



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198106

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 01 N 47/30

(22) Přihlášeno 21 06 78
(21) (PV 8520-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 07 77
(819639) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 15 02 83

[72]

Autor vynálezu

ABDULLA RIAZ FAZAL, GREENFIELD a
TERANDO NORMAN HENRY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

[73]

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 1-(mono-o-subst.benzoyl)-3-(subst.pyraziny)močoviny

1

Hubení hmyzu je při dnešní, stále se zvyšující lidnatosti světa životně důležitým problémem. Je dobře známo, že hmyzí škůdci, jako jsou škůdci náležející do řádů Lepidoptera, Coleoptera, Diptera, Homoptera, Hemiptera a Orthoptera, v larválním stadiu způsobují rozsáhlé škody na četných užitkových rostlinách, jako například na potravinářských plodinách a průmyslových rostlinách. Hubení těchto hmyzích škůdců přispívá k lepšímu životu a zdraví lidí tím, že umožňuje zvyšování zásob potravin a vláknitých materiálů používaných při výrobě oděvů.

V americkém patentovém spisu 3 748 356 (24. 07. 73) popsali Wellinga a spol. sérii substituovaných benzoylmočoviny, které podle této publikace mají silnou insekticidní účinnost. Těmito sloučeninami jsou obecně 1-(2,6-dichlorbenzoyl)-3-(subst.fenyl)močoviny, patří sem však i několik 1-(2,6-dichlorbenzoyl)-3-(subst.pyridyl)močoviny. Je popsáno i několik způsobů výroby těchto látek, žádný z těchto způsobů však nezahrnuje postup, který je předmětem tohoto vynálezu.

V americkém patentovém spisu 3 989 842 (02. 11. 76) Wellinga a spol. popsali a chránili rovněž insekticidní prostředky a způsob hubení hmyzích škůdců v zemědělství a zahradnictví za použití určitých N-(2,6-dihalo-

2

logenbenzoyl)-N'-(subst.fenyl)močoviny, jakož i několika N-(2,6-dichlorbenzoyl)-N'-(subst.pyridyl)močoviny jako účinných látek.

Další N-(2,6-dihaloobenbenzoyl)-N'-(subst.fenyl)močoviny jsou popsány a chráněny v americkém patentovém spisu č. 3 933 908 (20. 01. 76, Wellinga a spol.) a je pro ně uváděna insekticidní účinnost.

V řadě již publikovaných prací je diskutována insekticidní účinnost 1-(2,6-dichlorbenzoyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)močoviny [viz van Daalen a spol., Die Naturwissenschaften 59, 312—313 (1972); Post a spol., ibid., 60, 431—432 (1973); Mulder a spol., Pestic. Sci. 4, 737—745 (1973)].

Výzkumy v oblasti inhibice vývoje komárů a much a hubení Hypera postica působením 1-(4-chlorfenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)močoviny popsali Jakob v J. Med. Ent. 10, 452—455 (1973) a Neal, Jr. v J. Econ. Ent., 67, 300—301 (1974).

Další prací spadající do známého stavu techniky v tomto oboru je americký patentový spis č. 3 992 553 (16. 11. 76; Sirrenberg a spol.), v němž jsou popsány a chráněny mono-o-chlor-subst.benzoylureidodifenylethery, pro které je uváděno, že vykazují vynikající insekticidní účinnost proti škůdcům rostlin a vynikající účinnost proti ek-

toparazitům v oblasti veterinární medicíny.

Do rozsahu známého stavu techniky spadá rovněž belgický patentový spis č. 833 288 (11. 03. 76), který popisuje a chrání di-substituované benzoylpyrazinylmočoviny, vykazující insekticidní účinnost. Způsoby výroby popsané v tomto belgickém patentovém spisu však nezahrnují reakční stupně nového způsobu podle tohoto vynálezu.

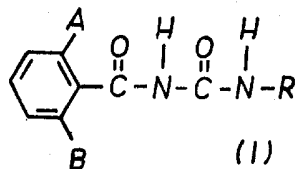
Ještě další práci spadající do známého stavu techniky je belgický patentový spis č. 838 286, týkající se 1-benzoyl-3-(4-fenoxifenyl)močoviny, pro které je uváděna insekticidní účinnost spojená s nízkou toxicitou pro savce a nízkou fytotoxicitou.

Vynález se týká nového způsobu výroby benzoylmočoviny. Produkty vyráběné tímto způsobem jsou insekticidně účinné.

Byl nalezen způsob výroby benzoylmočoviny, jako benzoylmočoviny popsaných v americkém patentovém spisu č. 3 748 356 a v belgickém patentovém spisu č. 833 288, který spočívá v reakci benzamidu, alkyllithia s 1 až 7 atomy uhlíku, chlormravenčanu fenylnatého a aminu.

Na benzamid se působí alkyllithiem v inertním rozpouštědle při teplotě zhruba od -80 do -40°C , takto získaná lithná sůl se pak nechá reagovat s karbamátem při teplotě zhruba od -80 do -40°C , načež se směs nechá ohřát zhruba na 20 až 40°C , čímž se získá žádaná benzoylmočovina. Karbamát se připravuje reakcí aminu s chlormravenčanem fenylnatým.

Předmětem vynálezu je nový způsob výroby 1-(mono-o-subst.benzoyl)-3-(subst.pyrazinyl)močoviny obecného vzorce I,

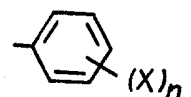
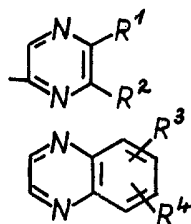


ve kterém

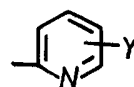
A znamená atom chloru, bromu nebo fluoru, methylovou nebo trifluormethylovou skupinu,

B představuje atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu, methylovou nebo trifluormethylovou skupinu, a

R znamená zbytek vzorce

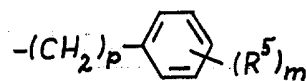


nebo



kde

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, skupinu vzorce



nebo



R^5 představuje atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu nebo fenyllovou skupinu,

Z znamená kyslík nebo síru,

m je číslo o hodnotě 0, 1, 2 nebo 3, a

p je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

R^2 znamená atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, kyanoskupinu nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

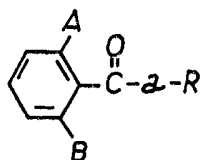
každý ze symbolů R^3 a R^4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu nebo

halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

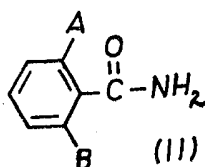
X znamená atom halogenu, trifluormethylou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y představuje atom halogenu, a

n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se vytvoří ureidový můstek mezi zbytky



v nichž A, B a R mají shora uvedený význam, tak, že se benzamid obecného vzorce II,



ve kterém A a B mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkyllithiem obsahujícím 1 až 7 atomů uhlíku, v inertním rozpouštědle při teplotě od -80 do -40°C za vzniku lithné soli, lithná sůl se nechá reagovat v inertním rozpouštědle při teplotě od -80 do -40°C s karbamátem připraveným z aminu obecného vzorce III,



kde R má shora uvedený význam, a chlormravenčanu fenylnatého, a teplota reakční směsi se pomalu zvýší na 20 až 40°C , za vzniku žádaného produktu obecného vzorce I.

Výhodnými sloučeninami připravenými tímto způsobem jsou látky obecného vzorce I, ve kterém B má jiný význam než atom vodíku. Zvláště výhodné jsou pak látky, v nichž A i B znamenají vždy chlor.

Ve shora uvedeném textu se používají výrazy mající v oboru chemie své obvyklé významy. Alkylové skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Atomy halogenů se míní atomy fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Používaným alkyllithiem může být alkyllithium obsahující 1 až 7 atomů uhlíku. Výhodným alkyllithiem je n-butyllithium.

V prvním reakčním stupni způsobu podle vynálezu se na benzamid obecného vzorce II působí alkyllithiem obsahujícím 1 až 7 atomů uhlíku, v inertním rozpouštědle při teplotě zhruba od -80°C do -40°C , za vzniku lithné soli. Tento reakční stupeň se provádí tak, že se k amidu v rozpouštědle přidá při teplotě zhruba od -80 do -40°C

během cca 10 až 15 minut alkyllithium a směs se při této nízké teplotě zhruba 30 minut míchá, načež se k ní při nízké teplotě během cca 15 až 20 minut přidá chlormravenčan fenylnatý v rozpouštědle a výsledná směs se za chladu míchá po dobu zhruba od 2 do 6 hodin.

Lithná sůl se pak při teplotě od -80 do -40°C nechá reagovat s karbamátem, který je produktem reakce chlormravenčanu fenylnatého s aminem shora uvedeného vzorce III. Reakční směs se při této nízké teplotě míchá po dobu zhruba od 30 minut do 6 hodin, načež se nechá ohřát na teplotu zhruba od 20 do 40°C a na této teplotě se udržuje zhruba 1 až 24 hodiny, čímž se získá žádaná benzoylmočovina. Mezi vhodná rozpouštědla pro tento reakční stupeň náleží tetrahydrofuran, diethylether a toluen.

Benzamidy, chlormravenčany fenylnaté, aniliny, aminopyridiny a lithné sloučeniny používané při všech shora popsáných postupech buď jsou k dispozici, nebo je lze snadno syntetizovat. Pyraziny a benzopyraziny (chinoxaliny) je možno připravit obvyklými chemickými postupy.

Jeden z meziproduktů, jmenovitě 2-amino-5-chlorpyrazin, se připravuje za použití obecného postupu, který popsali Palamidessi a Bernardi v J. Org. Chem. 29, 2491 (1964). Postupuje se tak, že se emthyl-2-amino-3-pyrazinylkarboxylát nechá reagovat s chlorem v kyselině octové za vzniku methyl-2-amino-5-chlor-3-pyrazinylkarboxylátu. Tento ester se hydrolyzuje vodným hydroxidem sodným, čímž se získá 2-amino-3-karboxy-5-chlorpyrazin, který pak dekarboxylací zahřevem v tetrahydronaftalenu poskytne žádaný 2-amino-5-chlorpyrazin.

Další meziprodukt, kterým je 2-amino-5,6-dichlorpyrazin, se připravuje tak, že se 2-amino-6-chlorpyrazin nechá reagovat s N-chlorsukcinimidem v chloroformu za vzniku směsi 2-amino-5,6-dichlorpyrazinu, 2-amino-3,6-dichlorpyrazinu a 2-amino-3,5,6-trichlorpyrazinu. Tato směs se pak rozdělí sloupcovou chromatografií, čímž se získá žádaný 2-amino-5,6-dichlorpyrazin.

2-amino-5-fenylpyrazin potřebný pro tuto reakci se připraví postupem, který popsali Lont a spol. v Rec. Trav. Chim. 92, 455 (1973), a podle odkazů uvedených v této práci.

Další 2-amino-5(nebo 6)subst.pyraziny, používané při výrobě nových finálních sloučenin podle vynálezu, se připravují za použití oximových derivátů určitých ketonů. Tak 2-oxopropanal-1-oxim a 2-oxobutanal-1-oxim se připravují z acetocetanu ethylnatého, resp. z propioocetanu ethylnatého postupem, který popsali Meyer a spol. v Chem. Ber. 11, 695 (1878). Další intermediární oximy se připravují z takových ketonů, jako jsou acetofenon, 2,4-dimethylacetofenon, p-chloracetofenon a benzylmethylketon, za použití obecného postupu, který popsali Claisen a spol. v Chem. Ber. 20, 2194 (1887).

Ještě další intermediární oximy se připravují z takových ketonů, jako jsou p-methoxypropiofenon, p-brombutyrofenon, p-brompropiofenon a methyl-neopentylketon, za použití obecného postupu, který popsali Hartung a spol. v J. Am. Chem. Soc. 51, 2262 (1929).

Ještě další intermediární oxim se připravuje z terc.butylmethylketonu, který se nejprve převede na terc.butylglyoxal postupem, který popsali Fuson a spol. v J. Am. Chem. Soc. 61, 1938 (1939). Vzniklý terc.butylglyoxal se ve vodném roztoku při pH 4 až 5 nechá reagovat s komerčně dostupným acetonoximem při teplotě okolo teploty místnosti, po dobu zhruba 2 dnů. Reakční směs se extrahuje etherem a terc.butylglyoxaloxim se z etherického extraktu izoluje ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalů o teplotě tání 50 až 52 °C.

Intermediární 2-amino-5-methylpyrazin se připravuje několikastupňovou reakcí, při které se vychází z 2-oxopropanal-1-oximu. Tento oxim se nechá reagovat s aminomalonitrilotosylátem [připraven postupem, který popsali Ferris a spol. v J. Am. Chem. Soc. 88, 3829 (1966)] za vzniku 2-amino-3-kyan-5-methylpyrazin-1-oxidu. Pyrazin-1-oxid připravený tímto způsobem se nechá reagovat s chloridem fosforitým za vzniku 2-amino-3-kyan-5-methylpyrazinu. Tento 2-amino-3-kyan-5-methylpyrazin se hydrolyzuje vodným hydroxidem sodným za vzniku 2-amino-3-karboxy-5-methylpyrazinu, který zahřevem v tetrahydronaftalenu dekarboxyluje za vzniku žádaného 2-amino-5-methylpyrazinu.

Stejným obecným postupem jako v předchozím odstavci se za použití 2-oxobutanal-1-oximu jako výchozí látky získá 2-amino-5-ethylpyrazin.

Další intermediární pyrazinový derivát, jímž je 2-amino-5-(4-bromfenyl)-6-methylpyrazin, se připraví za použití 1-(4-bromfenyl)-1,2-propandion-2-oximu jako výchozí látky (tento oxim se připraví za použití obecného postupu, který popsali Hartung a spol. — viz výše uvedenou citaci). Výchozí oxim se nechá reagovat s aminomalonitrilotosylátem a vzniklý produkt, kterým je subst.pyrazin-1-oxid, se reakcí s chloridem fosforitým v tetrahydrofuranu, za použití postupu, který popsali Taylor a spol. v J. Org. Chem. 38, 2817 (1973), převede na 2-amino-3-kyan-5-(4-bromfenyl)-6-methylpyrazin. Tento produkt se hydrolyzuje v hydroxidu sodném a ethylenglykolu a takto získaný 2-amino-3-karboxy-5-(4-bromfenyl)-6-methylpyrazin se dekarboxyluje zahřevem v tetrahydronaftalenu za vzniku 2-amino-5-(4-bromfenyl)-6-methylpyrazinu.

Další meziprodukt, jímž je 2-amino-5,6-dimethylpyrazin, se připravuje z 2-chlor-5,6-dimethylpyrazinu, který se vyrobí postupem, jež popsali Karmas a spol. v J. Am. Chem. Soc. 74, 1580—1584 (1952).

Ještě další intermediární pyrazinové deri-

váty je možno připravit za použití 2,5-dichlorpyrazinu jako výchozího materiálu. Tento výchozí materiál lze získat postupem, který popsali Palamidessi a Bernardi v J. Org. Chem. 29, 2491 (1964). Zmíněný 2,5-dichlorpyrazin je možno použít jako výchozí materiál pro přípravu fenoxysubstituovaných nebo fenylthiosubstituovaných intermediárních pyrazinů nebo příslušných subst.fenylthio- nebo subst.fenoxysubstituovaných intermediárních pyrazinů. Podle obecného postupu je možno 2,5-dichlorpyrazin podrobit reakci s ekvivalentním množstvím fenoxidových nebo thiofenoxidových iontů ve vhodném rozpouštědle, jako v ethanolu, terc.butanolu, dimethylformamidu, acetonitrilu apod., při teplotě v rozmezí od cca 0 °C do cca 120 °C, za vzniku odpovídajícího 2-chlor-5-fenoxy(nebo fenylthio)pyrazinu. 2-Chlor-5-fenoxy(nebo fenylthio)pyrazin je možno převést na odpovídající 2-amino-5-fenoxy(nebo fenylthio)pyrazin reakcí s hydroxidem amonným při teplotě zhruba od 150 do 200 °C, prováděné v tlakové reakční nádobě po dobu potřebnou k prakticky úplnému proběhnutí konverze. 2-Amino-5-fenoxy(nebo fenylthio)pyrazin připravený tímto způsobem je možno použít k výrobě 1-(subst.benzoyl)-3-[5-fenoxy(nebo fenylthio)-2-pyrazinyl]močoviny. Homologické fenoxy- nebo fenylthioderiváty je možno připravit stejným obecným postupem.

2-aminochinoxaliny (aminobenzopyraziny) se rovněž připravují o sobě známými metodami. Tak například 2-aminochinoxalin se připravuje tak, že se komerčně dostupný 2-chlorchinoxalin nechá reagovat s amoniakem ve vhodném rozpouštědle, jako v ethanolu, při teplotě parní lázně.

Další intermediární chinoxaliny se připravují za použití příslušných o-fenylendiaminů, které mohou nebo nemusí být komerčně dostupné, jako výchozích látek.

Některé o-fenylendiaminy, které nejsou komerčně dostupné, se snadno připraví z odpovídajících dinitroanilinů hydrogenací. Hydrogenace se provádí za použití bezvodého hydrazinu v přítomnosti 5% ruthenia na uhlí (Engelhard Industries) ve vhodném rozpouštědle, jako v obchodním absolutním ethanolu, při teplotě zhruba od 55 do 70 °C. Tak například 5-kyan-3-nitro-o-fenylendiamin se snadno připraví selektivní hydrogenací 4-kyan-3,5-dinitroanilinu v přítomnosti 5% ruthenia na uhlí v ethanolu jako rozpouštědle, za použití bezvodého hydrazinu. Stejným obecným postupem se z 2,6-dinitro-4-trifluormethylanilinu připraví 3-nitro-5-trifluormethyl-o-fenylendiamin.

Další o-fenylendiaminy používané pro přípravu intermediárních chinoxalinů pro syntézu nových sloučenin obecného vzorce I se připravují redukcí komerčně dostupných o-nitroanilinů za použití 5% paládía na uhlí jako katalyzátoru, v nízkotlaké hydrogenační aparatuře. Tak například 2-nitro-4-tri-

fluormethylanilin poskytné takovouto redukcí 4-trifluormethyl-o-fenylendiamin.

2-Amino-6-chlorchinoxalin a 2-amino-7-chlorchinoxalin se připravují metodami dobře známými v daném oboru a elegantně popsány v The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyridazine and Pyrazine Rings, část III, Quinoxalines, kapitola XXIV a další, str. 203 a další [J. C. E. Simpson; odborný redaktor Arnold Weissberger, Interscience Publishers, Inc., New York (1953)]. Tak reakcí 3,4-diaminochlorbenzenu s glyoxylovou kyselinou se získá směs 6-chlor-2-hydroxychinoxalinu a 7-chlor-2-hydroxychinoxalinu. Tato směs se nechá reagovat s oxychloridem fosforečným za vzniku směsi 2,6-dichlorchinoxalinu a 2,7-dichlorchinoxalinu, která pak reakcí s bezvodým amoniakem ve vhodném rozpouštědle (s výhodou v dimethylsulfoxidu) poskytne směs 2-amino-6-chlorchinoxalinu a 2-amino-7-chlorchinoxalinu.

Vynález ilustruje následující příklad provedení, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

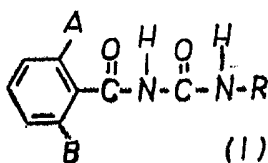
Příklad

1-(2,6-Dichlorbenzoyl)-3-[4-trifluormethylfenyl]močovina

K roztoku 1,9 g 2,6-dichlorbenzamidů v 75 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě -70 až -75°C v jediné dávce přidá 5,0 ml roztoku n-butyllithia a výsledný roztok se nechá 0,5 hodiny reagovat při teplotě -75°C s 3,26 g N-(p-trifluormethylfenyl)-O-(p-nitrofenyl)karbamátu ve 25 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na -30°C , na této teplotě se udržuje 1 hodinu, načež se nechá ohřát na teplotu místnosti. Z výsledků chromatografie na tenké vrstvě vyplývá, že vznikl žádaný produkt, který se izoluje tak, že se reakční směs zředí etherem, promyje se roztokem uhličitanu sodného a po vysušení se rozpouštědlo odpaří. Získá se 2,20 g produktu tajícího neostře při 200°C .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-(mono-o-subst.benzoyl)-3-(subst.pyrazinyl)močoviny obecného vzorce I,

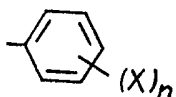
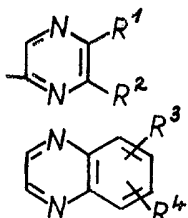


ve kterém

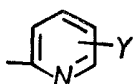
A znamená atom chloru, bromu nebo fluoru, methylovou nebo trifluormethylovou skupinu,

B představuje atom vodíku, chloru, fluoru nebo bromu, methylovou nebo trifluormethylovou skupinu a

R znamená zbytek vzorce

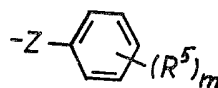
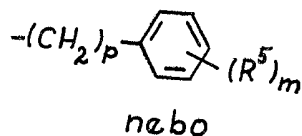


nebo



kde

R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, skupinu vzorce



v nichž

R⁵ představuje atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu nebo fenylovou skupinu,

Z znamená kyslík nebo síru,

m je číslo o hodnotě 0, 1, 2 nebo 3 a

p je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

R² znamená atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, kyanoskupinu nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

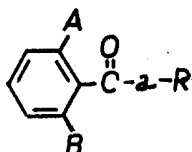
každý ze symbolů R³ a R⁴, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

X znamená atom halogenu, trifluormethy-

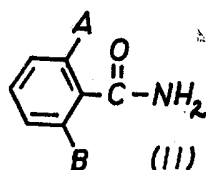
lovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y představuje atom halogenu a

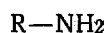
n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se vytvoří ureidový můstek mezi zbytky



v nichž A, B a R mají shora uvedený význam, tak, že se benzamid obecného vzorce II,



ve kterém A a B mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkyllithiem obsahujícím 1 až 7 atomů uhlíku, v inertním rozpouštědle při teplotě od -80 do -40°C za vzniku lithné soli, lithná sůl se nechá reagovat v inertním rozpouštědle při teplotě od -80 do -40°C s karbamátem připraveným z aminu obecného vzorce III,

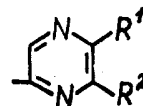


(III),

kde R má shora uvedený význam, a chlor-mravenčanu fenylnatého, a teplota reakční směsi se pomalu zvýší na 20 až 40°C , za vzniku žádaného produktu obecného vzorce I.

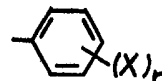
2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecného vzorce II, v němž B má jiný význam než atom vodíku.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecného vzorce III, v němž R znamená zbytek vzorce



kde R^1 a R^2 mají význam jako v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecného vzorce III, v němž R znamená zbytek vzorce



kde X a n mají význam jako v bodě 1.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako alkyllithia použije n-butyl-lithia.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecného vzorce II, v němž A a B znamenají atomy chloru.