



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110803987 A

(43)申请公布日 2020.02.18

(21)申请号 201911080109.X

B01J 27/125(2006.01)

(22)申请日 2019.11.07

(71)申请人 苏州开元民生科技股份有限公司
地址 215000 江苏省苏州市工业园区群星
二路68号

(72)发明人 韦伟 欧阳旭东 孙思 徐剑锋
曾淼

(74)专利代理机构 南京艾普利德知识产权代理
事务所(特殊普通合伙)
32297

代理人 陆明耀

(51)Int.Cl.

C07C 51/367(2006.01)

C07C 51/363(2006.01)

C07C 59/68(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54)发明名称

一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备
方法

(57)摘要

本发明公开一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法,包括将苯酚和S-2-氯丙酸或其盐、水和第一催化剂在密闭环境中混合,并在惰性气体保护下,加热进行烷基化反应制备2-苯氧基丙酸;将2-苯氧基丙酸、第二催化剂、卤化试剂混合,在20-30℃下反应制备2-(4-卤代苯氧基)丙酸;将2-(4-卤代苯氧基)丙酸,碱溶液,第三催化剂,在150-160℃下密闭下微压反应,反应结束,经过滤、酸化处理制备R-2-(4-羟基苯氧基)丙酸。本发明提供的方法,采用苯酚和有机酸或有机酸盐作为原料,纯化简单,纯度高。

1. 一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法,其特征在于,包括将苯酚和S-2-氯丙酸或其盐、水和第一催化剂在密闭环境中混合,并在惰性气体保护下,加热进行烷基化反应制备2-苯氧基丙酸;
将2-苯氧基丙酸、第二催化剂、卤化试剂混合,在20-30℃下反应制备2-(4-卤代苯氧基)丙酸;
将2-(4-卤代苯氧基)丙酸,碱溶液,第三催化剂,在150-160℃下密闭下微压反应,反应结束,经过滤、酸化处理制备R-2-(4-羟基苯氧基)丙酸。
2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述第一催化剂选自:DMF,三乙胺,吡啶,氢氧化钠,碳酸钾,碳酸钠或碳酸氢钠。
3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述苯酚、S-2-氯丙酸或其盐、第一催化剂按照当量比为1:(0.8~1.2):(0.5~3.0)。
4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述卤化试剂选自:NBS,NCS,溴素,三氯化磷,五氯化磷,三氯氧磷,氯化亚砷,光气,双光气或三光气。
5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述第二催化剂选自:DMF,三乙胺,吡啶,氢氧化钠,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠。
6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述苯氧基丙酸,卤化试剂和第二催化剂按照当量比为1:(1.0~1.5):(0.005~0.05)。
7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述第三催化剂为负载型催化剂,所述负载物选自:3A(钾A型)分子筛、4A(钠A型)分子筛、5A(钙A型)分子筛、10Z(钙Z型)分子筛、13Z(钠Z型)分子筛、Y(钠Y型)分子筛、沸石型分子筛, α -氧化铝、 β -氧化铝、 γ -氧化铝或离子交换树脂。
8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述第三催化剂为负载型催化剂,选自:负载型氯化铜,负载型氯化铁,负载型氯化镁,负载型氯化亚铜,负载型氯化亚铁,负载型氧化铜,负载型氧化亚铜或铜粉。
9. 根据权利要求7或8所述的方法,其特征在于,所述负载催化剂的制备方法为:将负载物投入到催化剂水溶液(质量分数20%-30%)中,加热至50-100℃,保温反应3~10h,降温过滤。将所得固体干燥后置于马弗炉中,在150-200℃活化2-3h,制得负载型催化剂。
10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述密闭下微压反应的压力控制在0.01~1bar之间。

一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物制备领域,具体涉及一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法。

背景技术

[0002] R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸是合成噻唑禾草灵、炔草酯及高效盖草能等芳氧丙酸类除草剂的重要中间体,外观为白色或者类白色晶体粉末。

[0003] 目前文献和专利报道的合成方法主要以对苯二酚及其衍生物作为起始原料来制备R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸,存在对苯二酚过度烷基化,反应不彻底,杂质偏多的缺点。

[0004] 在专利EP352168中提出用过量对苯二酚和s-2-卤代丙酸反应制备R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸,该技术有两个问题:一是对苯二酚过度烷基化;二是对苯二酚的氧化问题。在EP352168中提供了复杂的纯化方案。

[0005] 在专利CN108314619中采用对羟基苯酚钠盐和S-2-氯丙酸钠盐在有机溶剂中反应,二取代杂质并未减少,同时有机溶剂的回收也大大增加了生产难度。其后处理将产品蒸馏出来,生产能耗较大。

[0006] 在专利CN100422129中采用碱液回收过量对苯二酚的方案,同时增加还原剂亚硫酸氢钠的使用,避免了对苯二酚的纯化问题,但对苯二酚过度烷基化反应仍不可避免。

[0007] 在专利CN10619305中采用R-2-苯氧基丙酸为原料,利用假链丝酵母-1发酵制备而成,该方法酵母培养难度大,反应时间长,废水多,生产效率低。

发明内容

[0008] 为解决以上技术问题,本发明的技术方案为一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法,采用苯酚和有机酸或有机酸盐作为原料,纯化简单,纯度高。采用如下合成路线制备:

[0009] 一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法,包括

[0010] 将苯酚和S-2-氯丙酸或其盐、水和第一催化剂在密闭环境中混合,并在惰性气体保护下,加热进行烷基化反应制备2-苯氧基丙酸;

[0011] 将2-苯氧基丙酸、第二催化剂、卤化试剂混合,在20-30℃下反应制备2-(4-卤代苯氧基)丙酸;

[0012] 将2-(4-卤代苯氧基)丙酸,碱溶液,第三催化剂,在150-160℃下密闭下微压反应,反应结束,经过滤、酸化处理制备R-2-(4-羟基苯氧基)丙酸。

[0013] 优选的,所述第一催化剂选自:DMF,三乙胺,吡啶,氢氧化钠,碳酸钾,碳酸钠或碳酸氢钠。

[0014] 优选的,所述苯酚、S-2-氯丙酸或其盐、第一催化剂按照当量比为1:(0.8~1.2):(0.5~3.0)。

[0015] 优选的,所述卤化试剂选自:NBS,NCS,溴素,三氯化磷,五氯化磷,三氯氧磷,氯化亚砷,光气,双光气或三光气。

[0016] 优选的,所述第二催化剂选自:DMF,三乙胺,吡啶,氢氧化钠,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠。

[0017] 优选的,所述苯氧基丙酸,卤化试剂和第二催化剂按照当量比为1:(1.0~1.5):(0.005~0.05)。

[0018] 优选的,所述第三催化剂为负载型催化剂,所述负载物选自:3A(钾A型)分子筛、4A(钠A型)分子筛、5A(钙A型)分子筛、10Z(钙Z型)分子筛、13Z(钠Z型)分子筛、Y(钠Y型)分子筛、沸石型分子筛, α -氧化铝、 β -氧化铝、 γ -氧化铝或离子交换树脂。

[0019] 优选的,所述第三催化剂为负载型催化剂,选自:负载型氯化铜,负载型氯化铁,负载型氯化镁,负载型氯化亚铜,负载型氯化亚铁,负载型氧化铜,负载型氧化亚铜或铜粉。

[0020] 优选的,所述负载催化剂的制备方法为:将负载物投入到催化剂水溶液(质量分数20%~30%)中,加热至50~100°C,保温反应3~10h,降温过滤。将所得固体干燥后置于马弗炉中,在150~200°C活化2~3h,制得负载型催化剂。

[0021] 优选的,所述密闭下微压反应的压力控制在0.01~1bar之间。

[0022] 本发明的首要改进之处为提供了一种新的R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法。在惰性气体保护下,苯酚和S-2-氯丙酸或其盐在碱性条件下制备2-苯氧基丙酸,以卤代试剂进行卤化反应制备2-(4-卤代苯氧基)丙酸,在负载型氯化铜催化剂的作用下,经水解制备2-(4-羟基苯氧基)丙酸。此路线具有原料简单易得,合成路线简单,反应杂质少。

[0023] 相较于传统工艺中采用对苯二酚为起始原料的制备工艺,本发明采用苯酚为原料,反应中不会发生对位烷基化反应,可以避免多酚过度烷基化杂质的产生。

[0024] 本发明中采用NBS为卤代试剂,以DMF为催化剂,可以有效控制卤代反应中多卤代杂质的产生,反应中2-(4-溴苯氧基)丙酸的收率可达98%以上。

[0025] 本发明提供了一种高效卤代烃水解及其催化剂的制备方法。采用 γ -氧化铝负载氯化铜催化剂来水解2-(4-溴苯氧基)丙酸,反应收率高,副产物少,催化剂经活化后可重复使用,同时反应体系是密闭的,有利于环境保护,有利于工业化生产。

[0026] 本发明平均收率不低于85%,产品纯度99.5%以上。

附图说明

[0027] 图1为本发明实施例提供的2-苯氧基丙酸核磁氢谱-¹H NMR;

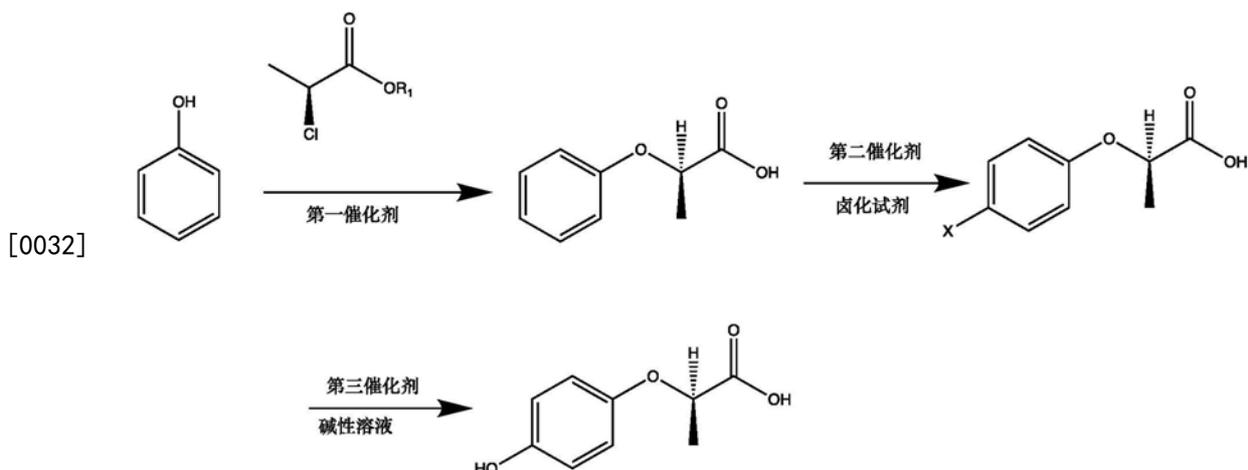
[0028] 图2为本发明实施例提供的2-(4-溴苯氧基)丙酸核磁氢谱-¹H NMR;

[0029] 图3为本发明实施例提供的R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸核磁氢谱-¹H NMR。

具体实施方式

[0030] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面结合具体实施方式对本发明作进一步的详细说明。

[0031] 本发明提供的R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸合成反应路径如下所示:



[0033] 上述路线包括以下步骤:

[0034] 第一步:将苯酚和S-2-氯丙酸或其盐在密闭环境中混合,加入水和催化剂,在惰性气体保护下,加热进行烷基化反应制备2-苯氧基丙酸;

[0035] 第二步:将2-苯氧基丙酸溶于水,加入催化剂,加入卤化试剂,20-30℃下反应8h,制备2-(4-卤代苯氧基)丙酸;

[0036] 第三步:将催化剂负载物投入到氯化铜水溶液(质量分数20%-30%)中,加热至50-100℃,保温反应3~10h,降温过滤。将所得固体干燥后置于马弗炉中,在150-200℃活化2-3h,制得负载型氯化铜催化剂;

[0037] 第四步:将2-(4-卤代苯氧基)丙酸,30%液碱,负载型氯化铜催化剂加入高压釜中,在150-160℃下密闭下微压反应,反应结束,经过滤、酸化处理制备R-2-(4-羟基苯氧基)丙酸。

[0038] 优选的,所述第一步烷基化反应具体为:将苯酚、S-2-氯丙酸或其盐和催化剂按照当量比为1:(0.8~1.2):(0.5~3.0)进行混合,更优选的为1:(0.9~1.0):(1~1.5);所述保温反应时间约2~10小时,更优选的为4~6小时;所述保温温度为30~100℃,更优选的为50-70℃;所述惰性气体为氮气;所述第一催化剂选自:DMF,三乙胺,吡啶,氢氧化钠,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠,更优选的为氢氧化钠;氯代丙酸转化率大于99%时反应结束,更优选的为氯代丙酸转化率大于99.5%时反应结束;所述S-2-氯丙酸中控分析方法为:高效液相HPLC:Agilent C18色谱柱(5μm,250×4.6mm);流动相:0.05% H₃PO₄:甲醇(90:10);检测波长:210nm;流速:1.0ml/min;柱温:40℃;进样量:10μl。

[0039] 按照本发明,所述第二步反应具体为:

[0040] 2-苯氧基丙酸,卤化试剂和催化剂按照当量比为1:(1.0~1.5):(0.005~0.05)进行混合,更优选的为1:(1.1~1.2):(0.01~0.02);所述保温反应时间约4~8小时,更优选的为5~6小时;所述保温温度为0~50℃,更优选的为20~30℃;2-苯氧基丙酸转化率大于95%时反应结束,更优选的为2-苯氧基丙酸转化率大于98%时反应结束;

[0041] 所述2-苯氧基丙酸中控分析方法为:高效液相HPLC:Agilent C18色谱柱(5μm,250×4.6mm);流动相:0.05% H₃PO₄:甲醇(90:10);检测波长:210nm;流速:1.0ml/min;柱温:40℃;进样量:10μl。

[0042] 所述第二催化剂选自:DMF,三乙胺,吡啶,氢氧化钠,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠,更优选的为DMF;优选的,所述卤化试剂选自:NBS,NCS,溴素,三氯化磷,五氯化磷,三氯氧磷,

氯化亚砷,光气,双光气,三光气,更优选的为NBS。

[0043] 按照本发明,所述第三步反应具体为:

[0044] 氯化铜水溶液和分子筛按照质量比为1:(5~10)进行混合,更优选的为1:(7~8);所述保温反应时间约3~10小时,更优选的为5~6小时;所述保温温度为50~100℃,更优选的为70~80℃;

[0045] 所述第三催化剂为负载催化剂,负载物选自:3A(钾A型)分子筛、4A(钠A型)分子筛、5A(钙A型)分子筛、10Z(钙Z型)分子筛、13Z(钠Z型)分子筛、Y(钠Y型)分子筛、沸石型分子筛, α -氧化铝、 β -氧化铝、 γ -氧化铝,离子交换树脂,更优选的为 γ -氧化铝。

[0046] 负载的催化剂主要选自:氯化铜,氯化铁,氯化镁,氯化亚铜,氯化亚铁,氧化铜,氧化亚铜,铜粉,更优选的为氯化铜。

[0047] 按照本发明,所述第四步反应具体为:

[0048] 2-(4-卤代苯氧基)丙酸,30%液碱,负载型氯化铜催化剂按照当量比为1:(2~10):(0.01~0.2)进行混合,更优选的为1:(3~5):(0.05~0.1);所述保温温度为100~200℃,更优选的为150~160℃;所述反应压力控制在0.05~1bar之间,更优选的为0.1~0.2bar;2-(4-卤代苯氧基)丙酸转化率大于98%时反应结束,更优选的为2-(4-卤代苯氧基)丙酸转化率大于99.5%时反应结束;所述2-(4-卤代苯氧基)丙酸中控分析方法为:高效液相HPLC:Agilent C18色谱柱(5 μ m,250 \times 4.6mm);流动相:0.05% H_3PO_4 :甲醇(90:10);检测波长:210nm;流速:1.0ml/min;柱温:40℃;进样量:10 μ l。

[0049] 以下为具体实施例,详细阐述本发明的具体技术方案:

[0050] 本发明涉及一种R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的制备方法,包括以下步骤:

[0051] 第一步:

[0052] 在反应釜中加入苯酚(1.0eq),S-2-氯丙酸(0.9~1.0eq),氢氧化钠(1.0~1.5eq),水(5.0eq),氮气置换三次,加热至50~70℃,保温反应4~6小时,HPLC监控S-2-氯丙酸转化率>99.5%反应结束。降温,用31%盐酸调节pH<1,降温至10℃以下,搅拌30分钟析晶,抽滤得2-苯氧基丙酸粗品,用水重结晶,纯度 \geq 99%。

[0053] 第二步:

[0054] 将2-苯氧基丙酸(1.0eq)溶于水中,加入催化剂(0.01~0.02eq),20~30℃下加入卤化试剂(1.1~1.2eq),加入完毕,在20~30℃下反应8h,HPLC监控2-苯氧基丙酸转化率>98%反应结束。降温,用31%盐酸调节pH<1,分层,水相降温至10℃以下,搅拌30分钟析晶,抽滤得2-(4-卤代苯氧基)丙酸粗品。

[0055] 第三步:

[0056] 将 γ -氧化铝(7~8eq)投入到氯化铜水溶液(质量分数20~25%,1.0eq)中,搅拌下升温至70~80℃,保温反应5~6小时。反应结束,降至室温,抽滤,滤饼用少量水漂洗,晾干之后置于马弗炉中,在150~200℃活化2~3h,制得 γ -氧化铝负载型氯化铜催化剂。

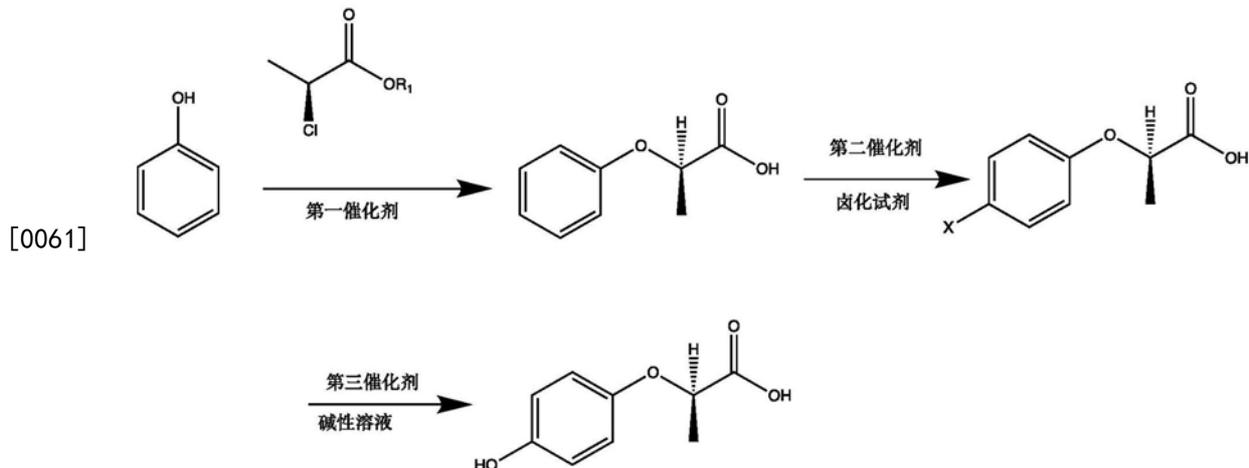
[0057] 第四步:

[0058] 将2-(4-卤代苯氧基)丙酸(1.0eq),30%液碱(3~5eq),分子筛负载氯化铜催化剂(0.05~0.1eq)投入到压力釜中,氮气置换三次,密闭设备。搅拌下升温至150~160℃,反应压力控制在0.1~0.2bar,HPLC监控2-(4-卤代苯氧基)丙酸转化率大于99.5%时反应结束。降温,氮气置换三次,将反应液转移至酸化釜,用31%盐酸调节pH<1,降温至10℃以下,搅

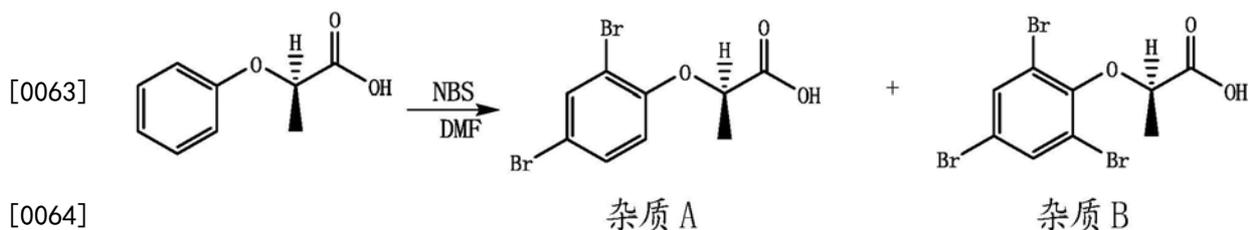
拌30分钟析晶,抽滤得R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸粗品,用水重结晶,纯度 $\geq 99.5\%$ 。

[0059] 上述反应方程式为:

[0060] 主反应:



[0062] 副反应:



[0065] 副反应中的杂质A和B的处理:杂质A和杂质B基本不溶于水,当 $\text{pH} < 1$ 后,反应液静置,将油层分出,可将杂质分离出来。

[0066] 现将参照下面的实施例进一步举例说明本发明。

[0067] 实施例1

[0068] 2-苯氧基丙酸的制备

[0069] 在1000ml中加入苯酚94g (1mol, 1.0eq), S-2-氯丙酸108.5g (1mol, 1.0eq), 30%氢氧化钠200g (1.5mol, 1.5eq), 水470g, 氮气置换三次, 加热至 $50-70^\circ\text{C}$, 保温反应4~6小时, HPLC监控S-2-氯丙酸 $\leq 0.5\%$ 反应结束。降温, 用31%盐酸调节 $\text{pH} < 1$, 降温至 10°C 以下, 搅拌30分钟析晶, 抽滤, 用水重结晶得2-苯氧基丙酸157.8g, 收率95%, 纯度99.3%。

[0070] 实施例2

[0071] 2-(4-溴代苯氧基)丙酸的制备

[0072] 将2-苯氧基丙酸83g (0.5mol, 1.0eq) 溶于水中, 加入DMF 0.6g (0.0075mol, 0.015eq), $20-30^\circ\text{C}$ 下加入NBS 102g (0.575mol, 1.15eq), 加入完毕, 在 $20-30^\circ\text{C}$ 下反应8h, HPLC监控2-苯氧基丙酸 $\leq 2\%$ 时反应结束。降温, 用31%盐酸调节 $\text{pH} < 1$, 分层, 水相降温至 10°C 以下, 搅拌30分钟析晶, 抽滤得2-(4-溴代苯氧基)丙酸116.5g, 收率95.1%, 纯度98.7%。

[0073] 实施例3

[0074] γ -氧化铝负载氯化铜催化剂的制备

[0075] 将 γ -氧化铝57g (7.5eq) 投入到氯化铜水溶液50g (质量分数20%, 1.0eq) 中, 搅拌

下升温至70~80℃,保温反应5~6小时。反应结束,降至室温,抽滤,滤饼用少量水漂洗,晾干之后置于马弗炉中,在180℃活化3h,制得 γ -氧化铝负载型氯化铜催化剂65g。

[0076] 实施例4

[0077] R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的合成

[0078] 将2-(4-溴代苯氧基)丙酸122.5g (0.5mol, 1.0eq), 30%液碱67g (4.0eq), γ -氧化铝负载型氯化铜催化剂6.2g (0.05eq), 水200g投入到压力釜中,氮气置换三次,密闭设备。搅拌下升温至150~160℃,反应压力控制在0.1~0.2bar, HPLC监控2-(4-卤代苯氧基)丙酸 \leq 0.5%时反应结束。降温,氮气置换三次,将反应液转移至酸化釜,用31%盐酸调节pH<1,降温至10℃以下,搅拌30分钟析晶,抽滤用水重结晶得R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸89.2g,收率98%,纯度 \geq 99.5%。

[0079] 对比例1

[0080] 3-苯氧基丙酸的制备(参照实施例1中2-苯氧基丙酸的制备工艺),具体数据见表1:

序号	反应投料比			2-苯氧基丙酸	
	苯酚	s-2-氯丙酸	30%氢氧化钠	收率	纯度 (HPLC)
[0081] 1	1.0eq	0.8eq	1.5eq	91.2%	98.3%
2	1.0eq	1.2eq	1.5eq	94.5%	98.6%
3	1.0eq	1.0eq	0.8eq	92.1%	97.5%
4	1.0eq	1.0eq	1.6eq	94.1%	99.1%

[0082] 表1:不同投料比下制备2-苯氧基丙酸分析数据

[0083] 对比例2

[0084] 2-(4-溴苯氧基)丙酸的制备(参照实施例1中2-(4-溴代苯氧基)丙酸的制备工艺),具体数据见表2:

序号	反应投料比			2-(4-溴苯氧基)丙酸	
	2-苯氧基丙酸	NBS	DMF	收率	纯度 (HPLC)
[0085] 1	1.0eq	1.0eq	0.015eq	87.0%	95.6%
2	1.0eq	1.3eq	0.015eq	86.5%	95.5%
3	1.0eq	1.15eq	0.005eq	88.9%	96.3%
4	1.0eq	1.15eq	0.025eq	93.5%	97.8%

[0086] 表2:不同投料比下制备2-(4-溴苯氧基)丙酸分析数据

[0087] 对比例3

[0088] 分子筛负载氯化铜催化剂催化制备R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸

[0089] 将2-(4-溴代苯氧基)丙酸122.5g (0.5mol, 1.0eq), 30%液碱67g (4.0eq), 4A分子筛负载氯化铜催化剂6.2g (0.05eq), 水200g投入到压力釜中,氮气置换三次,密闭设备。搅拌下升温至150~160℃,反应压力控制在0.1~0.2bar, HPLC监控2-(4-卤代苯氧基)丙酸 \leq 0.5%时反应结束。降温,氮气置换三次,将反应液转移至酸化釜,用31%盐酸调节pH<1,降

温至10℃以下,搅拌30分钟析晶,抽滤用水重结晶得R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸81.9g,收率90%,纯度 \geq 97.5%。

[0090] 对比例4

[0091] γ -氧化铝负载氧化铜催化剂催化制备R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸

[0092] 将2-(4-溴代苯氧基)丙酸122.5g (0.5mol, 1.0eq), 30%液碱67g (4.0eq), γ -氧化铝负载氧化铜催化剂6.2g (0.05eq), 水200g投入到压力釜中,氮气置换三次,密闭设备。搅拌下升温至150~160℃,反应压力控制在0.1~0.2bar, HPLC监控2-(4-卤代苯氧基)丙酸 \leq 0.5%时反应结束。降温,氮气置换三次,将反应液转移至酸化釜,用31%盐酸调节pH<1,降温至10℃以下,搅拌30分钟析晶,抽滤用水重结晶得R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸68.3g,收率75%,纯度 \geq 92.3%。

[0093] 以上仅是本发明的优选实施方式,应当指出的是,上述优选实施方式不应视为对本发明的限制,本发明的保护范围应当以权利要求所限定的范围为准。对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明的精神和范围内,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

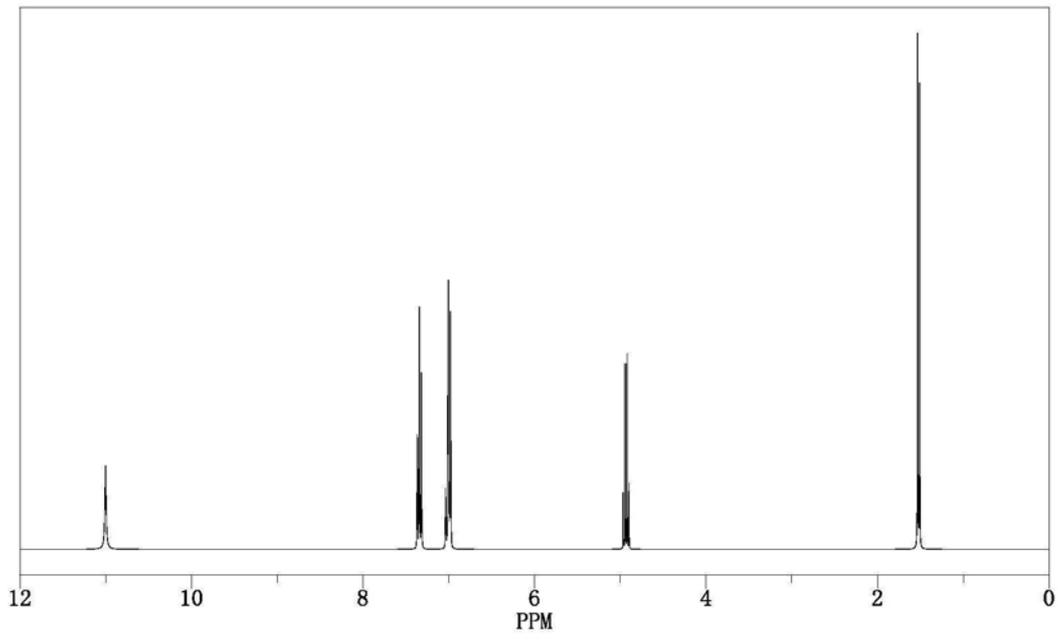


图1

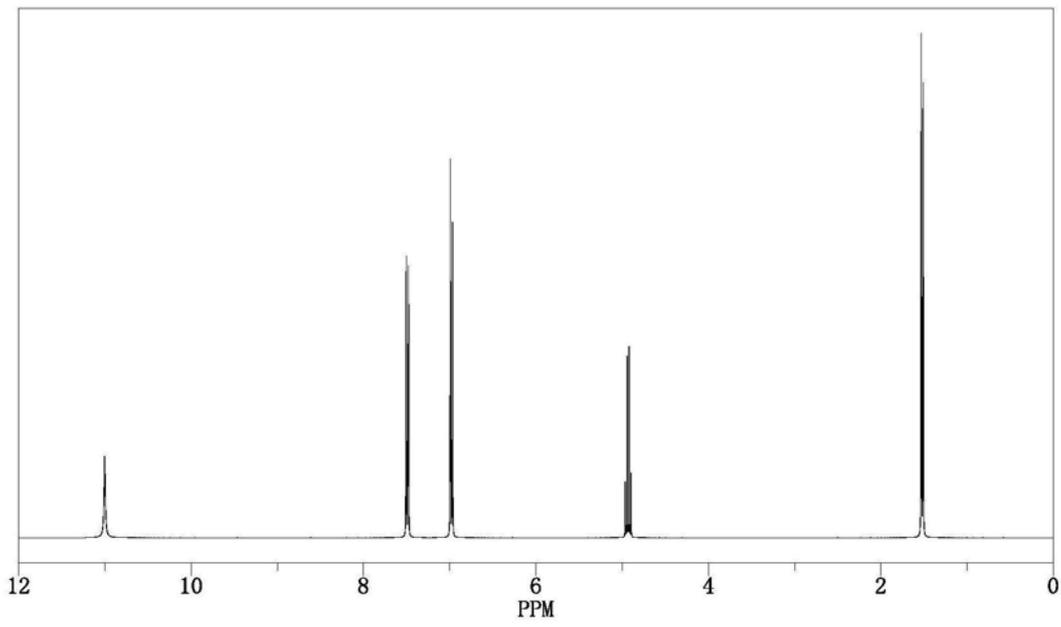


图2

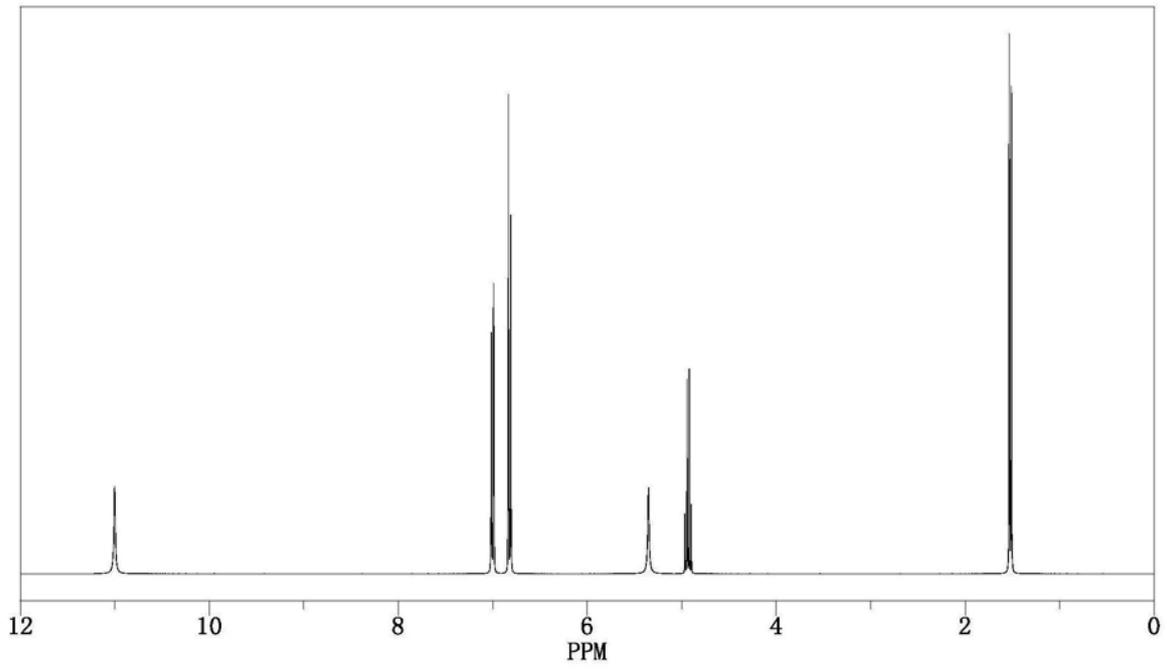


图3