

4295/89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

I. sz. 5140/91

4-bróm-fenoxi-származékok
ELJÁRÁS ~~BRÓMOZOTT INTERMEDIÉREK~~ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

The Dow Chemical Company, Midland, Michigan, Amerikai Egyesült
Államok

-56337-

A bejelentés napja: 1989.06.26.

Elsőbbsége: 1989.02.21. (313 665) Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US89/02812

~~A nemzetközi közzététel száma: WO90/09979~~

KIVONAT

találmány
A ~~bejelentés~~ (V) általános képletű 4-bróm-fenoxi-származékok előállítására vonatkozik. A képletben

Q jelentése -OOCR képletű csoport, vagy hidroxilcsoport,

A jelentése halogénatom,

R jelentése hidrogénatom, ~~1-10 szénatomos~~ alkilcsoport, fenilcsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol

T jelentése halogén- vagy hidrogénatom. Az eljárást úgy végzik, hogy egy (IV) általános képletű 4-hidrogén-fenoxi-származékot, ahol A, Q, R és T jelentése a fenti, fém-halogenid-katalizátor és oldószer jelenlétében brómmal reagáltatnak, amelynek során a fém-halogenid-katalizátort a 4-hidrogén-fenoxi-származéokra számítva mól-ekvivalensnél nagyobb mennyiségben alkalmazzuk, és a terméket kívánt esetben kinyerjük.

kihú

340

-56337-

4295/89

A

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

N&S

COTC 69/00

COTC 41/00

COTC 43/174

4-bróm-fenoxi-származékok
ELJÁRÁS ~~BRÓMOZOTT INTERMEDIATER~~ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

The Dow Chemical Company, Midland, Michigan, Amerikai Egyesült
Államok

Feltalálók:

ORVIK Jon A., Walnut Creek, California

PEARSON Norman R., Walnut Creek, California

HAAG Anthony P., Midland, Michigan

ADAWAY Timothy J., Midland, Michigan

KERSHNER Larry D., Midland, Michigan

KENDE Andrew S., Pittsford, New York

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1989.06.26.

Elsőbbsége: 1989.02.21. (313 665) Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US89/02812

A nemzetközi közzététel száma: W090/09979

71024-2506-GI/gcs

A találmány tárgya eljárás brómozott intermedierek előállítására, amelyek herbicid hatású fenoxi-fenoxi-propionát-származékok előállításához alkalmazhatók.

Számos fenoxi-fenoxi-propionát-származék ismert mint herbicid és növénynövekedés-szabályozó hatással rendelkező anyag. Ilyen vegyületeket ismertet például a 3 954 442; a 4 550 192; a 4 332 961; a 4 332 960; a 4 370 489; a 4 276 080 számú amerikai egyesült államok-beli és az 1 577 181 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás. Az enantiomerek előállítását is ismerteti a 4 531 969 és a 4 532 328 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírás. A 4 252 980 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírás a metilészter előállítását ismerteti.

A fenoxi-fenoxi-propionát-származék herbicidek közül különösen fontosak a 2-[4-(2'-haló-4'-bróm-fenoxi)-fenoxi]-propionátok, amelyek különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek, ezeket a 4 370 489; a 4 531 969 és a 4 550 192 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírások ismertetik.

A fenoxi-fenoxi-propionát-származékok előállításához különböző intermediereket ismertet például a 3 721 703; a 4 238 626; a 4 252 980; a 4 301 295; a 4 309 547 és a 4 391 995 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírás. Bár ezeknek az eljárásoknak magas a hatásfoka, ezek közül számos diazónium-reakciókat hasznosít, amelyek ipari méretekben robbanásveszélyesek. A diazónium-reakciókkal kapcsolatos nehézségek elkerülésére alternatív kémiai utat fejlesztettünk ki. Ezt a kémiai utat, amely a Bayer-Villiger-átrendezésen alapszik, az

A reakcióvázlat ismerteti.

A képletekben

Z jelentése bróm- vagy hidrogénatom,

A jelentése halogénatom,

R jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy (a) általános képletű helyettesített fenilcsoport, ahol

T jelentése halogén- vagy hidrogénatom.

A találmány tárgya tehát eljárás brómozott intermedierek előállítására, amelyek herbicid hatású fenoxi-fenoxi-propionát-származékok előállításához alkalmazhatók.

A találmány tárgya közelebbről szelektív brómozási eljárás az (V) általános képletű brómozott származékok előállítására, ahol

Q jelentése -OOCR általános képletű csoport, vagy hidroxilcsoport és

A és R jelentése a fenti.

A halogénatom kifejezésen fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot értünk.

Az eljárással előállított fenoxi-fenil-észterek és fenoxi-fenol-származékok értékes intermedierek, a herbicid- és növény-növekedés-szabályozó szerként alkalmazható fenoxi-fenoxi-propionát-származékok előállításához.

Az (I) általános képletű fenoxi-fenon kiindulási anyagok különböző eljárásokkal állíthatók elő. Így például egy helyettesített fenolt bázis és oldószer jelenlétében, megfelelő körülmények között egy fenil-karbonil-származékkal hozhatunk

érintkezésbe. A reakciót a B reakcióvázlat szemlélteti. A képletekben

Z jelentése bróm- vagy hidrogénatom,

A jelentése halogénatom,

X jelentése halogénatom, és

R jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy egy (a) általános képletű helyettesített fenilcsoport, ahol

T jelentése egymástól függetlenül halogén- vagy hidrogénatom.

A helyettesített fenolszármazékban Z jelentése előnyösen hidrogénatom és A jelentése előnyösen fluor- vagy klóratom. A fenil-karbonil-származékban X jelentése előnyösen klór- vagy fluoratom és R jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport.

A fenolszármazékot és a fenil-karbonil-származékot sztöchiometrikus (azaz 1:1) molarányban alkalmazhatjuk, alkalmazhatjuk azonban bármelyik reaktánst kis feleslegben, azaz 2-3 %-os feleslegben.

A reakcióban bázisként előnyösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidot, így például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, vagy karbonátot, például nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot vagy magnézium vagy lítium hidroxidját vagy karbonátját alkalmazzuk. Más bázist is alkalmazhatunk, így például nátrium- vagy kálium-metoxidot.

A reakcióban a bázis és a fenol molaránya 1:1 és 10:1 közötti, előnyösen a sztöchiometrikus molarányt kissé meghaladja,

így például 1,1-1,5:1.

A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben hajtjuk végre, amely lehet poláros aprotikus oldószer, így például N-metil-pirrolidon (NMP), dimetil-szulfoxid (DMSO), hexametil-foszfóramid (HMPA), szulfolán, acetonitril vagy ezek elegye.

A reakciót szobahőmérséklet és 250 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 50 és 190 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakciót annyi ideig folytatjuk, hogy a reakció megfelelően végbemenjen, így például 15 perc és 24 óra közötti vagy ennél hosszabb ideig. A reakciót általában normál nyomáson hajtjuk végre, végezhetjük azonban ennél nagyobb nyomáson is.

A reakciót végezhetjük levegő jelenlétében, azonban a melléktermékek képződésének csökkentése érdekében előnyösen inert atmoszférában, például nitrogén, hélium vagy argon atmoszférában, legelőnyösebben nitrogénatmoszférában dolgozunk.

A melléktermékek képződésének csökkentése érdekében a reakcióelegyben alkalmazhatunk antioxidánsokat. Ilyen antioxidánsok például a terc-butil-katekol, benzotiazin, butilezett hidrox-toluol (BHT), butilezett hidrox-anizol (BHA) vagy ezek elegye. A reakcióban alkalmazott antioxidáns mennyisége 0,1 és 10 tömeg% közötti lehet, akár az (I) általános képletű fenolszármazékokra, akár a fenil-karbonil-származékokra számítva, előnyösen kb. 2 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

Az alkalmazott fenolszármazékok ismert vegyületek, és például a 4 550 192 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírás szerint állíthatók elő. A fenil-karbonil-származékok előállíthatók például [N.Buu-Hoi és P.Jacquignon, Rec.Trav.

Chim. 68, 781-8 (1949)] helyen ismertetett vagy ehhez hasonló módon.

Abban az esetben, ha R jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy (a) általános képletű helyettesített fenilcsoport, ahol T jelentése egymástól függetlenül halogén- vagy hidrogénatom, az. (I) általános képletű fenoxi-fenonok a szokásos Friedel-Crafts-reakcióval is előállíthatók úgy, hogy a megfelelő difenil-étert acil-halogeniddel acilezzük Lewis-sav katalizátor jelenlétében a C reakcióvázlaton bemutatott módon.

A képletekben

Z jelentése bróm- vagy hidrogénatom,

A jelentése halogénatom,

X¹ jelentése halogénatom és

R¹ 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy (a) általános képletű fenilcsoport, ahol

T jelentése egymástól függetlenül halogén- vagy hidrogénatom.

A difenil-éterben Z jelentése előnyösen hidrogénatom, és A jelentése előnyösen fluor- vagy klóratom. Az acil-halogenidben X¹ jelentése előnyösen klór- vagy brómatom és R¹ jelentése előnyösen egy (a) általános képletű helyettesített fenilcsoport, ahol T jelentése egymástól függetlenül halogén- vagy hidrogénatom.

A difenil-étert és az acil-halogenidet sztöchiometrikus (1:1) molarányban alkalmazzuk, vagy valamelyik reaktánst kis feleslegben (azaz 2-3 %) alkalmazhatjuk.

Lewis-sav katalizátorként alumínium-, vas-, ón-, antimon-

vagy bór-kloridot alkalmazhatunk. A katalizátort az acil-halogenidre számítva kicsit több, mint 1 mól arányban alkalmazzuk, mivel a katalizátor első molekulája az acilezőszer oxigénjéhez koordinálódik.

Inert oldószerként előnyösen poláros oldószereket, például nitro-benzolt, vagy nem-poláros oldószereket, például metilén-kloridot, kloroformot vagy szén-tetrakloridot alkalmazunk.

A reakciót 0 és 200 °C közötti, előnyösen 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reagáltatást a reakció végbemeneteléhez szükséges ideig, 15 perc és 24 óra közötti ideig folytatjuk. A reakciót normál nyomáson hajtjuk végre, dolgozhatunk azonban ennél nagyobb nyomáson is.

A kiindulási anyagként alkalmazott difenil-étert például az Ullmann-féle diaril-éter-szintézissel állíthatjuk elő. Az acil-halogenidek a megfelelő sav és egy szervetlen sav-halogenid, például tionil-klorid reagáltatásával állíthatók elő.

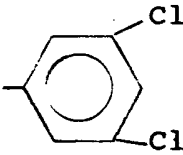
A fenol- és fenil-karbonil-származékból vagy a difenil-éter és acil-halogenid reagáltatásából előállított (I) általános képletű fenoxi-fenonok szokásos módszerekkel nyerhetők ki, így például desztillációval, átkristályosítással, fázisok szétválasztásával vagy a vizes fázisból egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerbe, például metilén-kloridba, perklór-etilénbe, szén-tetrakloridba vagy kloroformban történő extrakcióval. A fenoxi-fenon azután tovább tisztítható az említett módszerek ismétlésével, vagy tisztítatlan formában alkalmazható a következő reakciókban.

A találmány szerinti eljárással, a megfelelő kiindulási

anyagok, illetve reaktánsok alkalmazásával az I. táblázatban összefoglalt vegyületek állíthatók elő.

I. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

Z	A	R
H	H	ϕ (fenil)
H	F	ϕ
H	F	CH ₃
H	F	H
H	F	
Br	F	ϕ
Br	F	CH ₃
Br	F	H
H	Cl	ϕ
H	Cl	CH ₃
H	Cl	H
Cl	Cl	ϕ
Cl	Cl	CH ₃
Cl	Cl	H
Br	Cl	ϕ
Br	Cl	CH ₃
Br	Cl	H

A/ lépés: Oxidáció

Az általános eljárás A/ lépésében az (I) általános képletű fenoxi-fenont sav-katalizátor jelenlétében peroxiddal reagáltatjuk, így a kívánt (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert kapjuk. A reakciót az A reakcióvázlat A/ lépése szemlélteti. A képletekben Z, A és R jelentése a fenti.

Peroxidként alkalmazhatunk önmagában hidrogén-peroxidot vagy önmagában perecetsavat, a hidrogén-peroxidot alkalmazhatjuk azonban ecetsavval vagy perecetsavval együtt. Ha hidrogén-peroxid és ecetsav elegyét alkalmazzuk, az ecetsavat azért alkalmazzuk, hogy perecetsav-adalék képződjön az (I) általános képletű fenoxi-fenonnal történő reakcióhoz. A peroxidot 1 mól (I) általános képletű fenoxi-fenonra számítva 1-10, előnyösen 1,1-2,0 mól arányban alkalmazzuk.

Ha hidrogén-peroxid és ecetsav elegyét alkalmazzuk, az ecetsav és a peroxid aránya 1-100 mól ecetsav a peroxidra számítva, előnyösen 2:1 és 15:1 közötti molarányban alkalmazzuk az ecetsavat és a peroxidot.

Abban az esetben, ha a peroxidot ecetsav jelenléte nélkül alkalmazzuk az (I) általános képletű fenoxi-fenon (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterre történő oxidálásához, 1 mól (I) általános képletű fenoxi-fenonra számítva 1,1-10 mól peroxidot alkalmazunk. A peroxidot előnyösen a sztöchiometrikus arányt kissé meghaladó arányban, előnyösen 1,2-2:1 molarányban alkalmazzuk a fenoxi-fenonra számítva.

Az A/ lépésben sav-katalizátorként bármilyen sav-katalizátort alkalmazhatunk, amely az (I) általános képletű fenoxi-

-fenonok peroxiddal történő oxidációját (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterre katalizálja. Ilyen katalizátorok például az ásványi savak, például a kénsav, foszforsav vagy a szerves savak, például ecetsav, vagy a savas ioncserélő gyanták, mint például Dowex^R MSC-1-H ioncserélő gyanta (Dow Chemical Company gyártmánya).

A sav-katalizátort 0,1-100 mól mennyiségben alkalmazzuk, 1 mól (I) általános képletű fenoxi-fenonra számítva, előnyösen 1-3:1 mólarányban alkalmazzuk a sav-katalizátort és a fenoxi-fenont.

A reakció A/ lépését végezhetjük oldószer nélkül, dolgozhatunk azonban oldószerben is, amelynek mennyisége annyi, hogy a szilárd vagy kristályos kiindulási anyagokat feloldja. Oldószerként alkalmazhatunk 1-6 szénatomos alkoholokat, például metanolt, etanolt, butanolt, hexanolt, stb. Más oldószert is alkalmazhatunk, így például acetonitrilt.

Az ecetsavat, amely mind reaktánsként, mind oldószerként szolgálhat, főlegesen alkalmazhatjuk az (I) általános képletű fenoxi-fenonra számítva.

Az A/ lépést olyan hőmérsékleten, nyomáson, és annyi ideig folytatjuk, amely elegendő az (I) általános képletű fenoxi-fenon (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterre történő alakításához. A hőmérséklet 0 °C és a peroxid bomlásának megfelelő hőmérséklet közötti, előnyösen 0 és 80 °C közötti, még előnyösebben 0 és 60 °C közötti, különösen előnyösen 20 és 50 °C közötti lehet. Az A/ lépést normálnál magasabb nyomáson hajtjuk végre, dolgozhatunk azonban normál nyomáson is.

Az A/ lépésben alkalmazott reagenseket bármilyen sorrendben adagoljuk. Előnyösebb azonban, ha a fenoxi-fenon, oldószer és a sav-katalizátor elegyéhez adagoljuk kis részletekben a peroxidot, mivel a peroxid reakciója nagymértékben exoterm.

A (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter szokásos módszerekkel nyerhető ki, például extrakcióval és/vagy desztillációval. Eljárhatunk például úgy, hogy a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert tartalmazó szerves fázist elválasztjuk a vizes fázistól. További tisztítást végezhetünk azután desztillációval, kristályosítással, stb.

B/ lépés: Hidrolízis/alkoholízis

A (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter háromféle módszerrel alakítható (III) általános képletű fenoxi-fenollá.

1. változat: In situ savas hidrolízis

Az in situ savas hidrolízis esetén az (I) általános képletű fenoxi-fenont közvetlenül (III) általános képletű fenoxi-fenollá alakítjuk. A (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert a vizes savas reakcióelegyben hidrolizáljuk izolálás nélkül, amint ezt a D reakcióvázlat szemlélteti. A képletekben Z, A és R jelentése a fenti.

A (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter hidrolízise a (III) általános képletű fenoxi-fenollá in situ bekövetkezik az A/ lépésben, ha elég sav van jelen, így a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenol előállítására nem szükséges egy külön elválasztási lépést beiktatni, mint a 2. és

3. változat esetén. A savat általában sztöchiometrikus arányban, vagy csekély feleslegben, előnyösen csekély feleslegben alkalmazzuk. A hidrolízishez előnyösen ásványi savakat, mint például kénsavat, sósavat, foszforsavat, vagy szerves savakat, például ecetsavat, toluolszulfonsavat, savas ioncserélő gyantákat, például Dowex^R MSC-1-H-t alkalmazhatunk.

Az A/ lépést abban az esetben, ha az (I) általános képletű fenoxi-fenon képletében R jelentése fenilcsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, magasabb hőmérsékleten kell végezni, mint abban az esetben, amikor R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport. A maradék fölösleges peroxidot nem szükséges a hidrolízis előtt eltávolítani, azonban előnyösen, ha a maradék vagy fölösleges peroxid (I) általános képletű fenoxi-fenonnal és/vagy (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterrel együtt van jelen, semlegesítjük a (III) általános képletű fenoxi-fenollá történő hidrolízis előtt. A maradék peroxid semlegesíthető úgy, hogy sztöchiometrikus mennyiségű redukálószerrel, például nátrium-szulfidot, vagy kén-dioxidot adagolunk. A peroxid semlegesítése után a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert, ahol R jelentése fenilcsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, in situ hidrolizáljuk a hőmérséklet emelésével, általában 100 és 200 °C közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű fenoxi-fenonból és/vagy (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterből előállított (III) általános képletű fenoxi-fenolt, ahol R jelentése hidrogén-

atom vagy alkilcsoport, extrakcióval nyerhetjük ki. A reakció befejezése után vizet és adott esetben vízzel nem elegyedő szerves oldószert adunk a reakcióelegyhez, majd a szerves fázist, amely a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenolt tartalmazza, elválasztjuk, és desztilláljuk. Eljárhatunk úgy is, hogy a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd kristályosítjuk és szűrjük, így választjuk el a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenolt.

Az (I) általános képletű fenoxi-fenonból és/vagy (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterből előállított kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenol kinyerését, ahol R jelentése fenilcsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, végezhetjük úgy is, hogy a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázist sztöchiometrikus mennyiségű bázissal mossuk, amennyi elégséges ahhoz, hogy a maradék szerves savat, például benzoesavat sóvá alakítsuk, azonban a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenolt protonált formában tartjuk fent. Például úgy járunk el, hogy a pH-t 5,5 és 8,0 közötti értékre állítjuk, és a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenolt fázisválasztással nyerjük ki.

2. változat: Bázisos hidrolízis

A 2. változat szerint a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert vizes bázissal reagáltatjuk, így (III') általános képletű fenoxi-fenolátot kapunk, amelyet ezután alkalmas savval reagáltatunk, így a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenolt kapjuk. A reakciót az E és F reakció-

vázlat szemlélteti. A képletekben Z, A és R jelentése a fenti.

A (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter (III') általános képletű fenoxi-fenolát sóvá alakításához alkalmazott bázis (MB) lehet alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonát vagy -hidroxid, így például nátrium-, kálium- vagy lítium-karbonát vagy -hidroxid, előnyösen hidroxidokat alkalmazunk. Bázisként alkalmazhatunk vízmentes nátrium- vagy kálium-metoxidokat is. A bázist a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterre számítva mólfölöslegben alkalmazzuk. Előnyösen két vagy több mól bázist alkalmazunk 1 mól (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterre számítva.

A reakcióban inert oldószereket alkalmazhatunk olyan mennyiségben, amennyi a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter, a bázis vagy mindkettő oldásához szükséges. Alkalmasként oldószerek például a nemsavas oldószerek, így például az 1-6 szénatomos alkoholok, mint például a metanol, etanol, propanol, hexanol, stb., az aromás szénhidrogének, mint például a toluol és a klór-benzol, a klórozott szénhidrogének, mint például metilén-klorid, szén-tetraklorid, perklór-etilén, stb., és a poláros oldószerek, mint például a dimetil-szulfoxid (DMSO), tetrahidrofuran és szulfolán.

A reakciót olyan hőmérsékleten, nyomáson és annyi ideig folytatjuk, amennyi a kívánt (III') általános képletű fenoxi-fenolát megfelelő kitermeléséhez szükséges. A reakcióhőmérséklet 0 és 100 °C közötti lehet, előnyösen szobahőmérséklet és a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter

olvadáspontja közötti hőmérsékleten dolgozunk. A reakciót normál nyomáson hajtjuk végre, dolgozhatunk azonban ennél nagyobb nyomáson is. A reakcióidő 1 és 24 óra közötti, vagy ennél több.

A (III') általános képletű fenoxi-fenolát úgy alakítható a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenollá, hogy a (III') általános képletű fenoxi-fenolátot megfelelő savval kezeljük, úgy, hogy a reakcióközeg pH-ja 6 vagy ennél kevesebb legyen. Általában sztöchiometrikus mennyiségű vagy főlegben vett savat alkalmazunk, előnyösen csekély feleslegben alkalmazzuk a savat. A (III') általános képletű fenoxi-fenolát kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenollá történő alakításához alkalmazhatunk ásványi savakat, például kénsavat, sósavat, foszforsavat, vagy szerves savakat, például ecetsavat, toluolszulfonsavat, vagy savas ioncserélő gyantákat, mint például, amelyeket fent ismertettünk. A kívánt fenoxi-fenolt extrakcióval, szűréssel és/vagy bázisok szétválasztásával nyerhetjük ki, ahogyan fent ismertettük.

3. változat: Alkoholízis (átészterezés)

Egy másik módszer szerint a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert egy R'OH általános képletű alkohollal reagáltatjuk egy átészterező katalizátor jelenlétében, így a (III) általános képletű kívánt fenoxi-fenolt kapjuk, ahogyan ezt a G reakcióvázlat szemlélteti. A képletekben Z, A és R jelentése a fenti.

R'OH általános képletű alkoholként 1-20 szénatomos, primer, szekunder, vagy tercier alkoholokat, előnyösen

primer alkoholokat, még előnyösebben 1-6 szénatomos primer alkoholokat, különösen előnyösen 6 szénatomos alkoholt, különösen előnyösen hexanont alkalmazunk.

Az alkoholt olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely elegendő ahhoz, hogy a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert a kívánt (III) általános képletű fenoxi-fenollá alakítsuk. A mennyiség főlegesen mennyiségű és sztöchiometrikus mennyiségű között változhat a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterre számítva, így például 100-1:1 mól-arányban alkalmazzuk az alkoholt és a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert.

A (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter (III) általános képletű kívánt fenoxi-fenollá történő átészterezéséhez katalizátorként ásványi savakat, például kénsavat, sósavat, foszforsavat, erős szerves savakat, mint például toluolszulfonsavat vagy savas ioncserélő gyantát alkalmazhatunk, amilyeneket fent ismertettünk. Előnyösen (VI) általános képletű tetraalkil-titanát katalizátort alkalmazunk, ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, különösen előnyösek az olyan (VI) általános képletű vegyületek, ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése 4 szénatomos alkilcsoport. A katalizátort olyan mennyiségben alkalmazzuk, amennyi elegendő ahhoz, hogy a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észtert a (III) általános képletű kívánt fenoxi-fenollá alakítsuk. Ez a mennyiség a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észterre számítva 0,1-10 tömeg%, előnyösen 0,1-2 tö-

meg%, még előnyösebben 0,1-0,5 tömeg%.

A reakciót olyan hőmérsékleten, nyomáson és annyi ideig folytatjuk, amennyi elegendő ahhoz, hogy a (II) általános képletű fenoxi-fenil-észter a (III) általános képletű kívánt fenoxi-fenollá alakuljon. A hőmérséklet általában 80 és 150 °C közötti. A nyomás általában normál nyomás, dolgozhatunk azonban ennél nagyobb nyomáson is, ha alacsony forráspontú alkoholokat és oldószereket, például metanolt, etanolt, stb. alkalmazunk. A reakciót a reagensek 0,5-24 vagy ennél több óra hosszat történő keverésével hajtjuk végre. Az átészterezés in situ bekövetkezhet, ha az A/ lépés oxidációját egy R'OH általános képletű alkohol, mint oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

A (III) általános képletű kívánt fenoxi-fenolt a főleges alkohol és a reakció során képződött melléktermékek, például az alkil-benzoátok ledesztillálásával nyerhetjük ki. A kinyeréshez kristályosítást és/vagy szűrést is végezhetünk.

A (III) általános képletű fenoxi-fenolt szokásos módszerekkel alakíthatjuk a megfelelő racém vagy optikailag aktív fenoxi-fenoxi-propionáttá, ahogyan ezt a H reakcióvázlaton bemutatjuk. A képletekben Z és A jelentése a fenti, R⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, L jelentése halogénatom vagy egy (b) általános képletű alkil- vagy aril-szulfonát, ahol R⁷ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy egy adott esetben halogénatommal, 1-3 szénatomos alkilcsoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített

fenilcsoport, és * egy aszimmetriás szénatomot jelöl.

Abban az esetben, ha a (II) és a (III) általános képletben Z jelentése hidrogénatom, a hidrogénatomot a további reakciósorozat előtt brómatommal helyettesíthetjük. A 4-brómozott származékokat szelektív módon állíthatjuk elő úgy, hogy a (IV) általános képletű 4-hidrogén-származékokat brómmal reagáltatjuk fém-halogenid katalizátor és oldószer jelenlétében, így az (V) általános képletű 4-bróm-fenoxi-származékokat kapjuk, ahogyan ezt a J reakcióvázlat szemlélteti. A képletekben Q jelentése -OOCR általános képletű csoport vagy hidroxilcsoport, és A és R jelentése a fenti.

A brómozás szelektív módon következik be a már (A) halogénatomot tartalmazó gyűrűben, éspedig a gyűrű 4-helyzetében.

A bróm (Br_2) egy nemfémes halogénelem, amely sötét, vörösesbarna folyadék.

Fém-halogenid katalizátorként egy



általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol M jelentése alumínium, titán, vas vagy bór, X jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom, n értéke olyan egész szám, amely megfelel a fém oxidációs fokának.

M jelentése előnyösen alumínium, és X jelentése előnyösen klór- vagy brómatom, így n értéke előnyösen 3. Titán esetén n értéke előnyösen 4. Előnyösen alkalmazható katalizátorok például az alumínium-klorid, alumínium-bromid, titán-klorid, titán-bromid, vas-klorid, vas-bromid, stb.,

előnyösen alumínium-kloridot vagy -bromidot alkalmazunk.

A fém-halogenid katalizátort a (IV) általános képletű 4-H-fenoxi-származékokra számítva kissé nagyobb vagy sokkal nagyobb arányban alkalmazzuk. Molekviivalens arány alatt a (IV) általános képletű 4-H-fenoxi-származékokra számítva 1 mól katalizátort értünk. A fém-halogenid katalizátor mennyisége 10 és 1,001 mól között változhat 1 mól (IV) általános képletű 4-H-fenoxi-származékokra számítva, előnyösen 1,5-1,1:1 mól-arányban alkalmazzuk a fém-halogenid katalizátort és a (IV) általános képletű 4-H-fenoxi-származékot. A fém-halogenid katalizátort előnyösen vízmentesen vagy a lehetséges mértékben vízmentesen alkalmazzuk, mivel a víz kémiaailag reagálhat a katalizátorral, és dezaktiválhatja azt.

A reakciót a brómozásnak ellenálló vagy arra nézve semleges oldószerben hajthatjuk végre. Ilyen inert oldószerek például, a korlátozás szándéka nélkül, a klórozott alifás szénhidrogének, mint például a metilén-klorid, szén-tetraklorid, kloroform, perklór-etilén, 1,2-diklór-etán, triklór-etilén, stb. Az oldószert olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely elegendő ahhoz, hogy a komponenseket legalább szuszpendáljuk, a mennyiség addig terjedhet, hogy a komponenseket homogenizáljuk. A (IV) általános képletű 4-H-származékot rendszerint 5-50 tömeg%-os oldatban, előnyösen 10-20 tömeg%-os oldatban alkalmazzuk.

A reakciót olyan hőmérsékleten, nyomáson és annyi ideig folytatjuk, amennyi elégséges ahhoz, hogy az (V) általános képletű kívánt 4-bróm-fenoxi-származék képződjék. A hőmér-

séklet $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ és a bróm forráspontja közötti, előnyösen 0 és $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti lehet, a bróm kezelésének és/vagy a brómozás szelektivitása javításának érdekében. A hőmérséklet normál nyomás és annál nagyobb nyomás közötti lehet, előnyösen normál nyomáson dolgozunk. A reakcióidő 15 perc és $4-5$ óra közötti vagy ennél több lehet. A reagenseket bármilyen sorrendben, ismert módon adagolhatjuk. Előnyösen úgy járunk el, hogy a (IV) általános képletű 4-H-fenoxi-származék oldószer és a katalizátor elegyéhez lassan és/vagy folyamatosan adagoljuk a brómot, a hidrogénbromid képződése miatt.

Az (V) általános képletű kívánt 4-bróm-fenoxi-származék ismert módon nyerhető ki, így például extrakcióval, desztillálással, átkristályosítással, szűréssel, stb.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

Kiindulási anyagok előállítása

A.példa: 4-(2-Fluor-fenoxi)-benzofenon előállítása 2-fluor-fenol és 4-klór-benzofenon kapcsolásával (K reakcióvázlat)

224 g ($2,00$ mól) 2-fluor-fenol, 263 g 43 tömeg%-os vizes kálium-hidroxid ($2,02$ mól kálium-hidroxid) és 1 liter dimetil-szulfoxid elegyét $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hevítjük, és a vizet egy Vigreux-oszlop segítségével csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 433 g ($2,00$ mól) 4-klór-benzofenont, és az elegyet 20 óra hosszat $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hevítjük. Ezután a reakcióelegyet 50 ml koncentrált sósavval és 1 liter vízzel hígítjuk, majd kétszer 250 ml perklór-

-etilénnel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 liter vízzel mossuk, majd vákuumban bepároljuk, így 581,2 g nyers terméket kapunk. Az alacsony forráspontú szennyezéseket egy perforált nikkeltöltettel töltött oszlopon végzett desztillálással távolítjuk el. Fenéktermékként 12,0 g 4-(2-fluor-fenoxi)-benzofenont kapunk, amely a fluor-fenolra számítva 77 %-os kitermelés. Olvadáspont: 50-52 °C. ^{13}C -NMR-spektrum (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 161,23 (s),

154,54 (d, $J_{\text{C-F}}$ -250 Hz), 142,10 (d, J =12 Hz), 137,84 (s), 132,40 (s), 132,24 (s), 132,09 (s), 132,03 (s), 129,74 (s), 128,20 (s), 126,10 (d, J =8 Hz), 124,96 (d, J =4 Hz), 123,03 (s), 117,31 (d, J =18 Hz), 115,82 (s); ir (tisztá) 1665 cm^{-1} (s), 1605 (s), 1510 (s), 1455 (m), 1420 (m), 1280 (s), 1230 (s).

B.példa: 4-(2-Fluor-fenoxi)-benzofenon előállítása 2-fluor-fenol és 4-fluor-benzofenon kapcsolásával (L reakcióvázlat)

Az 1. példa szerinti módon járunk el, a következő eltérésekkel:

12,82 g 86,2 %-os kálium-hidroxidot (0,197 mól) feloldunk 11 ml vízben, és hozzáadjuk 40 g (0,20 mól) 4-fluor-benzofenon 100 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához. Az elegyet gázmentesítjük úgy, hogy háromszor vákuummal megszivatjuk, és nitrogént engedünk bele. Az oldathoz lassan hozzáadunk 21,5 g (0,19 mól) o-fluor-fenolt és 2,1 g (0,0095 mól) 2,6-di-terc-butyl-4-metil-fenolt. A képződött vizet vákuumdesztillációval eltávolítjuk, miközben a hőmérsékletet 85 °C alatt tartjuk. A víz ledesztillálása két óra

hosszat tart, és 12,2 g desztillátumot gyűjtünk össze. A reakcióelegyet, amely 0,8 % vizet tartalmaz, további 19 óra hosszat 80 °C-on tartjuk, mialatt a konverzió kb. 99 %-ossá válik. A reakcióelegyet 60 ml vízzel, 4 ml koncentrált sósavval és 20 ml perklór-etilénnel hígítjuk. A vizes fázist további 10 ml perklór-etilénnel extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat 30 ml vízzel mossuk. Az oldószer eltávolítása után 59,5 g olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul. A nyers termék 92,0 % tiszta 4-(2-fluor-fenoxi)-benzofenont tartalmaz, amely 98 %-os kitermelésnek felel meg.

C.példa: 4-(2-Fluor-fenoxi)-benzofenon előállítása 2-fluor-fenol és 4-fluor-benzofenon kapcsolásával (M reakcióvázlat)

Az 1. példa szerinti módon járunk el, a következő eltérésekkel:

Az összes komponenst (301 g 46 %-os vizes kálium-hidroxid, 501 g fluor-benzofenon, 800 ml DMSO és 269 g fluor-fenol) és 25 g (5 mól) BHT-t összekeverjük nitrogénatmoszférában, és a víz ledesztillálását maximum 80 °C-on végezzük. A reakciót 70 °C-on 12 óra hosszat folytatjuk. A könnyű desztillátum tisztításával 87 %-os kitermeléssel kapjuk a 4-(2-fluor-fenoxi)-benzofenont.

D.példa: 4-(2-Fluor-fenoxi)-fenil-benzoát előállítása 4-(2-fluor-fenoxi)-benzofenonból (N reakcióvázlat)

Egy, hőmérővel, keverővel és hűtővel felszerelt 2 literes lombikba bemérünk 300 g (1,01 mól) 4-(2-fluor-fenoxi)-benzofenont 900 g (15 mól) ecetsavat és 236,2 g (2,4 mól)

kénsavat. A reakcióelegyet 40 °C-ra melegítjük, és 140 perc alatt hozzáadunk 60 g (1,24 mól) 70 %-os hidrogén-peroxidot, mialatt a hőmérsékletet 39 és 41 °C között tartjuk. Az exoterm reakció hűtésére légáramot használunk. Miután a hidrogén-peroxidnak kb. a felét adagoltuk, a termék elkezd kristályosodni. A hidrogén-peroxid teljes mennyiségének adagolása után a hőmérsékletet 7 óra hosszat 40 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és leszűrjük. A szilárd terméket kétszer 350 ml vízzel mossuk. A szilárd 4-(2-fluor-fenoxi)-fenil-benzoát kis részét megszárítjuk, o.p.: 99,5-101,5 °C.

E.példa: 4-(2-Fluor-fenoxi)-fenol előállítása 4-(2-fluor-fenoxi)-fenil-benzoát bázisos hidrolízisével (0 reakcióvázlat)

Az előző példában kapott nedves 4-(2-fluor-fenoxi)-fenil-benzoátot feloldjuk kb. 575 ml perklór-etilénben 60 °C-on és gyorsan hozzáadunk 600 g 25 %-os nátrium-hidroxidot. A reakcióelegyet 80 °C-on tartjuk, és a hidrolízis végbemenetelét gázkromatográfiával ellenőrizzük. A reakció befejezése után a reakcióelegyet 60 °C-ra hűtjük, és hozzáadunk 250 ml vizet. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 100 ml perklór-etilénnel mossuk, az el nem reagált kiindulóanyagoknak és más semleges anyagoknak a hidrolízis terméktől történő elválasztására, amely utóbbi a vizes fázisban marad.

Körülbelül 660 ml perklór-etilént adunk a vizes fázishoz, és a pH-t 60 °C-on lassan 5,9 értékre állítjuk kb.

180 ml koncentrált sósavval. A szerves fázist elválasztjuk, kb. 40 °C-ra lehűtjük, és 250 ml vízzel keverjük. A kapott elegy pH-ját kb. 7,8 értékre állítjuk kb. 20 g 25 %-os nátrium-hidroxiddal. A 4-(2-fluor-fenoxi)-fenolt tartalmazó szerves fázist elválasztjuk a vizes fázistól, amely a nátrium-benzoátot tartalmazza. A szerves fázisból az oldószeret lepároljuk, így 193,5 g 4-(2-fluor-fenoxi)-fenolt kapunk, o.p.: 81,5-82 °C. A perklór-etilénes extraktumot azonban közvetlen brómozásra is használhatjuk az oldószer eltávolítása nélkül.

Találmány szerinti eljárást szemléltető példák

1. példa: 4-(4-Bróm-2-fluor-fenoxi)-fenol előállítása 4-(2-fluor-fenoxi)-fenol brómozásával (P reakcióvázlat)

Egy 250 ml-es, nitrogén átöblítővel, mechanikus keverővel, hőmérővel, hűtővel és gáztisztítóval felszerelt lombikba bemérünk 100 ml perklór-etilént és 16 g (0,12 mól) alumínium-trikloridot. A szuszpenziót 60 °C-ra melegítjük, és lassan hozzáadjuk 20,4 g (0,10 mól) 4-(2-fluor-fenoxi)-fenol 100 ml perklór-etilénnel készült oldatát. Az adagolás alatt sósavgáz szabadul föl, amint az alumínium-trikloriddal a komplex képződik. Az adagolás végén a hőmérséklet 75 °C. A tiszta rózsaszín oldatot jeges vizes fürdőben 13 °C-ra hűtjük. A hűtött gyorsan kevert oldathoz 12-16 °C-on 1 óra alatt cseppenként hozzáadunk 16 g (0,1 mól) folyékony brómot. Az elegyet további 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 80 ml vizet és 50 ml metilén-kloridot, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist tovább extraháljuk 10 %-os vizes sósav

2-50 ml-es részleteivel, majd víz 2-50 ml-es részleteivel. Az oldószer vákuumban történő lepárlása után 27,9 g (98,5 %) nyers terméket kapunk. A nyers terméket 20 ml perklór-etilénből átkristályosítjuk, így 24,2 g (88 %) 4-(4-bróm-2-fluor-fenoxi)-fenolt kapunk, o.p.: 81-83,5 °C. A termék fizikai jellemzői, azaz a ^{13}C -NMR, IR-spektrum és az olvadáspont megegyezik az autentikus minta adataival.

2. példa: 4-(4-Bróm-2-fluor-fenoxi)-fenil-benzoát előállítás 4-(2-fluor-fenoxi)-fenil-benzoát brómozásával (Q reakcióvázlat)

Egy 250 ml-es, nitrogénátöblítővel, mechanikus keverővel, hőmérővel, hűtővel és gáztisztítóval felszerelt lombikba bemérünk 100 ml perklór-etilént és 7,2 g (0,054 mól) alumínium-trikloridot. A szuszpenziót 65 °C-ra melegítjük, és lassan hozzáadjuk 13,87 g (0,045 mól) 4-(2-fluor-fenoxi)-fenil-benzoát 30 ml perklór-etilénnel készült oldatát. Az adagolás során sósavgáz szabadul fel, amint az alumínium-kloridos komplex képződik. A tiszta rózsaszín oldatot kb. 20 °C-ra hűtjük, és a gyorsan kevert oldathoz 19-22 °C-on fél óra alatt hozzáadunk 7,2 g (0,045 mól) brómot. Az elegyet további 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 150 ml vizet. A szerves fázist elválasztjuk, és kétszer hígított sósavval és egyszer vízzel mossuk. Az oldószer lepárlásával 17,2 g (98 %) terméket kapunk. A tisztított minta olvadáspontja 72-75 °C.

Elemenanalízis a $C_{19}H_{12}BrFO_3$ képletre:

	C (%)	H (%)
számított:	58,91	3,13
talált:	58,85	3,20.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (V) általános képletű 4-bróm-fenoxi-származékok előállítására, ahol

Q jelentése -OOCR képletű csoport, vagy hidroxilcsoport,

A jelentése halogénatom,

R jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol

T jelentése halogén- vagy hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű 4-hidrogén-fenoxi-származékot, ahol A, Q, R és T jelentése a fenti, fém-halogenid-katalizátor és oldószer jelenlétében brómmal reagáltatunk, amelynek során a fém-halogenid-katalizátort a 4-hidrogén-fenoxi-származéokra számítva mól-ekvivalensnél nagyobb mennyiségben alkalmazzuk, és a terméket kívánt esetben kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy fém-halogenid katalizátorként



általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol

M jelentése alumínium-, titán-, vas- vagy bóratom,

X jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom,

n értéke a fém oxidációs fokának megfelelő egész szám.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan fém-halogenid katalizátort alkalmazunk, amelynek

képletében M jelentése alumíniumatom, X jelentése klór- vagy brómatom és n értéke 3.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (V) általános képletű vegyületek előállítására, ahol A jelentése fluoratom és Q jelentése hidroxilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a katalizátort a (IV) általános képletű 4-hidrogén-fenoxi-származék móljaira számítva 1,1-1,5 mól mennyiségben alkalmazzuk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként klórozott alifás szénhidrogént alkalmazunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy klórozott alifás szénhidrogénként metilén-kloridot, szén-tetrakloridot, kloroformot, perklór-etilént, 1,2-diklór-etánt vagy triklór-etilént alkalmazunk.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű 4-hidrogén-fenoxi-származékot 5-50 %-os koncentrációval alkalmazzuk.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakció -30 és +59 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 és +30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A meghatalmazott:

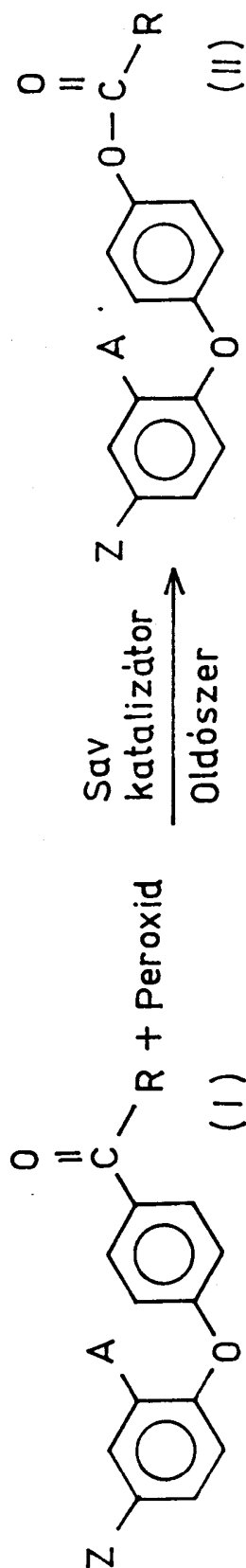
+ 10 kg kg
Kód

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
8.

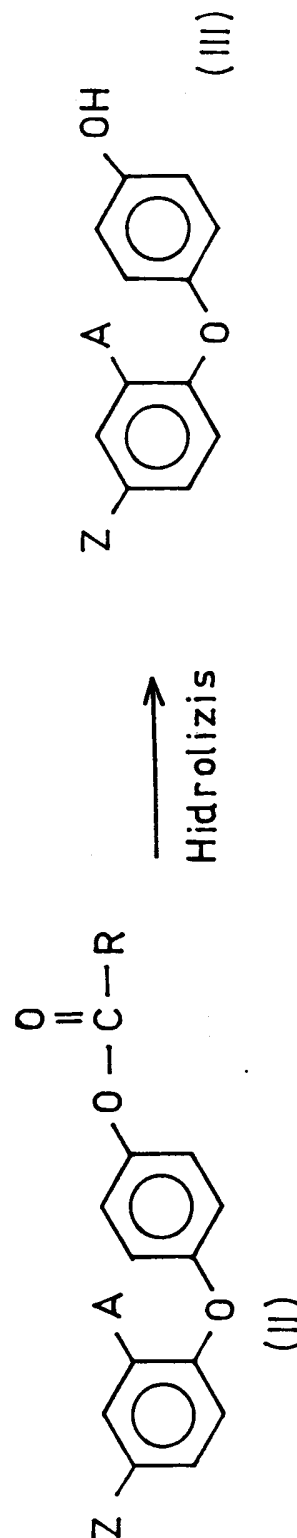
-56337-

A reakcióvázlalt

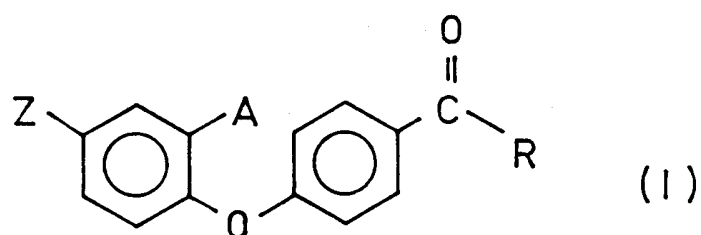
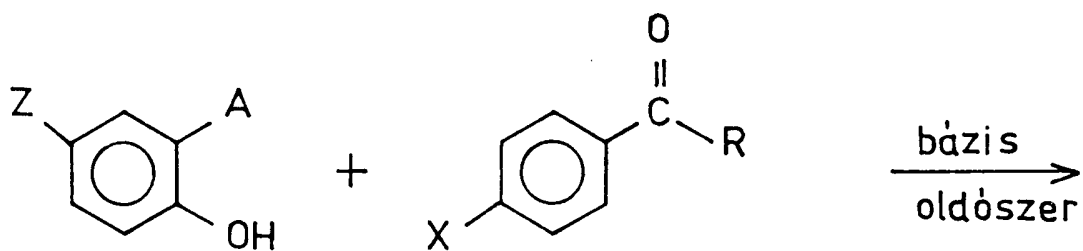
A lépés: oxidáció



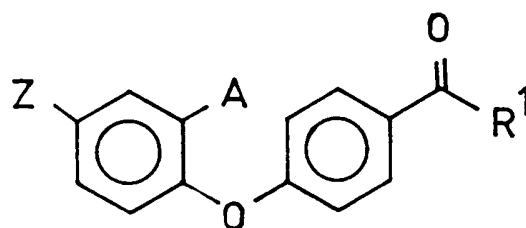
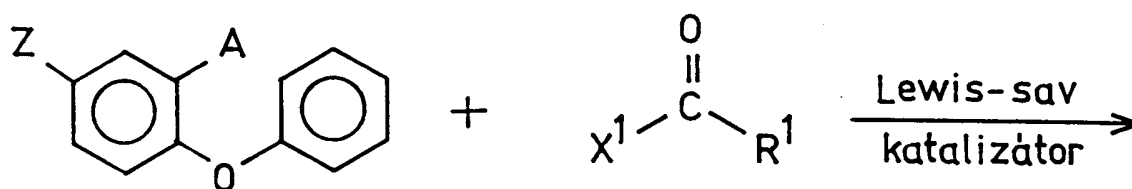
B lépés: hidrolízis/alkoholízis



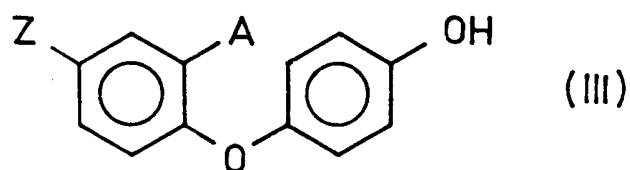
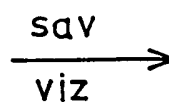
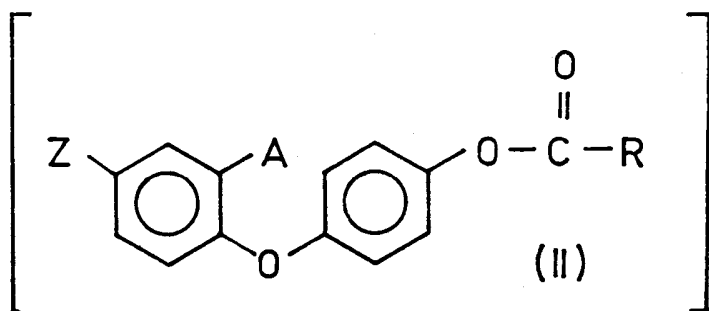
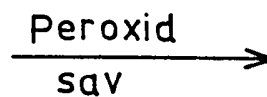
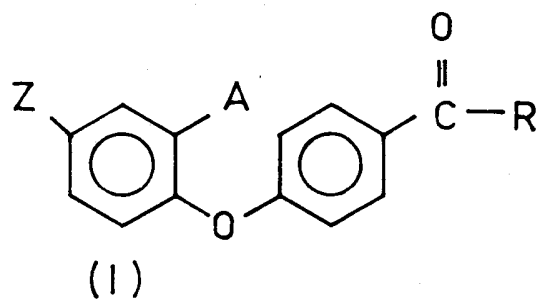
B reakcióvázlat



C reakcióvázlat



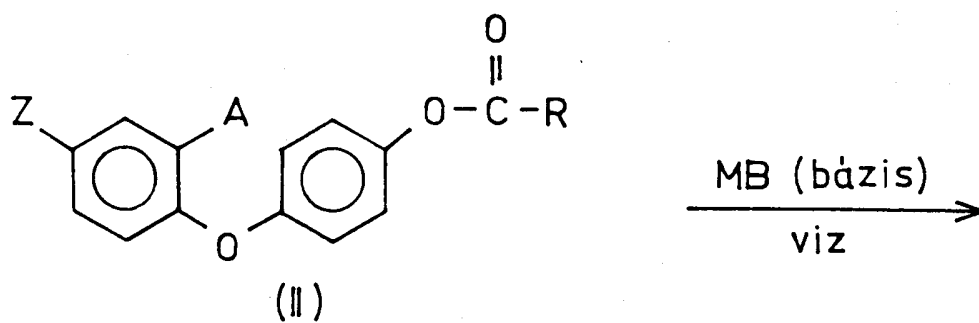
D reakcióvázlat



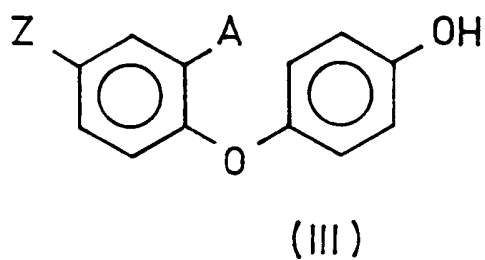
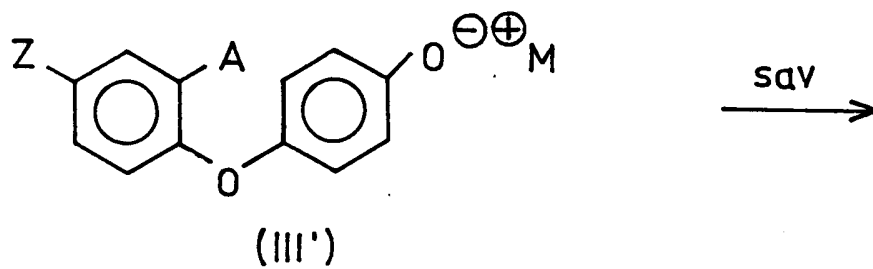
+

RCOOH

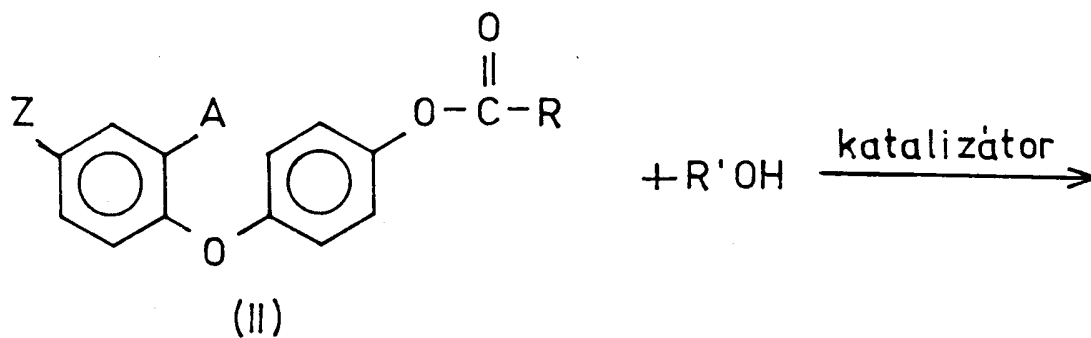
E reakcióvázlat



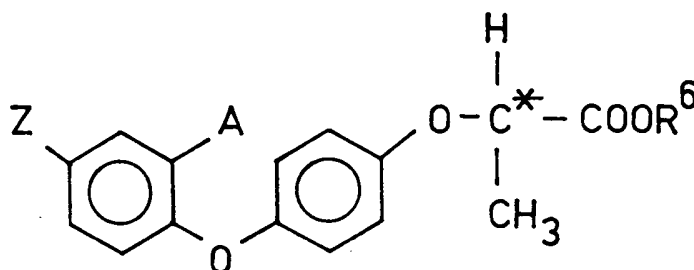
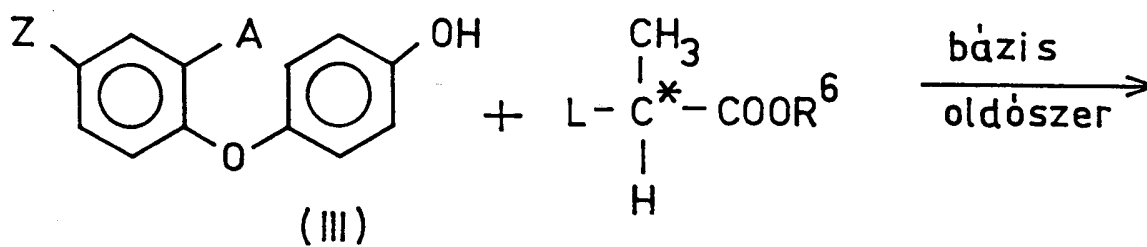
F reakcióvázlat



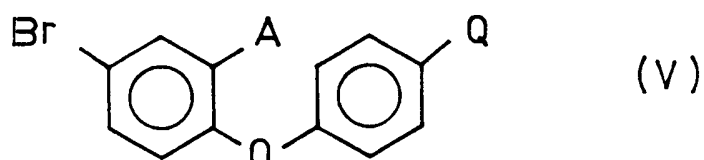
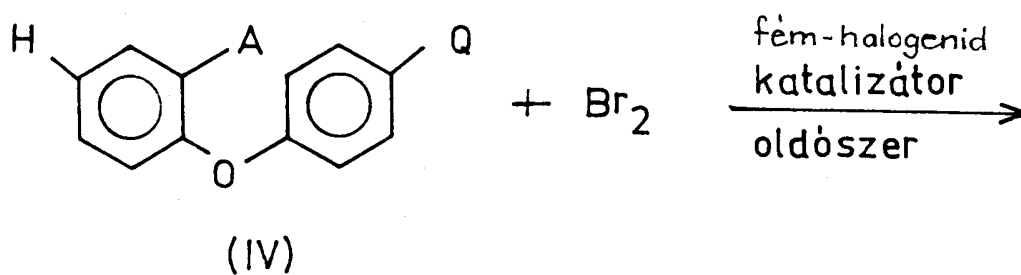
G reakcióvázlat



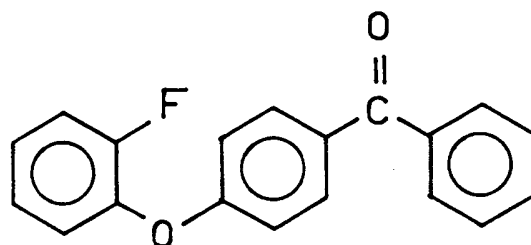
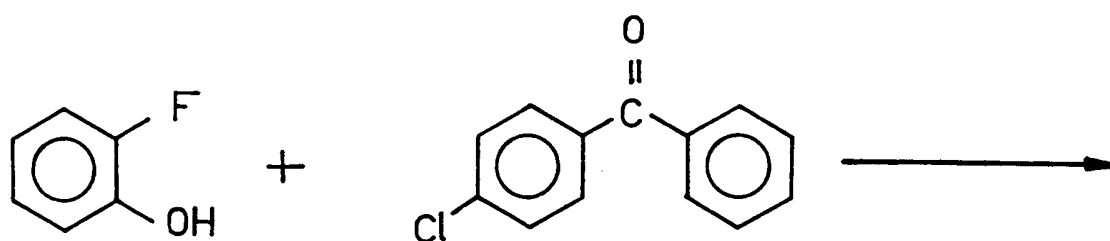
H reakcióvázlat



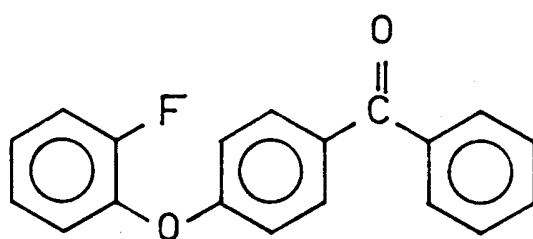
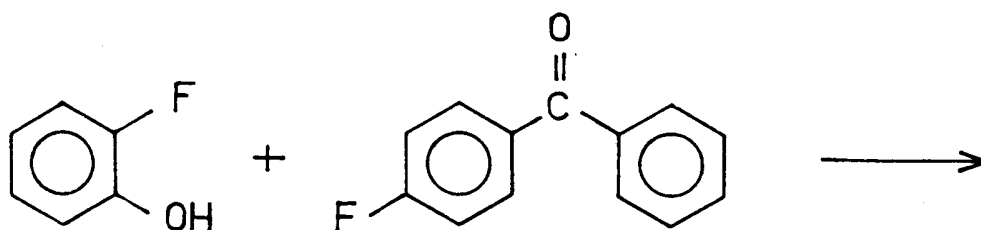
J reakcióvázlat



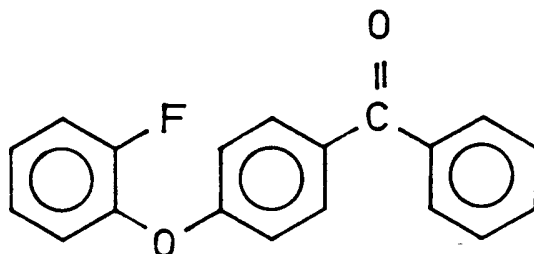
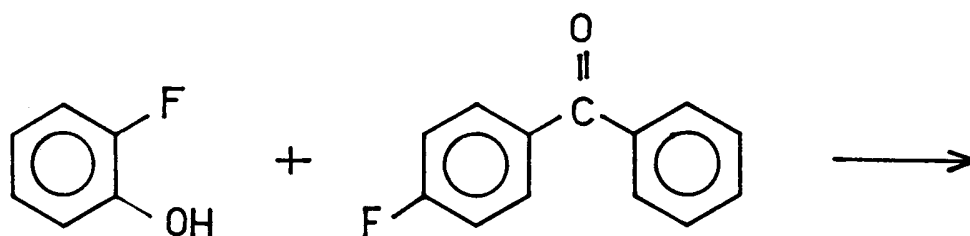
K reakcióvázlat



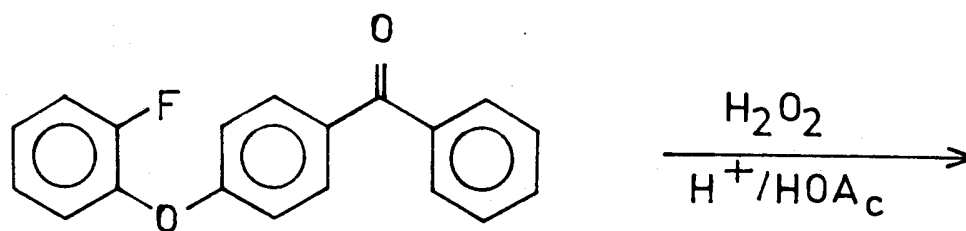
L reakcióvázlat



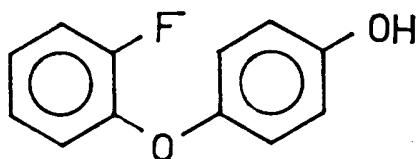
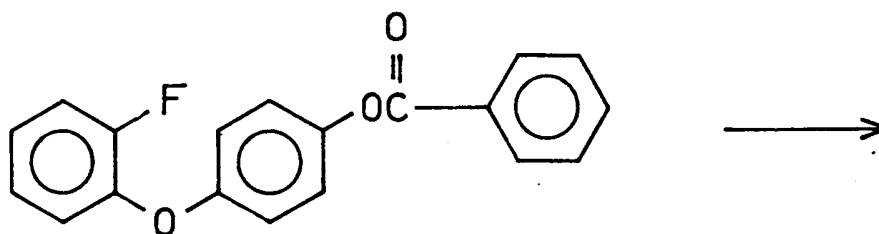
M reakcióvázlat



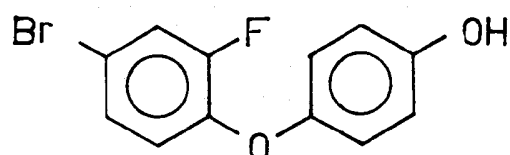
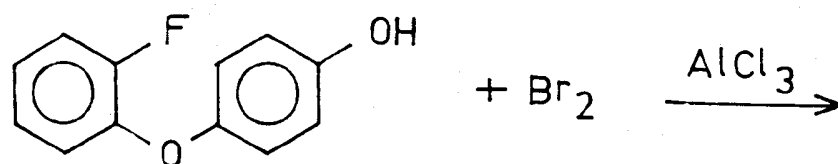
N reakcióvázlat



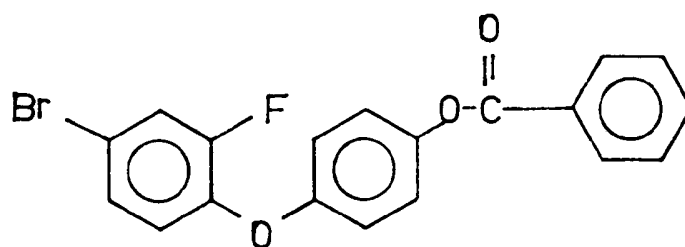
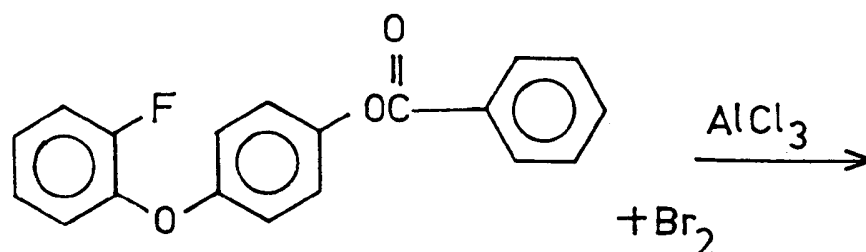
O reakcióvázlat



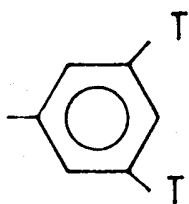
P reakcióvázlat



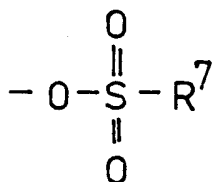
Q reakcióvázlat



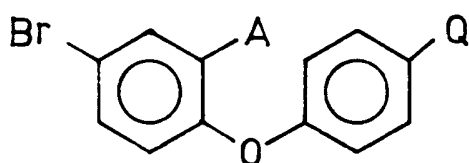
56337



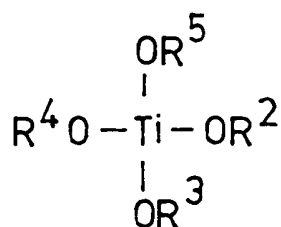
(a)



(b)



(v)



(VI)