

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 788**

51 Int. Cl.:
C07C 209/10 (2006.01)
C07C 211/45 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08784578 .0**
96 Fecha de presentación: **30.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2176212**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE AMINAS.**

30 Prioridad:
12.07.2007 EP 07013664

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2012

73 Titular/es:
**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**FUERST, Maren y
VETTIGER, Thomas**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 788 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de aminas

La presente invención se refiere a un proceso para la aminación de halobencenos sustituidos con orto-biciclopropilo o sustituidos con orto-alquilo C₆-C₇.

5 Las anilinas primarias sustituidas con orto-biciclopropilo o con orto-alquilo C₆-C₇, tales como, por ejemplo, 2-biciclopropil-2-il-fenilamina y 2-(1,3-dimetil-butil)-fenilamina son compuestos intermedios valiosos para la preparación de fungicidas tales como los descritos, por ejemplo, en WO 03/74491 y WO 03/10149. Los productos agroquímicos se producen por regla general en grandes cantidades. Por ejemplo, el fungicida clorotalonil se ha producido en el año 2005 en una cantidad superior a 23.000 toneladas métricas.

10 En términos generales, las anilinas con orto-sustituyentes menos exigentes estéricamente, tales como la orto-tolil-amina, se pueden preparar por reacción de halobencenos con amoníaco por medio de acoplamiento cruzado catalizado por paladio como se describe en el Journal of the American Chemical Society, 128, 10028-10029, 2006. Sin embargo, el empleo con éxito de catalizadores que contengan paladio en una aminación de un solo paso de halobencenos más impedidos estéricamente, tales como halobencenos sustituidos con orto-biciclopropilo o con orto-
15 alquilo C₆-C₇, no se ha descrito.

Los intentos de preparar orto-tolil-anilinas por la reacción de halobencenos con urea por medio de acoplamiento cruzado catalizado por paladio han resultado infructuosos dado que el producto principal ha sido el dímero (véase la publicación Russian Journal of Organic Chemistry, 42, 1683-1689, 2006).

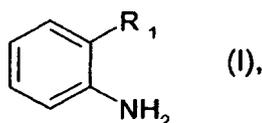
20 De acuerdo con WO 03/74491, se pueden preparar anilinas primarias sustituidas con orto-biciclopropilo por reacción de los halobencenos correspondientes sustituidos con orto-biciclopropilo en una reacción de dos pasos, primeramente con benzofenona-imina en una reacción catalizada por paladio, seguida por reacción de los productos de reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina y acetato de sodio o con ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico. Sin embargo, un procedimiento de reacción de este tipo es inadecuado para la producción en gran escala de anilinas primarias sustituidas con orto-biciclopropilo, debido a la necesidad de un segundo paso de proceso y el coste relativamente alto de la benzofenona-imina. Además, el procedimiento de reacción se describe en WO 03/74491
25 exclusivamente para bromo- o yodo-bencenos, no para clorobencenos. Se ha encontrado que el procedimiento de reacción descrito en WO 03/74491 es poco adecuado para la iminación de los 2-(2-clorofenil)-biciclopropanos, menos reactivos pero más económicos, con rendimientos altos.

30 De acuerdo con WO 07/25693, se pueden preparar anilinas primarias sustituidas con orto-biciclopropilo por reacción de los halobencenos correspondientes sustituidos con orto-biciclopropilo en una reacción de dos pasos, primeramente con bencilamina en una reacción catalizada por paladio (II), seguida por hidrogenación de los productos de reacción con, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador Pd/C. La aplicación de dicho procedimiento de reacción a la producción en gran escala está asociada con costes elevados debido a la necesidad de un segundo paso de proceso.

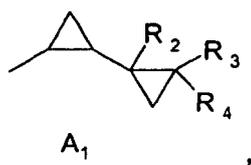
35 Una aminación satisfactoria en un solo paso de los halobencenos sustituidos con orto-biciclopropilo estéricamente impedidos utilizando catalizadores que contienen cobre se describe en WO 06/61226. Pero, una vez más, un procedimiento de reacción de este tipo no es atractivo para producción en gran escala, debido al elevado coste ligado al tratamiento de los residuos que contienen sales de cobre. Adicionalmente, se ha encontrado que el procedimiento de reacción descrito en WO 06/61226 es poco adecuado para una aminación de los 2-(2-clorofenil)biciclopropanos,
40 menos reactivos pero de precio más económico, con rendimientos altos.

El problema de la presente invención es, de acuerdo con lo anterior, proporcionar un nuevo proceso para la preparación de anilinas primarias sustituidas con orto-biciclopropilo que evite las desventajas arriba mencionadas del proceso conocido y haga posible preparar estos compuestos a un coste económicamente razonable y de manera fácilmente manejable con rendimientos altos y buena calidad.

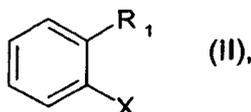
45 La presente invención se refiere, de acuerdo con ello, a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I



en donde R₁ es alquilo C₆-C₇ o un grupo A₁



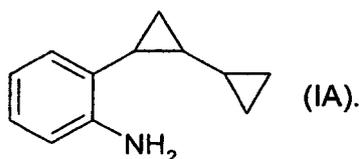
en donde R_2 , R_3 y R_4 son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 ; en donde un compuesto de fórmula II



5 en donde R_1 es como se define para la fórmula I y X es bromo o cloro, se hace reaccionar con urea en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un compuesto complejo de paladio, en donde el compuesto complejo de paladio comprende al menos un ligando ferrocenil-bifosfina.

10 Los compuestos de fórmula I pueden existir en diversas formas estereoisómeras. El proceso de acuerdo con la invención incluye la preparación de dichas formas estereoisómeras individuales y la preparación de mezclas de dichas formas estereoisómeras en cualquier ratio.

El proceso de acuerdo con la invención es adecuado preferiblemente para la preparación de compuestos de fórmula I, en donde R_1 es A_1 , R_2 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 y R_3 y R_4 son hidrógeno; preferiblemente, R_2 es hidrógeno o metilo y R_3 y R_4 son hidrógeno. El proceso de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula IA



15 El proceso de acuerdo con la invención es adecuado preferiblemente para la preparación de compuestos de fórmula I en donde R_1 es 1,3-dimetil-butilo o 1,3,3-trimetil-butilo; preferiblemente, 1,3-dimetil-butilo.

20 En el proceso de acuerdo con la invención se utilizan preferiblemente compuestos de fórmula II en donde X es cloro. En el proceso de acuerdo con la invención se utilizan preferiblemente compuestos de fórmula II en donde X es bromo.

25 En el proceso de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula II pueden utilizarse típicamente en concentraciones comprendidas entre 0,01 M y 5 M. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula II se utilizan en concentraciones comprendidas entre 0,1 M y 5 M. Aún más preferiblemente, los compuestos de fórmula II se utilizan en concentraciones comprendidas entre 0,1 M y 2 M. La posibilidad de utilizar altas concentraciones de los compuestos de fórmula II es una ventaja importante del proceso de acuerdo con la invención, dado que con concentraciones elevadas de material de partida se necesita menos disolvente, lo cual hace el proceso de acuerdo con la invención especialmente adecuado para producción en gran escala.

30 Los compuestos complejos de paladio que se utilizan en el proceso de acuerdo con la invención se forman a partir de un precursor de paladio y al menos un ligando ferrocenil-bifosfina. En el proceso de acuerdo con la invención, los compuestos complejos de paladio están presentes preferiblemente en forma disuelta como complejos paladio-ligando.

Los compuestos complejos de paladio pueden utilizarse como compuestos complejos de paladio ya formados en el proceso de acuerdo con la invención, o se forman *in situ* en el proceso de acuerdo con la invención.

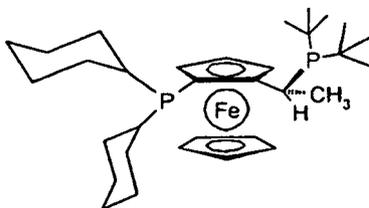
35 Con objeto de formar compuestos complejos de paladio, se hace reaccionar un precursor de paladio con al menos un ligando ferrocenil-bifosfina. En caso de reacción incompleta, puede ocurrir que cantidades relativamente pequeñas de precursor de paladio o de ligando no se disuelven en la mezcla de reacción.

40 Precursores de paladio adecuados son acetato de paladio, dicloruro de paladio, solución de dicloruro de paladio, paladio₂(dibencilideno-acetona)₃ o paladio(dibencilidenoacetona)₂, paladio-tetrakis(trifenilfosfina), paladio sobre carbono, paladio-diclorobis(benzonitrilo), paladio(tris-*terc*-butilfosfina)₂ o una mezcla de paladio₂(dibencilideno-acetona)₃ y paladio(tris-*terc*-butilfosfina)₂.

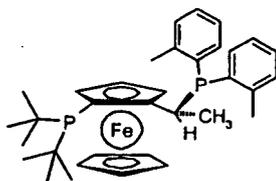
Los ligandos ferrocenil-bifosfina son ligandos de fosfina terciarios bidentados, utilizados comúnmente en reacciones catalizadas por paladio. Tales ligandos bidentados ocupan dos sitios de coordinación y son por tanto capaces de formar quelatos con las especies químicas de paladio.

Ligandos ferrocenil-bifosfina adecuados son:

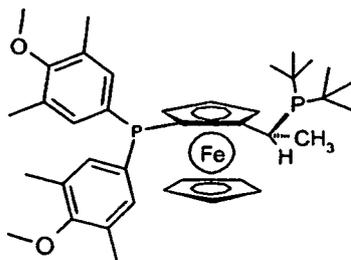
- 5 (R)-(-)-1-[(S)-2-(d ciclohexilfosfina)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina



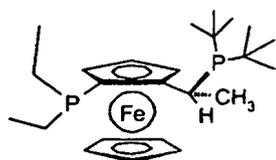
- 1, 1'-bis(difenilfosfina)ferroceno(dppf), 1, 1'-bis(di-*terc*-butilfosfina)-ferroceno, (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(4-trifluorometilfenil)-fosfina)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfina)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfina)-ferrocenil]etildi(3,5-dimetilfenil)fosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(d ciclohexilfosfina)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(d ciclohexilfosfina)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(d ciclohexilfosfina)ferrocenil]etildifenilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(di-furilfosfina)ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfina)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfina)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfina)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, (R)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfina)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfina)-ferrocenil]etildi-ciclohexilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(d ciclohexilfosfina)ferrocenil]etildifenilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfina)ferrocenil]etildi(3,5-dimetilfenil)fosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*terc*-butilfosfina)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina



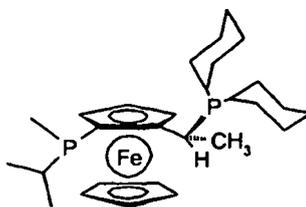
- 20 (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina)ferrocenil]-etil-di-*terc*-butilfosfina



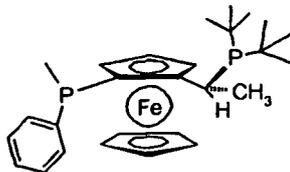
- (R)-(-)-1-[(S)-2-(diethylfosfina)ferrocenil]-etil-di-*terc*-butilfosfina



- (R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-metil-*P*-isopropil-fosfina)ferrocenil]-etildiciclohexilfosfina



(R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-fenil-fosfino)ferrocenil]-etil-di-*terc*-butilfosfina



y mezclas racémicas de los mismos, especialmente mezclas racémicas de 1-[2-(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina, 1-[2-(dicrohexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina y 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildicrohexilfosfina.

5

En el proceso de acuerdo con la invención se puede utilizar un solo compuesto complejo de paladio o una mezcla de compuestos complejos de paladio.

Para la formación del compuesto complejo de paladio, se da preferencia al uso, como precursor de paladio, de acetato de paladio, paladio₂(dibencilideno-acetona)₃, paladio(dibencilideno-acetona)₂, solución de dicloruro de paladio, dicloruro de paladio o una mezcla de paladio₂(dibencilideno-acetona)₃ y paladio(tris-*terc*-butilfosfina)₂. Se da preferencia especial al uso de acetato de paladio o dicloruro de paladio.

10

Convenientemente, el acetato de paladio es acetato de paladio trímero.

Se utiliza al menos un ligando para formación del compuesto complejo de paladio.

Se da preferencia al uso de compuestos complejos de paladio que comprenden al menos un ligando seleccionado de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicrohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina y 1-[2-(dicrohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina racémica.

15

Se da preferencia al uso de compuestos complejos de paladio que comprenden 1-[2-(dicrohexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina racémica.

Los compuestos complejos de paladio, precursores de paladio y/o ligandos se utilizan en cantidades catalíticas en el proceso de acuerdo con la invención.

20

Los compuestos complejos de paladio se utilizan preferiblemente en una relación de 1:10 a 1:10.000 con relación a los compuestos de fórmula II, especialmente en una relación de 1:50 a 1:100.

Los precursores de paladio se utilizan preferiblemente en una relación de 1:10 a 1:10.000 con relación a los compuestos de fórmula II, especialmente en una relación de 1:50 a 1:500.

25

Los ligandos se utilizan preferiblemente en una relación de 1:10 a 1:10.000 con relación a los compuestos de fórmula II, especialmente en una relación de 1:50 a 1:100.

Bases adecuadas son, por ejemplo, alcoholatos, v.g. *terc*-butanolato de sodio (conocido también como *terc*-butóxido de sodio), *terc*-butanolato de potasio (conocido también como *terc*-butóxido de potasio), metanolato de sodio (conocido también como metóxido de sodio) o etanolato de sodio (conocido también como etóxido de sodio), o bases inorgánicas tales como carbonatos, v.g. K₂CO₃, Na₂CO₃ o Cs₂CO₃, hidróxidos, v.g. NaOH o KOH, fosfatos, v.g. K₃PO₄; en una realización, se da preferencia a alcoholatos, y se da preferencia especial a *terc*-butanolato de sodio.

30

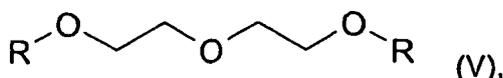
Cuando se utiliza como la base NaOH o KOH, se puede utilizar un catalizador de transferencia de fase tal como, por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio o éteres corona.

Cantidades adecuadas de base para esta reacción, son, por ejemplo, de 1 a 6 equivalentes, especialmente de 1 a 2 equivalentes.

35

La reacción de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, opcionalmente diluido con agua.

En una realización de la invención, la reacción de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en un disolvente inerte. Disolventes adecuados son, por ejemplo, un compuesto de fórmula V



40

en donde R es alquilo C₁-C₆, preferiblemente metilo; un disolvente éter, tal como dimetoxietano; *terc*-butil-metil-éter; tetrahidrofurano; dioxano; dietilenglicoldietiléter o anisol; un disolvente sulfona, tal como sulfolano; un disolvente amida, tal como N-metilpirrolidona o dimetilacetamida; o disolventes hidrocarbonados aromáticos, tales como tolueno.

no, xileno o trimetilbencenos tales como, por ejemplo, mesitileno; así como mezclas de dichos disolventes. Disolventes preferidos son disolventes éter y disolventes amida. En una realización, el disolvente es un disolvente amida, más preferiblemente N-metilpirrolidona. En otra realización, el disolvente es un disolvente éter, más preferiblemente dietilenglicoldietiléter.

5 En una realización, el disolvente inerte es anhidro y preferiblemente está desgasificado.

La reacción de acuerdo con la invención se lleva a cabo a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 50°C a 180°C, especialmente en un intervalo de temperatura de 50°C a 140°C.

10 La reacción de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo a la presión normal, pero sin carácter limitante. El tiempo de reacción de la reacción de acuerdo con la invención es por regla general de 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 30 horas, y especialmente de 1 a 18 horas.

La reacción de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en una atmósfera de gas inerte. Por ejemplo, se utiliza como gas inerte nitrógeno o argón.

15 En las reacciones de acuerdo con la invención, se utiliza típicamente urea en cantidades equimolares o en un exceso con relación a compuestos de fórmula II, preferiblemente en un exceso de hasta 10 veces, especialmente en un exceso de hasta 5 veces, y más especialmente en un exceso de 1,3 a 2 veces.

Los compuestos de fórmula II son conocidos generalmente y se pueden preparar de acuerdo con los procesos descritos en WO 03/74491, WO 03/10149 y WO 07/25693.

20 Los compuestos complejos de paladio, precursores de paladio y ligandos, como se utilizan en el proceso de acuerdo con la invención, son generalmente conocidos y, en su mayor parte, están disponibles comercialmente.

La presente invención se explicará con mayor detalle utilizando los ejemplos siguientes:

Ejemplo P1: Preparación de 2-bis-ciclopropilanilina (Compuesto A1)

25 Se agitaron en atmósfera de argón 811 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropilo, 19 mg de acetato de paladio (trímero), 43 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilid-*tert*-butilfosfina, 365 mg de urea, 2,4 g de *tert*-butanoato de sodio en 4 ml de N-metilpirrolidona desgasificada, a temperatura elevada a 134°C durante 5 h.

El contenido y la pureza de la 2-bis-ciclopropilanilina (compuesto A1) en la mezcla de reacción se determinó por cromatografía de gases. Se detectó 79,9% (GC areal) de 2-bisciclopropilanilina; con 1,3% (GC areal) de material de partida y 6,7% (área de CG) de sub-producto dímero y 2,9% (GC areal) de sub-producto deshalogenado.

30 La reacción se extinguió con agua, se diluyó con N-metilpirrolidona y se extrajo tres veces con tolueno. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 10/1 con adición de 1% (v/v) de trietilamina). Se obtuvieron 496 mg (68% de la teoría) de 2-bisciclopropilanilina en forma de un líquido ligeramente anaranjado, y el producto se caracterizó por NMR.

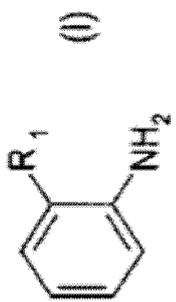
Ejemplo P2: Preparación de 2-bis-ciclopropilanilina (compuesto A1)

35 En una atmósfera de argón, se agitaron 865 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropilo, 18 mg de acetato de paladio (trímero), 46 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilid-*tert*-butilfosfina, 363 mg de urea, 2,4 g de *tert*-butanoato de sodio en 8 ml de dietilenglicoldietiléter desgasificado, a temperatura elevada a 144°C durante 5 h.

El contenido/pureza de 2-bisciclopropilanilina (compuesto A1) en la mezcla de reacción se determinó por cromatografía de gases. Se detectó 70,7% (GC areal) de 2-bisciclopropilanilina; con 19% (GC areal) de sub-producto dímero y 9% (GC areal) de sub-producto deshalogenado.

40 Utilizando los ejemplos anteriores, se pueden preparar los compuestos de fórmula I siguientes:

Tabla 1: Compuestos de fórmula I

		R ₂	R ₃	R ₄
	 <p>(I)</p>			
Comp. no.	R ₁	H	H	H
A1	A ₁	H	H	H
A2	A ₁	H	CH ₃	H
A3	1,3-dimetil-butilo	-	-	-
A4	1,3,3-trimetil-butilo	-	-	-

Como resultado de la provisión de la presente invención, es posible aminorar halobencenos sustituidos con orto-bisciclopropilo u orto-alquilo C₆-C₇ con rendimientos altos y costes bajos.

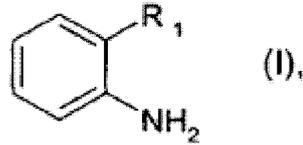
Los compuestos de partida del proceso de la presente invención se distinguen por ser fácilmente accesibles y manipularse con facilidad y, además, resultan a un precio económico.

- 5 En una realización preferida del proceso de acuerdo con la invención, el paladio y/o el compuesto complejo de paladio utilizado en el proceso se recicla. Esta realización constituye una variante del proceso de acuerdo con la invención que es especialmente interesante desde un punto de vista económico.

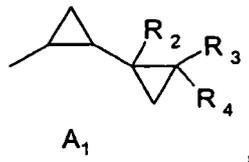
- 10 En una realización preferida de la invención, se utilizan compuestos de fórmula II en la cual X es cloro. Los compuestos de partida de esta realización preferida del proceso de la invención se distinguen por ser especialmente accesibles con facilidad y económicos. Es sabido, sin embargo, que, en las condiciones de acoplamiento cruzado catalizado por paladio, esta clase compuestos de partida, los sustratos de clorobenceno estéricamente impedidos y desactivados, sustituidos al menos en orto, son especialmente difíciles de aminorar debido a la reactividad extremadamente baja del grupo lábil cloro, comparado con los sustratos de bromobenceno. Dado que esta realización de la invención hace dichos compuestos de partida accesibles al acoplamiento cruzado catalizado por paladio, esta realización constituye por tanto una variante del proceso de acuerdo con la invención, que es especialmente interesante desde un punto de vista económico.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I

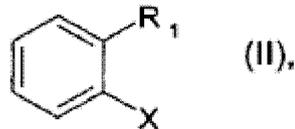


en donde R₁ es alquilo C₆-C₇ o un grupo A₁



5

en donde R₂, R₃ y R₄ son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₄; en donde un compuesto de fórmula II



10

en donde R₁ es como se define para la fórmula I y X es bromo o cloro, se hace reaccionar con urea en presencia de una base y una cantidad catalítica de al menos un compuesto complejo de paladio, en donde el compuesto complejo de paladio comprende al menos un ligando ferrocenil-bifosfina.

15

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto complejo de paladio comprende di-*tert*-butil-[1-[2-(diciclohexilfosfinil)ferrocenil]etil]fosfina.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto complejo de paladio comprende di-*tert*-butil-[1-[2-(diciclohexilfosfinil)ferrocenil]etil]fosfina racémica.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto complejo de paladio se utiliza en una ratio de 1:10.000 a 1:10 con relación al compuesto de fórmula II.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es cloro.