Octrooiraad

(10)A **Terinzagelegging** (11) **7905451**

Nederland (19) **NL**

(54) **Werkwijze ter bereiding van ethynylbenzeenderivaten.**

(51) Int.Cl³.: C07C13/00, C07C15/50, C07C25/24.

(71) Aanvrager: William H. Rorer Inc. te Fort Washington, Pennsylvanië, Ver.St.v.Am.

(74) Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 7905451.

(22) Ingediend 12 juli 1979.

(32) Voorrang vanaf 13 juli 1978.

(33) Land van voorrang: Canada (CA).

(31) Nummer van de voorrangsaanvrage: 307302 .

(23) - -

(61) - -

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 15 januari 1980.

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

N.O. 27.988

William H. Rorer, Inc., te FORT WASHINGTON, Pennsylvanië,
Ver.St.v.Amerika

Werkwijze ter bereiding van ethynylbenzeenderivaten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze ter bereiding van ethynylbenzeenderivaten met de algemene formule 1, waarin

Y waterstof, halogeen of alkyl met 1 tot 3 koolstofatomen voorstelt,

R een ring voorstelt met de structuur 2, waarin x 1 tot 3 is of met de structuur 3, waarin Y' waterstof, halogeen, alkyl met 1 tot 3 koolstofatomen of alkoxy met 1 tot 3 koolstofatomen, Y" waterstof of halogeen en Y"' een waterstof of halogeen voorstellen, met dien verstande dat Y, Y', Y" en Y"' niet tegelijkertijd alle waterstof voorstellen.

Van de verbindingen met formule 1 is bekend, dat zij anti-ontstekingseigenschappen bezitten en wenselijke analgetische en anti-pyretische eigenschappen vertonen.

De werkwijze volgens de uitvinding voor de bereiding van verbindingen met formule 1 omvat de volgende trappen:

Volgens de uitvinding wordt een benzylalcohol met formule 4, waarin X chloor of broom voorstelt, omgezet met een sulfonylchloride met de formule R'Cl, waarin R' een alkyl-, aryl- of aralkylsulfonylgroep is, zoals bijvoorbeeld methaansulfonylchloride, benzeensulfonylchloride, p-tolueensulfonylchloride of dergelijke, bij aanwezigheid van een tertiaire amine-base, onder vorming van het overeenkomstige sulfonaat met formule 5.

Reductie van het sulfonaat met formule 5 bij aanwezigheid van zink of zink en ammoniumchloride geeft het β-halogeenstyreenderivaat met formule 6.

Tenslotte geeft dehydrohalogenring van β-halogeenstyreenderivaat met een sterke base, zoals een alkalimetaalalkanolaat,

7905451

bijvoorbeeld kalium tert.butanolaat, het gewenste ethynylbenzeenderivaat met formule 1.

Reactie van de benzylalcohol met formule 4 met het sulfonylchloride wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een tertiaire amine-base, zoals pyridine, triethylamine of dergelijke, in een inert oplosmiddel, zoals dichloormethaan.

De uitgangsbenzeenalcohol kan verkregen worden uit een gesubstitueerd acetofenon, zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.952.067.

De eindprodukten verkregen volgens de werkwijze van de onderhavige uitvinding zijn eveneens beschreven in het Belgische octrooischrift 809.147 als geschikte als anti-onstekingsmiddel, en bovendien vertonen deze produkten wenselijke analgetische en anti-pyretische eigenschappen.

De onderhavige werkwijze elimineert het gebruik van kostbare reagentia, apparatuur en arbeid.

Voorbeeld I

Bereiding van 3-chloor-4-cyclohexyl-1-ethynylbenzeen

Trap 1. Bereiding van 4-cyclohexylacetofenon

(zie reactievergelijking met fig. 1).

In een rondbodemkolf met een inhoud van 5 liter, voorzien van een mechanische roerinrichting, werden 2 liter dichloormethaan en 485 g (3,64 mol) watervrij aluminiumchloride gebracht. Het mengsel werd tot beneden 5°C gekoeld in een ijsbad en 286 g (3,64 mol) acetylchloride werden toegevoegd onder roeren en koelen gedurende 35 minuten, gedurende welke periode de temperatuur tot 9°C steeg. Wanneer de temperatuur tot 3°C was gedaald, werden 500 g (3,12 mol) cyclohexylbenzeen langzaam onder krachtig roeren toegevoegd, terwijl de temperatuur beneden 5°C werd gehouden. De toevoeging duurde 3,5 uren, na welke tijd de roerbehandeling en koeling 1 uur werd voortgezet. Daarna werd het mengsel in 4000 g ijs en 800 ml geconcentreerd zoutzuur gegoten en 1 uur geroerd. De lagen werden gescheiden en de water bevattende fase werd met 500 ml dichloormethaan gewassen. De samengevoegde dichloormethaanextracten werden tot 1 liter geconcentreerd, met 2 liter ether verdund en driemaal met 300 ml 10-procents water bevattend zout-

zuur en driemaal met telkens 300 ml water gewassen. Het etherextract werd op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en verdampt tot een lichtgele kristallijne vaste stof met een smeltpunt van 61 - 67°C.

Het onzuivere produkt werd in 1500 ml warme methanol opgelost en de oplossing werd gefiltreerd en vervolgens in ijs 2 uren gekoeld. Het vaste neerslag werd gefiltreerd en met 1 liter ijskoude methanol gewassen. De vaste stof werd 2 uren onder een verminderde druk van 0,07 kPa en één nacht aan de lucht gedroogd. De eerste opbrengst aan produkt met een smeltpunt van 66,3 - 67,5°C was 412,2 g.

Het filtraat werd tot 800 ml geconcentreerd en vervolgens tot -22°C gekoeld. Een tweede hoeveelheid produkt werd gefiltreerd en met 300 ml ijskoude methanol gewassen. Na het drogen bedroeg de tweede opbrengst met een smeltpunt van 66,8 - 68°C, 116,5 g.

De totale opbrengst bedroeg 528,7 g, 87 %. Gaschromatografische analyse toonde een zuiverheid aan van meer dan 99 % voor elk produkt.

Trap 2. <u>Bereiding van 4-cyclohexyl-α.α-dichlooracetofenon</u>
(zie reactievergelijking met fig. 2).

In een rondbodemkolf met een inhoud van 3 liter, voorzien van een mechanische roerinrichting, gasinlaatbuis (beneden het oppervlak) en thermometer, werden 202,3 g (1 mol) 4-cyclohexylacetofenon in 1300 ml ijsazijn gebracht. De roerbehandeling werd ingezet en chloorgas werd door de inlaatbuis toegevoerd.

Wanneer de reactietemperatuur tot 45°C steegm werd het uitwendige van de kolf indien noodzakelijk gekoeld met een stroom leidingwater en de temperatuur werd op deze wijze geregeld tussen 40 en 45°C gedurende de rest van de reactie. Na 50 minuten werd de oplossing geel, op welk tijdstip 150 g chloor was verbruikt. De chloortoevoeging werd gestopt (de oplossing bleef geel) en het reactiemengsel werd overgebracht naar een Erlenmeyer-kolf met een inhoud van 4 liter. Als de oplossing werd gekoeld begon het produkt te kristalliseren. 1300 liter water werden in 15 minuten onder roeren toegevoegd, terwijl het mengsel in ijs werd gekoeld. Het kristallijne neerslag werd 30 minuten in een ijsbad geroerd

en vervolgens gefiltreerd. De vaste stof werd met 1 liter water gewassen, vervolgens in 2 liter water gesuspendeerd en opnieuw gefiltreerd. Een verdere wasbehandeling met 4 liter water gaf een witte kristallijne vaste stof, die onder een verminderde druk werd gedroogd, waarbij het eindprodukt werd verkregen.

De totale opbrengst bedroeg 265,2 g, 98 %, smeltpunt 92,5 - 94°C. Gaschromatografische analyse toonde een zuiverheid van meer dan 99 %.

Trap 3. De volgende drie reacties kunnen worden uitgevoerd zonder afscheiding en zuivering van de tussenprodukten.

a. Bereiding van 4-cyclohexyl-α.α-3-trichlooracetofenon (zier reactievergelijking met fig. 3).

623,7 g (2,30 mol) 4-cyclohexyl-α.α-dichlooracetofenon werden in 3120 ml dichloormethaan opgelost in een rondbodemkolf met een inhoud van 5 liter, die voorzien was van een mechanische roerinrichting, ondergedompelde gasinlaatbuis, gasafvoer door een Dewar-koeler met droog ijs/aceton en thermometer. Aan deze oplossing werden 29,2 g (0,115 mol) jood toegevoegd en het mengsel werd 30 minuten geroerd. 249,1 g (3,51 mol) chloorgas werd vervolgens in het reactiemengsel geborreld gedurende een periode van 1 uur en 15 minuten, waarbij een temperatuur van 20 - 26°C werd aangehouden. Na 4 uren en 45 minuten roeren (op welk tijdstip de reactie als voltooid werd beoordeeld door het verschijnen van signalen bij 6,70 δ, 7,23 δ en 7,37 δ en het verschijnen van signalen bij 6,73 δ, 7,30 δ en 7,45 δ in het 60 MC NMR spectrum) werd het mengsel op een ijskoude oplossing van 145 g natriumwaterstofsulfiet in 1000 ml water gegoten onder mechanisch roeren, terwijl in een ijsbad werd gekoeld. Na 30 minuten roeren werden de lagen gescheiden en werd de water bevattende laag met 540 ml dichloormethaan geëxtraheerd. De gecombineerde organische oplossing werd zesmaal (675 ml) koud water gewassen. De organische oplossing werd vervolgens op watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en de doorzichtige oplossing werd onder een verminderde druk tot 2875 ml geconcentreerd, waarbij een 0,80 molaire oplossing in dichloormethaan werd verkregen, die bij de volgende reactie werd gebruikt.

Het spreekt vanzelf, dat de hiervoor beschreven chloreringstrap niet vereist is, wanneer een 3-chloorsubstituent niet wenselijk is in het eindprodukt, of wanneer een 3-substituent reeds aanwezig is.

b. Bereiding van 4-cyclohexyl-α-hydroxy-β.β.3-trichloorethylbenzeen (zie reactievergelijking met fig. 4).

4-cyclohexyl-α.α.3-trichlooracetofenon (2360 ml van een 0,80 molaire oplossing in dichloormethaan van de voorafgaande reactie, 1,89 mol) werd in een Erlenmeyer-kolf van 6 liter gebracht en in een ijsbad gekoeld. Aan deze oplossing werden 21,4 g (0,566 mol) natriumboorhydride toegevoegd. Dit mengsel werd 30 minuten in een ijsbad geroerd. Aan dit mengsel werden vervolgens 500 ml water toegevoegd, gevolgd door 14,7 g (0,047 mol) benzyl tri-n.butylammoniumchloride. Dit mengsel werd 30 minuten krachtig in een ijsbad geroerd. De lagen werden gescheiden en de water bevattende laag werd tweemaal met telkens 200 ml dichloormethaan geextraheerd. De gecombineerde organische oplossing werd met 400 ml van een 1-procents zwavelzuuroplossing, 400 ml water en 400 ml van een verzadigde oplossing van natriumchloride gewassen. De organische oplossing werd vervolgens op watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het dichloormethaanfiltraat werd gebruikt bij de volgende reactie.

c. Bereiding van 4-cyclohexyl-α-hydroxy-β.β.3-trichloorethylbenzeen-mesylaat (zie reactievergelijking met fig. 5).

De dichloormethaanoplossing van de voorafgaande reactie werd overgebracht naar een rondbodemkolf met een inhoud van 5 liter, die voorzien is van een mechanische roerinrichting, thermometer, toevoertrechter en droogbuis. De oplossing werd tot 0°C gekoeld en 237,9 g (2,08 mol) methaansulfonylchloride werden toegevoegd. Onder constant koelen en roeren werden 228,8 g (2,27 mol) triethylamine in 90 minuten toegevoegd, waarbij de temperatuur beneden 5°C werd gehouden. Het reactiemengsel werd nog 1 uur geroerd. Het mengsel werd tweemaal met telkens 500 ml koud water, 500 ml van een koude 5-procents oplossing van zoutzuur, 500 ml van een koude 5-procents oplossing van natriumwaterstofcarbonaat en 500 ml van een verzadigde oplossing van natriumchloride gewas-

sen. De dichloormethaanoplossing werd vervolgens op watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat werd onder een verminderde druk bij ongeveer 45°C ingedampt. De verkregen viskeuze olie werd 16 uren met 1200 ml 2B ethanol geroerd. De verkregen vaste stof werd door filtratie verzameld en met koude 2B ethanol gewassen, waarbij 560 g van een witte vaste stof verkregen werd na drogen onder een verminderde druk (smeltpunt 101 - 102°C, opbrengst 77 %). Chromatografische analyse gaf een zuiverheid van meer dan 99 % aan.

Trap 4. Bereiding van 4-cyclohexyl-β.3-dichloorstyreen

(zie reactievergelijking met fig. 6).

350,0 g (0,907 mol) 4-cyclohexyl-α-hydroxy-β.β.3-trichloorethylbenzeen-mesylaat werden in 1400 ml 2B ethanol gesuspendeerd in een rondbodemkolf met een inhoud van 3 liter, die van een mechanische roerinrichting en koeler was voorzien. De suspensie werd onder langzaam terugvloeien gekookt en 53,49 g (1,00 mol) ammoniumchloride werden toegevoegd. Vervolgens werden 118,6 g (1,81 gram-atoom) zinkstof in vier gedeelten gedurende een periode van 20 minuten toegevoegd, waarbij de warmtebron kort tijdens de toevoegingen werd verwijderd om overmatig koken te voorkomen. Het reactiemengsel werd 22,5 uren onder terugvloeikoeling gekookt. Het mengsel werd gekoeld en de zouten werden door filtratie verwijderd. Het filtraat werd onder een verminderde druk ingedampt en het residu werd verdeeld tussen 1400 ml ether en 1500 ml 5-procents zoutzuur. De lagen werden gescheiden en de organische laag werd met telkens 1000 ml water gewassen. De organische oplossing werd op watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat werd onder een verminderde druk ingedampt, waarbij 226,3 g (opbrengst 98 %) van een viskeuze olie werd verkregen, die 62,7 % van het trans_isomeer en 35,6 % van het cis-isomeer van 4-cyclohexyl-β.3-dichloorstyreen bevatte, zoals geanalyseerd door gaschromatografie.

Trap 5. Bereiding van 3-chloor-4-cyclohexyl-1-ethynylbenzeen

(zie reactievergelijking met fig. 7).

106,0 g (0,944 mol) kalium tert.butanolaat werden in 1800 ml tolueen in een rondbodemkolf met een inhoud van 5 liter,

voorzien van een mechanische roerinrichting, stikstofinlaat, koeler en toevoertrechter gesuspendeerd. De suspensie werd onder een stikstofatmosfeer onder terugvloeikoeling gekookt. Met de warmtebron verwijderd werden 200,0 g (0,784 mol) 4-cyclohexyl-β.3-dichloorstyreen toegevoegd gedurende een periode van 15 minuten onder krachtig roeren. Tijdens de toevoeging verdikte het mengsel tot een gel, die uitdunde tegen het einde van de toevoeging. Het reactiemengsel werd onder terugvloeikoeling 2,5 uren gekookt en daarna gekoeld. Het mengsel werd met 1000 ml 1,5-procents zoutzuur, 4-maal met telkens 1000 ml water en 500 ml van een verzadigde oplossing van natriumchloride gewassen. De organische laag werd op watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat werd onder een verminderde druk bij 45 - 60°C verdampt. Het residu werd onder een verminderde druk gedestilleerd, waarbij een hoofdfractie verkregen werd van 144,2 g van het 3-chloor-4-cyclohexyl-1-ethynylbenzeen (kookpunt 87 - 95°C/0,004 kPa, opbrengst 84 %). Gaschromatische analyse gaf een zuiverheid van meer dan 99 % aan.

Voorbeeld II

Door op de in voorbeeld I beschreven methode te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 3-methoxy-4-fenylacetofenon, wordt 3-methoxy-4-fenyl-1-ethynylbenzeen verkregen met een kookpunt van 133 - 134°C/0,027 kPa.

Voorbeeld III

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 4-(2-chloorfenyl)-acetofenon wordt 4-(2-chloorfenyl)-1-ethynylbenzeen verkregen met een kookpunt van 101 - 106°C/0,013 kPa.

Voorbeeld IV

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 3-methyl-4-fenyl-acetofenon wordt 3-methyl-4-fenyl-1-ethynylbenzeen verkregen met een smeltpunt van 57 - 59°C.

Voorbeeld V

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 3-chloor-4-fenyl-

acetofenon wordt 3-chloor-4-fenyl-1-ethynylbenzeen verkregen met een kookpunt van 97 - 100°C/0,012 kPa.

Voorbeeld VI

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 3-fluor-4-fenyl-acetofenon wordt 3-fluor-4-fenyl-1-ethynylbenzeen verkregen met een kookpunt van 103°C/0,079 kPa.

Voorbeeld VII

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 4-(2-fluorfenyl)-acetofenon wordt 4-(2-fluorfenyl)-1-ethynylbenzeen verkregen met een kookpunt van 94 - 97°C/0,027 kPa.

Voorbeeld VIII

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 4-(2.4-difluorfenyl)acetofenon wordt 4-(2.4-difluorfenyl)-1-ethynylbenzeen verkregen met een kookpunt van 95 - 101°C/0,013 kPa.

Voorbeeld IX

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 4-(2.6-difluorfenyl)acetofenon wordt 4-(2.6-difluorfenyl)-1-ethynylbenzeen verkregen met een smeltpunt van 81 - 83°C.

Voorbeeld X

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk te gaan en p-cyclohexylacetofenon te vervangen door 4-(o-tolyl)-acetofenon wordt 4-(o-tolyl)-1-ethynylbenzeen verkregen met een kookpunt van 29 - 30°C.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze ter bereiding van een ethynylbenzeenderivaat met de algemene formule 1, waarin

Y waterstof, halogeen of alkyl met 1 tot 3 koolstofatomen voorstelt en

R een ring voorstelt met de structuur met formule 2, waarin x 1 tot 3 is, of een ring met de structuur met formule 3, waarin Y' waterstof, halogeen, alkyl met 1 tot 3 koolstofatomen, Y" waterstof of halogeen en Y"' waterstof of halogeen voorstellen, met dien verstande, dat ten minste een van de symbolen Y, Y', Y" en Y"' anders is dan waterstof,

m e t h e t k e n m e r k, dat men een benzylalcohol met de algemene formule 4, waarin R en Y de hiervoor vermelde betekenissen bezitten en X chloor of broom voorstelt, omzet met een sulfonylchloride met de formule $R'SO_2Cl$, waarin R' alkyl, aryl of met alkyl met een klein aantal koolstofatomen gesubstitueerd alkyl voorstelt, onder vorming van de overeenkomstige sulfonylverbinding met formule 5, waarin R, R', X en Y de hiervoor vermelde betekenissen bezitten en het sulfonylderivaat bij aanwezigheid van zink dehalogeneert onder vorming van de overeenkomstige chloorstyreenverbinding met formule 7, waarin R en Y de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, en de chloorstyreenverbinding dehalogeneert door behandeling met een sterke base.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R cyclohexyl, Y chloor, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 3-chloor-4-cyclohexyl-1-ethynylbenzeen is.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y', Y" en Y"' waterstof, Y methoxy, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 3-methoxy-4-fenyl-1-ethynylbenzeen is.

4. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y' chloor, Y, Y" en Y"' waterstof, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 4-(2-chloorfenyl)-1-ethynylbenzeen is.

5. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n-

m e r k, dat R fenyl, Y', Y" en Y"' waterstof, Y methyl, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 3-methyl-4-fenyl-1-ethynylbenzeen is.

6. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y', Y" en Y"' waterstof, Y chloor, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 3-chloor-4-fenyl-1-ethynylbenzeen is.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y', Y" en Y"' waterstof, Y fluor, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 3-fluor-4-fenyl-1-ethynylbenzeen is.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y' fluor, Y" en Y"' waterstof, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 4-(2-fluorfenyl)-1-ethynylbenzeen is.

9. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y' en Y" elk fluor, Y"' waterstof, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 4-(2.4-difluorfenyl)-1-ethynylbenzeen is.

10. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y' en Y"' elk fluor, Y" waterstof, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 4-(2.6-difluorfenyl)-1-ethynylbenzeen is.

11. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R fenyl, Y' methyl, Y" en Y"' waterstof, X chloor en R' methyl voorstellen en het verkregen produkt 4-(o-tolyl)-1-ethynylbenzeen is.

12. Werkwijze ter bereiding van een ethynylbenzeenderivaat met de algemene formule8, waarin Y halogeen en x 1 tot 3 voorstellen, m e t h e t k e n m e r k, dat men een dichlooracetofenon met formule 9, waarin x de hiervoor vermelde betekenissen bezit chloreert onder vorming van de overeenkomstige α.α.3-trichloorverbinding met formule 10, waarin x de hiervoor vermelde betekenissen bezit, de α.α.3-trichloorverbinding reduceert onder vorming van de benzylalcohol met formule 11, waarin x de hiervoor vermelde betekenissen bezit, de benzylalcoholverbin-

ding omzet met een sulfonylchloride met de formule $R'SO_2Cl$, waarin R' alkyl, aryl of een met alkyl gesubstitueerd alkyl voorstelt, onder vorming van het overeenkomstige sulfonylderivaat met formule 12, waarin x en R' de hiervoor vermelde betekenissen bezitten, het sulfonylderivaat dehalogeneert bij aanwezigheid van zink onder vorming van het chloorstyreen met formule 13, waarin x en Y de hiervoor vermelde betekenissen bezitten en vervolgens de chloorstyreenverbinding dehalogeneert door omzetting met een sterke base.

* * * * * * * *

fig.1.

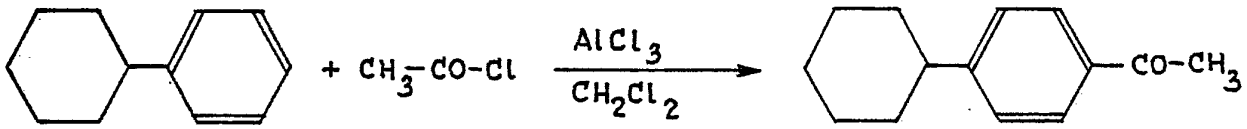


fig.2.

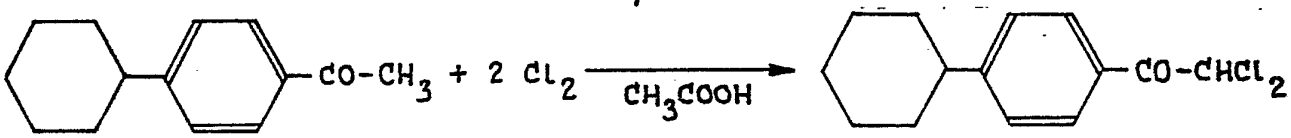


fig.3.

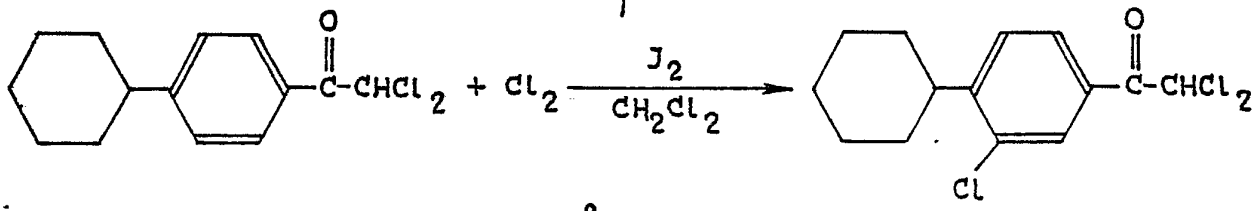


fig.4.

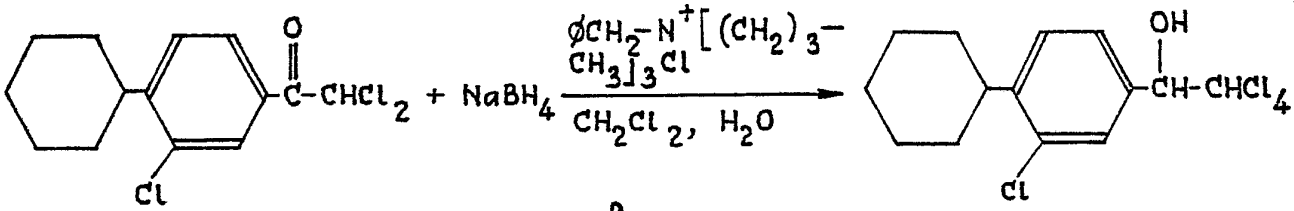


fig.5.

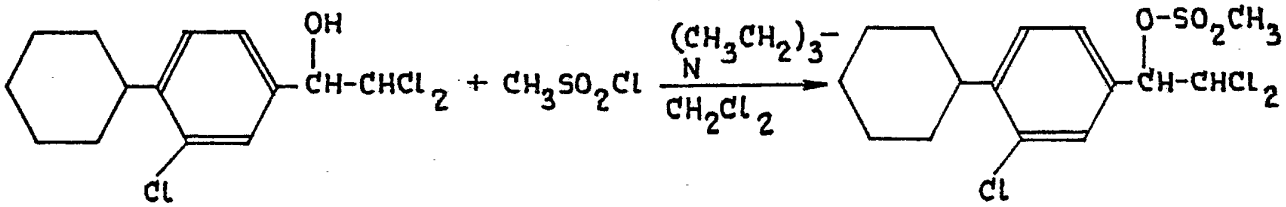


fig.6

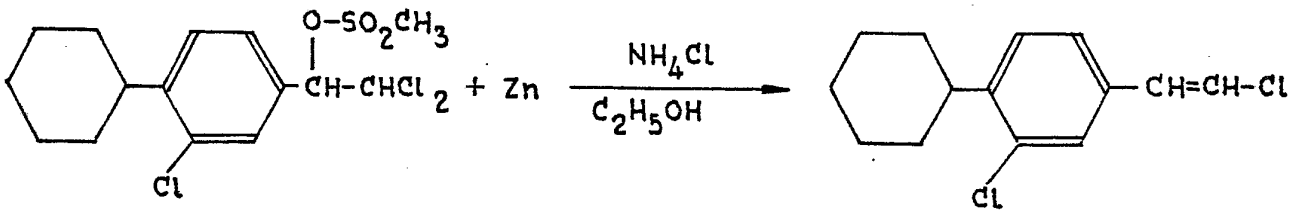
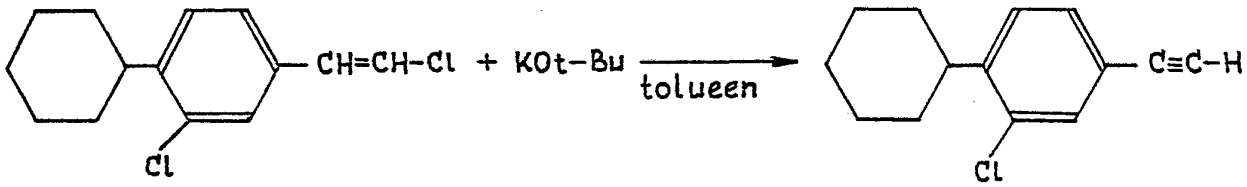
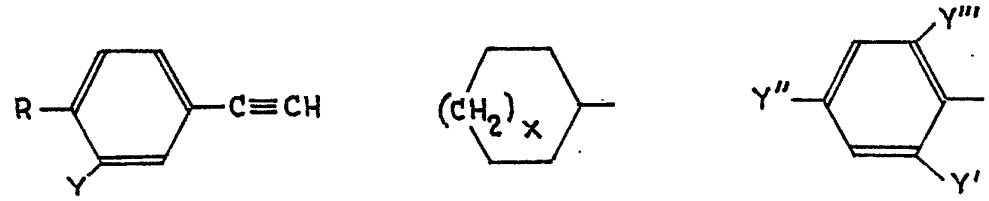


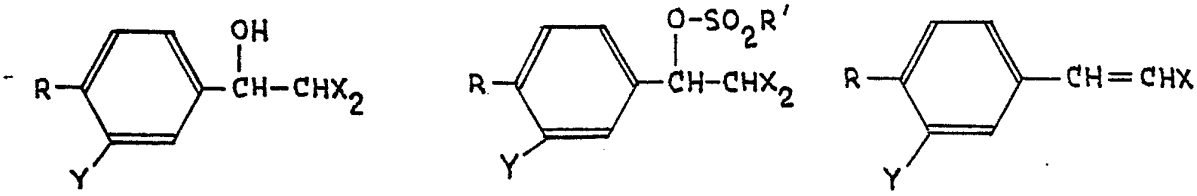
fig.7.



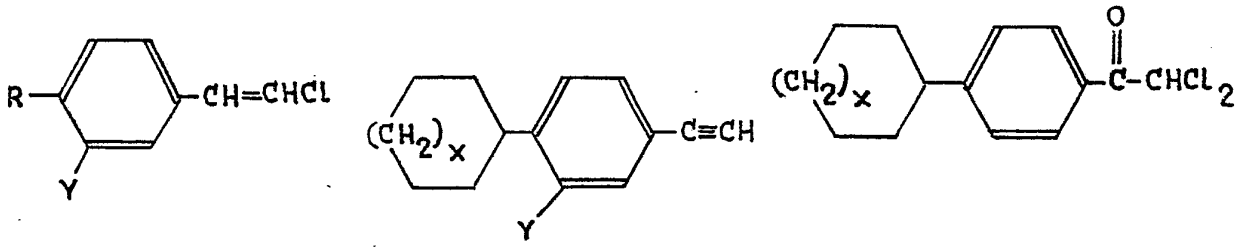
1. 2. 3.



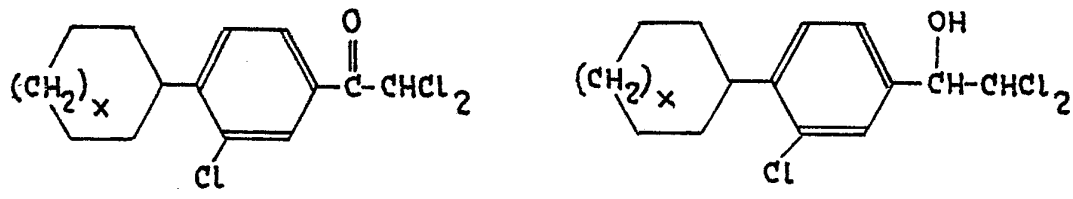
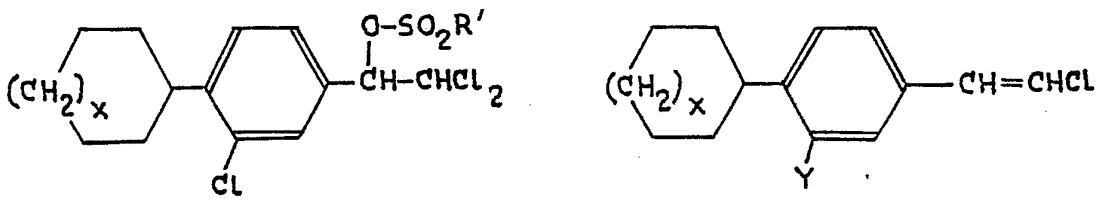
4. 5. 6.



7. 8. 9.



10. 11.



12. 13.