
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8100753

Nederland

⑲ NL

⑤4 Sulfoniumverbindingen.

⑤1 Int.Cl³: C07D 307/10, C07D 309/04, A61K 31/34.

⑦1 Aanvrager: Taiho Pharmaceutical Company, Ltd. te Tokio.

**⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.
Octrooi- en Merkenbureau van Exter
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.**

②1 Aanvraag Nr. 8100753.

②2 Ingediend 16 februari 1981.

③2 Voorrang vanaf 15 februari 1980, 21 januari 1981.

③3 Land van voorrang: Japan (JP).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 18385/80 , 8500/81 .

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 16 september 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Korte aanduiding: Sulfoniumverbindingen.

De uitvinding heeft betrekking op sulfoniumverbindingen, een werkwijze ter bereiding van deze verbindingen, farmaceutische samenstellingen die deze verbindingen bevatten en een therapeutische werkwijze onder toepassing van de verbindingen.

- 5 De sulfoniumverbindingen volgens de uitvinding bezitten de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 en R_2 elk een alkyl-, cycloalkyl-, cyclopropylmethyl-, alkyleen-2-tetrahydrofuran-^Falkenyl-, fenyl-, al dan niet gesubstitueerd met een alkyl-, of alkoxygroep of een halogeenatoom, aralkyl-, al dan niet gesubsti-
- 10 tueerd met een alkyl-, of alkoxygroep of een halogeenatoom in de benzeenring, of een benzyloxyethylgroep, Y_1 een halogeenatoom, of een anorganische of organische zuurrest voorstelt, n gelijk is aan 1 of 2, en m een geheel getal van 1 tot 15.

- Bij voorkeur zijn de alkylgroepen, weergegeven door R_1 en R_2
- 15 in de formule 1, rechte of vertakte alkylgroepen met 1 tot 10 koolstofatomen, zoals de methyl-, ethyl-, propyl-, ^{isopropyl-}butyl-, ^{isopropyl-}sec-butyl-, tert.butyl-, pentyl-, hexyl-, octyl-, en decylgroep.

- Bij voorkeur zijn de cycloalkylgroepen, voorgesteld door R_1 en R_2 in formule 1, groepen met 4 tot 8 koolstofatomen, zoals de
- 20 cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl- en cyclooctylgroep.

- Bij voorkeur zijn de alkyleengroepen die de alkyleen-2-tetrahydrofuran- en alkyleen-2-tetrahydropyranylgroepen vormen, weergegeven door R_1 en R_2 in formule 1, groepen met 1 tot 6 koolstofatomen, zoals de methyleen-, ethyleen-, propyleen-, trimethyleen-, tetramethyleen- en hexamethyleengroep.
- 25

Bij voorkeur zijn de alkenylgroepen, weergegeven door R_1 en R_2 in formule 1, groepen met 2 tot 10 koolstofatomen, zoals de vinyl-, allyl-, propenyl-, butenyl-, octenyl- en decenylgroep.

- Bij voorkeur zijn de aralkylgroepen, weergegeven door R_1 en
- 30 R_2 in formule 1, groepen waarin het alkylgedeelte 1 tot 4 koolstofatomen bezit, zoals benzyl, fenethyl en fenylpropyl. Dergelijke aralkylgroepen en de fenylgroep, weergegeven door R_1 en R_2 in formule 1, kunnen één of meer substituenten in de benzeenring bezitten. Voorbeelden van substituenten die de voorkeur verdienen zijn alkyl-
- 35 groepen met 1 tot 4 koolstofatomen, zoals de methyl-, ethyl-, propyl- en isopropylgroep, alkoxygroepen met 1 tot 4 koolstofatomen
- F alkyleen-2-tetrahydropyranyl

zoals de methoxy-, ethoxy-, propoxy- en isopropoxygroep, en halogeena-
tomen, zoals chloor-, broom en jodium. Voorbeelden van fenyl-
en aralkylgroepen die dergelijke substituenten bezitten en de
voorkeur verdienen zijn o-methylfenyl, p-ethylfenyl, p-methoxyfenyl
5 en m-chloorfenyl, en o-methylbenzyl, o-ethoxybenzyl, m-chloorbenzyl,
p-broombenzyl, o-methylfenethyl, p-chloorfenylpropyl, p-methylfenyl-
propyl en p-methoxyfenylbutyl.

Bij voorkeur zijn de groepen, weergegeven door Y_1 , halogeena-
tomen, anorganische en organische protonzuurresten. Voorbeelden
10 van geschikte halogeena-
tomen zijn chloor, jodium en broom. Voor-
beelden van geschikte anorganische protonzuurresten zijn nitraat,
sulfonaat, fosfaat, metafosfaat en perchloraat. Voorbeelden van
organische protonzuurresten zijn organische sulfonzuurresten en
carbonsuurresten. Voorbeelden van organische sulfonzuurresten die de
15 voorkeur verdienen zijn p-tolueensulfonaat, picrylsulfonaat, cyclo-
hexylsulfamaat, camfersulfonaat, benzeensulfonaat, 1,5-naftaleen-
disulfonaat, flavianaat en methaansulfonaat. Voorbeelden van car-
bonsuurresten die de voorkeur verdienen zijn maleaat, malonaat, fumaraat,
citraat, lactaat, tartraat, ascorbaat, linolaat, lauraat, palmitaat,
20 stearaat, oleaat, acetaat, propionaat, butyraat, isobutyraat, vale-
raat, oxalaat, succinaat, benzoaat, nicotinaat en glycyrrhizaat.

In de verbindingen met formule 1 is bij voorkeur tenminste
één van de groepen R_1 of R_2 een alkylgroep. Bijzondere voorkeur
verdienen die groepen waarin m een geheel getal van 1 tot 5, R_1 en
25 R_2 elk een alkylgroep, en Y_1 een organische sulfonzuurrest voor-
stelt.

Tabel A toont voorkeursvoorbeelden van de verbindingen vol-
gens de uitvinding die in de hiernavolgende voorbeelden zijn be-
reid. In Tabel A betekent Ts, Pic en GL in de kolom voor Y_1 respec-
30 tievelijk p-tolueensulfonaat, picrylsulfonaat en glycyrrhizaat.

Tabel A

Verbindingen met formule 1

Verbinding No.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁
1	1	1	CH ₃	CH ₃	Ts
2	1	1	CH ₃	CH ₃	Pic
3	1	1	CH ₃	CH ₃	I
4	1	1	CH ₃	CH ₃	formule 10
5	1	1	CH ₃	CH ₃	1/3 · $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{C(OH)COO} \\ \\ \text{CH}_2\text{COO} \end{array}$
6	1	1	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOO} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
7	1	1	CH ₃	CH ₃	1/2 · $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{COO} \\ \searrow \text{COO} \end{array} \end{array}$
8	1	1	CH ₃	CH ₃	1/2 · $\begin{array}{c} \text{HO-CHCOO} \\ \\ \text{HO-CHCOO} \end{array}$
9	1	1	CH ₃	CH ₃	1/2 · $\begin{array}{c} \text{CHCOO} \\ \\ \text{CHCOO} \end{array}$
10	1	1	CH ₃	CH ₃	H ₂ PO ₄
11	1	1	CH ₃	CH ₃	GL
12	1	1	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts
13	1	1	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Pic
14	1	1	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	Ts
15	1	1	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	Pic
16	1	1	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	I
17	1	1	iso-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Ts
18	1	1	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	Ts
19	1	1	CH ₃	formule 11	Ts

8100753

Verbinding No	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁
20	1	1	CH ₃	formule 11	Pic
21	1	1	CH ₃	formule 12	Ts
22	1	1	CH ₃	"	Pic
23	1	1	CH ₃	form. 13	Ts
24	1	1	CH ₃	"	Pic
25	1	1	form. 13	"	Ts
26	1	1	"	"	Pic
27	1	1	CH ₃	for. 14	Ts
28	1	1	CH ₃	"	Pic
29	1	2	CH ₃	CH ₃	Ts
30	1	2	CH ₃	CH ₃	Cl
31	1	2	CH ₃	CH ₃	I
32	1	2	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{3} \cdot \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{C}(\text{OH})\text{COO} \\ \\ \text{CH}_2\text{COO} \end{array}$
33	1	2	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOO} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
34	1	2	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \swarrow \text{COO} \\ \searrow \text{COO} \end{array}$
35	1	2	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \text{CHCOO} \\ \\ \text{CHCOO} \end{array}$
36	1	2	CH ₃	CH ₃	H ₂ PO ₄
37	1	2	CH ₃	CH ₃	formule 10
38	1	2	CH ₃	CH ₃	GL
39	1	2	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Pic
40	1	2	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts
41	1	2	n-C ₃ H ₇	n-C ₈ H ₁₇	Ts
42	1	2	CH ₃	sec-C ₄ H ₉	Ts
43	1	2	CH ₃	sec-C ₄ H ₉	Pic

8100753

Verbinding No.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁
44	1	2	CH ₃	tert-C ₄ H ₉	Ts
45	1	2	CH ₃	formule 15	Ts
46	1	3	CH ₃	CH ₃	Ts
47	1	3	CH ₃	CH ₃	formule 17
48	1	3	C ₂ H ₅	formule 16	Ts
49	1	3	C ₂ H ₅	"	Pic
50	2	1	CH ₃	CH ₃	Ts
51	2	1	CH ₃	CH ₃	formule 17
52	2	1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Ts
53	2	1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Pic
54	2	1	C ₂ H ₅	formule 18	Ts
55	2	1	C ₂ H ₅	"	Pic
56	2	1	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	Ts
57	2	1	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	Pic
58	2	2	CH ₃	CH ₃	Ts
59	2	2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Ts
60	2	2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Pic
61	2	2	CH ₃	formule 19	Ts
62	2	2	CH ₃	"	Pic
63	2	3	CH ₃	CH ₃	Ts
64	1	4	CH ₃	CH ₃	Ts
65	1	4	CH ₃	CH ₃	I
66	1	4	CH ₃	CH ₃	CH ₃ COO
67	1	4	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CHCOO OH
68	1	4	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts
69	1	4	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Pic

8100753

Verbinding No.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁
70	1	4	n-C ₄ H ₉	Sec-C ₄ H ₉	Cl
71	1	4	n-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉	Ts
72	1	4	C ₂ H ₅	n-C ₁₀ H ₂₁	Ts
73	1	4	CH ₃	formule 14	Ts
74	1	5	CH ₃	C ₂ H ₅	Ts
75	1	5	CH ₃	C ₂ H ₅	formule 10
76	1	5	C ₂ H ₅	formule 13	Ts
77	1	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	Ts
78	1	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	I
79	1	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	ClO ₄
80	1	5	formule 13	formule 13	Ts
81	1	5	"	"	Br
82	1	6	CH ₃	CH ₃	Cl
83	1	6	CH ₃	CH ₃	Ts
84	1	6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I
85	1	6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	formule 17
86	1	6	formule 11	n-C ₃ H ₇	Ts
87	1	5	CH ₃	C ₂ H ₅	Br
88	1	4	CH ₃	formule 20	H ₂ PO ₄
89	1	7	n-C ₄ H ₉	n-C ₆ H ₁₃	Ts
90	1	8	CH ₃	CH ₃	Cl
91	1	9	CH ₃	CH ₃	I
92	1	9	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts
93	1	10	C ₂ H ₅	formule 12	Ts
94	1	10	CH ₃	formule 21	Ts
95	1	12	C ₂ H ₅	formule 22	Ts

Verbinding No.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁
96	1	12	C ₂ H ₅	formule 18	CH ₃ CHCOO OH
97	1	15	n-C ₄ H ₉	iso-C ₃ H ₇	Br
98	1	15	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CH=CH ₂	Ts
99	2	4	CH ₃	CH ₃	H ₂ PO ₄
100	2	4	CH ₃	CH ₃	Ts
101	2	4	CH ₃	CH ₃	I
102	2	4	CH ₃	CH ₃	1/3 · $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{C}(\text{OH})\text{COO} \\ \\ \text{CH}_2\text{COO} \end{array}$
103	2	4	CH ₃	formule 12	Ts
104	2	4	CH ₃	formule 12	Pic
105	2	4	C ₂ H ₅	n-C ₇ H ₁₅	I
106	2	4	sec-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉	Ts
107	2	4	sec-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉	Br
108	2	5	CH ₃	CH ₃	Ts
109	2	5	CH ₃	CH ₃	1/2 · $\begin{array}{c} \text{C} \begin{array}{l} \swarrow \text{COO} \\ \searrow \text{COO} \end{array} \\ \\ \text{H}_2\text{C} \end{array}$
110	2	5	CH ₃	CH ₃	I
111	2	5	C ₂ H ₅	formule 16	Ts
112	2	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	Ts
113	2	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	I
114	2	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	1/2 · $\begin{array}{c} \text{CHCOO} \\ \\ \text{CHCOO} \end{array}$
115	2	5	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₈ H ₁₇	Ts
116	2	6	CH ₃	CH ₃	Ts
117	2	6	CH ₃	CH ₃	formule 25
118	2	6	n-C ₄ H ₉	formule 18	Ts
119	2	6	n-C ₄ H ₉	"	formule 17

8100753

Verbinding No.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁
x					
120	2	6	CH ₃	formule 12	CH ₃ SO ₃
121	2	6	n-C ₄ H ₉	CH ₂ -CH=CH ₂	Br
122	2	5	n-C ₄ H ₉	formule 20	I
123	2	7	CH ₃	CH ₃	Br
124	2	8	n-C ₃ H ₇	formule 13	1/2 • $\begin{matrix} \text{CHCOO} \\ \text{CHCOO} \end{matrix}$
125	2	8	iso-C ₃ H ₇	formule 21	Ts
126	2	8	CH ₃	formule 23	Ts
127	2	8	CH ₃	formule 24	I
128	2	9	n-C ₄ H ₉	formule 11	I
129	2	10	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	Ts
130	2	11	n-C ₅ H ₁₁	formule 26	CH ₃ COO
131	2	13	n-C ₃ H ₇	formule 20 ^a	Br
132	2	14	CH ₃	CH ₃	Ts
133	2	15	n-C ₄ H ₉	formule 27	formule 17

Voorbeelden van voorkeursverbindingen volgens de uitvinding anders dan die welke in tabel A zijn vermeld, omvatten de halogeniden en zouten van de anorganische en organische zuren van de volgende sulfoniumverbindingen.

- 5 Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dipropylsulfonium
Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)propylpentylsulfonium
Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)methylfenethylsulfonium
Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethylpropylsulfonium
Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)hexyloctylsulfonium
- 10 Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)methyloctylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)ethylcyclopentylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)ethylcyclohexylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)dihexylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)dibenzylsulfonium
- 15 Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)dicyclohexylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl(diethylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethyl-p-chloorfenylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dipropylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)propylfenethylsulfonium
- 20 Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dibutylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dihexylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dibenzylsulfonium
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethylhexylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)dibutylsulfonium
- 25 Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)methylpropylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)methylbutylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)ethyldecylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)butyl-p-methoxyfenylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)hexylcyclopentylsulfonium
- 30 Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)hexylcyclohexylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)hexylbenzylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)dibenzylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)difenethylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)difenylsulfonium
- 35 Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)fenylbenzylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)diethylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethylpropylsulfonium

- Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethyloctylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dipropylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dibutylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)butylcyclohexylsulfonium
5 Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)didecylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dicyclopentylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)cyclopentylcyclohexylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)cyclohexylfenethylsulfonium
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)dibenzylsulfonium
10 Diethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
Dibenzyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
Ethylcyclohexyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
Hexylfenyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
Methyl-3-butenyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
15 Dibenzyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfonium
Dicyclohexyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfonium
Hexylallyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfonium
Methyl-sec.butyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium
Diethyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium
20 Benzylfenethyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium
Dibutyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
Isohexylfenyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
Difenethyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
Dibenzyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
25 Ethyl-isopropyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfonium
Methyl(tetrahydro-2-pyranyl)pentyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexyl-
sulfonium
Dibenzyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfonium
Methylpropyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
30 Heptylcyclopropylmethyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
Difenyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
Benzylfenethyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
Difenethyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
Dimethyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfonium
35 Propyloctyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfonium
Dicyclopentylmethyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfonium
Diethyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfonium

- Methylpentyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfonium
Fenylbenzyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfonium
Dipropyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfonium
Di-isopropyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfonium
5 Methylnonyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfonium
Ethyl-isoheptyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfonium
Dioctyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfonium
Butylcyclohexyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfonium
Butylcyclopentyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfonium
10 Methylfenethyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfonium
Propyl(tetrahydro-2-furanyl)methyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonyl-
sulfonium
Ethyl-m-chloorbenzyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfonium
Methyloctyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)nonylsulfonium
15 Hexylfenyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)nonylsulfonium
-Di(tetrahydro-2-furanyl)methyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)nonyl-
sulfonium
Diethyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfonium
Ethyl-tert.butyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfonium
20 Diallyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfonium
Propyldecyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfonium
Diethyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfonium
Methylhexyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfonium
Octyldecyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanylsulfonium
25 Butylallyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanylsulfonium
Ethyl-p-chloorfenyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanylsulfonium
Dibutyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanylsulfonium
Ethyldecyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanylsulfonium
Ethylcyclohexyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanylsulfonium
30 Dibutyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanylsulfonium
Dioctyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanylsulfonium
Cyclopentylcyclohexyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanylsulfonium
Heptyl-(tetrahydro-2-pyranyl)methyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)-
dodecanylsulfonium
35 Ethylbenzyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanylsulfonium
Butyldecyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanylsulfonium
Propyl-p-methoxyfenyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanylsulfonium

- Methyl-isopropyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanylsulfonium
Propylcyclopentyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanylsulfonium
Hexyldecyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanylsulfonium
Dicyclohexyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanylsulfonium
5 Hexylcyclopentyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanylsulfonium
Butyl-o-methylfenyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanylsulfonium
Propylbenzoyloxyethyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanylsulfonium
Butylbenzoyloxyethyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanylsulfonium
Dibutyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanylsulfonium
10 Dinonyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanylsulfonium
Cyclopentylfenethyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanylsulfonium
Hexylcyclohexyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanylsulfonium
Isopentylcyclohexyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanylsulfonium
Hexylcyclohexyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanylsulfonium
15 Butyl(tetrahydro-2-furanyl)butyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetra-
decanylsulfonium
Dipropyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanylsulfonium
Nonyldecyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)pentadecanylsulfonium
Butylfenylpropyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)pentadecanylsulfonium
20 Benzylcyclopropylmethyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)-pentadecanyl-
sulfonium
Hexylbenzyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanylsulfonium
Dihexyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanylsulfonium
Dimethyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanylsulfonium
25 Dicyclopropylmethyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanylsulfonium.

De sulfoniumverbindingen met formule 1 van het formuleblad bezitten een immunostimulerende werking, kankerwerende werking, ontstekingwerende en analgetische werking, werken tegen reumatiek, auto-immunisatie, allergie en asthma, verbeteren de leverfunctie,
30 verlenen afweer tegen infecties, voorkomen bijwerkingen van ver-
bindingen zoals steroïden en kankerwerende geneesmiddelen, die als
bijwerking een immuno-onderdrukkende werking bezitten, helpen in de
immunotherapie, remmen het samenklonteren van bloedplaatjes en
regelen de groei van planten en dieren. De onderhavige verbindingen
35 zijn derhalve bruikbaar als werkzame bestanddelen van geneesmid-
delen en landbouwchemicaliën.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen bijvoorbeeld

worden bereid volgens de werkwijze die is weergegeven in reaktie-
vergelijking A, waarin men een sulfideverbinding met formule 2
laat reageren met een verbinding met formule 3 onder vorming van
een verbinding met formule 1, waarin R_1 , R_2 , Y_1 , n en m de boven-
5 genoemde betekenissen bezitten.

Bruikbare uitgangsverbindingen met formule 2 zijn sulfide-
verbindingen waarin R_1 , n en m overeenkomen met de in de te berei-
den verbinding 1 aanwezige betekenissen. Voorbeelden van dergelijke
verbindingen zijn:

- 10 Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)propylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)cyclopentylsulfide
- 15 Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)fenylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)benzylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)fenethylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethylsulfide
- 20 Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)cyclohexylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)allylsulfide
Methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)fenylsulfide
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfide
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfide
- 25 Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfide
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)fenylsulfide
Ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)-o-methylfenethylsulfide
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfide
Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfide
- 30 Ethyleen(tetrahydro-2-pyranyl)benzylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)ethylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)propylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfide
- 35 Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)cyclohexylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-furanyl)benzylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfide

- Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)propylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfide
Propyleen(tetrahydro-2-pyranyl)benzylsulfide
5 Methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfide
Nonyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfide
(Tetrahydro-2-furanyl)pentyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)-butylsulfide
Butyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfide
Cyclohexyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfide
10 Ethyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfide
Allyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfide
Isopentyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfide
Fenyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfide
Propyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfide
15 Cyclopentyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfide
sec.Butyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfide
Benzyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfide
Butyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfide
Fenyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfide
20 (Tetrahydro-2-pyranyl)propyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfide
Fenethyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfide
Isohexyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfide
Benzyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfide
Octyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfide
25 p-Methoxyfenyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfide
Decyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfide
(Tetrahydro-2-furanyl)ethyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfide
Fenylpropyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)nonylsulfide
Cyclohexyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfide
30 Ethyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfide
(Tetrahydro-2-pyranyl)methyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfide
Butyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanylsulfide
Benzyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanylsulfide
Nonyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanylsulfide
35 Hexyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanylsulfide
Cyclopropylmethyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanylsulfide
Fenethyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanylsulfide

Methyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanylsulfide
Cyclohexyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanylsulfide
Benzoyloxymethyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanylsulfide
o-Methylfenethyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanylsulfide
5 Isopentyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanylsulfide
Hexyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanylsulfide
Octyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)pentadecanylsulfide
Methyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanylsulfide
Benzyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanylsulfide.

10 Deze als uitgangsverbindingen bruikbare sulfideverbindingen met formule 2 zijn nieuw en kunnen bijvoorbeeld worden bereid volgens de werkwijze weergegeven in reaktieschema B, waarin men een bekend halogenide met formule 4 laat reageren met een bekend mercaptan met formule 5, waarbij R_1 , n en m de bovengenoemde betekenis-
15 sen bezitten, en hal een halogeenatoom voorstelt.

Deze reactie kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel of zonder toepassing van oplosmiddel, gewoonlijk bij ongeveer 0 tot 200°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur tot ongeveer 150°C, gedurende 0,5 tot 24 uren, bij voorkeur in tegenwoordigheid van een
20 basische verbinding. Voorbeelden van geschikte basische verbindingen zijn alkalimetalen zoals natrium en kalium, alkalimetaalhydriden zoals natriumhydride, kaliumhydride en lithiumhydride, alkalimetaalhydroxyden zoals natriumhydroxyde en kaliumhydroxyde, en dergelijke gebruikelijke basische verbindingen. Voorbeelden van ge-
25 schikte oplosmiddelen zijn alcoholen, zoals methanol, ethanol, en butanol, ethers zoals ethylether en propylether, polaire oplosmiddelen zoals acetonitril, nitromethaan en pyridine, gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan (methyleenchloride), dichloorethaan (ethyleenchloride) en chloroform, aromatische kool-
30 waterstoffen zoals benzeen, toluen en xyleen, en water. Bij voorkeur gebruikt men 1 tot 4 mol mercaptan met formule 5 per mol halogenide met formule 4. In het hierna volgende gedeelte worden referentievoorbeelden gegeven die de werkwijze ter bereiding van de als uitgangsverbindingen geschikte sulfideverbindingen met formule 2
35 nader toelichten.

Geschikte verbindingen met formule 3, de andere uitgangsverbinding ter bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding,

zijn bekende verbindingen die ten aanzien van de betekenissen van R_2 en Y_1 overeenkomen met die van de te bereiden verbindingen met formule 1. Voorkeursvoorbeelden van dergelijke verbindingen zijn: methylchloride, methyljodide, ethylbromide, propylchloride, cyclo-
5 propylmethyljodide, butyljodide, butylbromide, hexylchloride, cyclohexyljodide, cyclopropylmethylbromide, cyclohexylbromide, cyclopentyljodide, heptyljodide, nonyljodide, decylbromide, allylbromide, benzylchloride, benzylbromide, octyljodide, methylmethaansulfonaat, ethylmethaansulfonaat, methyl-p-tolueensulfonaat,
10 propyl-p-tolueensulfonaat, butyl-p-tolueensulfonaat, octyl-p-tolueensulfonaat, nonyl-p-tolueensulfonaat, ethylnicotinaat, methylbenzoaat en monomethylfosfaat.

De reactie ter bereiding van de onderhavige verbinding wordt uitgevoerd in aanwezigheid of afwezigheid van een oplosmiddel, bij
15 ongeveer -30 tot ongeveer 150°C , bij voorkeur ongeveer 0 tot ongeveer 100°C gedurende $0,5$ tot ongeveer 24 uren. Het verdient de voorkeur de verbinding met formule 3 in een hoeveelheid van ongeveer 1 tot ongeveer 4 mol per mol sulfideverbinding met formule 2 te gebruiken. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn metha-
20 nol, ethanol, propanol en soortgelijke alcoholen, acetonitril, nitromethaan, dimethylformamide, dimethylsulfoxyde, pyridine en dergelijke polaire oplosmiddelen, dichloormethaan, dichloorethaan, chloroform en dergelijke gehydrogeneerde koolwaterstoffen, benzeen, toluen, xyleen en dergelijke aromatische koolwaterstoffen, ethyl--
25 ether, propylether en dergelijke ethers, en andere oplosmiddelen omvattende aceton, ethylacetaat, petroleumether en water.

Aldus kan men de sulfoniumverbinding met formule 1 bereiden. Het gewenste produkt kan uit het reaktiemengsel worden afgescheiden met behulp van een bekende scheidingswerkwijze, zoals extrac-
30 tie, concentratie, destillatie, herkristallisatie of kolomchromatografie.

Van de verbindingen volgens de uitvinding die volgens bovenstaande reactievergelijking zijn bereid kunnen de verbindingen met formule 1a door uitwisseling van de zoutgroep worden omgezet in de
35 verbindingen met de formule 1b van het formuleblad. Deze werkwijze is weergegeven in reaktieschema C, waarin R_1 , R_2 , n en m bovengenoemde betekenissen bezitten, X een halogeenatoom, Y_2 een van X

verschillend halogeenatoom of een anorganische of organische zuurrest, en Z een zilveratoom of een alkalimetaal voorstelt.

Voor deze zout-uitwisselingsreactie kan het sulfoniumhalogenide volgens de uitvinding, weergegeven met formule 1a, worden toe-
5 gepast zoals dit in het reaktiemengsel, verkregen uit de voorgaande reactie (reaktieschema A), aanwezig is, of hieruit worden afgescheiden.

Geschikte verbindingen met formule 6 zijn die welke de groepen Y_2 van formule 1b kunnen leveren en omvatten de zilverhalogeniden of alkalimetaalhalogeniden, en zilverzouten van alkali-
10 metaalzouten van anorganische en organische zuren. Voorbeelden van geschikte halogeniden zijn het chloride, bromide en jodide. Voorbeelden van geschikte anorganische zuren zijn salpeterzuur, zwavelzuur, fosforzuur, metafosforzuur en perchloorzuur. Voorbeel-
15 den van geschikte organische zuren zijn azijnzuur, propionzuur, boterzuur, ^{isoboter}maleinezuur, malonzuur, fumaarzuur, citroenzuur, melkzuur, wijnsteenzuur, laurinezuur, palmitinezuur, stearinezuur, linolzuur, oliezuur, oxaalzuur, barnsteenzuur, flavaninezuur, kamfersulfonzuur, ascorbinezuur, cyclohexylsulfamindezuur, metaansul-
20 fonzuur, benzeensulfonzuur, p-tolueensulfonzuur, picrylsulfonzuur, benzoezuur, nicotinezuur, glycyrrhetininezuur, glycyrrhizine, 1,5-naftaleendisulfonzuur, enz. Voorbeelden van alkalimetaalzouten van dergelijke anorganische en organische zuren zijn natriumzouten, kaliumzouten en lithiumzouten.

25 De reactie kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel bij ongeveer -30 tot ongeveer 150°C, bij voorkeur ongeveer 0 tot ongeveer 100°C gedurende 0,5 tot ongeveer 24 uren. De te gebruiken hoeveelheid van de verbinding met formule 6, gebaseerd op het sulfoniumhalogenide met formule 1a, bedraagt bij voorkeur ongeveer 1
30 tot ongeveer 4 maal de theoretische hoeveelheid. Elk van de in de voorgaande reaktie, (reaktieschema A) reeds genoemde oplosmiddelen is voor de reactie bruikbaar,

De genoemde zoutwisseling kan eveneens worden uitgevoerd volgens het volgende reaktieschema, ^Dwaarin men het sulfoniumhalogenide met formule 1a laat reageren met zilveroxyde met formule 7 en
35 het verkregen sulfoniumhydroxyde met formule 8 laat reageren met een verbinding met formule 9 ter vorming van de gewenste

sulfoniumverbinding met formule 1b, waarbij R_1 , R_2 , X , Y_2 , n en m de bovengenoemde betekenissen bezitten.

Voorbeelden van bruikbare verbindingen met formule 9 zijn de in de voorgaande reactie (reaktieschema C) reeds genoemde vrije
5 organische of anorganische zuren. Hoewel de bovenstaande werkwijze kan worden uitgevoerd door het sulfoniumhalogenide met formule 1a, zilveroxyde met formule 7 en de verbinding met formule 9 tegelijkertijd in een geschikte houder te brengen, verdient het de voorkeur een tweetrapswerkwijze toe te passen, door het sulfoniumhalogenide
10 eerst te laten reageren met zilveroxyde ter vorming van het sulfoniumhydroxyde met formule 8 als tussenprodukt en daarna de verbinding met formule 9 in het reaktievat te brengen om te reageren met het tussenprodukt.

Het te gebruiken zilveroxyde met formule 7 ter bereiding van
15 het sulfoniumhydroxyde met formule 8 kan gewoonlijk worden toegepast in een hoeveelheid van tenminste ongeveer 1 mol, bij voorkeur ongeveer 1 tot 4 mol, per mol sulfoniumhalogenide met formule 1a dat dient als uitgangsmateriaal. De verbinding met formule 9 kan worden toegepast in een hoeveelheid van tenminste ongeveer 1 mol,
20 bij voorkeur ongeveer 1 tot ongeveer 4 mol, per mol sulfoniumhalogenide met formule 1a dat als het uitgangsmateriaal is toegepast. Dezelfde oplosmiddelen die in de voorgaande reactie (reaktieschema C) reeds zijn genoemd kunnen voor de reacties worden toegepast. De reactie tussen het sulfoniumhalogenide met formule 1a en zilveroxyde met formule 7, en de reactie tussen het sulfoniumhydroxyde met formule 8 dat in de eerste reactie als tussenprodukt wordt
25 verkregen en de verbinding met formule 9 kan gewoonlijk worden uitgevoerd bij ongeveer -30 tot ongeveer 150°C, bij voorkeur bij ongeveer 0 tot ongeveer 100°C gedurende ongeveer 0,5 tot ongeveer 24
30 uren.

Na afloop van de zoutuitwisselingsreactie kan de gewenste verbinding met formule 1b worden afgescheiden volgens dezelfde scheidingswerkwijze die reeds in de voorgaande reactie (reaktieschema A) is genoemd.

35 Voor toepassing als geneesmiddelen kunnen de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding worden toegediend in de vorm van elk van de daarvoor aanwezige preparaten, zoals orale preparaten,

injectiepreparaten of rectale suppositoria, in overeenstemming met de betreffende geneeswijze. Dergelijke preparaten kunnen volgens reeds bekende wijze worden samengesteld. Voor de samenstelling van vaste preparaten voor orale toediening, zoals tabletten, beklede
5 tabletten, korrels, poeders en capsules, kunnen dragers, bindmiddelen, desintegratiemiddelen, smeermiddelen of glansmiddelen, enz. aan de verbindingen volgens de uitvinding worden toegevoegd. Dergelijke toevoegsels zijn reeds bekend en bruikbare voorbeelden zijn dragers zoals lactose, witte suiker, natriumchloride, glucoseoplossing, zetmeel, calciumcarbonaat, kaoline, kristallijne cellulose
10 en kiezelzuur, bindmiddelen zoals water, ethanol, propanol, glucose, carboxymethylcellulose, schellak, methylcellulose, kaliumfosfaat en polyvinylpyrrolidon, desintegratiemiddelen zoals gedroogde zetmeel, natriumalginaat, agarpoeder, natriumbicarbonaat, calciumcarbonaat,
15 natriumlaurylsulfaat, glycerylmonostearaat, zetmeel en lactose, smeermiddelen of glansmiddelen zoals gezuiverde talk, stearinezuurzout, boorzuurpoeder, vast polyethyleenglycol, enz. Desgewenst kunnen de vaste preparaten eveneens kleurmiddelen, conserveringsmiddelen, geurstoffen, smaakstoffen, zoetstoffen, enz. evenals
20 andere geneesmiddelen bevatten. Voor de samenstelling van vloeibare preparaten voor orale toediening, zoals oplossingen, siropen en droge siropen, kunnen dragers en desgewenst smaakstoffen, buffers, stabilisatoren, enz. aan de onderhavige verbinding worden toegevoegd. De verkregen preparaten worden oraal toegediend. Voor de samenstelling
25 van parenterale oplossingen kunnen de pH regelende middelen, buffers, stabilisatoren, isotonische middelen, plaatselijke verdovende middelen, enz. aan de verbindingen worden toegevoegd. Dergelijke oplossingen kunnen subcutaan, intramusculair of intraveneus worden toegediend. Voor de bereiding van rectale suppositoria kunnen dragers, oppervlakte-actieve middelen, enz. aan de verbindingen worden
30 toegevoegd. Dergelijke suppositoria worden rectaal toegediend.

De hoeveelheid van de in de bovenstaande preparaten op te nemen sulfoniumverbinding varieert afhankelijk van de symptomen van de patient of de vorm van het preparaat. Bij voorkeur bedraagt
35 de hoeveelheid per toedieningseenheid ongeveer 5 tot ongeveer 1000 mg bij orale toediening, ongeveer 0,5 tot ongeveer 500 mg voor parenterale toediening en ongeveer 5 tot ongeveer 1000 mg voor

intrarectale toediening. De dosering per dag voor een volwassene, afhankelijk van de symptomen bedraagt bij voorkeur gewoonlijk ongeveer 0,5 tot ongeveer 5000 mg.

- Hierna worden referentievoorbeelden gegeven ter bereiding
- 5 van de uitgangsverbindingen voor de bereiding van verbindingen volgens de uitvinding en voorbeelden voor de bereiding van verbindingen volgens de uitvinding. De cijfers van de verbindingen in de voorbeelden komen overeen met die welke in Tabel A zijn vermeld. De eigenschappen en opbrengsten van de verbindingen, verkregen in
- 10 de voorbeelden, zijn weergegeven in tabel B en C. Van deze verbindingen zijn de verbindingen die zijn verkregen in de vorm van een olie vermeld in Tabel B, waarbij de NMR-waarden zijn bepaald in DMSO-d₆ onder toepassing van TMS als interne standaard. De andere verbindingen (waaronder enkele van de in tabel B vermelde verbindingen)
- 15 dingen) zijn in Tabel C vermeld waarin het teken "-" in de kolom van het smeltpunt (°C) betekent dat de betreffende verbinding olieachtig is.

- 21 -
Tabel B

Verbinding No.	NMR (δ ppm)		Opbrengst (%)
1	3,65 (2H van de groep met formule 28)	4,20 (1H van de groep met form. 29)	94,3
	3,44 (2H van $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$)	2,86 (6H van $-\text{CH}_3$)	
3	4,20 (1H van de groep met formule 29)	3,42 (2H van $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$)	95,6
	2,86 (6H van $-\text{CH}_3$)		
5	3,73 (2H van de groep met formule 28)	3,47 (2H van $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$)	95,2
	2,91 (6H van $-\text{CH}_3$)		
6	3,73 (2H van de groep met formule 28)	3,53 (2H van $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$)	94,1 (vb XI)
	2,94 (6H van $-\text{S}^{\oplus}\text{CH}_3$)	1,08 (3H van $\text{O}^{\ominus}\text{COCH}-\text{CH}_3$ OH	89,3 (Vb XV)
7	3,74 (2H van de groep met formule 28)	3,44 (2H van $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$)	93,5
	2,92 (6H van $-\text{CH}_3$)	3,57 (2H van $\text{O}^{\ominus}\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}^{\ominus}$ O OH OH O	
8	3,77 (2H van de groep met formule 28)	3,46 (2H van $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$)	94,5
	2,82 (6H van $-\text{CH}_3$)	3,62 (2H van $-\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-$ O OH OH O	
9	3,73 (2H van de groep met formule 28)	3,42 (2H van $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$)	95,6
	2,91 (6H van $-\text{CH}_3$)	6,02 (2H van $-\text{CH}=\text{CH}-$)	

8100753

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)		Opbrengst (%)
10	3,64(2H vd groep met formule 28)	4,12(1H vd groep met formule 29)	90,7
	3,12(2H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-<$)	2,87(6H van $-\text{CH}_3$)	
12	3,78(2H vd groep met formule 28)	4,21(1H vd groep met formule 29)	93,2
	2,90(3H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$)	0,89(3H van $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)	
14	3,71(2H vd groep met formule 28)	4,19(1H vd groep met formule 29)	91,6
	3,10-3,60(4H van $\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$)	2,89(3H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$)	
	0,80(3H van $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$)		
16	4,19(1H vd groep met formule 29)	2,89(3H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$)	96,1
	0,80(3H van $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$)		
17	3,10-3,90(6H vd groep met formule 28 en van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2$)	1,39(6H van $-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$)	92,5
	0,96(3H van $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)		
18	3,30-3,90(6H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}} \begin{array}{l} \text{CH}_2- \\ \text{CH}_2- \end{array}$)		91,0
	0,93(3H van $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)	0,86(3H van $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$)	
19	3,75(2H vd groep met formule 28)	4,20(1H vd groep met formule 29)	90,3
	3,39(2H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}->$)	2,88(3H van $-\text{CH}_3$)	

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)		Opbrengst (%)
21	3,70(2H vd groep met formule 28)	4,10(1H vd groep met formule 29)	89,3
	3,50(2H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	3,28(3H van $-\text{CH}_3$)	
23	3,65(2H vd groep met formule 28)	4,15(1H vd groep met formule 29)	89,9
	3,45(2H vd groep formule 30)	4,97(2H vd groep met formule 31)	
	2,78(3H van $-\text{CH}_3$)		
25	3,90(1H vd groep met formule 29)	3,50(2H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	90,1
	4,80(4H vd groep met formule 32)		
27	4,22(1H vd groep met formule 29)	3,06(3H van $-\text{CH}_3$)	91,5
	4,70(2H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$)		
30	3,64(2H vd groep met formule 28)	3,36(2H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	93,2
	2,89(6H van $-\text{CH}_3$)		
32	3,64(2H vd groep met formule 28)	3,37(2H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	95,1
	2,89(6H van $-\text{CH}_3$)		
33	3,64(2H vd groep met formule 28)	3,36(2H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	89,2
	2,88(6H van $-\text{CH}_3$)	1,00(3H van OCOCHCH_3) OH	
34	3,64(2H vd groep met formule 28)	3,37(2H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	88,7
	2,89(6H van $-\text{CH}_3$)	3,47(2H van $-\text{CH}_2\text{COO}^-$)	

m

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
35	3,71(2H vd groep met formule 28) 6,06(2H van $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{CH}-$) 3,30(2H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}<$) 2,84(6H van $-\text{CH}_3$)	94,5
36	3,56(2H vd groep met formule 28) 2,88(6H van $-\text{CH}_3$) 3,31(2H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}<$)	93,2
40	3,61(2H vd groep met formule 28) 3,10-3,40(4H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$) 0,85(3H van $-\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$) 3,60-3,90(1H vd groep met formule 29) 2,82(3H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$)	92,9
41	3,53(2H vd groep met formule 28) 0,85(3H van $-\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$) 3,40-3,80(1H vd groep met formule 29) 0,96(3H van $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)	93,2
42	3,51(2H vd groep met formule 28) 0,99(6H van $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 3,5-3,8(2H vd groep met formule 33)	92,1
44	3,50-3,90(1H vd groep met formule 29) 1,41(9H van $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$) 2,79(3H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$)	94,5
45	3,40-3,60(2H vd groep met formule 28) 2,79(3H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$) 3,50-3,80(1H vd groep met formule 29) 2,19(3H vd groep met formule 34)	88,8

8100753

	3,54(2H vd groep met formule 28)	3,20(2H van $\text{>S}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{-}$)	
47	2,82(6H van -CH_3)	8,03(1H vd groep met formule 35)	89,1
	8,86(1H vd groep met formule 36)		
	3,55(2H vd groep met formule 28)	3,24(2H vd groep met formule 37)	
48	3,30(2H van $\text{>S}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{CH}_3$)	4,70(2H vd groep met formule 38)	87,6
	3,70(2H vd groep met formule 39)	3,35(2H van $\text{>S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{-}$)	
51	2,83(6H van -CH_3)	8,02(1H vd groep met formule 35)	92,5
	8,84(1H vd groep met formule 40)		
	3,77(2H vd groep met formule 39)	3,43(2H vd groep met formule 41)	
52	3,35(4H van $\text{>S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_3$)		93,8
	3,70(2H vd groep met formule 39)	3,44(2H vd groep met formule 42)	
54	1,40(3H van $\text{-CH}_2\text{CH}_3$)		93,1
	3,80(2H vd groep met formule 39)	3,45(2H van $\text{-CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH=}$ CH_2CH_3)	
56	3,32(2H van $\text{-CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH=}$ CH_2CH_3)	1,23(3H van $\text{-CH}_2\text{CH}_3$)	86,5
	3,36(2H van $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{C}_4\text{H}_9$)		
59	2,20(4H van $\text{-CH}_2\text{-S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)		85,2
8100753	0,89(6H van $\text{-S}^{\oplus}\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$)		

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
61	3,72(2H vd groep met formule 39) 3,20(4H van $\text{CH}_3-\overset{\oplus}{\text{S}}\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$)	89,3
	3,62(3H vd groep met formule 43)	
65	2,91(6H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$) 3,1-3,4(2H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2^-$)	93,2
	3,4-3,8(3H vd groep met formule 44)	
66	2,92(6H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$)	85,5
	3,2-4,0(5H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2^-$, en de groep met formule 44)	
67	2,85(6H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$)	90,0
	3,2-4,0(6H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2^-$, $\text{CH}_3\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{COO}^-$, en de groep met form. 44)	
68	1,03(3H van $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3^-$) 2,88(3H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_3$)	91,5
	3,1-4,0(7H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2^-$, en de groep met formule 44)	
70	0,8-1,1(6H van $\begin{matrix} \text{van } \overset{\oplus}{\text{S}} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$)	88,8
	3,1-3,9(8H van $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$ en de groep met formule 44.) $\text{CH}(\text{CH}_3)$	
71	0,8-1,1(6H van $\text{CH}_3\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\oplus}{\text{S}}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)	92,3
	3,1-3,8(8H van $-\underset{\text{CH}_2^-}{\text{CH}}-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$, en de groep met form. 44)	

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
72	0,86(3H van $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{S}^{\oplus}-$) 3,1-4,0(9H van $-\text{CH}_2-\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2-$, en de groep met formule 44) CH_2-	93,1
73	3,00(3H van $\text{CH}_3\text{S}^{\oplus}-$) 3,2-3,9(7H van $-\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2-$, en de groep met form. 44) CH_2-	84,9
	4,66(2H vd groep met formule 45)	7,8-8,0(2H vd groep met form. 46)
74	2,83(3H van $\text{CH}_3-\text{S}^{\oplus}-$) 3,22(2H van $-\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$) CH_2- 3,27(2H van $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}-$)	3,40-3,80(3H vd groep met formule 44) 92,1
75	2,84(3H $\text{S}^{\oplus}\text{CH}_3$) 3,72(2H van $\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$)	3,27(2H van $\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3,40-3,80(3H vd groep met form. 44) 90,8
76	3,15-3,80(2H van $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$) 5,0(2H vd groep met formule 32) 3,45(2H van $\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_3$)	3,40-3,80(3H vd groep met formule 44) 90,0
77	3,55-3,95(3H vd groep met formule 44) 3,28(6H van $-\text{CH}_2-\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2-$) CH_2-	93,3
79	3,10-3,45(6H van $-\text{CH}_2-\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2-$) CH_2- 3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	90,1

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
80	3,22(2H van $-\overset{\oplus}{S}-CH_2(CH_2)_4-$)	
	4,78(4H vd groep met formule 32)	7,35-7,65(10H vd groep met formule 47)
	3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	81,7
81	3,21(2H van $-\overset{\oplus}{S}-CH_2(CH_2)_4-$)	
	7,35-7,65(10H vd groep met formule 47)	90,3
	3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	4,77(4H vd groep met formule 32)
82	2,89(6H van $-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2$)	
	3,0-3,9(5H van $>\overset{\oplus}{S}CH_2(CH_2)_5-$, en de groep met formule 44)	90,9
84	1,33(6H van $(CH_3CH_2)_2\overset{\oplus}{S}-$)	
	3,0-3,9(5H van $>\overset{\oplus}{S}-CH_2(CH_2)_5-$, en de groep met formule 44)	93,4
	3,28(4H van $(CH_3CH_2)_2\overset{\oplus}{S}-$)	
85	1,33(6H van $CH_3-CH_2)_2\overset{\oplus}{S}-$)	
	3,0-3,9(5H vd groep met formule 48)	76,3
86	1,00(3H van $CH_3(CH_2)_2\overset{\oplus}{S}<$)	
	3,1-4,0(8H vd groep met formule 49, en de groep met formule 44)	90,3
87	2,83(3H van $>\overset{\oplus}{S}CH_3$)	
	3,21(2H van $-(CH_2)_4\overset{\oplus}{S}-$)	
	3,26(2H van $CH_3CH_2\overset{\oplus}{S}<$)	92,3
88	2,87(3H van $CH_3-\overset{\oplus}{S}<$)	
	3,0-4,0(10H vd groep met formule 50 en de groep met formule 51)	80,9
	S,01 (2H van $H_2PO_4^\ominus$)	

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
	3,15-3,40(2H van $-\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$)	
89	3,27(4H van $-\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	80,3
90	2,86(6H van $-\text{S}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2$) 3,05-3,35(2H van $-\text{CH}_2-\text{S}^{\oplus}$) 3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	92,3
91	2,96(6H van $-\text{S}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2$) 3,05-3,35(2H van $-\text{CH}_2-\text{S}^{\oplus}$) 3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	90,0
92	2,87(3H van $>\text{S}^{\oplus}\text{CH}_3$) 3,02-3,37(2H van $-(\text{CH}_3)_8\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$) 3,27(2H van $>\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	83,9
93	3,15-3,40(2H van $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$) 3,23(2H van $>\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3,40-3,80(3H vd groep met formule 44) 8,12(2H vd groep met formule 52)	91,2
94	0,4-0,8(4H vd groep met formule 53) 1,14(1H vd groep met formule 54) 2,85(3H van $>\text{S}^{\oplus}\text{CH}_3$) 3,15-3,40(2H van $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$) 3,40-3,80(3H vd groep met formule 44)	90,3
95	3,02-3,38(2H van $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$) 3,23(2H van $>\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3,4-3,8(3H vd groep met formule 44) 7,8-8,2(4H vd groep met formule 55)	88,9
96	3,0-3,9(6H van $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$, de groep met formule 44, en de groep met form. 56) 3,26(2H van $>\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_3$)	87,3

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)		Opbrengst (%)
	3,05-3,35 (2H van $-(CH_2)_{14}CH_2S^{\oplus}<$)		
97	3,27 (2H van $>S^{\oplus}CH_2(CH_2)_2CH_3$)	3,60 (1H van $-CH(CH_3)_2$)	88,7
	3,40-3,80 (3H vd groep met formule 44)		
	0,92 (3H van $-CH_3$)	5,0-6,4 (5H van $-CH_2-CH=CH_2$)	
98	3,05-3,35 (2H van $-(CH_2)_{14}CH_2S^{\oplus}<$)		90,2
	3,26 (2H van $>S^{\oplus}CH_2(CH_2)_2CH_3$)	3,30-3,70 (3H vd groep met formule 44)	
	2,88 (6H van $-S^{\oplus}(CH_3)_2$)	3,20 (2H vd groep met formule 39)	
99	3,23 (2H van $>S^{\oplus}CH_2-$)	3,78 (1H vd groep met formule 57)	85,3
	2,96 (6H van $-S^{\oplus}(CH_3)_2$)		
101	3,24 (4H van $>S^{\oplus}CH_2(CH_2)_3-$, en de groep met formule 39)		87,9
	3,80 (1H vd groep met formule 57)		
	2,88 (6H van $-S^{\oplus}(CH_3)_2$)	3,28 (4H van $>S^{\oplus}CH_2-$, en de groep met form. 39)	
102	3,78 (1H vd groep met formule 57)		91,1
	3,10 (2H vd groep met formule 39)	3,32 (3H van $CH_3-S^{\oplus}-$)	
103	3,60 (2H van $>S^{\oplus}CH_2(CH_2)_3-$)	3,78 (1H vd groep met formule 57)	92,1
	7,78 (3H vd groep met formule 58)	8,12 (2H vd groep met formule 52)	

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)		Opbrengst (%)
104	3,10(2H vd groep met formule 39)	3,32(3H van $\text{CH}_3-\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	91,3
	3,60(2H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_3-)$)	3,78(1H vd groep met formule 57)	
	7,78(3H vd groep met formule 58)	8,07(2H vd groep met formule 52)	
105	1,33(3H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2\text{CH}_3$)	1,87(3H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$)	91,3
	3,27(8H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2-$, CH_2- en de groep met formule 39)	3,80(1H vd groep met formule 57)	
106	3,20(4H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2-$, en de groep met formule 39)	3,78(1H vd groep met formule 57)	90,2
	3,60(1H van $\text{S}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{H}_5$)		
107	3,22(2H vd groep met formule 39)	3,24(2H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3-$)	86,5
	3,70(2H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_3)$)	3,8(1H vd groep met formule 57)	
109	2,84(6H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$)	3,20(2H vd groep met formule 39)	90,0
	3,28(2H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$)	3,80(1H vd groep met formule 57)	
110	1,92(6H van $(\text{CH}_3)_2\overset{\oplus}{\text{S}}-$)	3,24(4H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$, en de groep met formule 39)	94,1
	3,24(4H van $\text{>}\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$, en de groep met formule 39)		
	3,80(1H vd groep met formule 57)		
111	3,20(2H vd groep met formule 39)	3,23(4H van $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\underset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}$)	89,2
	3,78(1H vd groep met formule 57)	5,0(2H vd groep met formule 59)	

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
	0,9-1,1(6H van $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\overset{\oplus}{\text{S}}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)	
112	3,27(8H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$, en de groep met form.39) CH_2-	91,7
	3,78(1H vd groep met formule 57)	
	3,10-3,30(4H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$) $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$	
113	3,24(4H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$, en de groep met formule 39)	90,5
	3,80(1H vd groep met formule 57)	
	3,20(2H vd groep met formule 39)	
114	3,10-3,30(4H van $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}-$) $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2$	92,4
	3,22(2H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4$)	3,78(1H vd groep met form. 57)
	1,87(6H van $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$)	
115	3,25(8H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2-$, en de groep met form.39) CH_2-	87,5
	3,78(1H vd groep met formule 57)	
	2,85(6H van $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$)	3,20(4H van $>\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5-$, en de groep met form. 39)
117	3,78(1H vd groep met formule 57)	93,5
	1,92(3H van $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\overset{\oplus}{\text{S}}<$)	3,20(2H vd groep met form. 39)
118	3,25(4H van $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$)	92,7
	3,78(1H vd groep met form. 57)	

Verbin- ding No.	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
125	0,4-0,8(4H vd groep met 1,14(1H vd groep met formule 54) formule 53)	
	3,20(4H van $-(CH_2)_7\text{CH}_2\text{S}^+$, en de groep met formule 39)	87,6
	3,30(2H vd groep met 3,60(1H van $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) formule 61)	
	3,78(1H vd groep met formule 57)	
126	2,84(3H van $>\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$) 3,22(2H vd groep met formule 62)	
	3,24(6H van $-(CH_2)_7\text{CH}_2\text{S}^+$, en de groep met formule 39)	90,5
	3,80(2H vd groep met formule 57)	
127	3,14(3H van $-\text{S}^+-\text{CH}_3$) 3,78(1H vd groep met formule 57)	
	3,21(2H vd groep 7,13-7,90(4H vd groep met formule 39) formule 63)	85,6
	3,26(2H van $-(CH_2)_7\text{CH}_2\text{S}^+$) 3,76(3H van $-\text{OCH}_3$)	
128	1,0(3H van $>\text{S}^+(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)	87,5
	3,2-3,6(7H vd groep met/ en de groep met formule 39)	
	3,84(1H vd groep met formule 57)	
129	0,87(3H van $>\text{S}^+(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$) 2,84(3H van $>\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$)	
	3,25(6H van $-\text{CH}_2\text{S}^+-\text{CH}_2-$, en de groep met form.39)	83,3
	3,78(1H vd groep met formule 57)	
130	1,0(3H van $>\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$) 3,50(2H vd groep met formule 64)	
	3,20(2H vd groep met 3,60(2H vd groep met formule 65) formule 39)	
		89,6
	3,22(2H van $-(CH_2)_{10}\text{CH}_2\text{S}^+$) 3,78(1H vd groep met form. 57)	
	3,27(2H van $>\text{S}^+(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)	

Verbin- ding No,	NMR (δ ppm)	Opbrengst (%)
131	1,00(3H van $\text{>S}^{\oplus}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)	3,80(1H vd groep met form. 57)
	3,24(4H van $\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{<}$, en de groep met formule 39)	85,9
	3,27(1H van $\text{>SCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$)	3,34(2H vd groep met formule 41)
	3,65(2H vd groep met formule 28)	
132	2,85(6H van $\text{>S}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2$)	82,4
	3,20(4H van $\text{-CH}_2\text{S}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2$, en de groep met formule 39)	3,78(1H vd groep met formule 57)
133	0,92(3H van $\text{>S}^{\oplus}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)	3,78(1H vd groep met formule 57)
	2,35(3H vd groep met formule 66)	7,6-8,0(4H vd groep met formule 67)
	3,21(2H vd groep met formule 39)	3,26(4H van $\text{-CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{-}$)
83	2,86(6H van $\text{-S}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2$)	91,3
	3,0-3,9(5H van $\text{>SCH}_2^{\oplus}(\text{CH}_2)_5\text{-}$, en de groep met formule 44.	

TABEL C

Verbin- ding No.	Elementair analyse		Smelt- punt(°C)	Op- brengst (%)
	Berekend(%)	Gevonden(%)		
	$\begin{array}{ccccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} & \text{O} & \text{S} \\ 13 & 17 & 3 & 10 & 2 \end{array}$			
2	C	35,53	35,46	205-206 95,0
	H	3,90	3,94	
	N	9,56	9,45	
	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot (9/10)\text{H}_2\text{O}$			
4	C	45,70	45,69	63-64 90,5
	H	8,50	8,78	
	N	4,10	4,29	
	$\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{17}\text{S}$			
11	C	60,72	60,77	204-205 87,0
	H	7,90	7,81	
	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			
13	C	39,91	39,85	107-108 95,0
	H	4,81	4,88	
	N	8,73	8,71	
	$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			
15	C	46,71	46,42	118,5- 119,5 93,2
	H	6,24	6,32	
	N	7,43	7,63	
	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			
20	C	41,37	41,60	111-112 89,9
	H	4,70	4,59	
	N	8,51	8,31	
	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			
22	C	43,11	42,98	171-172 92,1
	H	3,82	3,60	
	N	8,38	8,09	

vervolg tabel C..

$C_{19}H_{21}N_3O_{10}S_2$					
24	C	44,27	44,34		
	H	4,11	3,96	129-130	91,3
	N	8,15	7,91		
$C_{25}H_{25}N_3O_{10}S_2$					
26	C	50,76	50,88		
	H	4,26	4,10	148-149	92,5
	N	7,10	6,98		
$C_{21}H_{23}N_3O_{12}S_2$					
28	C	43,98	44,02		
	H	4,04	3,96	180-182	90,5
	N	7,33	7,22		
$C_{15}H_{24}O_4S_2$					
29	C	54,19	54,25	131.5-	94,9
	H	7,28	7,54	132	
$C_8H_{17}OSI$					
31	C	33,34	33,62	87,5-88	95,0
	H	5,95	5,93		
$C_{14}H_{29}NO_4S_2 \cdot (7/6)H_2O$					
37	C	46,79	46,65		
	H	8,75	8,86	69-70	92,0
	N	3,90	4,20		
$C_{50}H_{78}O_{17}S$					
38	C	61,08	61,29	202-203	89,9
	H	7,10	7,20		

8100753

vervolg tabel C.

$C_{17}H_{25}N_3O_{10}S_2$					
39	C	41,21	41,12		
	H	5,09	5,19	100-101	95,6
	N	8,48	8,43		

$C_{17}H_{25}N_3O_{10}S_2$					
43	C	41,21	41,10		
	H	5,09	5,09	116-	96,1
	N	8,48	8,42	117,5	

$C_{16}H_{26}O_4S_2$					
46	C	55,46	55,51	129-130	90,1
	H	7,56	7,80		

$C_{22}H_{26}N_3O_{10}S_2Cl$					
49	C	44,63	44,69		
	H	4,43	4,53	116,5-	88,8
	N	7,10	7,12	117	

$C_{15}H_{24}O_4S_2$					
50	C	54,19	54,16	97-98	93,9
	H	7,28	7,39		

$C_{16}H_{23}N_3O_{10}S_2$					
53	C	39,91	39,66		
	H	4,81	4,88	155-156	93,2
	N	8,73	9,01		

$C_{20}H_{29}N_3O_{10}S_2$					
	C	44,85	44,64		

8100753

55	H	5,46	5,70	123-124	91,1
	N	7,85	8,14		
$C_{17}H_{23}N_3O_{10}S_2$					
	C	40,70	40,94		
57	H	4,62	4,72	120-	89,3
	N	8,38	8,66	120,5	
$C_{16}H_{26}O_4S_2$					
	C	55,46	55,33	126,5-	92,1
58	H	7,56	7,88	127	
$C_{21}H_{33}N_3O_{10}S_2$					
	C	45,72	45,79		
60	H	6,03	6,32	95-96	93,3
	N	7,62	7,41		
$C_{24}H_{31}N_3O_{11}S_2$					
	C	49,91	50,05		
62	H	4,99	4,98	100-101	86,9
	N	6,72	6,61		
$C_{17}H_{28}O_4S_2$					
63	C	56,63	56,71	120-121	95,0
	H	7,83	7,96		
$C_{17}H_{28}O_4S_2$					
64	C	56,63	56,60	166,5-	94,5
	H	7,83	7,85	167,5	
$C_{19}H_{29}N_3O_{10}S_2$					
	C	43,59	43,29		

8100753

69	H	5,58	5,52	105-	90,2
	N	8,03	8,14	105,5	
	$C_{23}H_{40}O_4S_2$				
71	C	62,12	62,11	-	92,3
	H	9,07	9,19		
	$C_{27}H_{48}O_4S_2$				
72	C	64,76	65,01	-	93,1
	H	9,66	9,77		
	$C_{25}H_{34}O_6S_2$				
73	C	60,70	60,89	-	84,9
	H	6,93	6,90		
	$C_{25}H_{36}O_4S_2$				
76	C	64,62	64,88	-	90,0
	H	7,81	7,79		
	$C_{18}H_{37}IOS$				
78	C	50,46	50,49	-	92,5
	H	8,70	8,88		
	$C_{30}H_{38}O_4S_2$				
80	C	68,41	68,49	-	81,7
	H	7,27	7,39		
	$C_{14}H_{29}IOS$				
84	C	45,16	45,08	-	93,4
	H	7,85	7,76		

vervolg tabel C.

$C_{20}H_{33}NO_3S$					
85	C	65,36	65,31		
	H	9,05	9,17	-	76,3
	N	3,81	3,69		
$C_{25}H_{42}O_4S_2$					
86	C	63,79	63,82	-	90,3
	H	8,99	9,12		
$C_{12}H_{25}BrOS$					
87	C	48,48	48,59	-	92,3
	H	8,48	8,31		
$C_{18}H_{30}O_4S_2$					
100	C	57,72	57,61	166-167	93,2
	H	8,07	8,05		
$C_{18}H_{37}IOS$					
105	C	50,46	50,42	-	91,3
	H	8,70	8,76		
$C_{24}H_{42}O_4S_2$					
106	C	62,84	62,80	-	90,2
	H	9,23	9,20		
$C_{19}H_{32}O_4S_2$					
108	C	58,73	58,59	254-255	90,5
	H	8,30	8,55		
$C_{12}H_{25}IOS$					
110	C	41,86	41,88	-	94,1
	H	7,32	7,28		

8100753

$C_{26}H_{37}C_{10}S_2$					
111	C	60,86	60,81	-	89,2
	H	7,27	7,30		
$C_{20}H_{34}O_4S_2$					
116	C	59,66	59,51	139-140	92,1
	H	8,51	8,66		
$C_{28}H_{48}O_4S_2$					
118	C	65,58	65,56	-	92,7
	H	9,43	9,44		

REFERENTIEVOORBEELD 1

Aan 50 g methylmercaptan voegt men 100 ml 18%^s waterige natriumhydroxideoplossing toe. Na toevoegen van 50 g methyleen (tetrahydro-2-pyranyl)-chloride kookt men het mengsel 5 uren onder terugvloei-
5 koeling en koelt af.. Men extraheert het reactiemengsel met methyleenchloride, scheidt de methyleenchloridelaa-
g af, wast met water en droogt boven watervrij natriumsulfaat. Het verkregen mengsel destilleert men ter vorming van 37,5 g (opbrengst 69,1%) methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfide, kookpunt 69-70°C/10
10 mm kwikdruk.

REFERENTIEVOORBEELD 2

Men lost 14 g natriummetaal op in 350 ml methanol, en voegt 63 g methylmercaptan aan de oplossing toe, gevolgd door 75 g ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)chloride. Men kookt het mengsel 5
15 uren onder terugvloei-koeling, koelt af en filtreert. Men destilleert het filtraat ter vorming van 6,6 g (opbrengst 93,7%) ethyleen (tetrahydro-2-furanyl)methylsulfide, kookpunt 113°C/33 mm kwikdruk.

REFERENTIEVOORBEELD 3

Aan 50 ml methanol voegt men 0,5 g natriummetaal, 2,8 g n-octylmercaptan en 3 g 5-(tetrahydro-2-pyranyl)-n-pentyl-
20 chloride toe. Men verwarmt het mengsel 4 uren op 60-70°C. Men destilleert het reactiemengsel ter verwijdering van het oplosmiddel, voegt water en chloroform aan het residu toe om dit te extraheren, destil-
leert de chloroformlaag, en verkrijgt 4,5 g (95,4%) n-octyl-5-(te-
25 trahydro-2-pyranyl)pentylsulfide, kookpunt 160-163°C/2-3 mm kwikdruk.

REFERENTIEVOORBEELD 4

Aan 210 ml 10%^s waterige kaliumhydroxydeoplossing voegt men 25 g methylmercaptan en 71 g 4-(tetrahydro-2-furanyl)bu-
tylbromide toe. Men roert het mengsel 8 uren bij kamertemperatuur,
30 destilleert het reactiemengsel ter verwijdering van het oplosmiddel, behandelt dit daarna op dezelfde wijze als in referentievoorbeeld
3, en verkrijgt 56,1 g (93,9%) methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)bu-

8100753

tylsulfide, kookpunt 101-102°C/4-5 mm kwikdruk.

VOORBEELD I

Men voegt 15 g methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfide en 38 g methyl-p-tolueensulfonaat toe aan 70 ml ether, en roert het mengsel 8 uren bij kamertemperatuur. De onoplosbare stoffen filtreert men af en men herkristalliseert uit acetonitril-ether, en verkrijgt 32,1 g (opbrengst 93,9%) methyleen-(tetrahydro-2-pyranyl)dimethylsulfonium p-tolueensulfonaat (Verbinding 50).

VOORBEELD II

Men roert 10,2 g ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfide en 19 g methyl p-tolueensulfonaat 6 uren bij kamertemperatuur. Men voegt ether toe aan het reactiemengsel, filtreert de onoplosbare stoffen af en herkristalliseert uit methyleenchloride-ether en verkrijgt 22,1 g (opbrengst 94,9%) ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 29).

VOORBEELD III

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld II doch onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen bereidt men de verbindingen 1, 12, 19, 21, 23, 42, 44, 46, 58 en 63.

20 VOORBEELD IV

Aan een oplossing van 3,2 g methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)ethylsulfide in 30 ml methyleenchloride voegt men eerst 6,0 g ethyljodide en daarna 5,6 g zilver p-tolueensulfonaat toe, en roert het mengsel 8 uren bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel filtreert men, waarna men het filtraat na toevoegen van zwavelwaterstof en aktieve kool verder filtreert, en concentreert het verkregen filtraat. Het concentraat zuivert men met methyleenchloride-ether. Men verkrijgt 6,3 g (opbrengst 93,8%) methyleen(tetrahydro-2-pyranyl)diethylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 52).

30 VOORBEELD V

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld IV, doch onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen bereidt men

de verbindingen 17, 18, 25, 27, 40, 41, 45, 48, 54, 56, 59 en 61.

VOORBEELD VI

9,5 g Methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfo-
nium p-tolueensulfonaat lost men op in water en voegt 12,6 g na-
5 triumpicrylsulfonaat aan de oplossing toe. De gevormde kristallen
herkristalliseert men uit ethanol, ter vorming van 12,5 g (opbrengst
95%) methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumpicrylsulfo-
naat (verbinding 2).

VOORBEELD VII

10 Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld VI, doch
onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt
men de verbindingen 13, 15, 20, 22, 24, 26, 28, 39, 43, 49, 53, 55,
57, 60 en 62.

VOORBEELD VIII

15 Men roert een mengsel van 13,2 g methyleen(tetra-2-
furanyl)methylsulfide en 30 g methyljodide 3 uren bij kamertempe-
ratuur. Men voegt ether toe aan het reactiemengsel, filtreert de
onoplosbare stoffen af, zuivert met acetonitril-ether en verkrijgt
26 g (opbrengst 95,6%) methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsul-
20 foniumjodide (Verbinding 3).

VOORBEELD IX

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld VIII,
doch onder toepassing van overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt
men de verbindingen 16, 30 en 31.

25 VOORBEELD X

Aan 200 ml ethanol voegt men 13, 7 g methyleen(tetra-
hydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumjodide en 15,7 g zilverbicyclohexyl-
sulfamaat toe en roert het mengsel 2 uren. Men filtreert het reac-
tiemengsel, voegt zwavelwaterstof toe aan het filtraat, dat men daar-
30 na behandelt met aktieve kool. Men filtreert het mengsel, dampst het
filtraat in, herkristalliseert het concentraat in ethanol-ether, en
verkrijgt 15,4 g (opbrengst 90,5%) methyleen(tetrahydro-2-furanyl)-

dimethylsulfoniumcyclohexylsulfamaat (Verbinding 4).

VOORBEELD XI

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld X, doch onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt men de verbindingen 5 tot 10, 32 tot 36, 47 en 51.

VOORBEELD XII

Aan 60 ml acetonitril voegt men 9,8 ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumchloride en 17 g zilvercyclohexylsulfamaat toe en roert het mengsel 3 uren bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel behandelt men daarna op dezelfde wijze als in Voorbeeld X, ter vorming van 15,6 g (opbrengst 92%) ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumcyclohexylsulfamaat (verbinding 37).

VOORBEELD XIII

In 150 ml acetonitril lost men 18,3 g methyleen(tetrahydro-2-furanyl)methyl-n-decylsulfoniumjodide op en roert de oplossing 3 uren bij kamertemperatuur onder toevoeging van 13 g zilver p-tolueensulfonaat. Men filtreert het gevormde neerslag af, voegt waterstofsulfide toe aan het filtraat en filtreert het gevormde neerslag af. Men concentreert het verkregen filtraat, zuivert het concentraat met methyleenchloride-ether, en verkrijgt 18,6 g (opbrengst 91,6%) methyleen(tetrahydro-2-furanyl)methyl-n-decylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 14).

VOORBEELD XIV

Men lost 13,7 g ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumjodide op in 400 ml methanol en voegt 41,2 g zilveroxyde aan de oplossing toe, roert het mengsel 4 uren bij kamertemperatuur en filtreert daarna. Men voegt een oplossing van 41,2 g glycyrrhizine in 300 ml methanol aan het filtraat toe, concentreert het mengsel, herkristalliseert het concentraat uit chloroform-ether, en verkrijgt 42 g (opbrengst 89,9%) ethyleen(tetrahydro-2-furanyl)-dimethylsulfoniumglycyrrhizaat (verbinding 38).

VOORBEELD XV

Men lost 26 g methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumjodide op in 400 ml methanol voegt 23 g zilveroxyde aan de oplossing toe, roert het mengsel 4 uren bij kamertemperatuur en
5 filtreert daarna. Men voegt een oplossing van 10 g melkzuur in 50 ml methanol aan het filtraat toe, concentreert het mengsel, herkristalliseert het concentraat in methanol-ether, en verkrijgt 20 g (opbrengst 89,3%) methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumlactaat (Verbinding 6).

10 VOORBEELD XVI

Men lost 13 g methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumjodide op in 800 ml methanol, voegt 41,2 g zilveroxyde aan de oplossing toe, roert het mengsel 4 uren bij kamertemperatuur en filtreert daarna. Men voegt een oplossing van 41,2 g glycyrrhizine
15 ne in 400 ml methanol aan het filtraat toe, concentreert het mengsel, herkristalliseert het concentraat in chloroform-ether en verkrijgt 40 g (opbrengst 87,0%) methyleen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumglycyrrhizaat (verbinding 11).

VOORBEELD XVII

20 Men roert 8,7 g methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfide en 20 g methyl p-tolueensulfonaat 2 dagen bij kamertemperatuur. Men voegt ether toe aan het reactiemengsel, filtreert de onoplosbare stoffen af, herkristalliseert in ethanol-ether, en verkrijgt 17,0 g (opbrengst 94,5%) dimethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)-
25 butylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 64).

VOORBEELD XVIII

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld XVII, onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt men de verbindingen 69, 100 en 116.

30 VOORBEELD XIX

Men roert 12,4 g 2-benzoyloxyethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfide en 2,1 g methyl p-tolueensulfonaat 3 dagen bij

5 kamertemperatuur. Men voegt ether toe aan het reactiemengsel, filtreert de onoplosbare stoffen af, herkristalliseert in methyleen-chloride-ether, en verkrijgt 16,9 g (84,9%) 2-benzoyloxyethylmethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 73).

VOORBEELD XX

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld XIX, onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt men de verbindingen 68, 92, 94, 104 en 120.

10 VOORBEELD XXI

Men voegt 2,64 g benzyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfide en 40 g ethyl-p-tolueensulfonaat toe aan 50 ml ethanol, en verwarmt het reactiemengsel 7 uren op 50-60°C. Men destilleert het reactiemengsel ter verwijdering van ethanol, voegt ether toe
15 aan het residu, scheidt de onoplosbare stoffen af, zuivert met methyleenchloride-ether en verkrijgt 4,2 g (opbrengst 90%) olieachtige benzylether-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 76).

VOORBEELD XXII

20 Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld XXI, onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt men de verbindingen 74, 89 en 111.

VOORBEELD XXIII

Men voegt 4,32 g ethyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexyl-
25 sulfide en 4,5 g ethylnicotinaat toe aan 50 ml dimethylformamide, en verhit het mengsel 6 uren op 70-80°C. Men destilleert het reactiemengsel ter verwijdering van het oplosmiddel, voegt ether toe aan het residu, scheidt de onoplosbare stoffen af, zuivert met methyleenchloride-ether, en verkrijgt 5,6 g (opbrengst 76,3%)
30 olieachtig diethyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfoniumnicotinaat (verbinding 85).

VOORBEELD XXIV

Men voegt 1,0 g methyl-5-(tetrahydro-2-pyranil)pentyl-

sulfide en 1,5 g methyljodide toe aan 10 ml methyleenchloride, en roert het mengsel 7 uren bij kamertemperatuur. Men voegt ether toe aan het reactiemengsel, scheidt de onoplosbare stoffen af, zuivert met methyleenchloride-ether, en verkrijgt 1,6 g (opbrengst 94,1%)
5 dimethyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfoniumjodide (verbinding 110).

VOORBEELD XXV

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld XXIV, onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt men
10 de verbindingen 65,70, 78, 81, 82, 84, 87, 90, 91, 97, 101, 105, 107, 113, 121, 122, 123, 127, 128 en 131.

VOORBEELD XXVI

Men voegt 8,7 g methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfide, 10,8 g zilverlactaat en 14,2 g methyljodide toe aan 100 ml
15 acetonitril en roert het mengsel 8 uren bij kamertemperatuur. Men filtreert het reactiemengsel, voegt zwavelwaterstof toe aan het filtraat, filtreert het mengsel en concentreert het filtraat. Men zuivert het concentraat met methyleenchloride-petroleumether, en verkrijgt 12,5 g (opbrengst 90%) dimethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)-
20 butylsulfoniumlactaat (verbinding 67).

VOORBEELD XXVII

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld XXVI, onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt men de verbindingen 66, 72, 77, 86, 88, 93, 95, 96, 98, 103, 109,
25 115, 117, 118, 119, 124, 125, 126, 129, 130, 132 en 133.

VOORBEELD XXVIII

Men voegt 4,14 g butylpropyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)-pentylsulfoniumjodide en 3,1 g zilver p-tolueensulfonaat toe aan 100 ml nitromethaan, en roert het mengsel 3 uren bij 40-50°C. Men
30 filtreert het reactiemengsel, voegt zwavelwaterstof toe aan het filtraat, en filtreert het verkregen neerslag af. Men concentreert het filtraat, zuivert het concentraat met methyleenchloride-ether,

en verkrijgt 4,2 g (opbrengst 91,7%) butylpropyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 112).

VOORBEELD XXIX

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld XXVIII,
5 onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt men de verbindingen 71, 79, 99 en 102.

VOORBEELD XXX

Men voegt 4,35 g dibenzyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfoniumbromide en 3,3 g kalium p-tolueensulfonaat toe aan 50
10 ml ethanol, en roert het mengsel 6 uren bij kamertemperatuur. Een olieachtig produkt, gevormd door het toevoegen van ether aan het reactiemengsel, zuivert men met methyleenchloride-ether, onder vorming van 4,3 g (opbrengst 81,7%) dibenzyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium p-tolueensulfonaat (verbinding 80).

15 VOORBEELD XXXI

Men bereidt verbinding 106 op dezelfde wijze als in Voorbeeld XXX, doch gebruikt de overeenkomstige uitgangsstoffen.

VOORBEELD XXXII

Men voegt 8,9 g ethylmethyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)-
20 pentylsulfoniumbromide en 8,3 g zilveroxyde toe aan 200 ml methanol, en roert het mengsel 5 uren bij kamertemperatuur. Men filtreert het reactiemengsel, voegt 6,5 g cyclohexylsulfaminezuur toe aan het filtraat, en verwijdt het oplosmiddel. Men zuivert het residu met methyleenchloride-ether, en verkrijgt 10,8 g (opbrengst 90,8%)
25 ethylmethyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfoniumcyclohexylsulfamaat (verbinding 75).

VOORBEELD XXXIII

Volgens dezelfde werkwijze als in Voorbeeld XXXII, onder toepassing van de overeenkomstige uitgangsstoffen, bereidt
30 men de verbindingen 83, 108 en 114.

Hierna worden enkele voorbeelde van farmaceutische preparaten, die de verbindingen volgens de uitvinding bevatten, ge-

geven.

Preparaat 1 : Tabletten

Men bereidt tabletten met de volgende samenstelling
(100 mg per tablet)

5	Verbinding 46	5 mg
	Kristallijne cellulose	35 mg
	Lactose	39 mg
	Maïs zetmeel	15 mg
	Hydroxypropylcellulose	5 mg
10	Magnesiumstearaat	1 mg

Preparaat 2 : Capsules

Men vormt een preparaat voor een capsule met de
volgende samenstelling (350 mg per capsule)

	Verbinding 29	250 mg
15	Kristallijne cellulose	70 mg
	Lactose	23 mg
	Heldere kiezelzuuranhydride	3,5 mg
	Magnesiumstearaat	3,5 mg

20 Preparaat 3 : Poeders

Een poederpreparaat vormt men met de volgende samenstelling (1000 mg per cachet)

	Verbinding 1	500 mg
	Kristallijne cellulose	40 mg
25	Lactose	200 mg
	Maïs zetmeel	200 mg
	Hydroxypropylcellulose	50 mg
	Magnesiumstearaat	10 mg

Preparaat 4 : Korrels

30 Een korrelvormig preparaat vormt men met de volgende
samenstelling (1000 mg per cachet)

8100753

	Verbinding 58	500 mg
	Kristallijne cellulose	40 mg
	Maïs zetmeel	100 mg
	Lactose	300 mg
5	Hydroxypropylcellulose	50 mg
	Magnesiumstearaat	10 mg

Preparaat 5 : Siroop

Men bereidt 50 ml siroop met de volgende samenstelling.

10	Verbinding 50	5,0 g
	Saccharose	32,5 g
	Ethyl p-hydroxybenzoeaat	2 mg
	Butyl p-hydroxybenzoeaat	3 mg
	Kleurmiddel	kleine hoeveelheid
15	Smaakstof	kleine hoeveelheid
	Gezuiverd water	voldoende voor 50 ml

Preparaat 6 : Suppositoria

Men vormt suppositoria met de volgende samenstelling (8,5 g per deel)

20	Verbinding 29	1,0 g
	Vetzuur glyceride	7,5 g
	Verkrijgbaar onder de handelsnaam "Witepsol W-35"	
	Produkt van Dynamit Nobel A.G., West Duitsland	

25 Preparaat 7 : Injectieoplossing

Men bereidt een injectieoplossing met de volgende samenstelling (1 ml per ampul)

	Verbinding 28	10 mg
	Natriumchloride	8 mg
30	Gedestilleerd water voor een injectie	voldoende voor 1 ml

De verbindingen volgens de uitvinding zijn onderzocht

op hun farmaceutische werking en acute giftigheid met de volgende resultaten.

1) Antitumorwerking op een syngenisische Meth-A tumor.

Men brengt bij tien mannelijke BALB/C muizen in elke
5 groep, met een gewicht van 25-30 g, subcutaan 2×10^4 Meth-A cellen
in. Men spuit intraveneus de verbinding in een fysiologische zout-
oplossing in, in de hoeveelheid die in Tabel D is weergegeven,
éénmaal per dag gedurende 7 opeenvolgende dagen vanaf de dag volgend
op het inbrengen van de tumor. Zeventien dagen na het inbrengen
10 van de tumor werden de muizen gedood en de tumors gewogen.

De remming van de groei werd bepaald door het gewicht
van de tumor in de behandelde muizen te delen door het tumorgewicht
van de controlemuizen.

Zoals in Tabel D is weergegeven bezitten de onder-
15 zochte verbindingen een remmende werking op de groei van Meth-A
cellen.

Tabel D

Verbinding no.	Hoeveelheid (mg/kg/dag)	Remming (%)
20 Verbinding 1	0,8	39,9
~~Verbinding 1~~	4,0	63,9
Verbinding 29	0,4	60,7
	2,0	69,8
	10,0	39,6
25 Verbinding 46	0,2	58,1
Verbinding 58	2,0	49,2

2) Antitumorwerking op sarcoma 180.

Men brengt subcutaan 5×10^5 sarcoma 180 cellen in
bij tien mannelijke ICR muizen in elke groep, met een gewicht van
30 30-35 g. Men spuit intraveneus de verbinding in een fysiologische
zoutoplossing met de in Tabel E weergegeven hoeveelheid eenmaal per

8100753

dag gedurende 10 opeenvolgende dagen na de dag volgend op het inbrengen van de tumor in. Zeventien dagen nadat de tumor is ingebracht werden de muizen gedood en de tumors gewogen.

De remming van de groei werd bepaald en deze is weer-
5 gegeven in Tabel E, waaruit blijkt dat de onderzochte verbindingen een remmende werking op de groei van sarcoma 180 bezitten.

Tabel E

Verbinding	Hoeveelheid (mg/kg/dag)	Remming (%)
10 Verbinding 1	0,8	66,4
Verbinding 27	0,4	75,7
Verbinding 50	3,0	73,3

3)Antitumorwerking op een door 3-methylcholanthreen gevormde transplateerbare tumor.

15 Men brengt 5×10^4 of 1×10^5 cellen van een transplanteerbaar fibrosarcoma gevormd in een C57BL/6 stam door 3-methylcholanthreen en syngenetisch gehouden in de ascites vorm, subcutaan in bij 10 mannelijke C57BL/6 muizen in elke groep met een gewicht van 20-25 g. Men injecteert de verbinding in fysiologische zout-
20 oplossing intraveneus met de hoeveelheid die in Tabel F is weergegeven, 5 maal om de andere dag, vanaf de dag volgend op het inbrengen van de tumor. Eenentwintig dagen na het inbrengen van de tumor werden de muizen gedood en de tumors gewogen.

De remming van de groei werd bepaald en deze is weer-
25 gegeven in Tabel F, waaruit blijkt dat de onderzochte verbindingen een remmende werking bezitten op het transplanteerbare fibrosarcoma dat is gevormd door 3-methylcholanthreen.

Tabel F

Verbinding no.	Aantal cellen	Hoeveelheid (mg/kg/dag)	Remming (%)
30 Verbinding 1	5×10^4	10	71,5

8100753

Verbinding 12	1×10^5	3	44,3
Verbinding 29	1×10^5	3	66,7

4) Invloed op de humorale respons.

Men injecteert 10 mannelijke BALB/C muizen in elke groep, met een gewicht van 25-30 g, intraveneus met 1×10^7 rode bloedcellen van een schaap op dag 0. Vanaf dag 0 tot dag 4 spuit men intraperitoneaal de verbinding in fysiologische zoutoplossing in de hoeveelheid die in Tabel G is weergegeven in.

Op de 5e dag telt men de hemolytische plaatvormende milt-cellen volgens de techniek van Jerne en medew. (Science, 140, 405, 1963) gewijzigd volgens Cunningham en medew. (Immunology, 14, 599, 1968).

Zoals blijkt uit Tabel G verschaft verbinding 1 een belangrijke toename in het aantal hemolytische plaatvormende cellen bij de doseringen 2,5mg/kg en 40 mg/kg.

Tabel G

Verbinding No.	Hoeveelheid (mg/kg/dag)	Aantal cellen/milt	Toename (%)
Verbinding 1	2,5	322 $\pm$ 75,2	52,6
20	10	285 $\pm$ 113,5	35,1
	40	392 $\pm$ 91,4	85,8
Zout (controle)	-	211 $\pm$ 80,2	-

5) Invloed op een celgemiddelde respons.

Men gebruikt tien mannelijke BALB/C muizen in elke groep, met een gewicht van 20-25 kg. De muizen zijn immuun gemaakt door op de huid van de geschoren buik op dag nul 0,5 ml 7%'s picrylchloride in absolute alcohol aan te brengen, en brengt uitwisseling teweeg met 0,02 ml 1%'s picrylchloride in olijfolie dat op dag 7 op het oor is aangebracht. Het oor meet men 24 uur later met een

schaaldiktemeter. Men dient een oplossing van de verbinding in water dagelijks oraal toe in de in Tabel H weergegeven hoeveelheid gedurende 7 opeenvolgende dagen, vanaf dag 1. Zoals in Tabel H is weergegeven vergroten de verbindingen 1 en 29 de vertraagde hyper-
5 sensitiviteitsrespons.

Tabel H

	Verbinding no.	Hoeveelheid (mg/kg/dag)	Toename van de zwellings	Toename t.o.v. de controle- groep (%)
10	Verbinding 1	20	34,2 $\pm$ 6,0	- 3,4
		100	50,8 $\pm$ 13,4	43,5
		500	39,3 $\pm$ 9,8	11,0
	Verbinding 29	20	44,8 $\pm$ 9,5	26,0
		100	47,9 $\pm$ 13,2	35,3
		500	31,3 $\pm$ 13,5	-11,6
15	Gedestilleerd water (controle)	-	35,4 $\pm$ 9,8	-

6) Onderzoek van de acute giftigheid.

Men gebruikt mannelijke ddy muizen met een gewicht
20 van 20 g. Men injecteert intraveneus de verbinding in fysiologische zoutoplossing. De lethale dosis voor 50% van de muizen bepaalt men volgens de up-down methode. De resultaten zijn weergegeven in Tabel I.

Tabel I

25	Verbinding no.	LD 50 (mg/kg)
	Verbinding 1	130
	Verbinding 12	90
	Verbinding 27	94
	Verbinding 29	131

-57-

Verbinding 46	13,2
Verbinding 50	135
Verbinding 58	80

8100753

C O N C L U S I E S

1. Sulfoniumverbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 en R_2 een alkyl-, cycloalkyl-, cyclopropylmethyl-, alkyleen-2-tetrahydrofuranyl-, alkyleen-2-tetrahydropyranyl-, alkenyl-, fenyl-, die gesubstitueerd kan zijn met alkyl, alkoxy of halogeen, aralkyl, die gesubstitueerd kan zijn met alkyl, alkoxy of halogeen in de benzeenring, of een benzoxyloxyethylgroep, X_1 een halogeenatoom of een anorganische of organische zuurrest voorstelt, n gelijk is aan 1 of 2, en m een geheel getal van 1 tot 15 voorstelt.
2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat m een geheel getal van 1 tot 5 voorstelt.
3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
10 R_1 of R_2 een alkylgroep is.
4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 en R_2 elk een alkylgroep voorstellen.
5. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat R_1 en R_2 elk een methylgroep voorstellen.
6. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat Y_1
15 een organische sulfonzuurrest, een organische carbonzuurrest of een halogeenatoom voorstelt.
7. Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat het organische sulfonzuur tolueensulfonzuur, picrylsulfonzuur, cyclohexylsulfaminezuur of methaansulfonzuur is.
8. Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat het organische carbonzuur een onverzadigd dibasisch zuur is.
- 20 9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 en R_2 elk een alkylgroep, m een geheel getal van 1 tot 5 en Y_1 een organische sulfonzuurrest voorstelt.
10. Sulfideverbindingen met formule 2 van het formuleblad, waarin R_1 , n en m de in conclusie 1 genoemde betekenissen bezitten.
11. Werkwijze ter bereiding van een sulfoniumverbinding met formule 1, welke omvat dat men een sulfideverbinding met formule 2,

waarin R_1 , n en m de bovengenoemde betekenissen bezitten, laat reageren met een verbinding met formule 3 van het formuleblad, waarin R_2 en Y_1 de bovengenoemde betekenissen bezitten.

12. Werkwijze ter bereiding van een sulfoniumverbinding, met
5 het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1b van het formuleblad bereidt, waarin R_1 , R_2 , n en m de hierboven vermelde betekenissen bezitten en Y_2 een halogeenatoom, of een anorganische of organische zuurrest voorstelt, doordat men een sulfoniumhalogenide met formule 1a van het formuleblad, waarin R_1 , R_2 , n en m de bovenstaande
10 betekenissen bezitten, en X een halogeenatoom, dat verschillend is van Y_2 , voorstelt, laat reageren met een verbinding met de formule ZY_2 , waarin Z een zilveratoom of een alkalimetaal-atoom en Y_2 de hierboven genoemde betekenis bezit.

13. Werkwijze ter bereiding van een sulfoniumverbinding, met
15 het kenmerk, dat men een verbinding bereidt met formule 1b, doordat men een sulfoniumhalogenide met formule 1a laat reageren met zilveroxyde ter vorming van een sulfoniumhydroxyde met formule 8 van het formuleblad, waarin R_1 , R_2 , n en m de hierboven genoemde betekenissen bezitten, en het sulfoniumhydroxyde laat reageren met een ver-
20 binding met formule 9 van het formuleblad, waarin Y_2 de bovenstaande betekenis bezit.

14. Farmaceutische samenstelling, met het kenmerk, dat de samenstelling als werkzaam bestanddeel een sulfoniumverbinding met formule 1 bezit.

- 25 15. Kankerwerend geneesmiddel, met het kenmerk, dat het geneesmiddel een sulfoniumverbinding met formule 1 bezit.

16. Immunostimulerende samenstelling, met het kenmerk, dat de samenstelling een sulfoniumverbinding met formule 1 bezit.

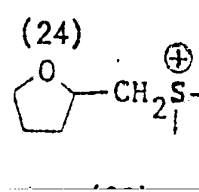
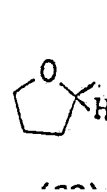
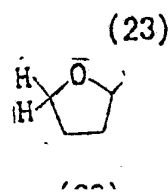
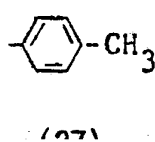
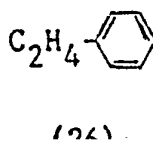
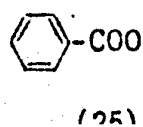
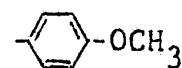
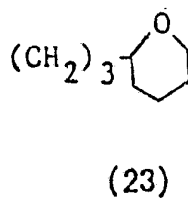
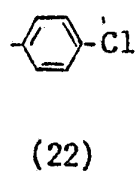
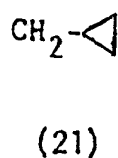
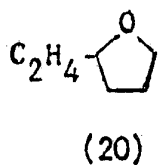
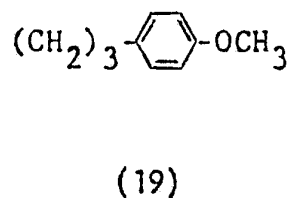
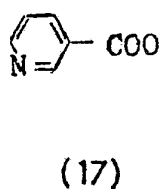
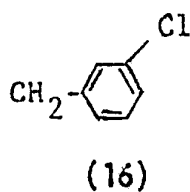
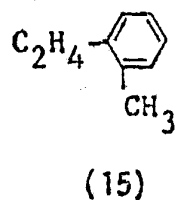
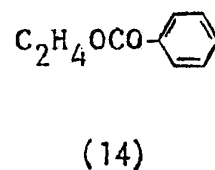
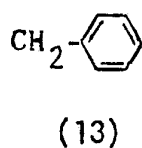
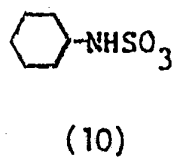
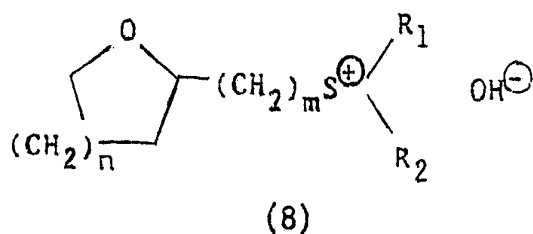
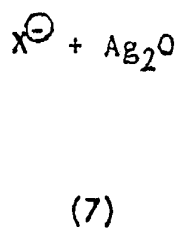
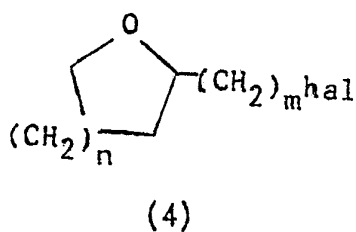
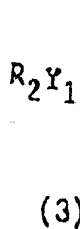
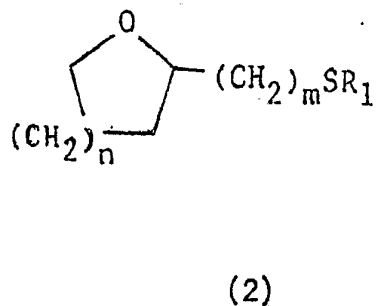
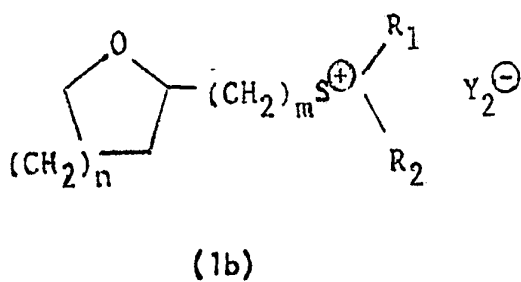
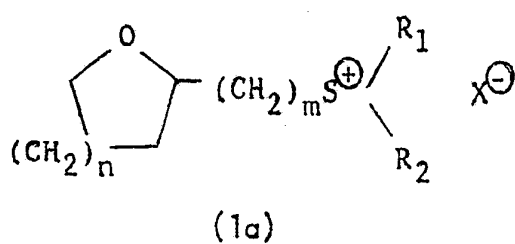
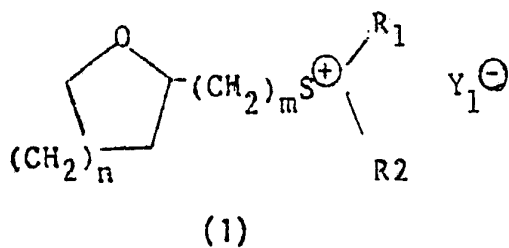
17. Werkwijze voor het behandelen van kanker, met het kenmerk,
30 dat men een kankerpatiënt een doelmatige hoeveelheid van een sulfoniumverbinding met formule 1 toedient.

18. Werkwijze ter stimulering van de immuniteit, met het kenmerk, dat men een zoogdier een doelmatige hoeveelheid van een sul-

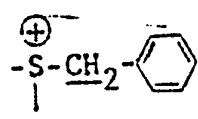
~~-60-~~

foniumverbinding met formule 1 toedient.

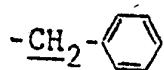
8100753



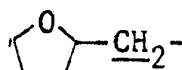
8100753



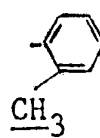
(31)



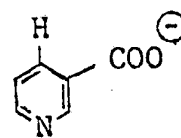
(32)



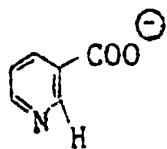
(33)



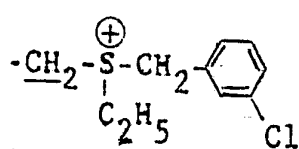
(34)



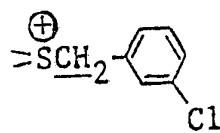
(35)



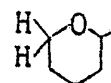
(36)



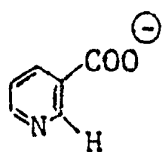
(37)



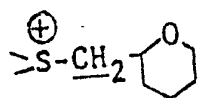
(38)



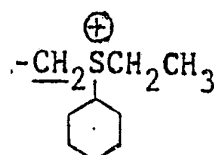
(39)



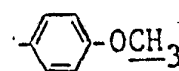
(40)



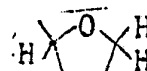
(41)



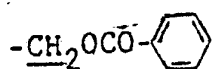
(42)



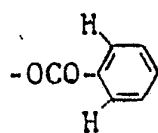
(43)



(44)



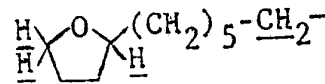
(45)



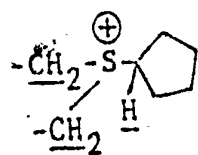
(46)



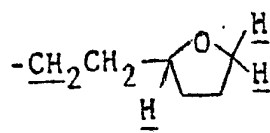
(47)



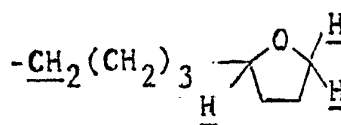
(48)



(49)



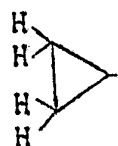
(50)



(51)



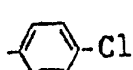
(52)



(53)



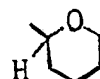
(54)



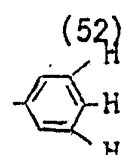
(55)



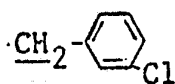
(56)



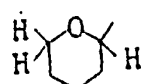
(57)



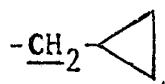
(58)



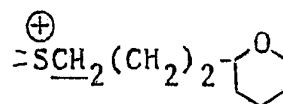
(59)



(60)



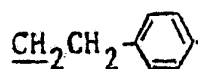
(61)



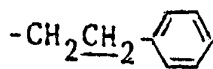
(62)



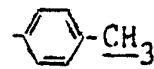
(63)



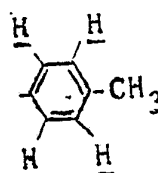
(64)



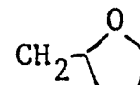
(65)



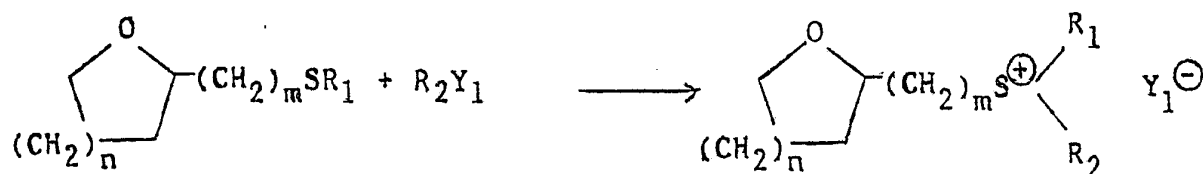
(66)



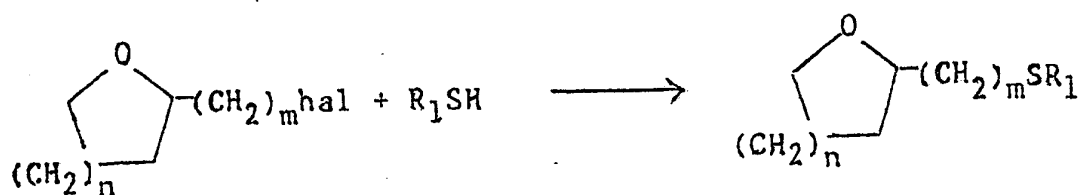
(67)



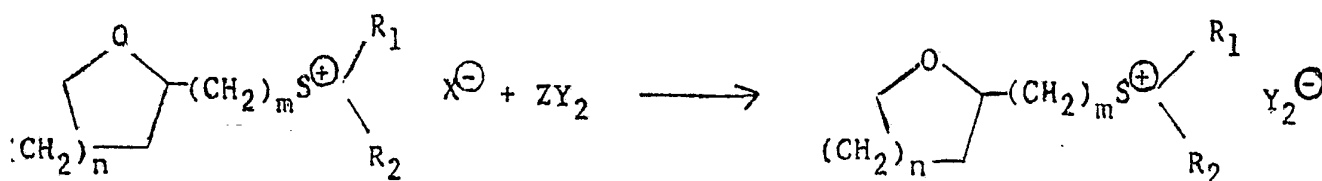
(20a)



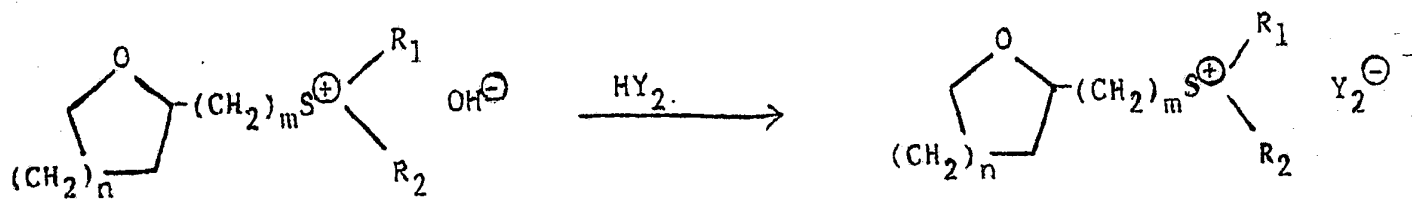
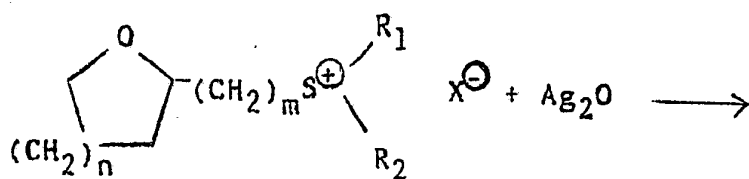
Reaktieschema A



Reaktieschema B



Reaktieschema C



Reaktieschema D