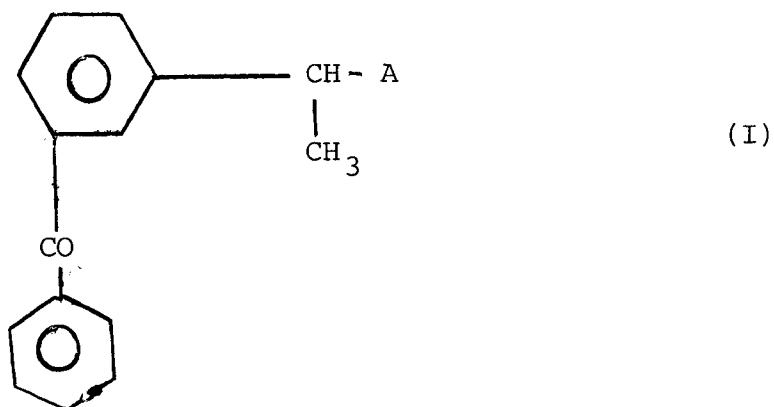
Menetelmä alfafenyylipropionihapon johdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av derivater av alfafenylpropionsyra

Sigurta' Farmaceutici S.p.A.
Viale Certosa 210
Milano
Italia

Menetelmä alfa-fenyylipropionihapon johdannaisten valmistamiseksi. -
Förfarande för framställning av derivater av alfa-fenylpropionsyra.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä fenyyli-propionihapon, jolla on kaava I



m-bentsoyylijohdannaisten valmistamiseksi, jossa kaavassa A = -COOH, -CN, -COOR₁ ja R₁ = alkyylit, joissa on 1 - 3 hiiliatomia.

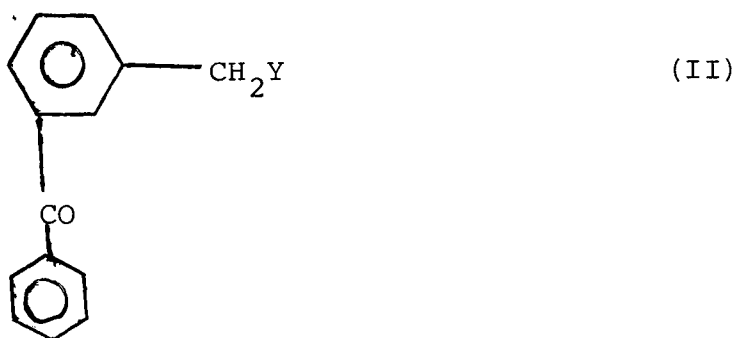
Kaavan I mukaisten yhdisteiden rakenne ja sovellutukset ovat tunnetut, mutta yhdisteet ovat vaikeat valmistaa.

Itse asiassa fenyyli-aset^onitriilien tai fenyyli-aset^oestereiden (happo on aina saatu näiden viimeksi mainittujen yhdisteiden toisessa vai-

Reaktion suorittamiseksi on välttämätöntä muuttaa fenyyliaset-johdannainen (nitriili tai esteri) fenyyylimaloni-johdannaisen, joka voi olla helposti ja valikoivasti metyloitu kondensaatioaineen, kuten natriumalkoholaattien ja metyloimisaineiden läsnäollessa, monoesteriksi tai diesteriksi. Sitten saatu yhdiste saatetaan dekarboksyloinnin ja hydrolyysin alaiseksi. Voidaan huomata, että tämä prosessi, joka on ainoastaan yksi näihin saakka käytettävistä, on erittäin monimutkainen, koska se käsittää useita vaiheita, joista jokaisessa on toisistaan eroavia toimintaolosuhteita.

Keksinnön mukaan on nyt keksitty uusi menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joka menetelmä yhdistää erittäin äärimmäisen yksinkertaisuuden, vaiheiden pienen lukumäärän, huokeiden reagoivien aineiden, jotka ovat tehottomia bentsoyyliryhmään nähden ja käyttökelpoisen tuotteen suuren tuotannon edut.

Uusi menetelmä käsittää oleellisesti seuraavan yleisen kaavan mukais-
ten yhdisteiden välittömän monometyloinnin



jossa Y = -CN tai -COOR₁ ja R₁ = alkyylit, joissa on 1 - 3 hiiliatomia, metyloimisaineiden kanssa vesipitoisen NaOH:n ja katalyyttien läsnäollessa, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu tetra-alkyyli-fosfonium-, -arsonium- ja -ammoniumsuolat, tetraryyli-fosfonium- ja -arsoniumsuolat ja sekoitetut alkyyli-aryylifosfonium- ja arsoniumsuolat.

Metyylihaloideja, dimetyylisulfaattia ja metyyliulfonaatteja voidaan käyttää metyloimisaineina. Vesipitoinen NaOH on 50-prosenttinen.

Reaktio voidaan suorittaa tehottoman liuottimen, kuten pyridiinin tai tetrahydrofuraanin läsnäollessa.

M-bentsoyyli-fenyyli-propionitriili tai näin saatu esteri voidaan sitten hydrolysoida vastaavaksi hapoksi. Menetelmää selitetään nyt yksityiskohtaisesti erityisesti viitaten nitriilin ja vastaavasti esterin metyloimiseen. M-bentsoyyli-fenyyli-aset⁶nitriilin metyloinnin tapauksessa reaktio-olosuhteet ovat äärimmäisen kriittiset ja vaihtelevat käytetyn katalyytin mukaan.

Katalyyttien ollessa valmistettu kvaternäärisestä alkyyliammonium-, fosfonium- ja -arsoniumsuoloista, reaktio täytyy suorittaa lämpötilassa alle 5°C ja metyloimisaineen stökiometrisen määrän kanssa. Ympäristön lämpötilassa tai metyloimisaineen määrällä, joka on suurempi kuin stökiometrisen määrä, saadaan huomattavat määrät dimetyylijohdannaista, joka metyloimisaineen ylimäärän läsnäollessa voi antaa pääreaktiotuotetta.

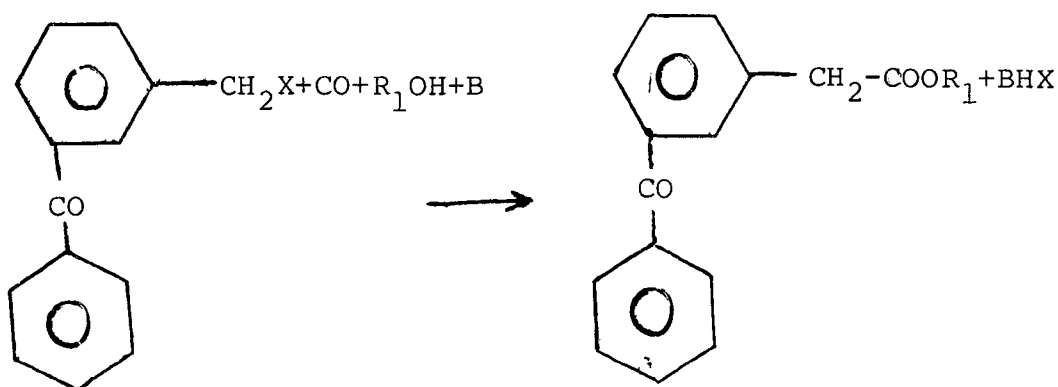
Katalyyttien ollessa valmistettu fosfoniumin ja arsnoumin (alkyyli-ryhmissä on 1 - 4 hiiliatomia) aryyli- tai tri-aryyli-alkyyli kvaternäärisistä suoloista lämpötila voidaan pitää 5 - 20°C:ssa metyloimisaineen stökiometrisellä määrällä, mutta reaktioajat ovat kolminkertaiset edelliseen tapaukseen nähden. Peräkkäinen hapon tai alkalinen hydrolyysi aikaansaa vastaavan hapon melkein kvantitatiivisella saannolla. Toimimalla näissä olosuhteissa saadaan noin 97 - 99 % metylointituotteita nitriilistä ja dimetyylijohdannaisten määrä on pienempi kuin 20 %. Dimetyloidun nitriilin erotus aikaansaadaan muodostamalla monometyylijohdannaisen natriumsuoloja ja valikoitu uuttaminen liuottimen seoksella. Sitten monometyylijohdannainen voidaan saada uudelleen hapottamalla natriumsuola laimealla etikkahapolla. Dimetyylijohdannaiset ja ei-metyloidut yhdisteet poistetaan täydellisesti nitriilin pienien jätteiden hydrolyysin jälkeen kiteyttämällä. Estereiden metyloiminen suoritetaan samojen katalyyttien kanssa kuin edellä on selitetty nitriilille kahdessa vaiheessa 50-prosenttisella vesipitoisella NaOH:lla ylimäärin metyloimisaineilla lämpötilassa 20 - 40°C. Käyttäen esteriä lähtötuotteena metyloiminen edistyy hyvin vaikeasti, koska metyloimisolosuhteissa tapahtuu esteriryhmän mukaan liittyvää hydrolyysiä ja

näin muodostunut happo kulkee vesifaasiin, huonontaan metylointia.

Hyvän muutoksen aikaansaamiseksi on välttämätöntä hydrolysoida lopullinen seos täydellisesti, muttaa happo metyyliesteriksi ja heti jälleen saattaa tämä kaksivaiheisen metyloinnin alaiseksi.

Vaikka reaktio, lähtien esteristä, antaa tulokseksi pienemmän tuotannon ja vaatii huolellisemman menetelmän, sillä siitä huolimatta kuitenkin on etuna lähtöaineen käyttö, joka voidaan valmistaa taloudellisella ja tavallisella tavalla käyttämättä syanidia tai syaanivetyhappoa.

Tämä käsittää oleellisesti reaktion sopivan katalyytin, bentsyylihaloidin läsnäollessa ja voidaan ilmaista yhtälöllä:



jossa $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ tai I ; R_1 = alkyylit, joissa on 1 - 3 hiiliatomia ja B = halogeenivetyhappojen akseptori. Lähtöaineena käytetään sopivasti bentsyylibromidia, joka on helposti valmistettavissa.

Halogeenivetyhappoakseptoreina ovat erittäin sopivia tertiäariset amiinit, kalsiumkarbonaatti ja sen tapaiset emäkset. Katalyytit on valittu siirtymämetallien nollavalenssisistä yhdisteistä, esimerkiksi kobolttioktokarbonyylistä, nikkelikarbonyylistä, rautakarbonyylistä, palladiumtetra-cis-fosfiinista ja nikkelidikarbonyylidifosfiinista. Nämä katalyytit voidaan lisätä sellaisenaan reaktioseokseen tai valmistaa in situ metallisuoloista, kuten kobolttijodidista tai -kloridista, nikkelikloridista, bis-trifenyylifosfiini-palladiumkloridista jne. ja pelkistysaineista, kuten alkalihydrideistä, natriumboorihydridistä, hydritsiinistä, alkoholipitoisesta potaskasta, hienojakoisista metalleista, kuten sinkistä, magnesiumista, teräsvillajauhasta, rauta-mangaaniseoksista jne.

Reaktiolämpötila riippuu käytetystä katalyytistä. Nikkeli- tai kobolt-tikarbonyyliyhdisteiden kyseessä ollessa käytetään lämpötilaa noin $50 - 70^{\circ}\text{C}$, nikkelikarbonyylillä käytetään lämpötilaa noin 90°C ja palladiumfosfiiniyhdisteiden kyseessä ollessa on välttämätöntä toimia lämpötilassa $80 - 100^{\circ}\text{C}$.

Näin muodostetut esterit erotetaan reaktioseoksesta yksinkertaisesti uuttamalla ja haihduttamalla liuotin. Keksinnön havainnollistamiseksi seuraavassa on esitetty eräitä esimerkkejä, jotka eivät millään tavoin rajoita keksintöä.

Esimerkki 1

80 g 3-bromimetyyli-bentsofenonia liuotetaan etyylialkoholiin (100 cm^3) ja tetrahydrofuraanin (100 cm^3) seokseen. 70 g NaCN liuotettuna mahdollisimman pieneen määrään vettä lisätään ja seosta palautusjäähdytetään 6 tuntia. Sitten liuotin haihdutetaan pois, jolloin jäljelle jää jäännös, jota käsitellään seoksella, joka sisältää 200 cm^3 vettä ja 600 cm^3 kloroformia.

Kloroformikerros erotetaan ja kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä. Liuottimen ylimäärä haihdutetaan tyhjiössä (20 mm Hg) pieneen tilavuuteen.

Öljymäinen jäännös tislataan suurtyhjiössä ($0,1\text{ mm Hg}$) ja 52 g otetaan fraktiosta, joka kulkee yli lämpötilassa $200 - 215^{\circ}\text{C}$. Erotettu osa on öljyä, joka joskus kiteytyy valkoisena kiinteänä aineena, jolla on erittäin alhainen sulamispiste. ^1H -m.r.-analyysi osoitti kiinteän aineen olevan pääasiallisesti 3-bentsoyyli-fenyyliasetonitriiliä (puhtaus suurempi kuin 98 %). 30 g 3-bentsoyyli-fenyyliasetonitriiliä liuotetaan 150 cm^3 :iin tetrahydrofuraania, johon on lisätty 100 cm^3 50-prosenttista NaOH ja 6,8 g tetrabutyyliammoniumbromidia. Seos saatetaan lämpötilaan $6 - 7^{\circ}\text{C}$ voimakkaasti sekoittaen ja siihen lisätään hitaasti 12 tunnin aikana 17,6 g metyylijodidia liuotettuna 50 cm^3 :iin tetrahydrofuraania. Lisäyksen jälkeen sekoitus lopetetaan. Orgaaninen kerros erotetaan lisäämällä 150 cm^3 bentseeniä, seos kuivataan MgSO_4 :n päällä ja liuotin haihdutetaan tyhjiössä, jolloin jäljelle jää öljyä. Saatu öljy liuotetaan joko mahdollisimman pieneen määrään bentseeniä, johon on lisätty 3,3 g NaOH tai vedettömään metanoliin, johon on lisätty 7,3 g natriummetanolaattia. Saadaan liuos ja liuotin

haihdutetaan pois, jolloin jäljelle jää jäännös. Tämä jäännös poistetaan jatkuvasti uuttamalla 200 cm³:llä bentseeni-heksaaniseosta (1:2). Uute haihdutetaan, lisätään 100 cm³ 10-prosenttista etikkahappoa ja uutetaan vielä kerran 200 cm³:llä bentseeniä. ¹H.n.m.r.-analyysi osoitti saadun 95 - 96 % monometyylijohtannaista.

Tämä öljy lisätään 50 cm³:iin NaOH:n vesipitoista liuosta ja 100 cm³:iin metanolia. Seosta keitetään 24 tuntia kuuman liuoksen saamiseksi. Sitten metanoli poistetaan tyhjiössä, lisätään 100 cm³ vettä ja seos hapotetaan 50-prosenttisella H₂SO₄:llä.

Erottuva öljy uutetaan bentseenillä, bentseeniliuos uutetaan vesipitoisella NaOH:lla ja vesipitoinen liuos hapotetaan väkevällä suolahapolla. Puoliöljymäinen tuote erottuu ja uutetaan mahdollisimman pienellä määrällä bentseeniä. Bentseeniliuoksesta muodostetaan kuivattuna valkoinen sakka lisäämällä öljyeetteriä. Kiteyttäminen bentseeni-öljyeetterin kanssa toistetaan kaksi tai kolme kertaa, jolloin saadaan 20 g α-m-bentsoyyli-fenyylipropionihappoa valkoisena kiteisenä aineena, jonka sulamispiste on 92 - 94°C.

Esimerkki 2

30 g 3-bentsoyyli-fenyyliaasetonitriiliä valmistettuna esimerkissä 1 selitettyllä tavalla liuotetaan 200 cm³:iin tetrahydrofuraania, johon on lisätty 50 cm³ 50-prosenttista NaOH ja 2,5 g trifenyylimetyylifosfoniumjodidia. Seos saatetaan lämpötilaan 20°C tehokkaasti sekoittaen ja siihen lisätään tipottain 16,8 g metyyljodidia suunnilleen 10 tunnin aikana. Sitten sekoitus lopetetaan, lisätään 200 cm³, laimennetaan vesipitoinen kerros 100 cm³:llä vettä, erotetaan orgaaninen kerros, pestään vedellä ja tislataan ylimääräinen bentseeni tyhjiössä pieneen tilavuuteen.

Jäännösöljy saatettuna ¹H.n.m.r.-analyysiin osoitettu saadun 92 % α-m-bentsoyyli-fenyylipropionitriiliä ja 8 % α-m-bentsoyyli-fenyylisobutyronitriiliä.

Tämä tuote puhdistetaan ja hydrolysoidaan α-m-bentsoyylifenyylipropionihapoksi aivan samoin kuin esimerkissä 1.

Esimerkki 3

82 g 3-bromimetyyli-bentsofenonia sekoitetaan 63 g:n kanssa tri-n-butyylimiinia, 30 g:n kanssa n-butanolia ja 0,50 g:n kanssa cis $\text{Pd/P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3/\text{Cl}_2$.

Seos pannaan 250 cm³:n pulloon, joka on varustettu jäähdyttimellä, sekoittimella ja kaasunpoistoputkella ja CO:ta kuplitetaan läpi 55 tuntia lämpötilassa 100°C. Tämän ajan jälkeen reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan dietyylieetterillä ja uutetaan useita kertoja 1:1 HCl:llä, sitten H₂O:lla, 10-prosenttisella Na₂CO₃:lla ja lopuksi jälleen vedellä. Orgaaninen liuos erotetaan, tehdään vedettömäksi ja liuotin haihdutetaan tyhjössä siksi, kunnes saadaan öljymäinen jäännös, joka on α-m-bentsoyylifenyylietikkahapon butyyliesteriä.

Butyyliesteri liuotetaan vedettömään metanoliin ja muutetaan jollakin tunnetulla taransesteröimisellä metyyliesteriksi.

Tämä esteri, joka puhdistetaan tislamalla suurtyhjiössä (0,1 mm Hg 200 - 210°C) saadaan öljynä, joka kiteytyy hitaasti jättäen jäljelle kermamaisen tuotteen, jonka sulamispiste on 95 - 96°C (73 g).

20 g m-bentsoyyli-fenyylietikkahapon metyyliesteriä liuotetaan 100 cm³:iin tetrahydrofuraania ja liuos lisätään 70 cm³:iin 50-prosennista NaOH ja 2 g:aan tetrabutyyliammoniumbromidia. Lämpötila pidetään 20°C:ssa, lisätään 20 g metyylijodidia, jatketaan sekoitusta noin 3 tuntia ja sitten seos laimennetaan 50 cm³:llä vettä ja saate- taan lämpötilaan 50°C yhdeksi tunniksi.

100 cm³ bentseeniä lisätään, jolloin erottuu kaksi kerrosta. Vesipitoi- nen kerros laimennetaan 200 cm³:iin ja hapotetaan väkevällä HCl:llä. Tällöin erottuu valkoinen öljy, joka uutetaan hiilitetrakloridilla.

Tämän liuoksen ¹H n.m.r.-spektri osoitti, että se sisälsi 22 % α-m-bentsoyyli-fenyylipropionihapon ja 78 % α-m-bentsoyyli-fenyylietikka- hapon seosta.

Happojen seos muutetaan metyyliestereiden seokseksi joko lisäämällä diatsometaanin eetterliuosta tai poistamalla hiilitetrakloridi ja käsittelemällä kaasumaisen HCl:n vedettömällä metanolilla.

Metyyliesterien seos saatetaan kerran vielä metyloinnin alaiseksi edellä selitetyissä olosuhteissa ja saatujen happojen liuos saatettuna ^1H n.m.r.-analyysiin osoitti 36 % α -m-bentsoyyli-fenyylipropionihapon ja 64 % α -m-bentsoyylifenyylipropionihapon seosta.

Toistamalla esteröiminen 3 kertaa ja metyloimalla metyloimisaineilla 6,1 g α -m-bentsoyyli-fenyylipropionihappoa (sulamispiste $92 - 94^\circ\text{C}$) saatiin saannolla 62 % kiteyttämällä öljyn bentseenieetterin kanssa.

Esimerkki 4

3 g $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,1 g Na_2S , 0,3 g natriumtiosulfaattia ja 50 cm^3 metanolia pannaan 50 cm^3 :n pulloon, joka on varustettu sekoittimella, lämpömittarilla, nesteen syöttösuppilolla, kiinteiden aineiden syöttösuppilolla ja jäähdyttimellä. Sekoitus aloitetaan ja CO atmosfäärissä lisätään 2 g rauta-mangaaniseosta (Mn 80 %), joka on jauhettu hienoksi.

Co absorptiota jatketaan kolme tuntia.

100 cm^3 metanolia ja 70 cm^3 vettä lisätään, minkä jälkeen lisätään 80 g m-bentsoyylibromidia metanoliliuoksessa ja noin 50 g CaO:ta tai MgO:ta näin saatuun metanoliseen suspensioon.

Lämpötila ja sekoitus ylläpidetään noin kuusi tuntia, minkä jälkeen lisätään 400 cm^3 vettä ja tislataan metanolin ja veden atseotrooppinen seos.

Tislauksesta saatu jäännös käsitellään 70 cm^3 :llä väkevää HCl ja 300 cm^3 :llä kloroformia.

Orgaaninen kerros haihdutetaan kuiviin ja jäännös toistokiteytettynä öljyn bentseenieetterillä antaa m-bentsoyylifenyylitietikkahappoa (sulamispiste $110 - 114^\circ\text{C}$).

Tätä tuotetta käsitellään 300 cm^3 :llä vedetöntä metanolia kyllästettynä kaasumaisella HCl:llä ja vedetöntä liuosta palautusjäähdytetään 10 tuntia.

Liuotin ja HCl poistetaan tyhjiössä (50 mm Hg), tislataan jäännös suurtyhjiössä (0,1 mm Hg) ja saadaan 80,5 g m-bentsoyylifenyylitietikkahapon metyyliesteriä, jonka sulamispiste on 95°C .

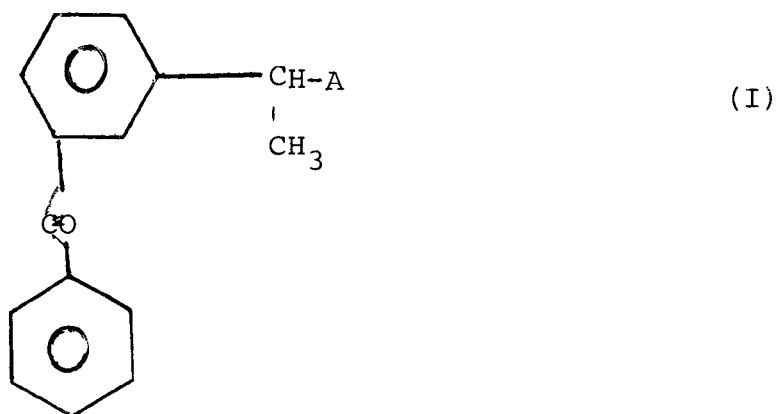
Näin saatu metyyliesteri metyloidaan ja sitten hydrolysoidaan α -m-bentsoyylifenyylipropionihapoksi tarkalleen samoin kuin esimerkissä 3.

On luonnollista, että erilaisia muutoksia voidaan tehdä siihen mitä on selitetty poikkeamatta keksinnön suojapiiristä.

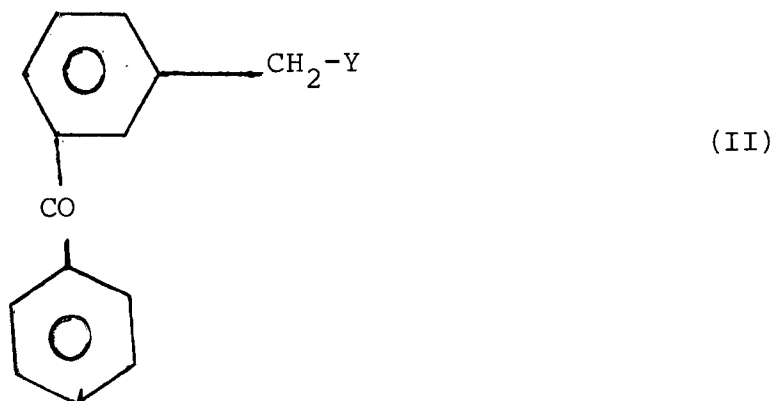
Yksityiskohtainen kuvaus keksinnöstä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä seuraavan kaavan I mukaisen α -fenyylipropionihappojohdannaisen valmistamiseksi



jossa A = $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_1$ ja R_1 = alkyylit, joissa on 1 - 3 hiiliatomia, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava II



jossa Y = $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_1$ ja R_1 = alkyylit, joissa on 1 - 3 hiiliatomia, metyloidaan metyloimisaineella vesipitoisen NaOH:n ja katalyytin läsnäollessa, joka on valittu tetra-alkyyli-fosfonium-, -arsonium- ja ammoniumsuoloista, tetra-aryyli-fosfonium- ja -arsoniumsuoloista ja sekoitetuista alkyyli-aryyli-fosfonium- ja -arsoniumsuoloista ja hydrolysoidaan mahdollisesti saatu tuote.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kun Y on CN yhdisteessä (II), metyloiminen suoritetaan katalyyteillä, jotka on valittu tetra-alkyyli-fosfonium-, -arsonium- ja ammoniumsuoloista lämpötilassa, joka ei ole korkeampi kuin 5°C ja

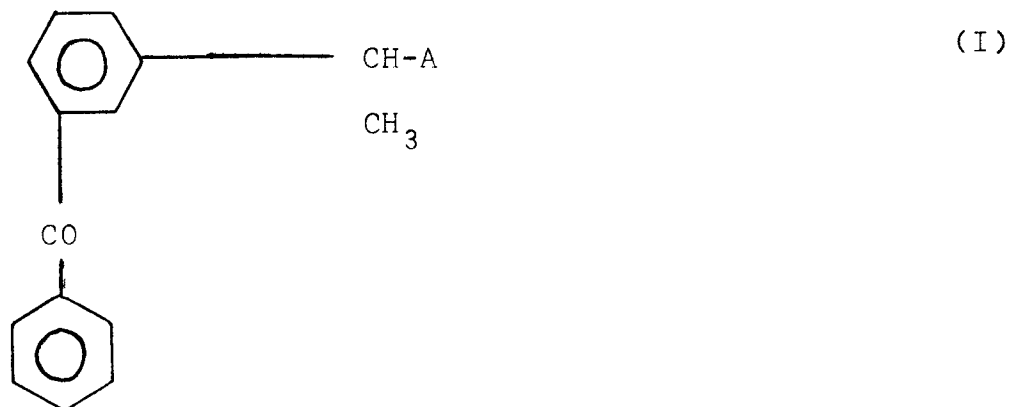
stökiometrisellä määrällä metyloimisainetta.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kun Y on CN yhdisteessä (II), metyloiminen suoritetaan katalyyteillä, jotka on valittu tri-aryyli-alkyyli-, tai kvaternäärisistä aryylifosfonium- ja -arsoniumsuoloista lämpötilassa 5 - 20°C ja stökiometrisellä määrällä metyloimisaineita.

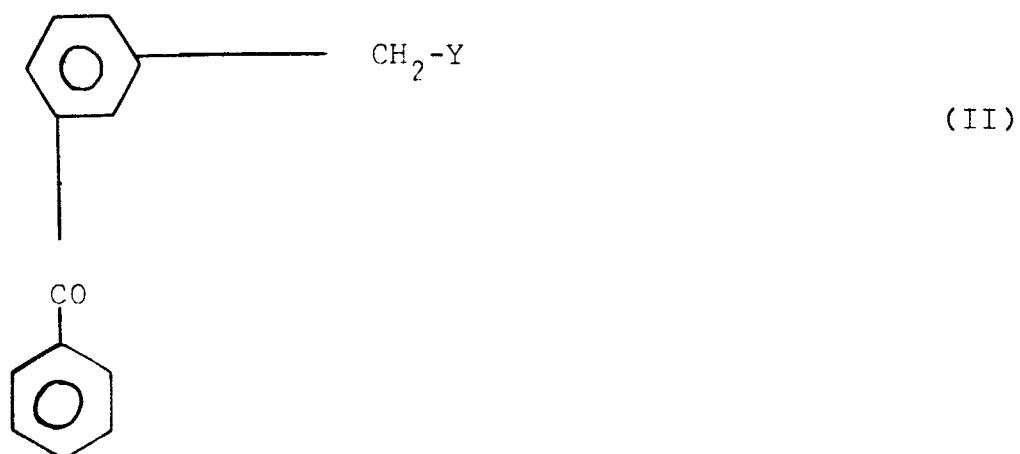
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kun Y on COOR₁ yhdisteessä (II), metyloiminen suoritetaan metyloimisaineiden ylimäärällä lämpötilassa 20 - 40°C.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av α -fenylpropionsyraderivat enligt följande formel I



i vilken A = $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_1$ och R_1 = alkyler, som innehåller 1 - 3 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening, vars formel II är



i vilken Y = $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_1$ och R_1 = alkyler, som innehåller 1 - 3 kolatomer, metyleras med metyleringsämne i närvaro av vattenhaltigt NaOH och en katalyt som är utvald ur tetra-alkyl-fosfonium-, -arsonium- och ammoniumsalter, tetra-aryl-fosfonium- och arsoniumsalter och blandade alkyl-aryl-fosfonium- och -arsoniumsalter och den erhållna produkten hydrolyseras eventuellt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att då Y är CN i kompositionen (II), utförs metyleringen med katalyter, som är utvalda ur tetra-alkyl-fosfonium-, -arsonium- och i en temperatur som ej är högre än 5°C och med en stökiometrisk mängd metylerings

ämne.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att då Y är CN i föreningen (II), utförs metyleringen med katalyter, som utvalts ur tri-aryl-alkyl-, eller kvaternära arylfosfonium- och -arsoniumsalter i en temperatur av 5 - 20°C och med en stökiometrisk mängd metyleringsämnen.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att då Y är COOR₁ i föreningen (II), utförs metyleringen med ett överskott av metyleringsämnen i en temperatur av 20 - 40°C.