

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 145120 B

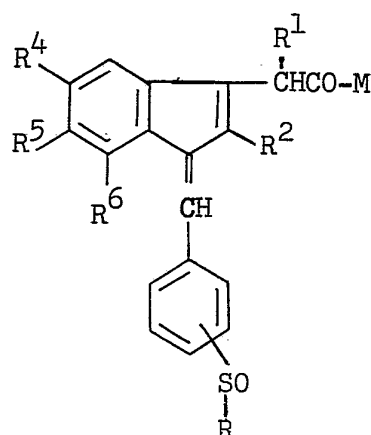
DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Ansøgning nr. 4078/70 (51) Int.Cl.³ C 07 C 147/14
- (22) Indleveringsdag 7. aug. 1970
- (24) Løbedag 7. aug. 1970
- (41) Alm. tilgængelig 9. feb. 1971
- (44) Fremlagt 6. sep. 1982
- (86) International ansøgning nr. -
- (86) International indleveringsdag -
- (85) Videreførelsesdag -
- (62) Stamansøgning nr. -
- (30) Prioritet 8. aug. 1969, 848736, US 19. nov. 1969, 878210, US
4. dec. 1969, 882327, US 1. maj 1970, 33890, US m. fl.
- (71) Ansøger MERCK & CO. INC., Rahway, US.
- (72) Opfinder Frederick William Bollinger, US: John Byron Conn,
US: Ronald Harmetz, US: David Fred Hinkley, US; m. fl.
- (74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cis- eller transisomere eller en blanding af cis- og transisomere af racemiske eller optisk aktive 1-(alkylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-alkancarboxylsyreforbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte cis- eller transisomere eller en blanding af cis- og transisomere af racemiske eller optisk aktive 1-(alkylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-alkancarboxylsyreforbindelser, som har antiinflammatorisk, antipyretisk og analgetisk aktivitet.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har den almene formel:



hvor R er alkyl med 1-4 carbonatomer, R^1 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^2 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^4 er hydrogen, alkanoyloxy med 2-6 carbonatomer, hydroxy, cyano, alkoxy med 1-4 carbonatomer, halogen, dialkylamino med 1-4 carbonatomer i hver alkylgruppe eller alkylsulfonyl med 1-4 carbonatomer i alkyl delen, R^5 og R^6 er hydrogen eller halogen, og M er hydroxy, alkoxy med 1-4 carbonatomer, amino eller gruppen OMe, hvor Me er en farmakologisk acceptabel kation.

I den sidste snes år er der fremkommet en række nye lægemidler med antiinflammatorisk virkning, såsom steroider af 11-oxygeneret pregnanrækken. Selv om de kendte steroider er effektive som antiinflammatoriske midler, har de i reglen mange bivirkninger, og deres fremstilling sker ved komplicerede synteser. Der er i den senere tid fremkommet antiinflammatoriske midler, der udmærker sig frem for steroiderne ved at have en meget simplere struktur, og som derfor i reglen kan fremstilles billigere end steroiderne. Eksempler herpå er indenyl-, indolyl- og salicylsyreforbindelser.

Således er det fra beskrivelsen til U.S.A.-patent nr. 3.312.730 kendt, at en række 1-aralkyliden-substituerede 3-indenylalkansyreforbindelser har værdifulde antiinflammatoriske egenskaber. Aralkyliden-gruppen kan f.eks. være p-halogenbenzyliden eller p-alkylthiobenzyliden.

Anvendelsen af de ovennævnte kendte forbindelser begrænses af, at de udviser uønskede bivirkninger af typen crystalluria, d.v.s. dannelse

af uopløselige krystaller i urinen, hvorved der opstår irritation og beskadigelser af nyrerne.

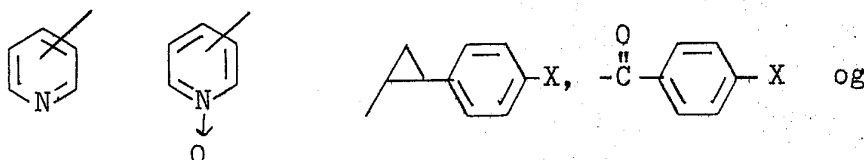
Da det blev erkendt, at de nævnte bivirkninger skyldes forbindelsernes tungtopløselighed i vand eller fysiologiske væsker, er der gjort forsøg på at modificere forbindelserne for at opnå derivater med forøget opløselighed i vand uden forringelse af den biologiske aktivitet. Således er undersøgt flere konventionelle metoder, nemlig indføring af hydrofile substituentter og reduktion af molekylets stivhed.

Det har ved forsøgene vist sig, at man ved i stedet for et Cl-atom eller en methylthiogruppe i p-stillingen i benzylidengruppen at ind-

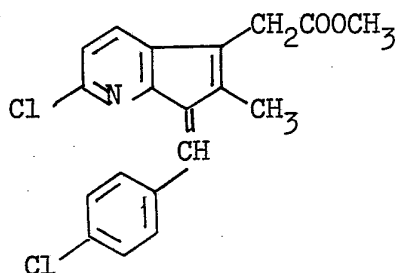
føre en af grupperne $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{CH}_3 \\ \downarrow \\ \text{O} \end{array}$, $-\text{COOH}$ eller $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ enten ikke opnår for-

bedret opløselighed eller forringer den antiinflammatoriske aktivitet.

Der er også fremstillet adskillige forbindelser, hvor benzytiden-gruppen er erstattet af en gruppe med formelen $=\text{CH}-\text{Ar}$, hvori Ar betyder en af grupperne:



$\begin{array}{c} \text{SR} \\ | \\ -\text{HC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X} \end{array}$, hvori X kan være Cl eller et andet halogenatom. Også en række 7-aza-analoge blev syntetiseret til sammenligning, hvoraf følgende specifikke forbindelse er typisk:



Selv om der i nogle tilfælde er opnået en forøgelse af vandopløseligheden, udviste alle de fremstillede forbindelser i mere eller mindre grad en forringelse af aktiviteten.

Under de fortsatte forsøg viste det sig overraskende, at en substitueret af en alkylsulfinylgruppe i benzylidengruppen ikke blot medfører en væsentlig forøgelse af vandopløseligheden, men også giver forbindelser med tilsvarende eller i nogle tilfælde endda forøget antiinflammatorisk aktivitet. Denne opdagelse er overraskende, dels fordi man ikke har kunnet forudse, at man ved blot at erstatte Cl- eller CH_3S -substituenten med en CH_3SO -substituent kan opnå en ganske væsentligt forøget opløselighed i vand, jfr. Kirk Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 13, p. 354, hvor sulfoxiderne som klasse betragtet beskrives som ikke-opløselige i vand, og dels fordi de ovennævnte tidligere undersøgelser af en række indomethacin-analoge viser væsentlig formindskelse af aktiviteten, som følge af ændringer i molekylet, således at man måtte frygte, at indføring af en alkylsulfinyl-substituent også ville føre til forbindelser med lav eller ingen aktivitet.

Selv om det er kendt, at molekyler indeholdende sulfinylgrupper er mere polære end molekyler indeholdende alkylthiogruupper, og selv om det også er kendt, at polære molekyler generelt er mere vandopløselige end ikke-polære, kunne man ikke uden videre slutte, at de omhandlede alkylsulfinylderivater er så meget lettere opløselige end de tilsvarende methylthioforbindelser, at forskellen kan få nogen betydning for forbindelsernes biologiske egenskaber. Den store opløselighed af de omhandlede forbindelser og den deraf følgende formindskede tilbøjelighed til crystalluria er derfor overraskende. Det har som nævnt endvidere vist sig, at alkylsulfinylforbindelserne har en overraskende høj aktivitet.

Eksempler på aktive forbindelser, der kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er angivet i det følgende, hvor opløseligheden er bestemt i phosphatpuffer ved 25°C og pH = 7,0:

5-hydroxy-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre.
Opløselighed: 1,05 mg/ml.

5-methoxy-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 200,5 - 203,5°C. Opløselighed: 0,7 mg/ml.

5-fluor-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 184-186°C. Opløselighed 3,3 mg/ml.

5,6-difluor-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 209-210°C. Opløselighed: 0,66 mg/ml.

5-cyano-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Opløselighed: 3,7 mg/ml.

5-chlor-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 205-207°C.

5,7-difluor-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 188-189°C. Opløselighed: 3,2 mg/ml.

6-fluor-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 216-218°C.

5-dimethylamino-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 220-223°C. Opløselighed: 3,5 mg/ml.

5-methoxy-6-fluor-2-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 193-195°C. Opløselighed: 3,2 mg/ml.

α -(5-methoxy-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl)-propionsyre. Smeltepunkt: 115-120°C.

α -(5-fluor-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl)-propionsyre; olie; $[\alpha]_D^{26} = +8,5^\circ$ (i methanol).

5-methylsulfonyl-2-methyl-1-p-methylsulfinylbenzyliden-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 203,5 - 206,5°C.

Til sammenligning anføres i det efterfølgende opløseligheden af tilsvarende forbindelser med en Cl-substituent eller en methylthio-substituent i p-stillingen af benzylidengruppen:

5-methoxy-2-methyl-1-(p-chlorbenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre.
Opløselighed: < 0,02 mg/ml.

5-fluor-2-methyl-1-(p-chlorbenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre.
Opløselighed: 0,06 mg/ml.

5-hydroxy-2-methyl-1-(p-chlorbenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre.
Opløselighed: 0,2 mg/ml.

5-cyano-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre.
Opløselighed: 0.003 mg/ml.

5,6-difluor-2-methyl-1-p-methylthiobenzyliden-3-indenyl-eddikesyre.
Opløselighed: 0,05 mg/ml, og

5-fluor-2-methyl-1-p-methylthiobenzyliden-3-indenyl-eddikesyre.
Opløselighed: 0.03 mg/ml.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan som nævnt forekomme som cis- og transisomere, der kan isoleres på kendt måde. De cis-isomere af de omhandlede forbindelser er sædvanligvis mere aktive end de tilsvarende transisomere.

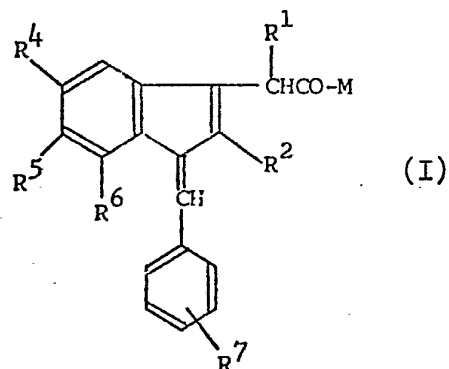
Det vil forstås, at racemiske alkylsulfinyl-derivater af forbindelserne kan adskilles i deres (+) og (-) former på i og for sig kendt måde. Når gruppen R^1 er alkyl, fås endnu et asymmetrisk carbonatom, hvorved der opstår yderligere to enantiomorfe forbindelser, der ligeledes kan adskilles i deres bestanddele.

De omhandlede forbindelser har vist sig at være polymorfe, idet de kan have forskellige krystallinske strukturer, og smeltepunkterne og opløselighedsegenskaberne kan derfor være forskellige for de forskellige polymorfe former af samme forbindelse.

De omhandlede forbindelser egner sig til behandling af inflammation og som smertestillende middel ved sådanne sygdomme som reumatisk arthritis, osteoarthritis, podagra, infektiøs arthritis og reumatisk feber. Forbindelserne har en tilsvarende eller højere aktivitet i samme doser end tilsvarende beslægtede kendte forbindelser, som alene adskiller sig fra de her omhandlede ved at have en anden substituent end en alkylsulfinylgruppe i benzylidengruppen, og udviser ringere ulcerogene sidevirkninger. De omhandlede forbindelser er endvidere som ovenfor nævnt mere vandopløselige end de tilsvarende kendte forbindelser.

De omhandlede forbindelser har endvidere antipyretisk og analgesisk aktivitet.

Den biologiske aktivitet er undersøgt for et antal forbindelser, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Således er der udført målinger af forbindelsernes procentvise inhibition eller ED_{50} ved den velkendte ødemprøve, som benyttes almindeligt til afprøvning af antiinflammatoriske midler. Resultaterne fremgår af efterfølgende tabeller:



R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	M	mg pr. kg/ødem- inhibition
CH ₃	CH ₃	F	H	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	1 mg/17%
H	CH ₃	F	H	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	1 mg/26%
H	CH ₃	Cl	H	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	1 mg/27%
H	CH ₃	(CH ₃) ₂ N	H	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	3 mg/25%
H	CH ₃	F	F	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	1 mg/25%
H	CH ₃	CH ₃ O	F	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	1 mg/35%
H	CH ₃	F	H	F	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	1 mg/43%
H	CH ₃	CH ₃ O	H	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	1 mg/24%
H	CH ₃	H	F	H	p-CH ₃ S ⁰	OH	1 mg/37%

Følgende forbindelser er bestemt for ED₅₀ ved ødem-prøven:

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	M	ED ₅₀ mg/kg
H	CH ₃	OH	H	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	20
H	CH ₃	CN	H	H	p-CH ₃ S ^{→0}	OH	24

Aktiviteten af en methylsulfinylsubstitueret forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er målt i sammenligning med en tilsvarende methylthioforbindelse. Resultatet fremgår af følgende tabel:

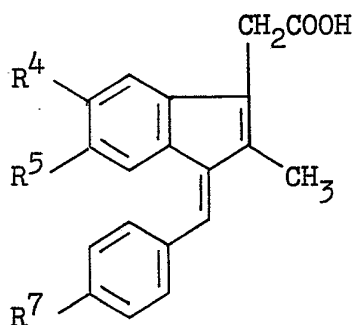
Forbindelse	mg pr. kg/ødem-inhibition
α-[1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl]-propionsyre	3 mg/33%
α-[1-(p-methylthiobenzylliden)-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl]-propionsyre	3 mg/11%

Den ved ovennævnte forsøg anvendte ødemprøve er beskrevet af Winter et al., Proc. Soc. Exptl. Biol., 111, 544 (1962). Proceduren er følgende:

Grupper på seks rotter med en middelvægt på 150 g indgives prøveforbindelsen 1 time før injektion af 0,1 ml af en 1% suspension af carra-geenin i trædepuden af bagpoten. Umiddelbart derefter og igen tre

timer senere måles rumfanget af poten ved fortrængning af kviksølv, idet resultatet registreres automatisk. Forskellen mellem begyndelses- og slutrumfangene er et mål for det udviklede ødem. Prøveforbindelserne suspenderes eller opløses i 0,5% methocel. Kontrolldyrene fik kun methocel. Den procentvise inhibition af ødem, som forårsages af prøveforbindelsen, vælges som et mål for prøveforbindelsens antiinflammatoriske aktivitet.

Af ovennævnte tabel ses det, at forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen indeholdende methylsulfinylgruppen er betydeligt mere aktiv end den tilsvarende forbindelse, som kun adskiller sig ved at have en methylthiogruppe i stedet for methylsulfinylgruppen. Det fremgår af de forsøg, som ligger til grund for den foreliggende opfindelse, at der eksisterer en korrelation mellem forbindelsernes vandopløselighed og deres tilbøjelighed til at fremkalde crystalluria, således at en forøget vandopløselighed nedsætter risikoen for denne bivirkning. De omhandlede forbindelsers tilbøjelighed til at fremkalde irritation og beskadigelser af indvoldene og nyrerne er undersøgt i sammenligning med nogle tilsvarende methylthioderivater. Undersøgelsen er udført med rotter, som oralt fik indgivet forskellige doser af forbindelserne. På denne måde bestemtes ED_{50} , og resultaterne fremgår af følgende tabel:



R ⁴	R ⁵	R ⁷	ED ₅₀ mg/kg	
			Gastrisk blødning	Intestinal perforation
F	F	CH ₃ S	10	24
F	F	CH ₃ S → O	31	50
CH ₃ O	F	CH ₃ S	7	12
CH ₃ O	F	CH ₃ S → O	14	31
F	H	CH ₃ S	6,8-11	24
F	H	CH ₃ S → O	17-21	48

Selv om der her kun er undersøgt tre grupper af forbindelser, vil man kunne slutte, at den opnåede forbedring i henseende til formindskede bivirkninger (større ED_{50}), som opnås ved indføring af metylsulfinylgruppen i stedet for methylthiogruppen, skyldes de førstnævnte forbindelsers større vandopløselighed, og at den samme forbedring vil kunne forventes for alle de omhandlede forbindelser, som er væsentligt lettere opløselige end methylthioforbindelserne, d.v.s. at den påviste biologiske effekt er karakteristisk for alle de omhandlede alkylsulfinylforbindelser.

Forbindelserne kan anvendes ved topisk, oral, rectal eller parenteral indgift på patienter under anvendelse af sædvanlige dosisformer, såsom tabletter, kapsler, pulvere, sirupper, vandige opløsninger eller flydende suspensioner. Sådanne præparater kan indeholde de sædvanlige fyldstoffer og bæremedier.

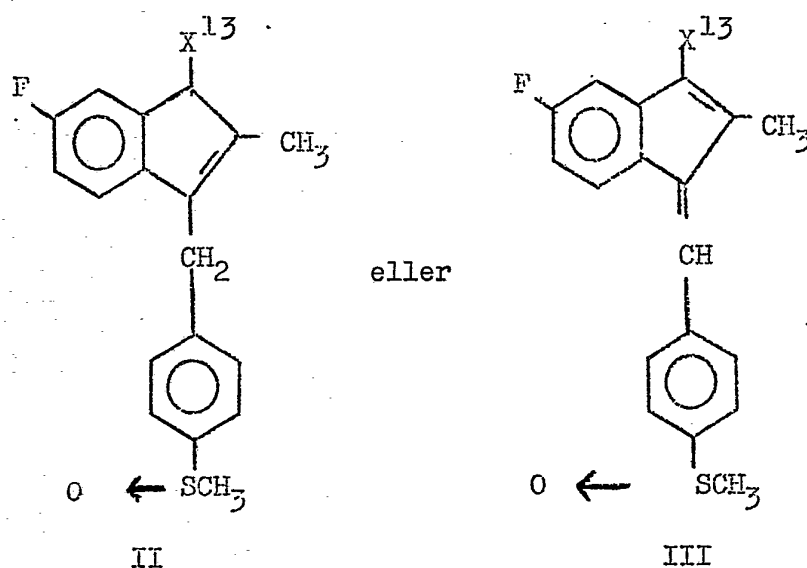
Forbindelserne anvendes i reglen i doser indeholdende fra 0,1 mg til 50 mg pr. kg legemsvægt pr. dag, fortrinsvis fra 1 mg til 15 mg pr. kg legemsvægt pr. dag.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af kravet anførte, omfatter en række alternativer.

Ifølge en udførelsesform for opfindelsen fremstilles forbindelserne ud fra de tilsvarende indenylalkancarboxylsyrer, der i 1-stillingen har en benzylidengruppe, der er substitueret med en tilsvarende alkylthiogruppe, som oxideres til den tilsvarende sulfinylgruppe. Denne oxidation udføres med i og for sig kendte oxidationsmidler, såsom et periodat eller en peroxyforbindelse. Reaktionsproduktet kan om ønsket isoleres i den foreliggende form eller spaltes til de isomere komponenter. Såfremt slutproduktet skal være en ester, kan denne enten fås direkte ved anvendelse af et esterderivat som udgangsmateriale, eller en dannet fri indenylalkancarboxylsyre kan esterificeres på i og for sig kendt måde.

Ifølge en anden udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan 3-eddikesyre-sidekæden indføres i den tilsvarende indenforbin-

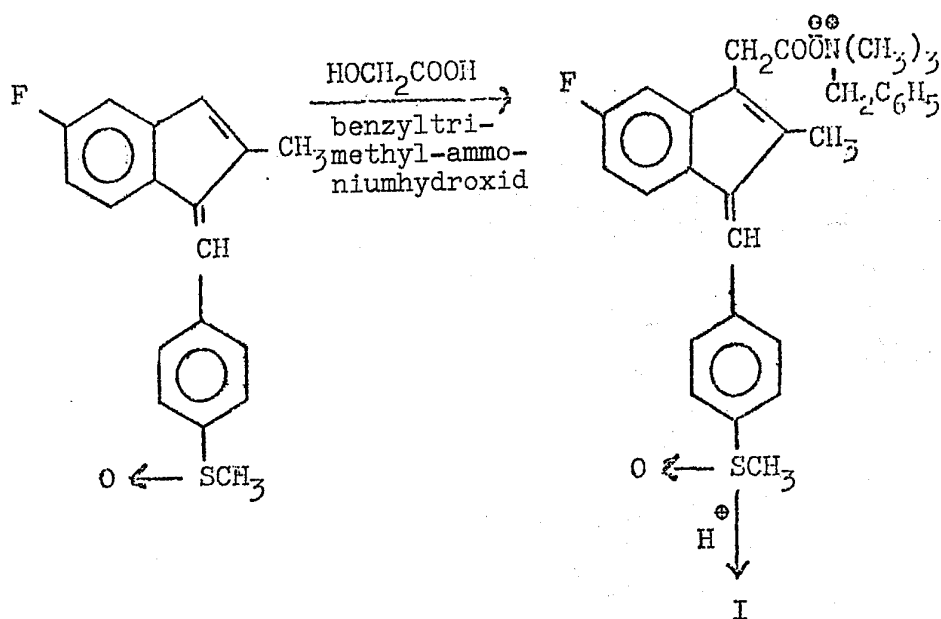
delse. Dette kan ske på en række forskellige måder, som skal omtales i det efterfølgende, idet der som eksempel omtales fremstillingen af 5-fluor-derivatet. Som udgangsmateriale anvendes for eksempel



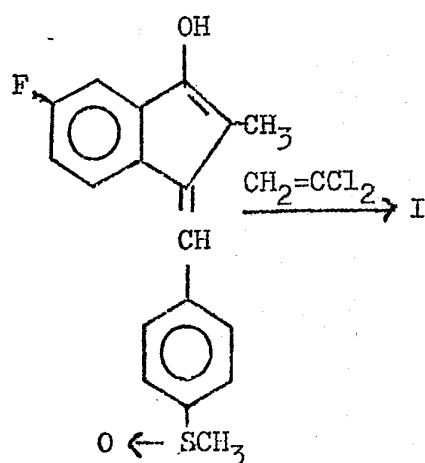
hvor X^{13} er hydrogen, eller hydroxyl, idet udgangsmaterialet substitueres i 3-stillingen med forskellige eddikesyrepræcursorer, såsom 1,1-dihalogenethylen eller diazoeddikesyre-estere.

Forbindelser med formel II eller III, hvor X^{13} er hydrogen, reagerer således glat med halogeneddikesyre eller glycolsyre til dannelsen af det ønskede produkt, fortrinsvis i nærværelse af en base, såsom aryltrialkylammoniumhydroxid, såsom benzyltrimethylammoniumhydroxid, fortrinsvis i et inert organisk opløsningsmiddel, hvorved reaktionen forløber under frigivelse af vand, der afdestilleres azeotropisk. Som opløsningsmiddel ved denne reaktion kan hensigtsmæssigt anvendes en blanding af pyridin og benzen.

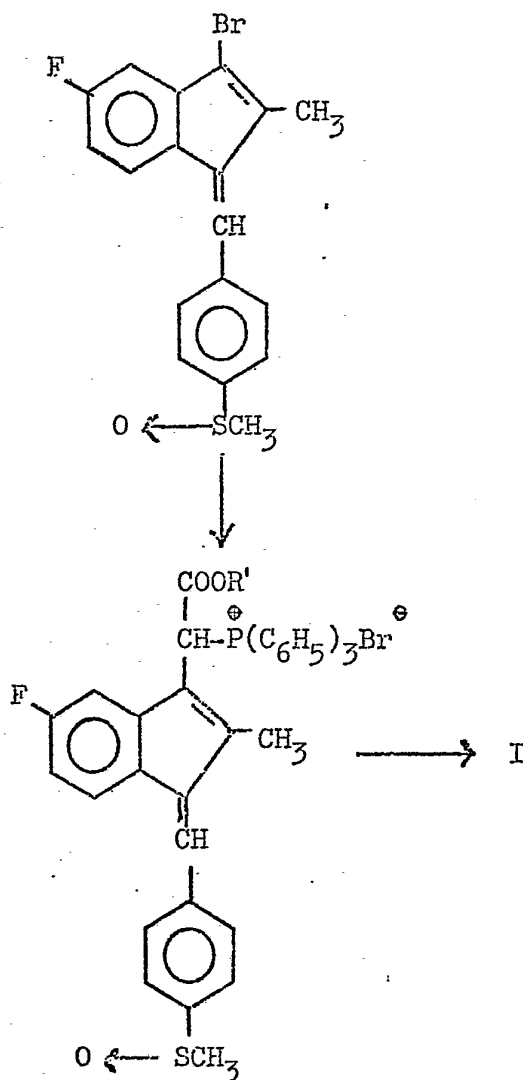
Hvis udgangsmaterialet har formel III, hvor X^{13} er hydrogen, kan processen illustreres på følgende måde:



I stedet kan en 3-indenol omsættes med en 1,1-dihalogenethylen, fortrinsvis i en blanding af et inert opløsningsmiddel, såsom dimethoxyethan, og svovlsyre ved en temperatur mellem 0 og 100°C, efterfulgt af en behandling med koldt vand, hvorved fås den ønskede 3-indenyleddikesyre. Denne omdannelse anskueliggøres ved følgende ligning:

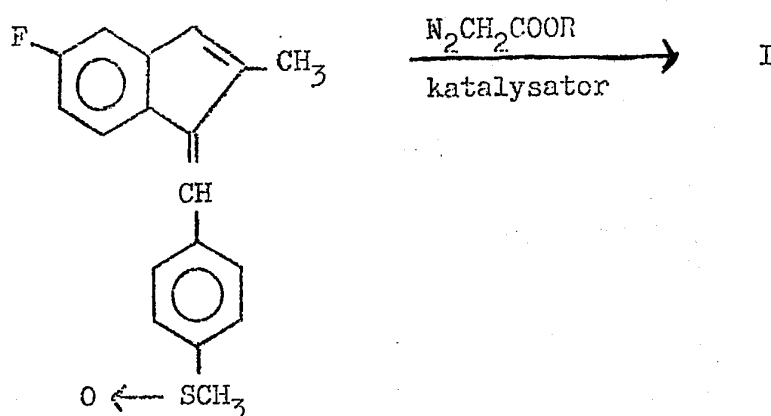


Forbindelser svarende til formel III, men hvor X^{13} er halogen, fortrinsvis brom, reagerer let med et Wittig-reagens, såsom triphenylphosphincarbalkoxymethylen eller trialkylphosphin-carbalkoxymethylen, f.eks. ved opvarmning til 30 - 100°C, i et vandfrit inert opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, chloroform eller benzen. Ved hydrolyse af fosphoniumsaltet med for eksempel et alkalimetahydroxid fås den ønskede forbindelse. Disse omdannelser illustreres i det følgende:



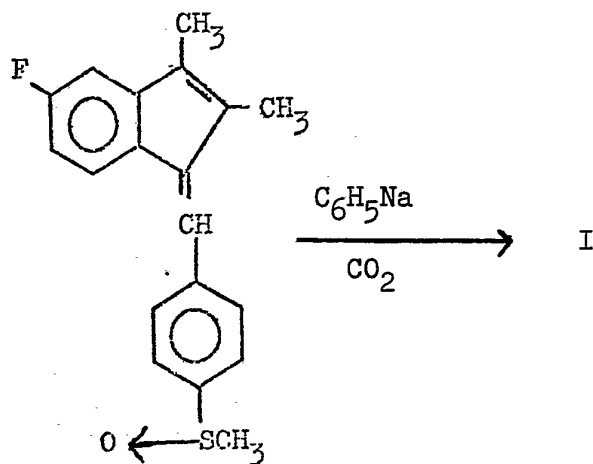
Forbindelser med formel III, hvor X^1 er hydrogen, kan også reagere med en ester af diazoeddikesyre, fortrinsvis i et opløsningsmiddel, såsom dioxan, p-butanol eller hexan, i nærværelse af en katalysator, såsom metallisk kobber, kobbersulfat eller lys, ved en temperatur mellem stuetemperatur og 150°C , om fornødent i en afluftet autoklav.

Denne reaktion anskueliggøres ved følgende ligning:

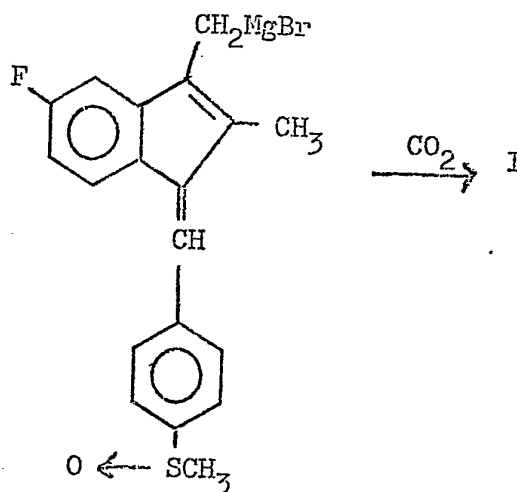


Ifølge en anden udførelsesform kan man som udgangsmateriale gå ud fra en forbindelse svarende til formelen III, der i stedet for X^{13} i 3-stillingen indeholder en carbonholdig substituent, såsom methyl, halogenmethyl eller formyl.

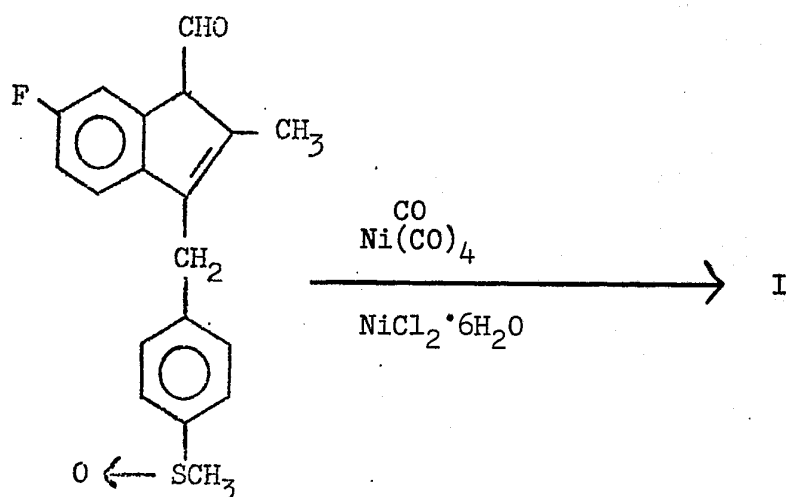
Således kan en 3-methylinden- forbindelse behandles med carbondioxid, fortrinsvis i et opløsningsmiddel, såsom chlorbenzen, benzen eller en ether, i nærværelse af en katalysator, såsom phenylnatrium, phenylkalium, natriumamid, ethylmagnesiumchlorid, kalium-t-butoxid eller natriumhydrid, hvorved der dannes en 3-eddikesyresubstituent. Dette illustreres af følgende ligning:



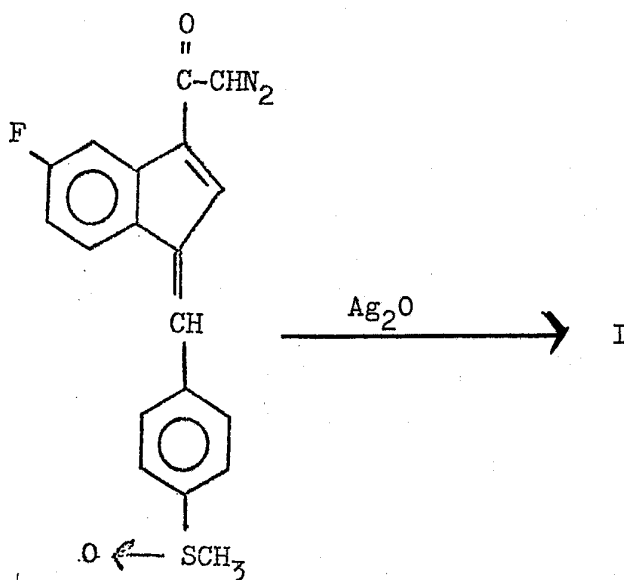
Som udgangsmateriale kan i stedet anvendes en 3-indenyl-methyl-magnesium-forbindelse, der behandles med tørt carbondioxid. Denne reaktion illustreres af følgende ligning:



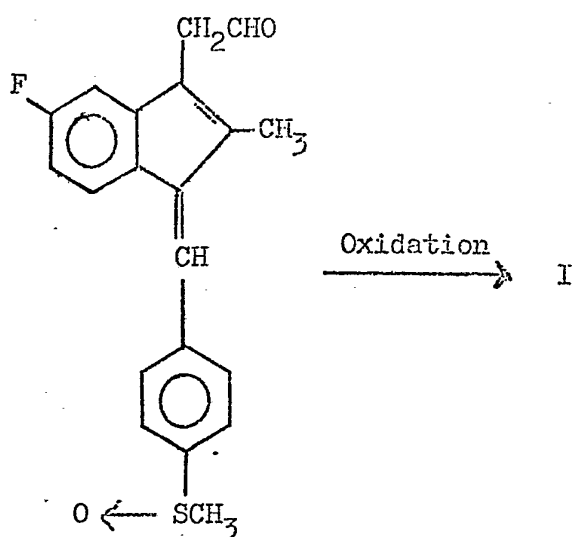
I stedet kan en 3-indenyl-aldehyd omsættes med carbonmonoxid i nærværelse af et metallocarbonyl, såsom nikkeltcarbonyl, og eventuelt nikkeltchlorid-hexahydrat og saltsyre, fortrinsvis ved et tryk på 35-70 atmosfære og en temperatur på $200-500^\circ\text{C}$. Denne omdannelse fremgår af følgende ligning:



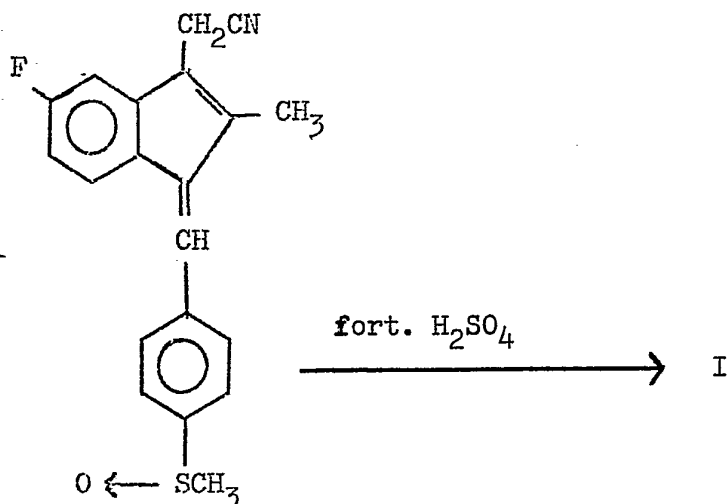
Man kan i stedet gå ud fra en diazoketon, som behandles med sølv-oxid, kobber, platin eller sølvbenzoat, fortrinsvis i alkoholisk opløsning og i nærværelse af en tertiær amin, såsom trialkylamin, hvorved fås den tilsvarende eddikesyre-forbindelse. Dette fremgår af følgende ligning:



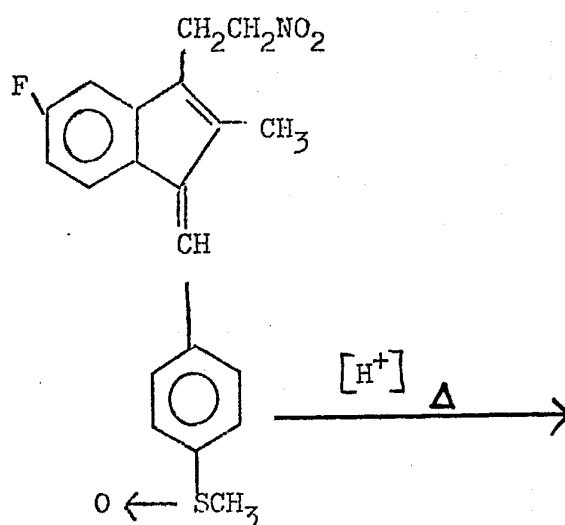
Ifølge en anden udførelsesform går man ud fra en forbindelse, der i 3-stillingen indeholder en acetaldehydgruppe, der omdannes til en eddikesyregruppe ved oxidation. Således kan en 3-indenylacetaldehyd-forbindelse oxideres ved luftning i nærværelse af bicarbonat. Som oxidationsmiddel kan i stedet anvendes et dichromat eller et permanganat eller sølvoxid i fortyndet basisk opløsning, eller der kan anvendes et hydrogenperoxid eller en organisk persyre. Denne omdannelse illustreres ved følgende ligning:



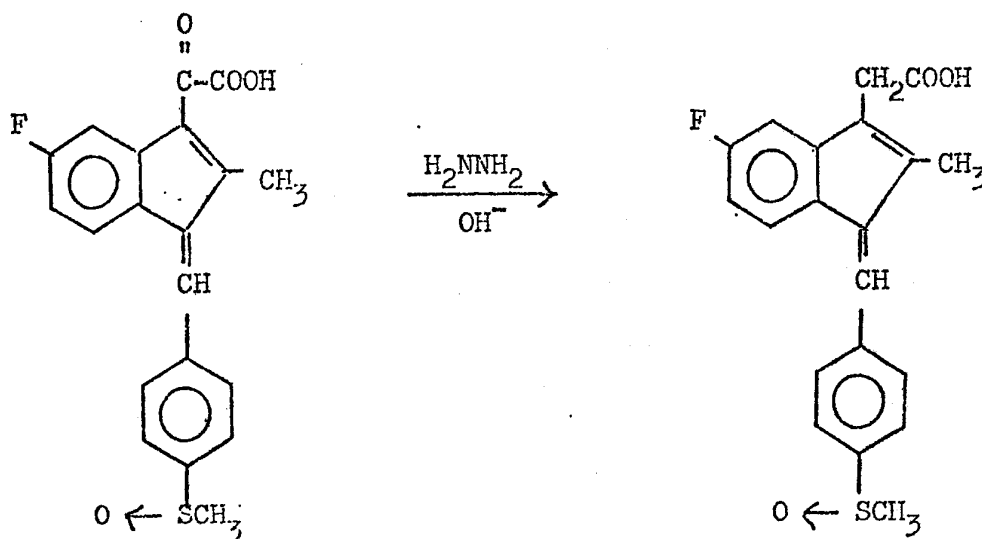
Hvis udgangsmaterialet indeholder en 3-indenyl-acetonitril-gruppe, kan denne hydrolyseres, f.eks. med fortyndet svovlsyre i overensstemmelse med følgende ligning:



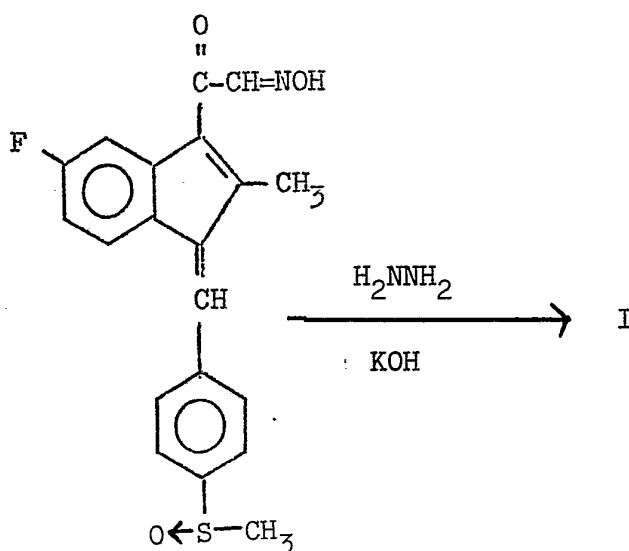
En 3-indenyl- β -nitroethan kan for eksempel ved opvarmning til 100-150° C i en autoklav i stærk mineralsyre, såsom saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, omdannes til 3-indenyl-eddikesyre-forbindelsen i overensstemmelse med følgende ligning:



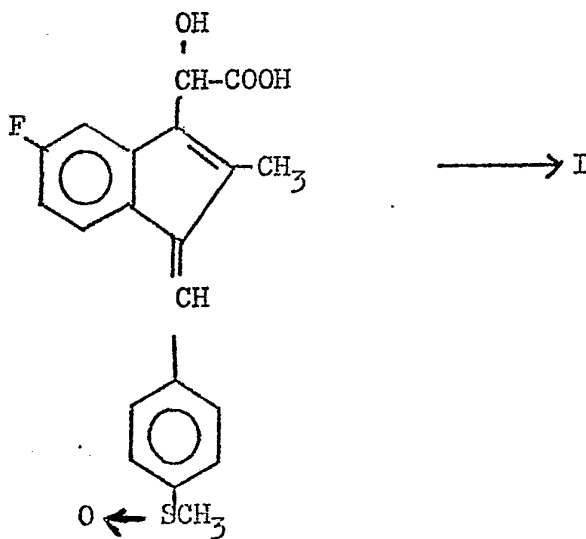
I stedet kan et 3-glyoxylsyre-derivat ved en Wolff-Kishner-reduktion med hydrazin-hydrat, fortrinsvis i ethanol eller glycol i nærværelse af en stærk base, såsom et alkalimetallalkoxid eller et alkalimetallhydroxid, give den ønskede indenyl-eddikesyre i overensstemmelse med følgende ligning:



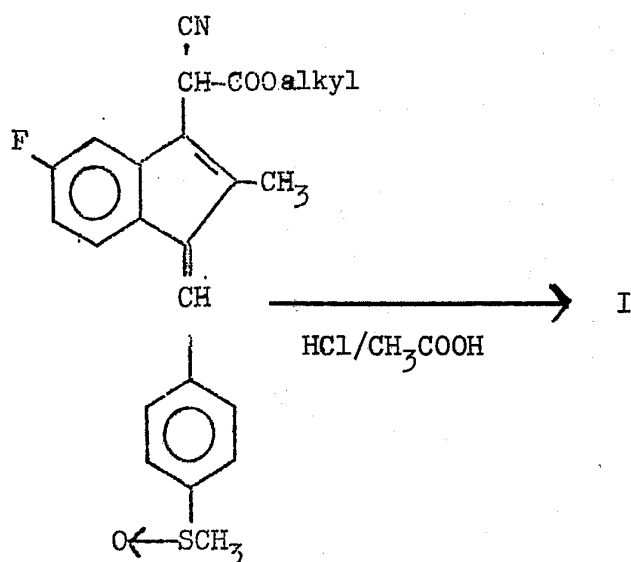
På tilsvarende måde kan en monoxim af et glyoxalderivat behandles med hydrazin, fortrinsvis i kogende diethylenglycol eller en anden højt kogende alkohol i nærværelse af en stærk base, såsom alkalimetahydroxider eller alkoxider, hvorefter reaktionsproduktet hensigtsmæssigt afkøles langsomt i luft og gøres surt til dannelse af den ønskede forbindelse. Denne omdannelse fremgår af følgende ligning.



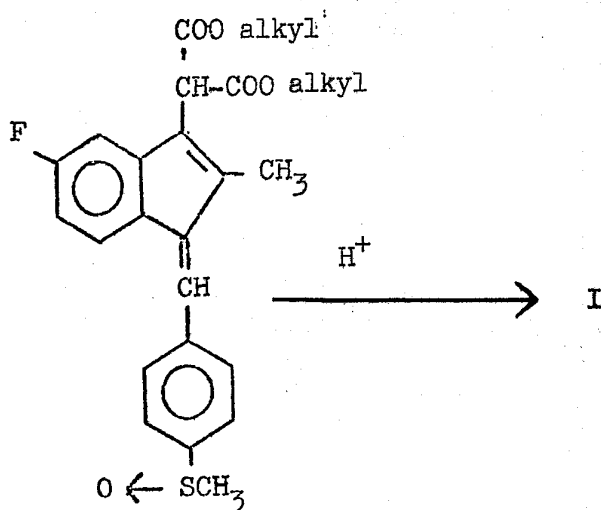
En α -hydroxysyre-forbindelse kan behandles med et reduktionsmiddel, fortrinsvis med hydrogen i nærværelse af palladium-på-aktivt kul under hydrolytiske betingelser, hvorved fås den ønskede 3-indenyl-eddikesyre i overensstemmelse med følgende ligning:



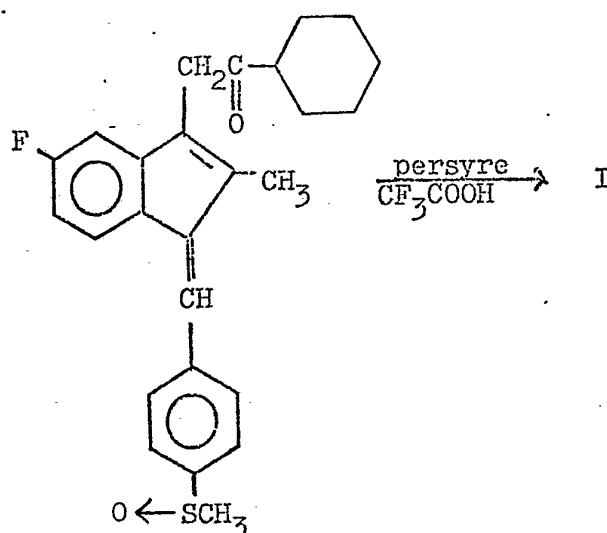
Et α -cyanoacetat kan hydrolyseres til eddikesyreforbindelsen i overensstemmelse med følgende ligning:



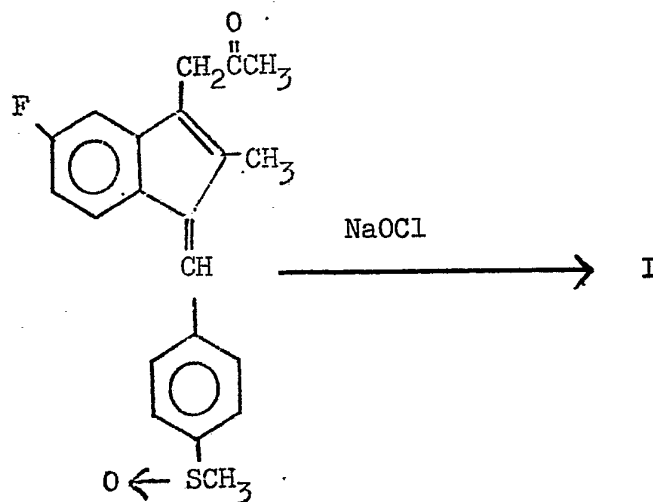
Et tilsvarende indenyl-malonat kan ved behandling med en stærk syre, f.eks. svovlsyre eller saltsyre, decarboxyleres og danne 3-indenyl-eddikesyreforbindelsen i overensstemmelse med følgende ligning:



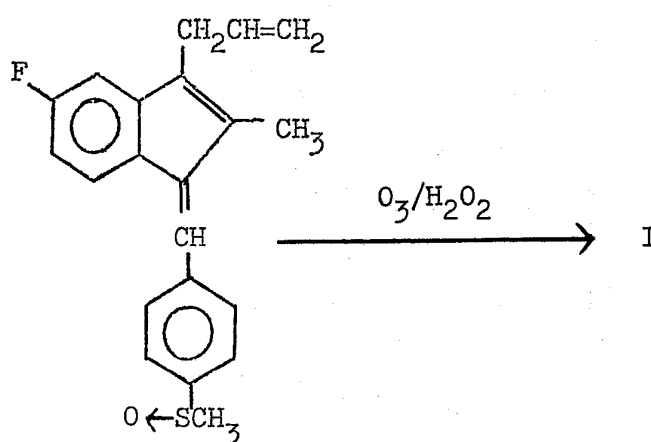
Ifølge endnu en udførelsesform kan de omhandlede forbindelser fremstilles ved oxidation som illustreret af følgende ligning:



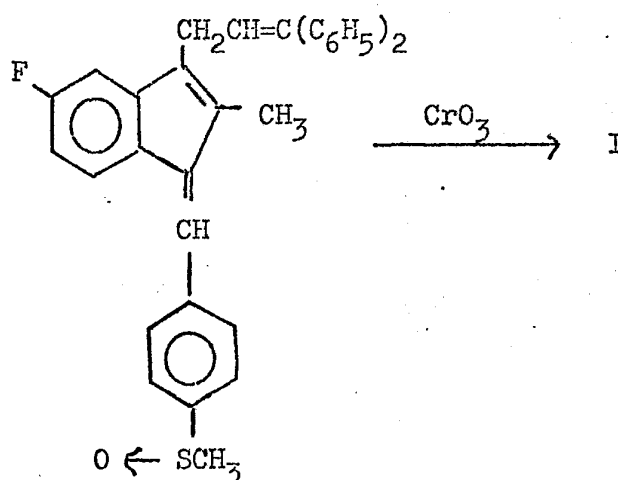
I stedet kan man gå ud fra et udgangsmateriale, der i 3-stillingen har en propanon-gruppe, som oxideres, fortrinsvis ved behandling med natriumhypochlorit, hypobromit eller hypiodit i et opløsningsmiddel, såsom dioxan, tetrahydrofuran eller dimethylsulfoxid, i overensstemmelse med følgende ligning:



Der kan i stedet for gås ud fra en 3-allyl-inden, der oxideres, for eksempel ved behandling med ozon i en alkansyre og efterfølgende oxidation med hydrogenperoxid, chromtrioxid, alkalipermanganat eller sølvoxid, hvorved dannes den ønskede eddiksyre-forbindelse i overensstemmelse med følgende ligning:

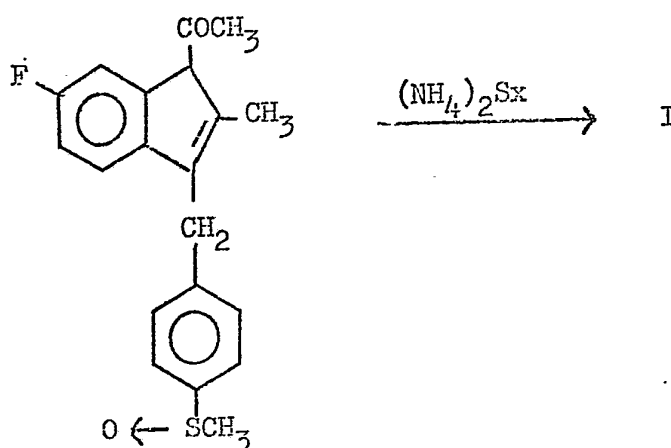


En 3-diphenylpropen-substituent kan oxideres, for eksempel med chromtrioxid, til dannelse af den ønskede indenyl-3-eddikesyre i overensstemmelse med følgende ligning:

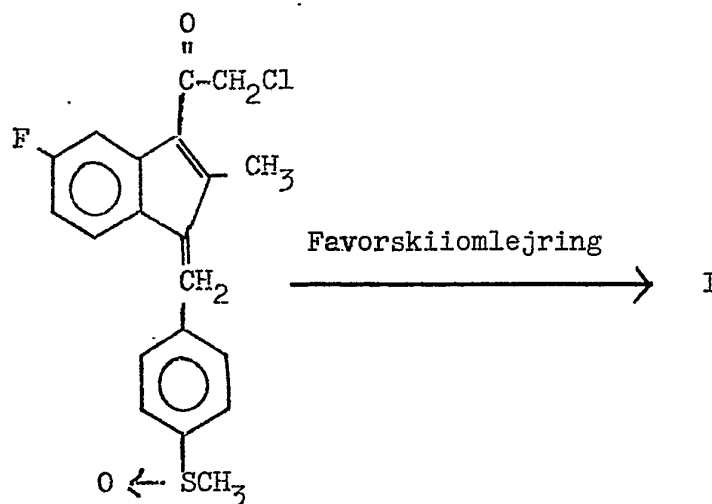


Som udgangsmateriale for fremstillingen af de omhandlede forbindelser kan i stedet anvendes en forbindelse, som i 3-stillingen er substitueret med acetyl eller halogenacetyl, der omlægges med en base.

Således undergår 3-acetyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden en Willgerodt-omlejring eller en Kindler-modifikation deraf til det ønskede eddikesyrederivat under samtidig dehydrogenering. Denne proces anskueliggøres af følgende ligning:



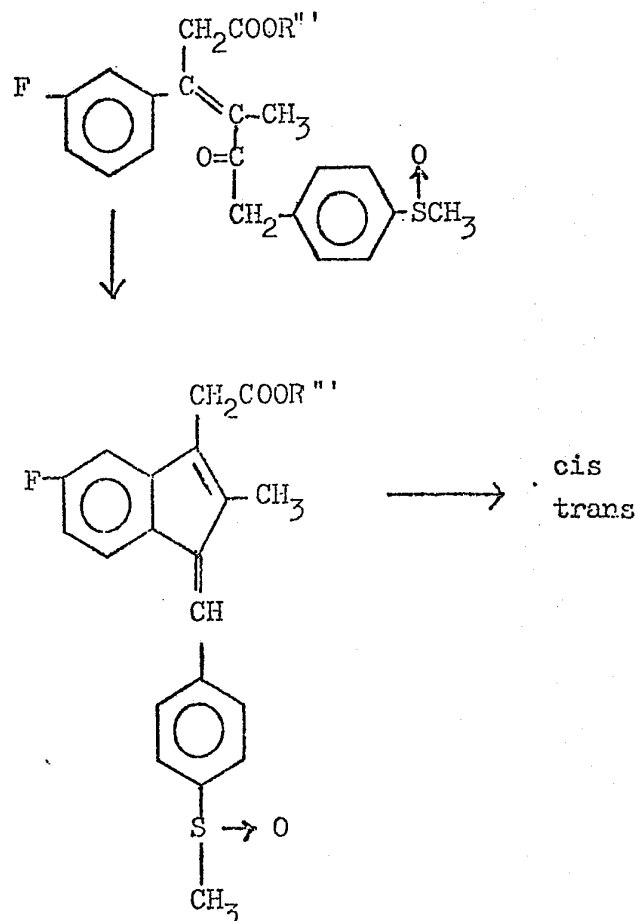
En tilsvarende 3-chloracetyl-inden kan undergå en Favorskii-omlejring til inden-eddikesyren ved behandling med en stærk base, såsom et alkalimetahydroxid eller alkoxid i kogende xylen eller glycol i overensstemmelse med følgende ligning:



De frie 3-indenyl-eddikesyrer kan dannes ud fra fremstillede estere, f.eks. alkylestere, eller amider af eddikesyre-forbindelserne ved sur hydrolyse.

De omhandlede forbindelser kan endvidere fremstilles ved en ring-slutningsproces. Dette kan opnås ved dannelse af bindinger i forskellige stillinger af molekylet. Således kan ringslutningen ske ved dannelse af bindinger i 8:1-stillingen, i 3:9-stillingen, i 1:2-stillingen, i 2:3-stillingen, i 8:9-stillingen, i 8:1:2-stillingerne, i 2:3:9-stillingerne, i både 8:1- og 2:3-stillingerne, i både 1:2- og 3:9-stillingerne, i både 8:1- og 3:9-stillingerne, i 1:2:3-stillingerne samt i både 8:1:2- og 3:9-stillingerne.

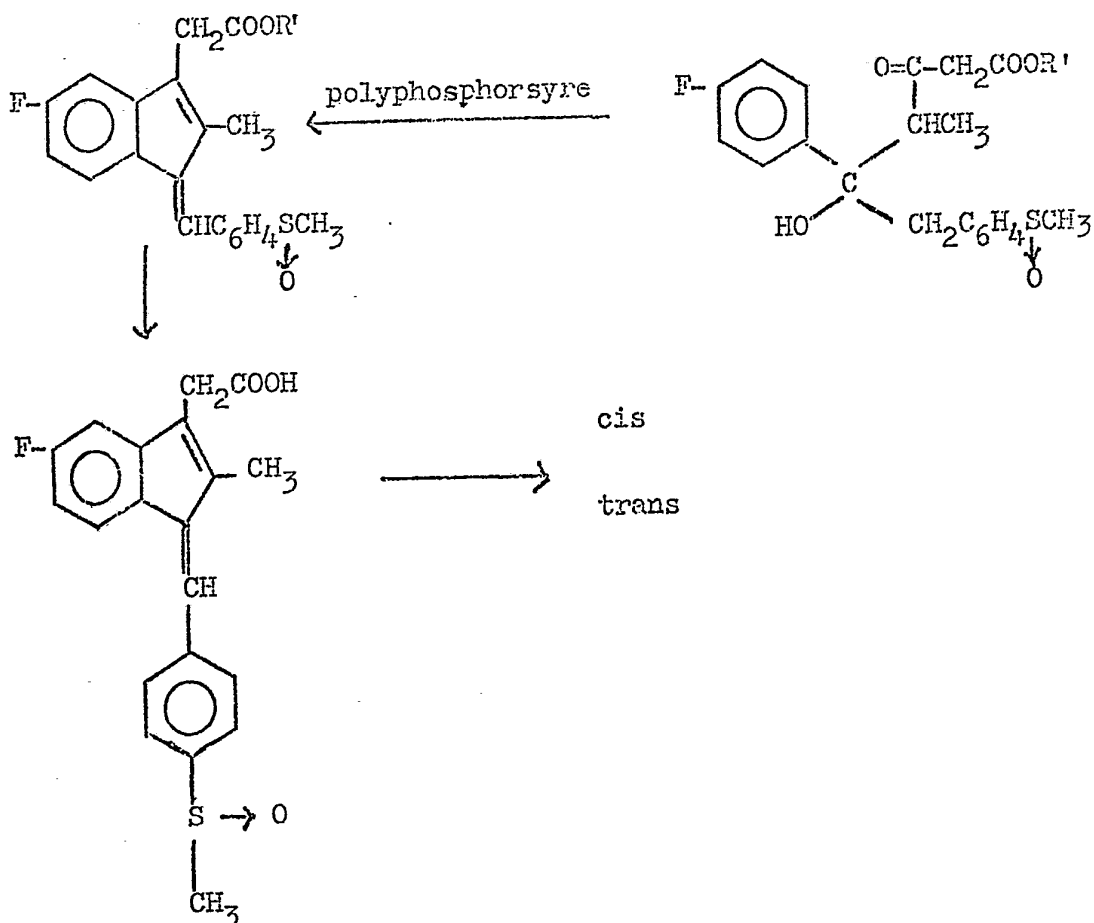
Således kan 4-[(p'-methylsulfinylphenyl)-acetyl]-3-(m-fluorphenyl)-3-pentenoat ringsluttet til dannelse af den ønskede forbindelse i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



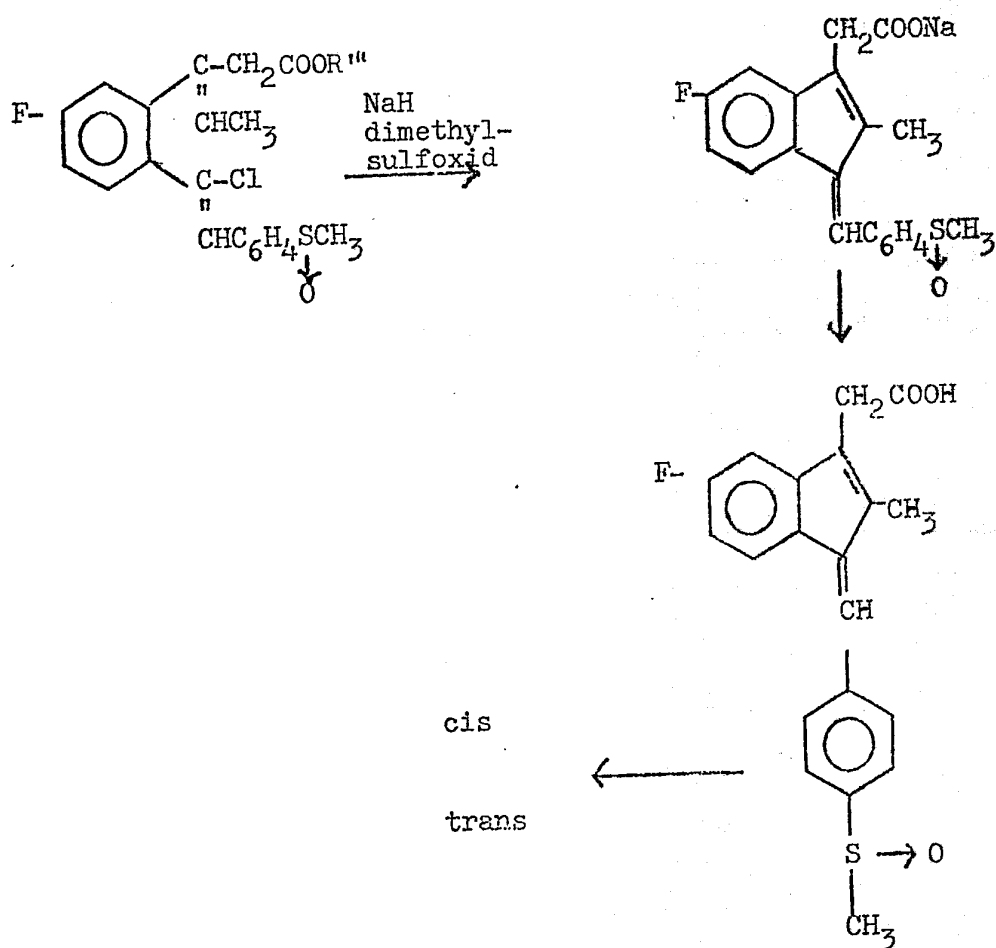
hvor R''' er alkyl med 1-4 carbonatomer.

Reaktionen sker fortrinsvis ved omsætning med et dehydratiseringsmiddel i løbet af nogle timer ved forhøjet temperatur. Det foretrukne dehydratiseringsmiddel er polyphosphorsyre, men der kan også anvendes andre dehydratiseringsmidler, såsom koncentreret svovlsyre, p-toluensulfonsyre eller kaliumhydrogensulfat. Hvis man anvender polyphosphorsyre, benyttes det hensigtsmæssigt i overskud, idet det virker som opløsningsmiddel. I stedet kan anvendes et andet opløsningsmiddel, såsom triethylphosphat eller p-cymen. Den foretrukne reaktionstemperatur er 75-100°C.

Ringslutningen kan også udføres ved dehydratisering af en ester af 3-oxo-4-methyl-5-hydroxy-5-(p-fluorphenyl)-6-(p-methylsulfinylphenyl)-caproat med polyphosphorsyre. Denne ringslutning forløber i løbet af nogle timer ved 50-100°C. Den dannede ester kan hydrolyseres med 3N natriumhydroxid på sædvanlig måde. Reaktionsforløbet fremgår af følgende skema:

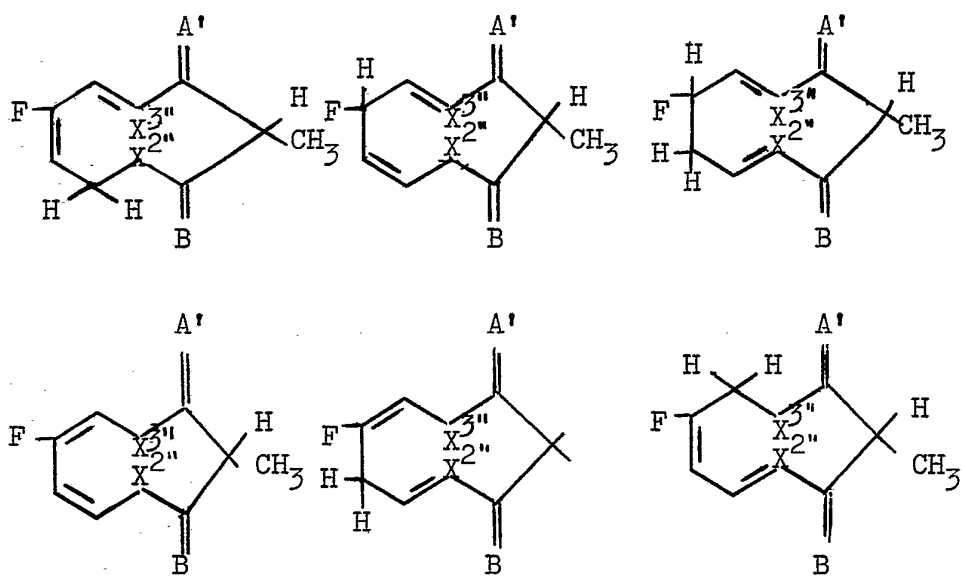
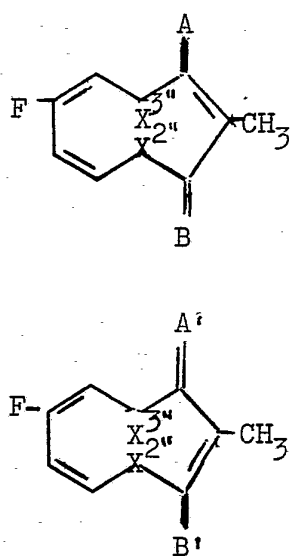


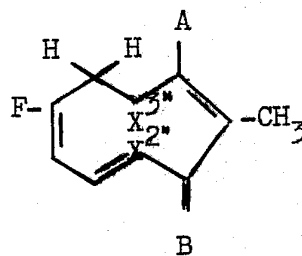
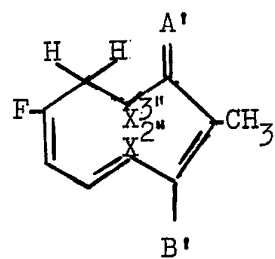
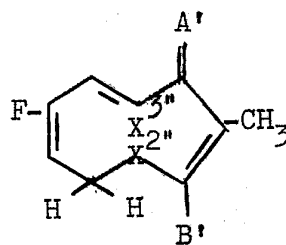
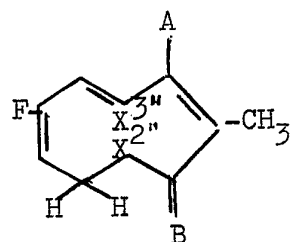
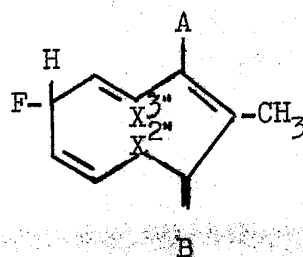
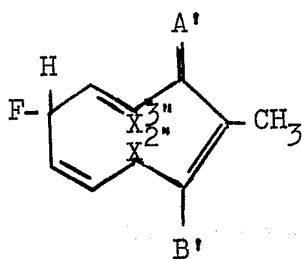
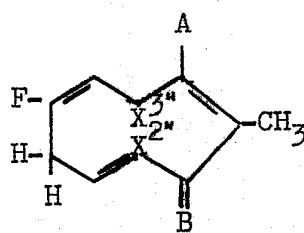
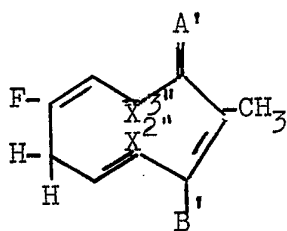
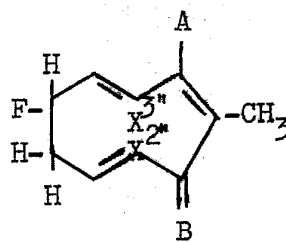
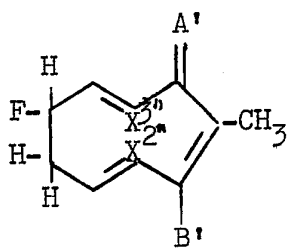
Et andet eksempel på en ringslutning er en dehydrohalogenring af 3-[2'-(α -chlor-p-methylsulfinylstyryl)-5'-fluorphenyl]-3-pentenoat, såsom med natriumhydrid. Reaktionen kan finde sted i et inert opløsningsmiddel, såsom dimethylsulfoxid, ether eller tetrahydrofuran, ved en temperatur på 75-100°C. Det dannede natriumsalt kan omdannes til den frie syre ved tilsætning af en syre. Følgende reaktionsskema illustrerer processen:

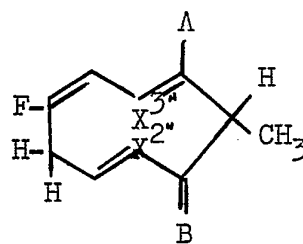
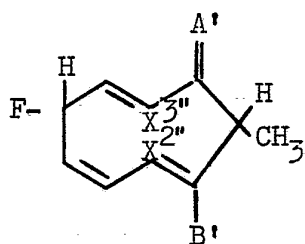
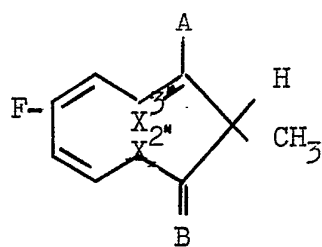
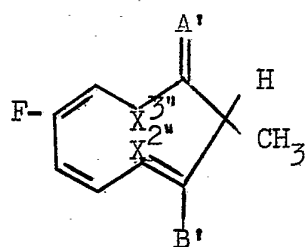


hvor R^{'''} er alkyl med 1-4 carbonatomer.

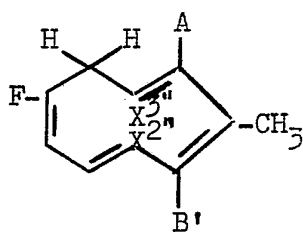
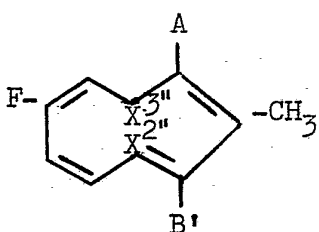
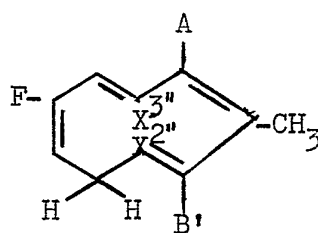
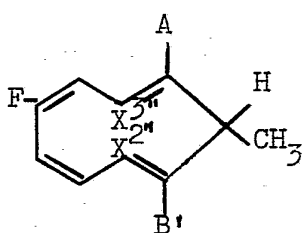
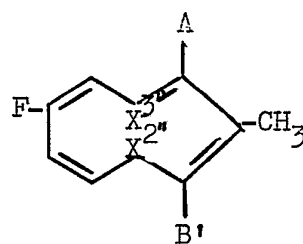
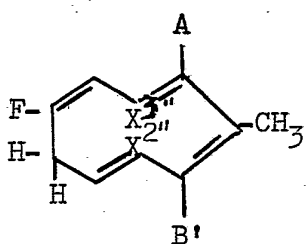
Det er også muligt at fremstille de omhandlede forbindelser ved dannelse af en binding mellem stillingerne 4 og 9 i en cyklisk forbindelse, indeholdende 9 carbonatomer. Som udgangsmaterialer ved en sådan ringslutning anvendes en række forskellige forbindelser, og i det efterfølgende er angivet formler for udgangsmaterialer:

Bis-yliden-cyclononadienerYliden-cyklononatriener





Cyclononatetraener



hvor

A er $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ -CHCOM \end{matrix}$

A' er $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ =C-COM \end{matrix}$, hvori R^1 og M har den i kravet angivne betydning.

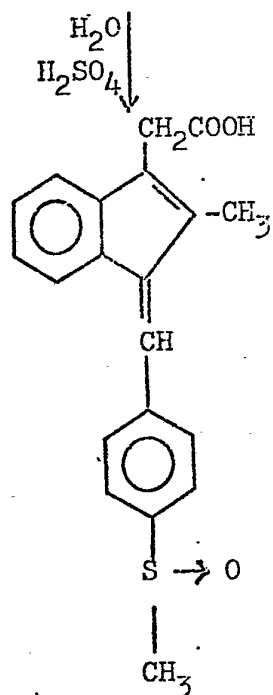
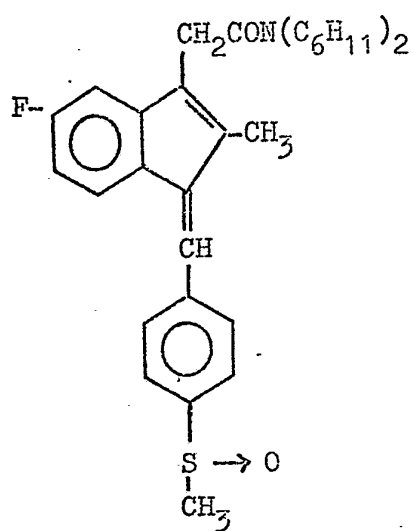
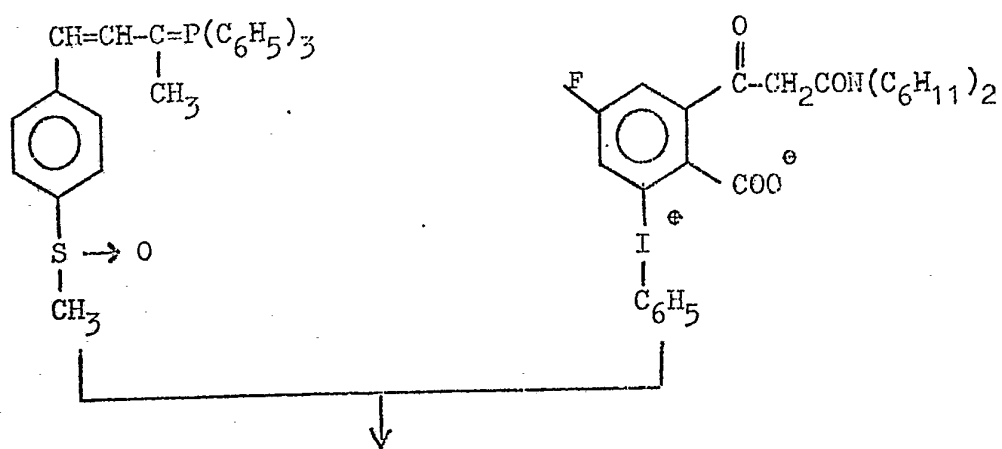
B er $\text{CHC}_6\text{H}_4\text{SCH}_3$

B' er $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_3$

Den ene af grupperne $\text{x}^{2''}$ og $\text{x}^{3''}$ er et oxygenatom eller et eller to halogenatomer, medens den anden gruppe er et eller to hydrogenatomer.

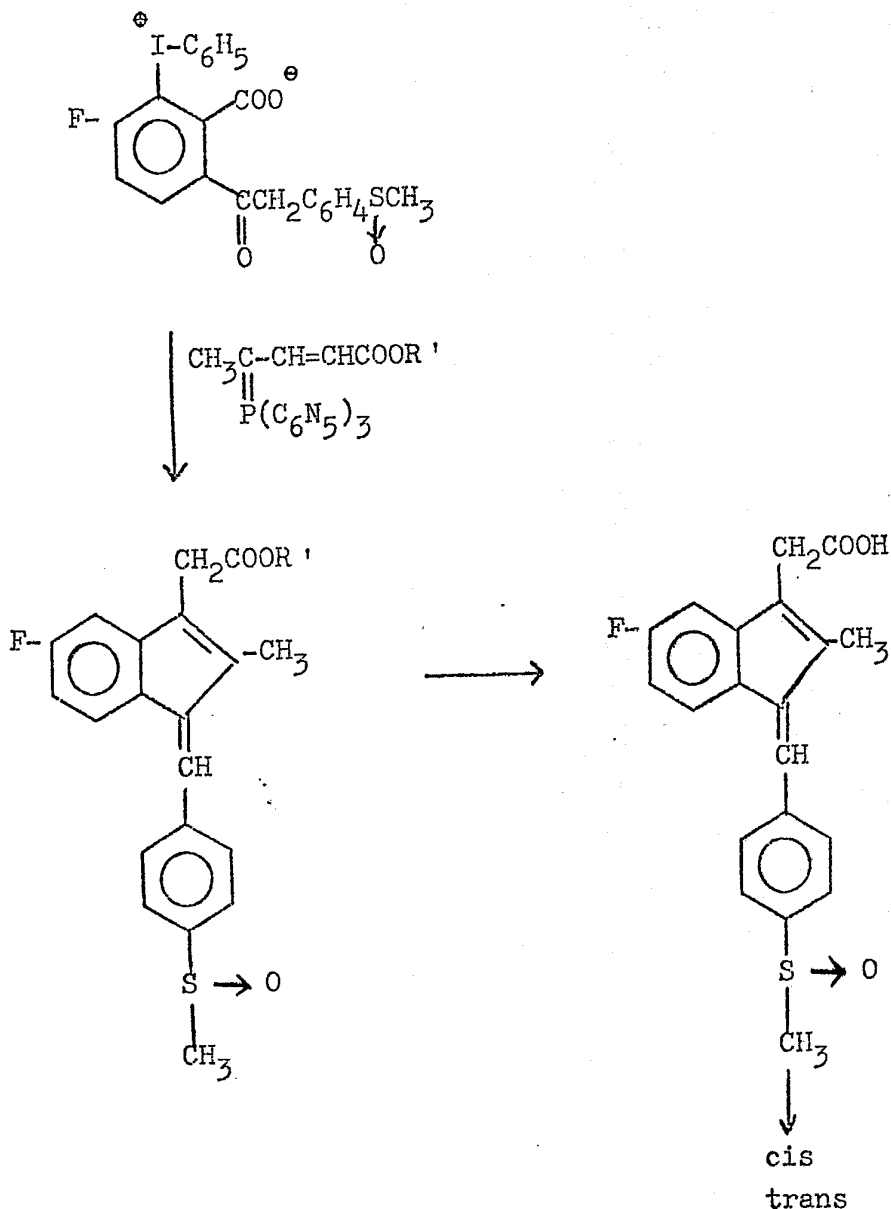
Den nævnte binding kan dannes ved dehydratisering, dehalogenering eller dehydrohalogenering på i og for sig kendt måde.

Ifølge en anden fremgangsmåde kan man ringslutte 2-dicyclohexyl-amidomalonyl-4-fluor-6-(phenyliodinium)-benzoat med 3-[1-(4'-methylsulfinylphenyl)-1-butenyliden]-triphenylphosphin fortrinsvis ved forhøjet temperatur og påfølgende hydrolyse i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



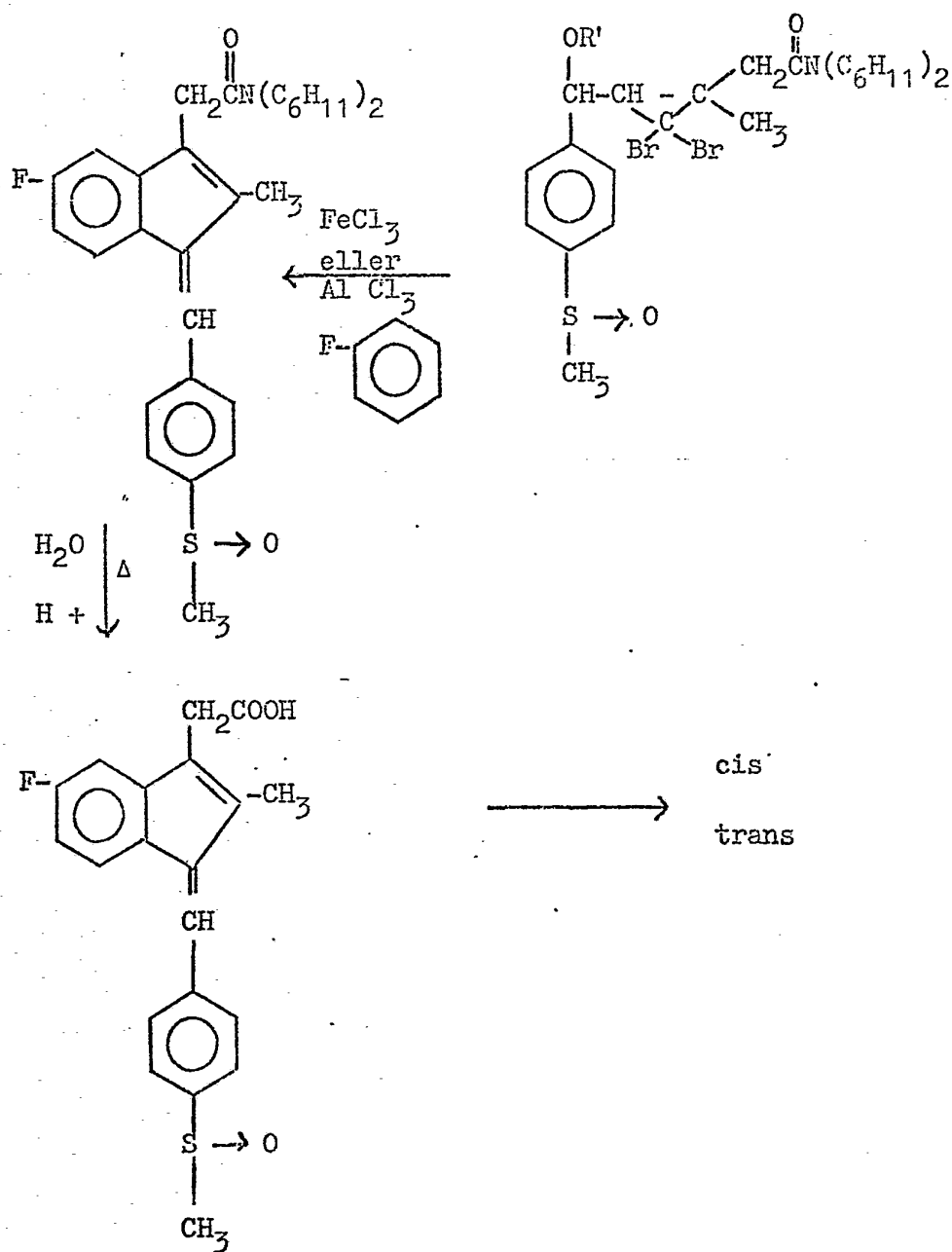
cis
trans

I stedet kan 2-(4'-methylsulfinylphenylacetyl)-5-fluor-6-(phenyliodonium)-benzoat kondenseres med 3-(1-carbalkoxy-1-butenyliden)-triphenylphosphin, fortrinsvis ved forhøjet temperatur som illustreret i efterfølgende skema:

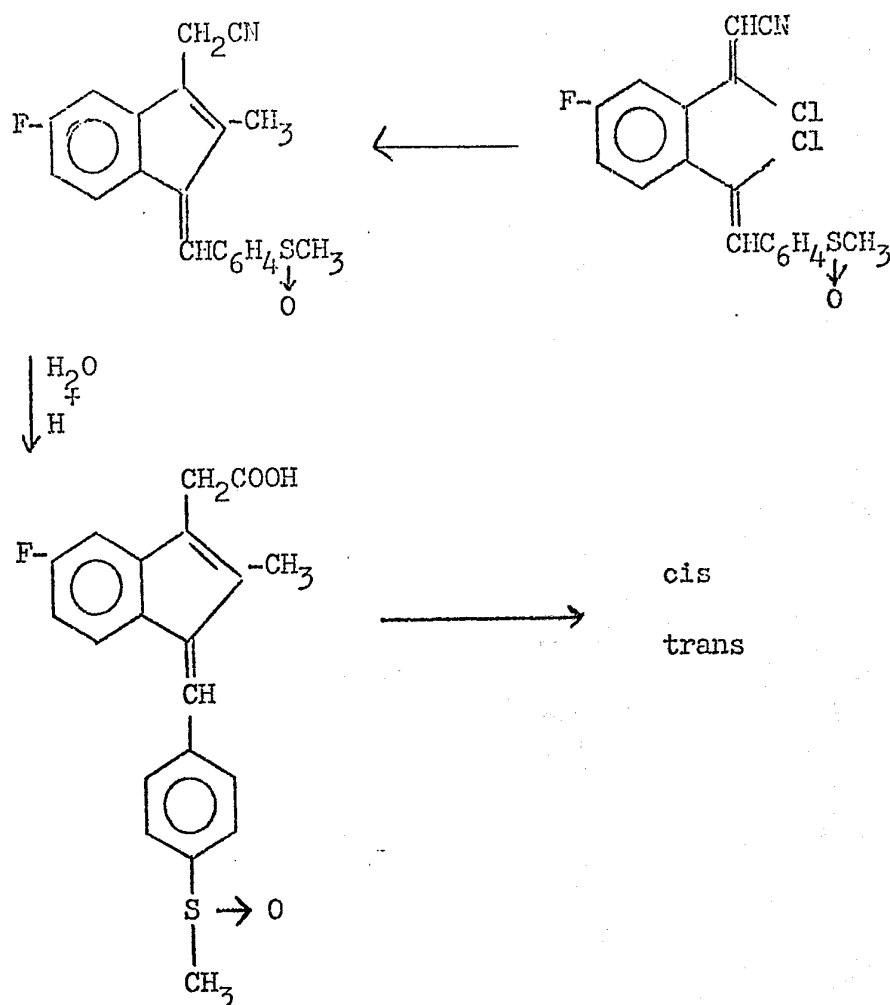


En anden mulighed består i at ringslutte 1-methyl-2,2-dibrom-3-(α -alkoxy-4'-methylsulfinylbenzyl)-1-cyclopropyleddikesyre-dicyclohexylamid, fortrinsvis i nærværelse af fluorbenzen og ferrichlorid og under Friedel-Crafts-betingelser. I stedet for ferrichlorid kan anvendes ferribromid, aluminiumchlorid, aluminiumbromid eller titantetrachlorid. Ved hydrolyse af det dannede dicyclohexylamid

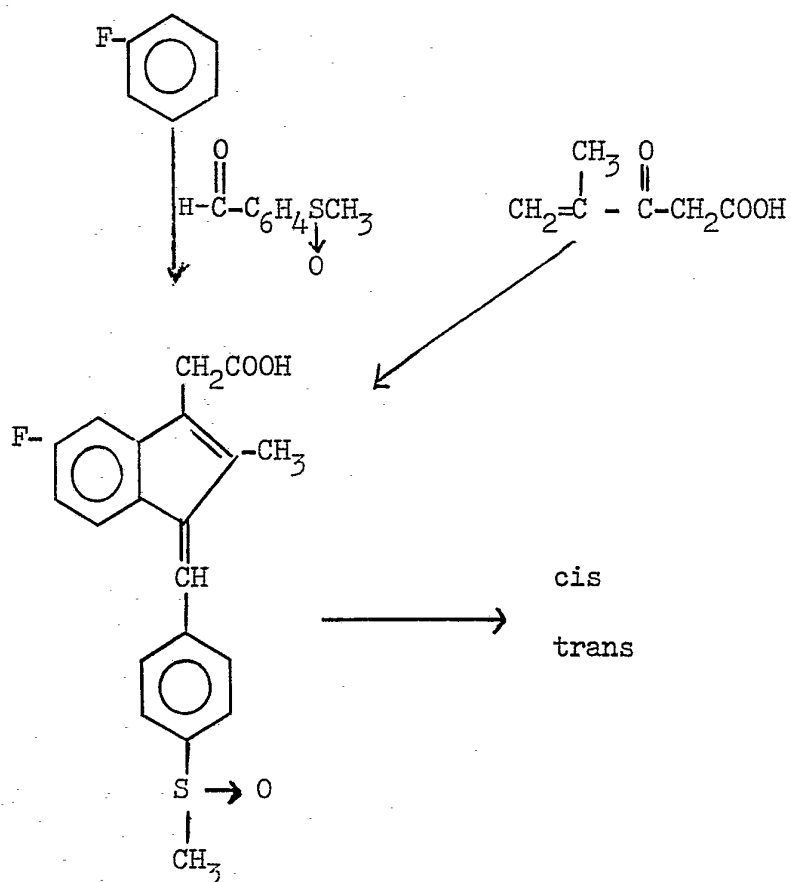
fås den ønskede syre. Reaktionsforløbet kan anskueliggøres ved følgende skema:



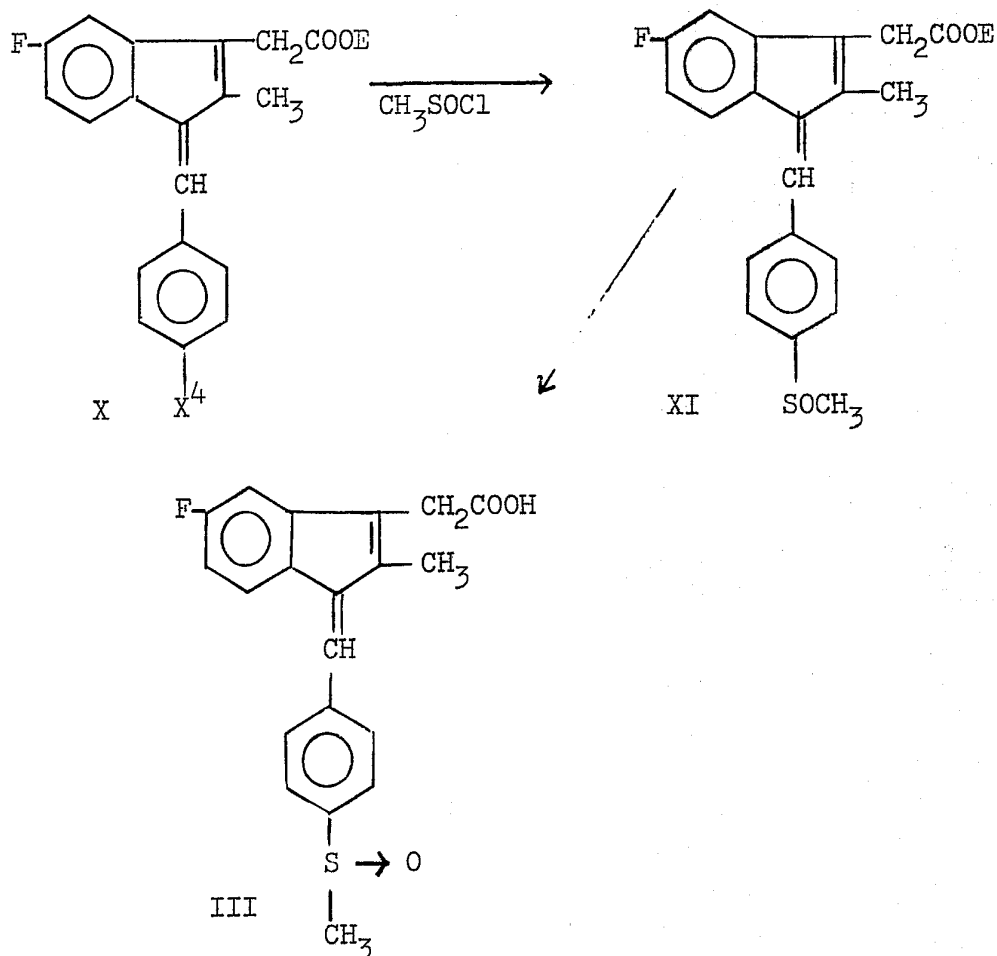
Ifølge en anden udførelsesform kan 2-(β' -chlor-4'-methylsulfinylstyryl)-5-fluor- α -chlorcinnamonitril omsættes med en diethylidenkviksølvforbindelse, fortrinsvis under opvarmning, hvorved der sker en ringslutning, hvorefter den dannede nitril hydrolyseres. Dette fremgår af følgende reaktionsskema:



Endnu et eksempel på en ringslutningsproces består i en reaktion mellem fluorbenzen, 4-methylsulfinylbenzaldehyd og 4-methyl-3-oxo-4-pentensyre, fortrinsvis i nærværelse af en Friedel-Crafts-katalysator. Eksempler på hertil egnede katalysatorer er følgende: BF_3 , BCl_3 , $\text{BF}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, GaCl_3 , SbCl_3 , AlCl_3 , AlBr_3 , H_2SO_4 og HBF_4 . Disse reaktioner anskueliggøres ved følgende skema:



Det er også muligt at fremstille de omhandlede forbindelser ved indføring af en alkylsulfinylgruppe i 1-benzyliden-3-indenyl-eddikesyre-forbindelsen i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



Gruppen X^4 er et hydrogenatom eller hydroxy. Reaktionen til dannelse af methylsulfinyl-gruppen kan f.eks. ske ved omsætning i vandfrit nitromethan eller methylenchlorid i nærværelse af triethylamin ved en temperatur ikke over 0°C . Derefter behandles med absolut alkanol i nærværelse af en katalytisk mængde alkali-metalalkoxid, efterfulgt af hydrolyse.

Ifølge endnu en udførelsesform for opfindelsen kan 1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluor-inden behandles med et ækvivalent methyldiazoacetat. Ved bestråling af reaktionsblandingen med ultraviolet lys fås methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluor-3-indenylacetat, som hydrolyseres med en base, såsom natriumhydroxid, til dannelse af natrium-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluor-3-indenylacetat. Det dannede acetat behandles med et methyleringsmiddel, såsom diazomethan, til dannelse af den ønskede forbindelse. Eksempler på andre egnede methyleringsmidler til dette formål er azomethan eller dimethylsulfoxoniummethyldid.

Det er hensigtsmæssigt at opløse 3-indenylacetatet før methyleringen. Egnede opløsningsmidler hertil er dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, toluen, dioxan og ether. Methyleringen udføres hensigtsmæssigt ved temperaturer mellem 10 og 35°C. Dog kan også højere temperaturer anvendes.

Reaktionsproduktet frafiltreres og renses ved omkrystallisation af ethylacetat, hvorved fås rent cis-produkt.

Man kan også behandle 1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluorinden med et ækvivalent methyldiazoacetat. Ved bestråling af reaktionsblandingen med ultraviolet lys fås methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluor-3-indenylacetat, som behandles med en syre, såsom saltsyre, til dannelse af 1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Den således dannede syre behandles med et methyleringsmiddel, såsom methylchlorid, i nærværelse af en katalysator, såsom aluminiumchlorid, til dannelse af forbindelsen med formlen I.

I nærværelse af de sædvanlige Friedel-Crafts-katalysatorer anvendes et methyleringsmiddel med formlen $\text{CH}_3\text{X}^{4''}$, hvor $\text{X}^{4''}$ er brom, iod eller hydroxy, methoxycarbonat, tosyloxy, arylsulfonat eller alkylsulfonat. Enhver Friedel-Crafts-katalysator kan anvendes, såsom AlBr_3 , FeCl_3 , vandfrit HF, BCl_3 , BF_3 og koncentreret H_2SO_4 . Metalhalogeniderne, såsom AlCl_3 og FeCl_3 , foretrækkes.

Methyleringen udføres hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel, såsom methylendichlorid, ethylendichlorid, monochlorbenzen eller dichlorbenzen.

Methyleringen kan udføres ved en vilkårlig temperatur mellem frysepunktet og kogepunktet for reaktionsblandingen.

Endelig kan de omhandlede indenylalkancarboxylsyrer fremstilles ud fra de tilsvarende indanyl-forbindelser ved dehydrogenering med chloranil.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende forklares nærmere ved hjælp af nogle udførelseseksempler:

EKSEMPEL 1

5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre

En opløsning af natriumperiodat (0,214 g, 0,001 mol) i 3 ml vand dryppes til 5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre (0,352 g, 0,001 mol) i 25 ml methanol og tilstrækkeligt acetone til at opnå opløsning. Denne opløsning omrøres i 18 timer ved stuetemperatur og filtreres. Filtratet indampes ved 30°C under reduceret tryk til et lille rumfang, hvorved produktet udfældes. Suspensionen fortyndes med flere rumfang vand, afkøles og opsamles.

Produktet tørres i vakuum over kaliumhydroxid-piller og derefter i en vakuumovn ved 70°C, hvorved fås 5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 200,5 - 203,5°C.

Fremstilling af udgangsmaterialet:

Til en opløsning af methyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenylacetat (8,7 g, 0,037 mol) og p-methylthiobenzaldehyd (6,3 g, 0,04 mol) sættes 16 ml 25 % methanolisk natriummethoxid. Blandingen omrøres under tilbagesvaling under nitrogen i 2 timer. Der tildryppes vand til det dobbelte rumfang, og kogningen fortsættes i 30 minutter. Op-

løsningen afkøles, fortyndes med vand og ekstraheres med ether (3 gange). Den resterende ether afblæses med nitrogen, og derpå gøres den vandige opløsning sur med 50% iseddike. Bundfaldet opsamles og vaskes omhyggeligt med vand. Det urene produkt omkrystalliseres af methanol, hvorved fås rent 5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 195 - 196°C.

EKSEMPEL 2

α -[1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl]
propionsyre

Fremgangsmåden ifølge eksempel 1 gentages med α -[1-(p-methylthiobenzyliden)-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl]-propionsyre i stedet for 5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre, hvorved fås α -[1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl]-propionsyre. Smeltepunkt: 115 - 120°C.

EKSEMPEL 3

5,6-difluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-inden-3-eddikesyre

Til en opløsning af 0,358 g (1,0 mmol) 5,6-difluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-inden-3-eddikesyre i acetone (10 ml) sættes 10-15 ml methanol. Under magnetisk omrøring tilsættes 0,32 g (1,5 mmol) natriumperiodat i 5 ml vand. Efter flere minutter fremkommer et bundfald af natriumiodat. Suspensionen omrøres ved stuetemperatur i 16 timer og hældes derefter i ca. 50 ml vand og 100 ml methylenchlorid. De to faser adskilles, og den vandige fase ekstraheres to gange med methylenchlorid. Det samlede organiske lag vaskes med vand og tørres over magnesiumsulfat. Remanensen efter indampning opløses i mindst mulig kogende ethylacetat og henstilles i 12 timer i en fryser. De dannede kraftigt orange farvede krystaller frafiltreres. Filtratet indampes til det halve rumfang og henstilles i kulden i flere timer, hvorved opnås endnu en portion krystaller. På denne måde fås 5,6-difluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 209 - 210°C.

EKSEMPEL 46-fluor-5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre

En opløsning af natriumperiodat (4,28 g, 20 mmol) i 40 ml vand sættes dråbevis til 6-fluor-5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre (3,70 g, 10 mmol) i 300 ml methanol og tilstrækkelig acetone til at opnå en opløsning. Denne opløsning omrøres i 18 timer ved stuetemperatur og filtreres. Filtratet indampes under reduceret tryk ved 30°C til et lille rumfang, hvorved produktet udfældes. Suspensionen fortyndes med flere rumfang vand, afkøles, og bundfaldet opsamles. Efter skylning med vand og koldt methanol-vand (1:1) tørres produktet i vakuum over kaliumhydroxid og derpå i en vakuumovn ved 70°C. Remanensen omkrystalliseres af methylenchlorid-petroleumether, hvorved fås 6-fluor-5-methoxy-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 190 - 193°C.

EKSEMPEL 55-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre

Til en opløsning af 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre (3,4 g, 0,01 mol) i en blanding af methanol (250 ml) og acetone (100 ml) sættes en opløsning af natriumperiodat (3,8 g, 0,018 mol) i 50 ml vand under omrøring.

450 ml vand tilsættes efter 18 timer, og det organiske opløsningsmiddel afdampes under vakuum ved 30°C. Det udfældede produkt frafiltreres, tørres og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Ved gentagne omkrystallisationer af ethylacetat fås cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

U.V. i methanol: λ max. 328 (E% 377), 286 (432), 257,5 kant (413), 227 (548).

En anden polymorph af cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre smelter ved 179 - 181°C.

EKSEMPEL 6Cis-5,7-difluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-
eddikesyre

Natriumperiodat (214 mg, 1,0 mmol) i 2 ml vand sættes til cis-5,7-difluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre (170 mg, 0,475 mmol) i 12 ml methanol og ca. 0,5 ml acetone ved stuetemperatur. Blandingen omrøres i 16 timer, idet den herefter kontrolleres ved tyndtlagskromatografi på silica-gel, idet der anvendes methylenchlorid-methanol-eluering (1:1), og det viser sig, at der ikke mere er noget udgangsmateriale tilbage, men spor af sulfon ved R_f 0,55. Reaktionsblandingen filtreres og inddampes til et lille rumfang under opvarmning og fortyndes med vand. Produktet opsamles, skylles med vand og tørres over kaliumhydroxid i en vakuum-exsiccator og til slut i en tørreovn ved 80°C. Produktet omkrystalliseres af ethylacetat-petroleumether, hvorved fås ren cis-5,7-difluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 75-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre

En opløsning af 7,61 g (0,1 mol) krystallinsk glycolsyre i 120 ml pyridin neutraliseres ved tilsætning af en 40% opløsning af benzyltrimethylammoniumhydroxid i pyridin (ca. 42 ml). Derpå tilsættes 1 ml mere benzyltrimethylammoniumhydroxid, efterfulgt af 50 ml benzen. Opløsningen indføres i en kolbe, der er udstyret med fraktioneringskolonne og et nitrogen-indføringsrør, og afluftes omhyggeligt med rent nitrogen, hvorpå der tilsættes 33,04 g (0,1 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylthiobenzyl)-inden. Under gennemledning af en nitrogenstrøm afdestilleres først en heteroazeotrop blanding af benzen, vand og pyridin, og dernæst benzen, hvorpå opløsningen afkøles til stuetemperatur. Nitrogentilsætningen afbrydes, og opløsningen omrøres under luftens adgang. Dannelsen af 3-indenyl-peroxid resulterer både i dehydrogenering til fulven og oxidation af thioether til sulfoxid. Når en prøve un-

der nitrogen udviser negativ peroxid-reaktion over for stivelse-iodid-prøven, afdampes pyridinet under vakuum, og remanensen behandles med 200 ml N-eddikesyre, hvorved udfældes urent 4-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, som derefter renses ved omkrystallisation. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 8

En blanding af 1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluorinden-3-ol (0,05 mol), 14,6 g (0,15 mol) 1,1-dichlorethylen og 100 ml dimethoxyethan dryppes til en blanding af 50 ml dimethoxyethan og 20 ml 90 % svovlsyre ved 5°C under god omrøring i løbet af 1 time. Omrøringen fortsættes i yderligere 1 time, hvorefter blandingen hældes i en grød af findelt is og vand. Emulsionen ekstraheres med benzen, indtil den er klar. Benzenekstrakten rystes derefter med 100 ml N-natriumhydroxid, den vandige fase gøres sur, hvorved udfældes 1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluorinden-3-eddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 9

Trin A:

3-diazo-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden

En blanding af 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden (0,1 mol), 20 g (0,1 mol) p-toluensulfonylazid og 10 ml diethylamin i 50 ml cyclohexan holdes ved 0°C i 3 dage. Opløsningen inddampes med vakuum, og remanensen opløses i 300 ml ether.

Trin B: 2-methyl-3-(4'-methylsulfinylphenyl)-6-fluor-10-carbethoxybenzofulven-1,8-dioxid

Produktet fra trin A behandles ved 0°C med 10,21 g (0,1 mol) ethylglyoxylat, og blandingen henstilles ved 0°C, indtil nitrogenudviklingen er ophørt, og den orange farve af diazo-forbindelsen er bleget. Etheren afdestilleres, og den olieagtige remanens renses ved kromatografi på silica-gel.

Trin C: 2-methyl-3-(4'-methylsulfinylphenyl)-6-fluor-10-carbethoxy-benzofulven

Produktet fra trin B (21,44 g, 0,05 mol) opløses i 350 ml iseddiike i en 500 ml kolbe under nitrogen, og en opløsning af chromchlorid i fortyndet saltsyre, indeholdende 1,2 mol af chromion, indføres med en sprøjte. Blandingen opretholdes under nitrogen i 18 timer, hvorefter vand og eddiike afdestilleres under vakuum, remanensen ekstraheres med benzen, og fulvenet renses ved kromatografi.

Trin D: 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre

Esteren fra trin C opvarmes med alkoholisk kaliumhydroxid til samtidig hydrolyse og omløjring af fulven-dobbeltbindingerne til dannelse af 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 10

Trin A: 3-brom-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-inden

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-inden (0,05 mol) opløses i 100 ml tør eddikesyre, og under omrøring indføres pyridiniumhydrobromid-perbromid med en sådan hastighed, at farvningen ikke opretholdes. Hertil kræves i alt 16 g. Produktet hældes i vand, indeholdende svovlsyre, og den udfældede bromforbindelse omkrystalliseres af benzen.

Trin B: Triphenyl-[1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyl]-carbethoxymethyl-phosphoniumbromid

En blanding af 0,05 mol af ovennævnte bromforbindelse og 17,42 g (0,05 mol) triphenylphosphin-carbethoxymethylen optages i 200 ml vandfrit methylenchlorid og koges under nitrogen. Det kvaternære phosphoniumbromid fraskilles gradvis og omkrystalliseres af ethylacetat-chloroform-blanding.

Trin C: 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-
eddikesyre

Phosphoniumsaltet fra trin B (0,025 mol) opvarmes under tilbagesvaling med 200 ml N-kaliumhydroxid i en blanding af vand og ethanol i forholdet 1:1 i 1 time. Efter afkøling hældes blandingen i 2 liter vand, og det udskilte triphenylphosphinoxid frafiltreres. Ved tilsætning af syre til filtratet fås slutproduktet i form af fri syre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 11

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-inden (15 g, 0,05 mol) i 100 ml dioxan, indeholdende 1 g kobberpulver, omrøres med et ækvivalent t-butyldiazoacetat i 50 ml dioxan ved 25°C i 6 timer, medens isobuten og nitrogen udvikles. Ved filtrering, behandling med carbon og indampning i vakuum til et lille rumfang fås 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, der ved omkrystallisation af ethylacetat smelter ved 184 - 186°C.

EKSEMPEL 12

Trin A: 2,3-dimethyl-5-fluor-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-inden

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinyliden)-inden methyleres med dimetylsulfat på i og for sig kendt måde.

Trin B: 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-
eddikesyre

Produktet ifølge trin A (15,6 g, 0,05 mol) sættes til 0,05 mol phenyl-natrium i chlorbenzen, der er fremstillet ud fra overskud af chlorbenzen og metallisk natrium under nitrogen ved 35°C. Blandingen koges under nitrogen i 1 time og behandles derefter med carbon-dioxid ved 50°C til ophør af absorption. Der tilsættes syre, indtil ophør af carbondioxidudvikling, hvorved produktet udfældes. Efter omkrystallisation fås et produkt med smeltepunkt 184 - 186°C.

EKSEMPEL 13

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylmethylbromid (10,54 g, 0,025 mol) optages i 100 ml vandfri ether og tildryppes under nitrogen, omrøring og afkøling til 6,5 g magnesiumspåner i 100 ml ether. Efter at dannelsen af Grignard-reagenset er afsluttet, føres en tør strøm af carbondioxid over overfladen under omrøring, indtil Gilman-prøven er negativ. Reaktionsproduktet blandes med 50 ml N-eddikesyre, og etherfasen fraskilles, vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og chromatograferes på silica-gel, hvorved fås 3-indenyleddikesyren, der efter omkrystallisation har et smeltepunkt på 184 - 186°C.

EKSEMPEL 14

5-fluor-3-formyl-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden (0,025 mol) indføres i en forsølvet stålautoklav sammen med 5 ml vand, 5,5 g nikkcarbonyl, 1,5 g nikkchlorid-hexahydrat, 1 ml koncentreret saltsyre og så meget dioxan, at formylindenen bringes i delvis opløsning. Der pumpes carbonmonoxid ind med et tryk på 63 atmosfærer. Autoklavens temperatur hæves til 250°C og holdes ved denne temperatur, indtil trykket ikke længere falder. Autoklaven afkøles derefter og udluftes. Autoklavens indhold føres over i 500 ml vand, blandingen gøres alkalisk med natriumhydroxid, filtreres fra uopløselig opslæmning, og filtratet gøres surt. Det udfældede urene 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre renses ved omkrystallisation. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 15

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre
5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-inden-carboxylsyre koges under tilbagesvaling med overskud af thionylchlorid, indtil der ikke sker nogen yderligere udvikling af hydrogenchlorid og svovldioxid. Flygtige stoffer fjernes ved udluftning med tør nitrogen, og syrechloridet optages i tilstrækkeligt ether. Denne opløsning dryppes til en ækvivalent mængde diazomethan i ether. Efter henstand i 16 timer udvindes diazoketonen ved afdampning af

etheren og omkrystallisation fra absolut ethanol.

Til diazoketonen (20,64 g, 0,05 mol) i 150 ml absolut ethanol sættes ved 55-60°C under omrøring i små portioner en suspension af 0,7 g frisk udfældes sølvoxid i 30 ml absolut ethanol. Efter reaktions afslutning filtreres suspensionen fra udfældet sølv og inddampes til begyndende krystallisation, hvorved fås 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 16

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetaldehyd (6,84 g, 0,02 mol) i 100 ml 2,5 N natriumhydroxid, indeholdende sølvoxid, cuprooxid-katalysator ifølge Harris og Moyle [Org. Syn., 36,36 (1956)] omrøres under en strøm af oxygen ved 50°C i 30 minutter. Ved filtrering, afkøling og tilsætning af syre fås 3-indenyleddikesyren. Smeltepunkt: 184 - 186°C efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 17

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre
8,5 g (0,25 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetonitril koges med 30% svovlsyre i 1 time. Blandingen ekstraheres med ethylacetat, ekstrakten tørres og inddampes, hvorved fås 3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt 184 - 186°C.

EKSEMPEL 18

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre
3,71 g (0,01 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-β-nitroethan, 3,71 g (0,01 mol) opvarmes i 50 ml koncentreret saltsyre ved 130°C i en autoklav i 3 timer. Ved afkøling og filtrering fås den frie urene indenyleddikesyre. Ved omkrystallisation af ethylacetat-petroleumether fås et produkt med et smeltepunkt på 184-186°C.

EKSEMPEL 19

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre
9,3 g (0,025 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-glyoxylsyre i 100 ml absolut ethanol behandles med overskud af hydrazinhydrat og fortyndes derefter med en opløsning af natriumethoxid i absolut ethanol i kulden. Blandingen opvarmes gradvis til afdestillering af al væske, og remanensen opvarmes i 15 minutter til 200°C og afkøles derefter. Ved fortynding med fortyndet ethanolisk saltsyre fås indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C, efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 20

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre
18,5 g (0,05 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylglyoxalhydroxylamin opvarmes med hydrazin og kaliumhydroxid i diethylenglycol ved 190°C, indtil destillationen ophører. Ved langsom afkøling under en strøm af luft, efterfulgt af syretilsætning fås 3-indenyleddikesyren. Smeltepunkt: 184 - 185 °C, efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 21

5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre
8,9 g 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-3-indenyl- α -hydroxyacetonitril hydrolyseres til α -hydroxysyren ved omrøring i 70 g med iseddike, indeholdende 8,9 g 70 % perchlorsyre, idet der tilsættes 1 g 10 % palladium-på-kul og rystes under hydrogen til optagning af 1 mol ved stuetemperatur (ca. 6 timer). Ved filtrering, neutralisering med natriumbisulfit, atter indstilling med syre til surhed og ekstraktion med benzen fås den urene 3-indenyleddikesyre. Ved omkrystallisation af ethylacetat fås syren. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 22

10,2 g ethyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl- α -cyanoacetat (0,025 mol) koges under tilbagesvaling i 12 timer i en 1:2 blanding af 20% saltsyre og eddikesyre, indtil en udtaget prøve ikke længere viser noget nitrilbånd ved infrarød spektralanalyse. Ved inddampning, opløsning i bicarbonat, behandling med aktivt kul og tilsætning af syre fås 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Ved omkrystallisation stiger smeltepunktet til 184 - 186°C.

EKSEMPEL 23

15,2 g diethyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl- α -malonat (0,033 mol) i 100 ml ethanol behandles kort tid på dampbad med 20% base, indtil der er dannet en opløsning. Ved tilsætning af 50 % svovlsyre sker straks en decarboxylering, og der udfældes 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 24

11,9 g (0,033 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-3-(2'-propanon)-inden i 100 ml dioxan behandles med et 10 % overskud af hypochloritopløsning, indeholdende 2 g natriumhydroxid i 1 time ved 35°C. Overskud af oxidationsmidlet dekomponeres med 10 % natriumbisulfitopløsning, og den frie 3-indenyleddikesyre udfældes ved en pH-værdi på 2 med saltsyre. Ved omkrystallisation af ethylacetat-petroleumether fås 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 25

6,8 g (0,02 mol) 3-allyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden behandles med en langsom strøm af ozon i 200 ml 50 % eddikesyre under afkøling. Efter at der i løbet af 1 time er optaget 1

mol ozon, tilsættes 30 % hydrogenperoxid til afslutning af oxidationen. Overskud af oxidationsmiddel neutraliseres derefter med fortyndet bisulfit. Reaktionsproduktet inddampes i vakuum. Ved omkrystallisation fås 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 26

26,73 g (0,05 mol) 1,1-diphenyl-3-[5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl]-prop-1-en opløses i 250 ml iseddike, og under omrøring tilsættes en opløsning af 11 g (et lille overskud udover 0,1 mol) chromansyreanhydrid i 15 ml vand ved stuetemperatur. Opløsningen henstilles under omrøring, indtil en peroxidetherprøve for chromsyre er blevet svag. På dette tidspunkt fjernes eddikesyren under vakuum, og remanensen opslæmmes i 200 ml 10 % svovlsyre på dampbad i 1 time. Suspensionen ekstraheres med ether, etheren vaskes med vand, indeholdende lidt svovldioxid, til at sikre spaltning af chromsyre, og reaktionsproduktet ekstraheres fra dannet benzophenon og andre inerte stoffer ved hjælp af normal natriumhydroxid. Efter affarvning af den alkaliske ekstrakt med aktive kul tilsættes fortyndet svovlsyre, hvorved udfældes 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 27

8,55 g (0,025 mol) 3-acetyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden opvarmes med 50 ml ammoniumhydroxid, 15 g svovl og 15 ml pyridin i 6 timer ved 160°C i en rustfri stålautoklav. Blandingen afkøles, inddampes til tørhed, og remanensen behandles med 25 % base på dampbad i nogle få minutter. Ved afkøling og tilsætning af saltsyre til en pH-værdi på 3 fås 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 28

3,76 g (0,01 mol) 3-chloracetyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden koges under tilbagesvaling i 100 ml xylen, indeholdende 0,01 mol pulveriseret natriumhydroxid i 8 timer. Ved afkøling og ekstraktion med 5 % saltsyre fås et organisk lag, som indampes, hvorved udfældes 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 29

En blanding af 0,1 mol 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre, 0,2 g p-toluensulfonsyre, 100 ml absolut ethanol og 75 ml tørt benzen koges på dampbad under svag afdestillation af opløsningsmiddel. Efter 17 timer fjernes resterende opløsningsmiddel under reduceret tryk. Remanensen opslættes i vandig natrium-bicarbonat og dernæst med vand til neutral reaktion. Den dannede ethylester omkrystalliseres af ethylacetat. 7,7 g (0,02 mol) af det ovenfor dannede ethyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetat opvarmes med 100 ml 50% vandig ethanol, indeholdende nogle få dråber svovlsyre. Syren neutraliseres med bicarbonat, opløsningen behandles med aktivt kul, og der tilsættes fortyndet saltsyre, hvorved udfældes 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 30

8,85 g (0,025 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetamid, der er fremstillet ved omsætning af 3-chloracetyl-5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyl)-inden med overskud af koncentreret ammoniakvand, omrøres med 100 ml 20% natriumhydroxidopløsning, indtil der er dannet en opløsning. Denne behandles med aktivt kul og gøres sur med saltsyre, hvorved fås 5-fluor-2-methyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 31

Til en opløsning af 28,9 g (0,1 mol) 1-(4'-methylsulfinylphenyl)-3-brom-2-butanon i 200 ml methylenchlorid sættes 26,2 g triphenylphosphin. Blandingen henstilles, indtil dannelsen af fosphoniumbromidet er afsluttet (ca. 2 dage), og derefter afdampes methylenchloridet. Samtidig opløses 2,4 g (0,1 mol) natriumhydrid i 300 ml vandfrit dimethylsulfoxid under opvarmning under nitrogen på kendt måde, og ovennævnte fosphoniumbromid tilsættes til det dannede reagens. Reaktionen afsluttes ved omrøring.

Til den dannede opløsning sættes en opløsning af 21,0 g (0,1 mol) ethyl-3-fluorbenzoylacetat i 200 ml vandfrit dimethylsulfoxid, og blandingen henstilles under nitrogen, indtil den rødlig farve er bleget. Blandingen hældes derefter i vand, det organiske lag fraskilles og befries fra triphenylphosphinoxidet ved omrøring med methanol og filtreres. Efter afdampning af flygtige stoffer under vakuum opvarmes det dannede rå ethyl-4-[(p-methylsulfinylphenyl)-acetyl]-3-(m-fluorphenyl)-3-pentenoat med 185 g polyphosphorsyre til 80 - 90°C i 2 timer og hældes derefter på isvand. Den organiske fase ekstraheres med ether, vaskes med natriumbicarbonatopløsning til neutral reaktion, og flygtige stoffer afdampes under reduceret tryk.

Det dannede ethyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenylacetat hydrolyseres ved opvarmning med overskud af vandig alkoholisk 3 N natriumhydroxid under svag tilbagesvaling. Ved tilsætning af syre udkrystalliserer 1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Efter omkrystallisation af det udfældede produkt af en blanding af ethylacetat og petroleumether fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 32

Ethyl-3-oxo-5-hydroxy-4-methyl-5-(p-fluorphenyl)-6-(p-methylsulfinylphenyl)-caproat (40,4 g, 0,1 mol) sættes til 185 g polyphosphorsyre ved 50°C, og blandingen opvarmes til 80 - 90°C i 2 timer. Den dannede sirup hældes på isvand, omrøres i 0,5 timer og ekstraheres der-

efter med ether tre gange. Etheropløsningen vaskes to gange med vand og derefter med 5 % natriumcarbonat, indtil etherfasen reagerer neutralt. Etherekstrakten inddampes på dampbad, og reamensen hydrolyseres ved opvarmning under svag tilbagesvaling med vandig alkoholisk 3 N natriumhydroxid. Efter afkøling gøres opløsningen sur med 2,5 N svovlsyre, og alkoholen afdampes under vakuum, og den udfældede syre opsamles.

Det dannede produkt omkrystalliseres af ethylacetat-petroleum-ether, hvorved fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 33

En blanding af 78,0 g (0,05 mol) ethyliodid og 13,1 g (0,05 mol) triphenylphosphin optages i methylenchlorid og henstilles, indtil dannelsen af fosphoniumiodidet er afsluttet. Methylenchloridet afdampes, og det faste stof sættes under nitrogen til en opløsning af 1,2 g (0,05 mol) natriumhydrid i 200 ml vandfrit dimethylsulfoxid. Efter at dannelsen af ylidet er afsluttet, tilsættes en opløsning af 20,4 g (0,05 mol) ethyl-[2-(α -chlor-4'-methylsulfinylstyryl)-5-fluorbenzoyl]-acetat i 100 ml dimethylsulfoxid, og blandingen henstilles, indtil den er blevet farveløs. Til den dannede reaktionsblanding, der indeholder ethyl-[3-[2'-(α -chlor-p-methylsulfinylstyryl)-5'-fluorphenyl]-3-pentenoat], sættes 2,4 g (0,10 mol) natriumhydrid, og blandingen opvarmes på dampbad under nitrogen, indtil der ikke udvikles mere hydrogen, og indtil natriumchloridet er udfældet. Ved afkøling i vand fås natriumsaltet af 1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Dette opløses derefter i vand, der tilsættes fortyndet saltsyre og ekstraheres med chloroform. Chloroformekstrakten tørres og inddampes til tørhed, hvorefter reamensen omkrystalliseres af ethylacetat-petroleumether. Derved fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 34

1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-6-fluor-2-methyl-9,9-dichlorcyclo-nona-2,5,7-trien-3-eddikesyre (0,1 mol) opløses i absolut ethanol. Frisk fremstillet zink-kobber-legering tilsættes, og blandingen koges under nitrogen, indtil 0,2 g-atom chlor er blevet ionisk ved titrering. Blandingen filtreres fra overskud af metal og hældes i fortyndet eddikesyre, hvorved det cycliserede produkt udfældes. Dette omkrystalliseres af en blanding af ethylacetat og petroleumether, hvorved fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 35

1-(4'-methylsulfinylphenyl)-3-chlor-1-buten (10,9 g, 0,05 mol) opløses i 100 ml methylenchlorid, 13,1 g (0,05 mol) triphenylphosphin tilsættes, og blandingen henstilles, indtil dannelsen af fosphoniumsaltet er afsluttet. Omdannelsen til ylid ved hjælp af natriummethylsulfoxid udføres på sædvanlig måde. Efter reaktionen afdampes dimethylsulfoxidet under reduceret tryk, og ylidet ekstraheres fra saltene under nitrogen med tørt diethylbenzen. Blandingen filtreres under nitrogen, og filtratet anvendes i efterfølgende trin.

Til en kolbe indeholdende 29,6 g (0,05 mol) pulveriseret 2-dicyclohexylamidmalonyl-4-fluor-6-(phenyliodonium)-benzoat og en magnetisk omrører overføres under nitrogen den ovennævnte blanding. Kolben opvarmes på oliebad til 150 - 160°C under magnetisk omrøring. Den rødlige farve af ylidet begynder hurtigt at falme, og der udvikles carbondioxid. Når farven er helt forsvundet, og udviklingen af carbondioxid er ophørt, afbrydes opvarmningen, og kolben afkøles hurtigt. Alt opløsningsmiddel og andre flygtige stoffer fjernes ved 100°C under vakuum, og remanensen optages i iseddike og chromatograferes på silica-gel, hvorved fås rent 1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyl-N,N-dicyclohexylacetamid. Dette amid behandles med varm

4N svovlsyre, indtil det er hydrolyseret fuldstændigt, og reaktionsproduktet omkrystalliseres af ethylacetat-petroleumether. Derved fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 36

En opløsning af 3-(1-carbethoxy-1-butenyliden)-triphenylphosphin (0,05 mol) i diethylbenzen behandles med 26,1 g (0,05 mol) 2-(4'-methylsulfinylphenylacetyl)-5-fluor-6-(phenyliodonium)-benzoat under omrøring og i fraværelse af luft, idet blandingen hurtigt opvarmes til 150 - 160°C. Når reaktionsproduktet er blevet farveløst, og der ikke udvikles mere gas, afkøles blandingen hurtigt. Alle flygtige stoffer afdampes ved 100°C under vakuum, remanensen optages i iseddike og chromatograferes på silica-gel. Det dannede ethyl-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenylacetat hydrolyseres med overskud af alkoholisk 3N natriumhydroxid ved opvarmning under svag tilbagesvaling. Reaktionsblandingen gøres sur, hvorved produktet udkrystalliserer. Efter omkrystallisation af ethylacetat-petroleumether fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 37

15,4 g (0,025 mol) 1-methyl-2,2-dibrom-3-(α -methoxy-4'-methylsulfinylbenzyl)-1-cyclopropyleddikesyre-dicyclohexylamid opløses i 100 ml fluorbenzen, og 4,5 g (et lille overskud udover 0,025 mol) vandfrit ferrichlorid tilsættes under omrøring, og omrøringen opretholdes i 18 timer. Derpå blandes reaktionsproduktet med 6 N saltsyre, den organiske fase fraskilles, og indenerne chromatograferes på silica-gel, hvorved 5-fluor-indenderivatet skilles fra 6-fluor-inden-isomer.

Reaktionsproduktet hydrolyseres med varm 4 N svovlsyre, og efter omkrystallisation af ethylacetat-petroleumether fås cis-(1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 38

Polyethyliden-kviksølv (91,4 g, 0,4 ækvivalenter), der er fremstillet som beskrevet i J. Org. Chem., 29, 2742-6 (1964), suspenderes under hurtig omrøring i 500 ml tørt xylen under nitrogen. Til blandingen sættes 0,2 mol 2-(α' -chlor-4'-methylsulfinylstyryl)-5-fluor- β -chlorcinnamonitril lidt efter lidt i løbet af 6 timer. Den grålige suspension filtreres i et stinkskab under hensyn til de giftige dampe, filtratet inddampes under reduceret tryk til 500 ml og fortyndes derefter langsomt med hexan. Det polymere stof fraskilles og frafiltreres ved hjælp af filtreringshjælpe-middel. Det dannede 1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenylacetonitril hydrolyseres ved hjælp af varm 4 N svovlsyre. Efter omkrystallisation af ethylacetatpetroleumether fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 188 - 189°C.

EKSEMPEL 39.

En blanding af 9,6 g (0,1 mol) fluorbenzen, 12,8 g (0,1 mol) 4-methyl-3-oxo-4-pentensyre og 16,8 g (0,1 mol) 4-methylsulfinylbenzaldehyd opløses i 250 ml vandfrit nitromethan. Vandfrit bortrifluorid indføres, indtil vægten er steget med 6,8 g, idet temperaturen kontrolleres ved passende afkøling. Blandingen henstilles under omrøring ved stuetemperatur i 18 timer, hvorefter den hældes på isvand, og ved chromatografi på silicagel isoleres 1-(4'-emthylsulfinylbenzyliden)-5-fluor-2-methyl-3-indenyleddikesyre, smp.: 184-186°C.

EKSEMPEL 40.

Methyl-1-benzyliden-2-methyl-5-fluor-3-indenylacetat (30,4 g, 0,1 mol), der er fremstillet ved omsætning af methyl-5-fluor-2-methyl-indenylacetat med benzaldehyd, opløses i 500 ml vandfrit nitromethan, og 10 g titantetrachlorid tilsættes under afkøling. Efter at varmetoningen er overstået, tildryppes 9,86 g (0,1 mol) frisk fremstillet methansulfinylchlorid under omrøring og fuldstændig udelukkelse af luft og fugtighed. Hydrogenchlorid ud-

vikles, blandingen henstilles under omrøring ved stuetemperatur, indtil der ikke dannes flere bobler. Reaktionsproduktet behandles derefter forsigtigt med 1 liter isvand under kraftig omrøring, og det organiske stof fraskilles fra suspensionen ved ekstraktion med tre 100 ml portioner chloroform. Ekstrakterne tørres over vandfrit magnesiumsulfat, inddampes, og remanensen hydrolyseres med N vandig alkoholisk natriumhydroxid. Ved syretilsætning udfældes uren 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, som renses ved omkrystallisation, smp: 184 - 186° C.

EKSEMPEL 41

Methyl-1-(p-hydroxybenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenylacetat (30,6 g, 0,1 mol), der er fremstillet ved omsætning af methyl-5-fluor-2-methyl-3-indenylacetat med p-hydroxybenzaldehyd, opløses i 300 vandfrit methylenchlorid, 15 ml vandfrit triethylamin tilsættes under omrøring og isafkøling, 8,26 g (0,1 mol) frisk fremstillet methansulfinylchlorid i 50 ml tørt methylenchlorid tildryppes. Efter reaktionens afslutning filtreres suspensionen fra triethylaminhydrochlorid, og opløsningen inddampes under reduceret tryk. Remanensen, bestående af methyl-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinyloxybenzyliden)-3-indenylacetat, optages i 300 ml vandfrit methanol under nitrogen, 0,5 g natriummethoxid tilsættes som katalysator, og blandingen koges i 12 timer under nitrogen. Efter at reaktionen er afsluttet, fortyndes blandingen med vand, og tilstrækkeligt natriumhydroxid tilsættes til at opnå en hydrolyse af esteren. Det urene produkt udfældes ved syretilsætning og renses ved omkrystallisation, smp: 184 - 186° C. Reaktionsproduktet opløses i 300 ml absolut methanol, 0,5 g natriummethoxid tilsættes som katalysator, og blandingen koges under nitrogen for at omlejre methoxythio-gruppen til methylsulfinyl. Efter processens afslutning tilsættes vand, og natriumhydroxid (0,2 mol) tilsættes, og blandingen opvarmes til hydrolyse af esteren. Ved syretilsætning udfældes uren 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, der renses ved omkrystallisation, smp: 184 - 186° C.

EKSEMPEL 42.

36,5 g (0,1 mol) methyl-1-(4'-acetylaminobenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenylacetat suspenderes i 500 ml 2N saltsyre og koges, indtil fuldstændig hydrolyse af esteren og amidet er opnået. Blandingen afkøles derefter til 0°C og diazoteres med 7 g natriumnitrit i 50 ml vand, der tildryppes under omrøring. Efter afslutning af diazoteringen mættes opløsningen med svovldioxid. Der tildryppes kobberpulver under god omrøring, indtil opbrusningen er ophørt, og opløsningen ikke giver nogen farve med natrium-1-naphthol-4-sulfonat. Produktet er en suspension af sulfinsyre og kobberpulver. Den rystes med 50 - 100 ml portioner chloroform, indtil der ikke kan ekstraheres mere organisk stof. De forenede ekstrakter vaskes med vand og derefter med natriumbicarbonatopløsning, indtil blandingen ikke bruser mere. Fra den vandige fase udfældes syren ved indstilling af pH-værdien til 2, og derefter omkrystalliseres til dannelse af ren 1-(4'-sulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre.

37,2 g (0,1 mol) af den dannede sulfinylsyre blandes med 75 ml thionylchlorid og opvarmes på dampbad, indtil udviklingen af svovldioxid og hydrogenchlorid er ophørt. Overskud af thionylchlorid afdrives under reduceret tryk, og remanensen, bestående af 1-(4'-chlorsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyrechlorid optages i 300 ml vandfrit methylenchlorid.

Methanol (7 g) (lille overskud udover 0,2 mol) og 35 ml triethylamin opløses i 300 ml vandfrit methylenchlorid og indføres i en 2 liter kolbe, udstyret med skilletragt, omrører og tør-rørør. Det ovenfor fremstillede indenyleddikesyrechlorid indføres i en skilletragt, blandingen afkøles med tøris-methanol, og syrechloridet tildryppes. Efter at alt er tilsat, opvarmes suspensionen til stuetemperatur under omrøring, den filtreres fra triethylaminhydrochlorid, og methylestere fraskilles ved fraktioneret krystallisation eller ved chromatografi på silica-gel.

Det dannede methyl-1-(4'-methoxysulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-

fluor-3-indenylacetat (31,6 g, 0,05 mol) og 500 ml absolut ether indføres i en 2 liter kolbe, udstyret med omrører, nitrogenindføringsrør, tilbagesvaler og tørrerør og skilletragt. I skilletragten indføres 100 ml teknisk 1 N methylmagnesiumchlorid i absolut ether og 100 ml ether som fortyndingsmiddel. Tørt nitrogen indføres i apparatet, kolben afkøles på is, og under kraftig omrøring tilsættes Grignard-reagenset i løbet af 1 time. Når alt Grignard-reagens er forbrugt, opvarmes produktet til stuetemperatur under omrøring, og det opvarmes til sidst til svag tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen køles atter, og der tilsættes langsomt 100 ml 1 N eddikesyre. Etherlaget fraskilles, den vandige fase ekstraheres to gange med 100 ml portioner ether, og de forenede ekstrakter tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Etheren afdampes på dampbad, og opvarmningen fortsættes ved 0,5 mm kviksølvtryk. Remanensen omkrystalliseres af ether-hexan, hvorved fås ren 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetone.

En opløsning, dannet af 165 ml teknisk natriumhypochloritopløsning (5% aktiv chlor), 3,5 g natriumhydroxid-piller og vand til 500 ml afkøles til 0°C i en termostat. Under kraftig omrøring tilsættes 17,7 g (0,05 mol) fint pulveriseret 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetone, hvortil der er sat så meget 1 % vandig natriumoctylsulfosuccinat, at der er opnået en grundig fugtning af pulveret. Suspensionen holdes under omrøring ved 0°C, indtil en prøve ved mikroskopisk undersøgelse ikke viser tegn på tilstedeværelse af keton (12 - 18 timer). Hvis noget hypochlorit påvises ved stivelse-iodprøve på dette tidspunkt, spaltes det med lidt bisulfit. Iseddi tilsættes derefter til dannelse af et tungt bundfald, som frafiltreres og omkrystalliseres af ethanol, hvorved fås ren 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 43

1-(4'-chlorbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre (34,3 g, 0,1 mol) opløses i vandfrit pyridin og neutraliseres under potentiometrisk kontrol med en opløsning af benzyltrimethylammoniumhydroxid i vandfrit pyridin. Opløsningen indampes under vakuum ved 50° C, og remanensen opløses i 500 ml vandfrit tetrahydrofuran.

Magnesiumspåner (2,5 g) (svagt overskud) i 100 ml vandfrit tetrahydrofuran under nitrogen behandles med lidt benzylchlorid for at starte opløsningen af metallet, hvorefter ovennævnte tetrahydrofuranopløsning af indenacetatet gradvis tilsættes under tilbagesvaling. Efter at alt magnesium er forbrugt, afkøles blandingen, og den behandles gradvis under god omrøring med 9,5 g (svagt overskud) methylnmethansulfinat i 100 ml tetrahydrofuran. Efter 1 times forløb tilsættes 60 ml 10 % vandig eddikesyre. Hovedparten af tetrahydrofuranet afdampes, og remanensen hældes i 1 liter vand. Blandingen gøres sur over for Congorødt-papir med saltsyre, hvorved udfældes D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, der renses ved omkrystallisation, smp: 184 - 186° C.

EKSEMPEL 44

Til cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre (34,04 g, 0,1 mol) i acetonitril (175 ml) tildryppes ved 20 - 25°C en opløsning af blytetraacetat (44,34 g, 0,1 mol) i eddikesyre (200 ml). Blandingen omrøres i 1 time, og under fortsat omrøring opvarmes til 60°C i 1 time. Blandingen filtreres, filtratet inddampes til tørhed i vakuum, og remanensen omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 45

Til natriumsaltet af cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-2-indenyleddikesyre (36,34 g, 0,1 mol) i 1 liter methanol ved 5-10°C sættes under omrøring t-butylhydroperoxid (9,91 g, 0,11 mol) og 30 % methanolisk benzyltrimethylammoniumhydroxid (2 ml). Blandingen opvarmes til 25°C i løbet af 2 timer under omrøring. Derefter inddampes blandingen i vakuum omtrent til tørhed, der tilsættes 500 ml vand, og blandingen gøres sur med koncentreret saltsyre. Blandingen filtreres, bundfaldet vaskes

og tørres, og remanensen omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås D,L-5-cis-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 46

Til cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre (34,04 g, 0,1 mol) i eddikesyre (175 ml) sættes ved 20-25°C under omrøring dibenzylselenoxid (29,1 g, 0,105 mol). Under konstant omrøring opretholdes blandingen i 2 timer ved 25°C, der opvarmes til 50°C og holdes ved denne temperatur i 30 minutter. Blandingen inddampes til tørhed i vakuum, opløses i ether-2-N-natriumhydroxid og ekstraheres med ether. Den vandige fase gøres sur til en pH-værdi på 2 ved koncentreret saltsyre, filtreres, remanensen tørres og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 47

Til 0,01 mol 1-p-methylsulfinylbenzyliden-5-fluor-inden i 100 ml tetrahydrofuran sættes en opløsning af 0,021 mol methyldiazoacetat i 25 ml tetrahydrofuran. Efter at tilsætningen er afsluttet (15 minutter), bestråles reaktionsblandingen med ultraviolet lys, indtil nitrogenudviklingen ophører. Temperaturen holdes ved 20-25°C under bestrålingen ved ydre afkøling. Derefter hældes reaktionsblandingen i 1 liter isvand, og det udfældede produkt frafiltreres og renses ved omkrystallisation af t-butanol.

En blanding af det dannede methyl-5-fluor-2-methoxycarbonyl-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetat (0,01 mol), 17 g vandfrit lithiumiodid og 400 ml frisk destilleret 2,6-lutidin koges under nitrogen og tilbagesvaling i 8 timer. Efter afkøling til stuetemperatur tilsættes 100 ml chloroform og 100 ml

2 N saltsyre, og efter rystning adskilles lagene. Den vandige fase ekstraheres tilbage med chloroform. De forenede organiske ekstrakter vaskes grundigt med kold fortyndet saltsyre (2 portioner 100 ml), med vand (2 portioner på 100 ml) og tørres derefter over magnesiumsulfat. Ved afdampning af opløsningsmidlet fås det ønskede produkt.

En opløsning af 20 g (0,05 mol) af den dannede 1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-2-carboxymethyl-5-fluorinden-3-eddikesyre i 50 ml o-dichlorbenzen koges til ophør af udviklingen af carbondioxid. Opløsningen inddampes derefter i vakuum, hvorved fås en remanens, der ved omkrystallisation af ethylacetat giver cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 48

En opløsning af 3,64 g (0,01 mol) natrium-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluorinden-3-acetat i 200 ml dimethylformamid behandles med en kold opløsning af 0,02 mol diazomethan i 10 ml vandfri ether under bestråling med UV-lys til ophør af nitrogenudviklingen. Reaktionsblandingen fortyndes derefter med det samme rumfang vand, ekstraheres med ethylacetat, og ekstrakten tørres, og 2-methylforbindelsen udfældes med petroleumether. Ved omkrystallisation af ethylacetat fås en ren cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-eddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 49

Til en suspension af 2,4 g (0,01 mol) tørt aluminiumchlorid i 25 ml ethylendichlorid sættes 1,71 g (0,005 mol) 5-fluor-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre i samme rumfang ethylendichlorid, efterfulgt af 0,25 g (0,005 mol) methylchlorid

i 5 ml ethylendichlorid. Blandingen omrøres til ophør af hydrogenchloridudviklingen, og den afkøles derefter med 250 g is. Det organiske lag fraskilles, vaskes med vand, tørres og inddampes i vakuum til tørhed. Remanensen omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 50

Til en opløsning af 3,9 g (0,01 mol) 1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-2-chlormethyl-5-fluorinden-3-eddikesyre i 250 ml tør tetrahydrofuran sættes 0,01 mol methylmagnesiumchlorid i tetrahydrofuran. Efter at gasudviklingen er ophørt, tilsættes 3 g magnesiumspåner og et iodkrystal. Blandingen omrøres i kort tid, filtreres til fjernelse af overskud af magnesium, og filtratet hydrolyseres ved tilsætning af 10 ml fortyndet saltsyre. Der tilsættes vand til udfældning af uren 1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre, som efter omkrystallisation af ethylacetat smelter ved 184-186°C.

EKSEMPEL 51

Til 0,01 mol methylenetriphenylphosphoran, sættes 3,76 (0,01 mol) natriumsalt af 1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-5-fluor-2-indanon-3-eddikesyre. Blandingen ældes i 18 timer, gøres sur, og triphenylphosphinoxidet fjernes. Ved inddampning fås en rå remanens, der efter omkrystallisation af ethylacetat giver ren cis-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyl-eddikesyre, smp: 184 - 186° C.

EKSEMPEL 52

5-acetylamino-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre (40,75 g, 0,1 mol) sættes til 500 ml 4 N saltsyre, og blandingen koges under kontinuerlig omrøring, indtil deacetyleringen er afsluttet, hvilket giver sig til kende ved fuldstændig opløsning af faste stoffer og påvisning af en amphoter ion ved papir-elektroforese. Blandingen afkøles derefter til -5°C (hydrochloridet af aminosyren krystalliserer) og diazoteres under omrøring med en opløsning af 8,8 g natriumnitrit i 25 ml vand, der tilsættes dråbevis. Til den klare opløsning ved -5°C sættes 35 ml hexafluorophosphorsyre på én gang sammen med noget tør is til at modvirke temperaturstigning. Bundfaldet af 2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre-5-diazoniumhexafluorophosphat opsamles på en tragt, vaskes grundigt med vand og tørres i vakuum ved stuetemperatur. Diazoniumsaltet dekomponeres i portioner på 10-15 g ved opvarmning under xylen (100 ml) til 125°C , indtil gasudviklingen er ophørt. Den afkølede blanding ekstraheres med natriumbicarbonatopløsning til adskillelse af indenylsyren fra neutrale biprodukter. De forenede ekstrakter affarves med aktivt kul, og syren udfældes ved indstilling af opløsningen på en pH-værdi på 4. Ved omkrystallisation af en blanding af vand og alkohol fås ren 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: $184 - 186^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 53

5-fluor-2-methyl-3-indenyleddikesyre (15 g, 0,072 mol), p-methylthiobenzaldehyd (14,0 g, 0,091 mol) og natriummethoxid (13,0 g, 0,24 mol) opvarmes i 200 ml methanol ved 60°C under nitrogen og omrøring i 6 timer. Efter afkøling hældes reaktionsblandingen i 750 ml isvand, blandingen gøres sur med 2,5 N saltsyre, og det udfældede bundfald behandles med en lille smule ether. Derved fås 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: $187 - 188,2^{\circ}\text{C}$.

3,4 g (0,01 mol) af denne syre opløses i en blanding af 250 ml methanol og 100 ml acetone, og der tilsættes 3,8 g (0,018 mol) natriumperiodat i 50 ml vand under omrøring.

Efter 18 timer tilsættes 450 ml vand, og organiske opløsningsmidler afdampes under vakuum ved en temperatur under 30°C. Det udfældede produkt frafiltreres, tørres og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinyl-benzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 54

A 5-fluor-1-keto-2-methyl-3-indenyleddikesyre

En opløsning af 5-fluor-2-methyl-3-indenyleddikesyre (206,22 g, 1,0 mol) og benzyltrimethylammoniumhydroxid (500 ml) i pyridin (1000 ml) omrøres kraftigt, medens der indføres en luftstrøm. Oxidationen er afsluttet i løbet af ca. 90 minutter, hvilket fremgår af, at der ikke opstår et undertryk, når lufttilførselen fra-skæres, og beholderen lukkes. Blandingen gøres sur med eddikesyre, hvorpå den inddampes til nær tørhed i vakuum. Remanensen udrives med vand (500 ml), filtreres, og bundfaldet tørres. Remanensen omkrystalliseres af ethanol til dannelse af 5-fluor-1-keto-2-methyl-3-indenyleddikesyre.

B t-butyl-5-fluor-1-keto-2-methyl-3-indenylacetat

Til ether (200 ml) sættes 5-fluor-1-keto-2-methyl-3-indenyleddikesyre (110,1 g, 0,5 mol), koncentreret svovlsyre (5 ml) og isobutylen (ca. 120 ml, 1,5 mol). Blandingen rystes ved stuetemperatur i 18 timer, afkøles til 0°C og holdes i en skilletragt indeholdende en blanding af natriumhydroxid (70 g) i vand (250 ml) og is (250 g). Lagene skilles, vandlaget ekstraheres med mættet saltopløsning og tørres (K_2CO_3). Blandingen kolbedestilleres, og remanensen destilleres, hvorved fås t-butyl-5-fluor-1-keto-2-methyl-3-indenylacetat.

C t-butyl-D,L-5-fluor-1-hydroxy-2-methyl-3-indenylacetat

Til natriumborhydrid (7,57 g, 0,20 mol) i isopropylalkohol (800 ml) ved 20 - 25°C sættes under omrøring en opløsning af t-butyl-5-fluor-1-keto-2-methyl-3-indenylacetat (207,23 g, 0,75 mol) i isopropylalkohol (800 ml). Blandingen omrøres ved stuetemperatur (25°C) i 1 time, hældes i vand, koncentrerer til tørhed i vakuum. Remanensen ekstraheres med ether og vand, det etheriske lag vaskes med vand og mættet saltopløsning, tørres (MgSO₄) og koncentrerer til tørhed i vakuum. Remanensen omkrystalliseres af ethylacetat-n-hexan til dannelselse af t-butyl-D,L-5-fluor-1-hydroxy-2-methyl-3-indenylacetat.

D t-butyl-D,L-1-chlor-5-fluor-2-methyl-3-indenylacetat

En blanding af t-butyl-D,L-5-fluor-1-hydroxy-2-methyl-3-indenylacetat (139,17 g, 0,5 mol) og frisk destilleret phosphoroxychlorid (55,1 ml, 92,0 g, 0,6 mol) opvarmes langsomt til 80°C, holdes ved 80 - 85°C i 15 minutter og opvarmes dernæst svagt, indtil opløsningen er afsluttet. Den varme blanding hældes i en blanding af vand (750 ml) og is (750 g). Blandingen ekstraheres med ether, og den etheriske ekstrakt vaskes tre gange med vand og en gang med mættet saltopløsning, tørres (MgSO₄) og koncentrerer i vakuum til 300 ml. Til opløsningen sættes svovlsyre (5 ml) og isobutylen (ca. 120 ml, 1,5 mol). Blandingen rystes ved stuetemperatur i 18 timer, afkøles til 0°C og hældes i en skilletragt indeholdende en blanding af natriumhydroxid (70 g), vand (250 ml) og is (250 g). Lagene adskilles, vandlaget ekstraheres med to 100 ml portioner ether, de forenede etherlag ekstraheres med mættet saltopløsning og tørres (K₂CO₃). Blandingen koncentrerer, og remanensen destilleres under højt vakuum til dannelselse af t-butyl-D,L-1-chlor-5-fluor-2-methyl-3-indenylacetat.

E t-butyl-D,L-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinyl-α-hydroxybenzyl)-3-indenylacetat

Til chloresteren (62,55 g, 0,2 mol) fra ovennævnte trin i tørt

ether (400 ml) sættes magnesiumbånd (4,86 g, 0,2 mol). Blandingen omrøres, indtil magnesiummetallet opløses, og sættes derpå dråbevis under omrøring til D,L-p-methylsulfinylbenzaldehyd (33,64 g, 0,2 mol). Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer, afkøles, og mættet ammoniumsulfatopløsning (20 ml) tilsættes gradvis. Vand (100 ml) tilsættes, og blandingen filtreres. Lagene skilles, det vandige lag ekstraheres med to 60 ml portioner ether. De forenede etheriske ekstrakter ekstraheres med mættet saltopløsning, tørres (MgSO_4) og koncentrerer til tørhed i vakuum.

F D,L-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinyl- α -hydroxybenzyl)-3-indenyleddikesyre

Esteren (43,05 g, 0,1 mol) fra ovennævnte trin opløses i eddikesyre (100 ml), og blandingen opvarmes forsigtigt til 50°C. Blandingen inddampes til tørhed i vakuum, hvorved fås ovennævnte produkt.

G D,L-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre

Syren (37,44 g, 0,1 mol) fra foregående trin opløses i eddikesyre (100 ml), og blandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen koncentrerer dernæst til tørhed i vakuum, og remanensen omkrystalliseres af ethylacetat til dannelse af D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C. Modervæskerne opvarmes med en katalytisk mængde iod til at isomerisere trans-syren, og der opsamles endnu en portion cis-produkt.

EKSEMPEL 55

Til 22,02 g (0,1 mol) t-butyl-5-fluor-2-methyl-1-methylen-3-indenylacetat og 100 ml dimethylsulfoxid sættes under omrøring ved 125°C kalium-t-butoxid (44,89 g, 0,40 mol); efter at kalium-t-butoxidet er opløst tilsættes 0,1 mol D,L-p-bromphenyl-methylsulfoxid i en portion. Opløsningen bliver snart brun, og der finder en yderst kraftig exotherm reaktion sted. Efter 1 minut hældes blan-

dingen i 300 ml vand. Den nye blanding ekstraheres med ether, fire 150 ml portioner. De etheriske ekstrakter vaskes med tre 75 ml portioner vand og en portion mættet saltopløsning. Efter tørring over kaliumcarbonat inddampes blandingen i vakuum, og remanensen chromatograferes på silicagel til isolering af t-butyl-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenylacetat. Den trans-isomere isomeriseres til cis-forbindelsen og forenes med hovedportionen, medens m-methylsulfinyl-isomere bortkastes, og ikke-omsat udgangsmateriale recirkuleres.

Den ovenfor dannede t-butylester (8,25 g, 0,02 mol) behandles med 50 ml eddikesyre, opvarmes forsigtigt til kogepunktet og holdes under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen inddampes til tørhed i vakuum, og remanensen omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, smp: 184-186° C.

EKSEMPEL 56

t-butyl-D,L-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinyl- α -mercaptobenzyl)-3-indenylacetat (44,66 g, 0,1 mol) i 150 ml dimethylsulfoxid behandles med kalium-t-butoxid (33,66 g, 0,3 mol) ved 25° C og med oxygen ved konstant tryk på 1 atmosfære i 18 timer. Blandingen hældes i 1 liter vand, gøres sur med koncentreret salt-syre til en pH-værdi på 2, opvarmes på dampbad til 90° C i 1 time. Blandingen afkøles, ekstraheres med ether, og etherekstrakten vaskes i rækkefølge med vand og mættet saltopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Blandingen inddampes til tørhed i vakuum, og remanensen omkrystalliseres af ethylacetat til dannelse af D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, smp: 184-186° C.

EKSEMPEL 57

t-butyl-D,L-5-fluor-1-hydroxy-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-3-indenylacetat (43,05 g, 0,1 mol) behandles med 100 ml eddikesyre og opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen inddampes til tørhed i vakuum. Reaktionsproduktet, bestående af D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre isoleres på sædvanlig måde. Smeltepunkt: 184 - 186° C.

EKSEMPEL 58

D,L-1-chlor-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-3-indenyleddikesyre (39,29 g, 0,1 mol) i 1 N natriumhydroxid (250 ml) opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen afkøles, gøres sur til en pH-værdi på 2 med koncentreret saltsyre, filtreres, og bundfaldet tørres i luften ved 40°C. Remanensen behandles på sædvanlig måde til dannelse af D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre. Smeltepunkt: 184 - 186°C.

EKSEMPEL 59

D,L-6-fluor-2-methyl-3-(p-methylsulfinylbenzyl)-1-indenyliden-N,N,N',N'-tetracyklohexylmalondiamid (140,6 g, 0,2 mol) opvarmes under tilbagesvaling med 1 liter 6 N saltsyre i 2 timer. Blandingen afkøles og filtreres, og remanensen tørres, hvorved fås D,L-6-fluor-2-methyl-3-(p-methylsulfinylbenzyl)-1-indenylmalonsyre og -eddikesyre.

De rå syrer (35,64 g, 0,1 mol) opvarmes til 135 - 140° C i 30 minutter, hvorunder der sker en yderligere decarboxylering. Ved afkøling fås D,L-6-fluor-2-methyl-3-(p-methylsulfinylbenzyl)-1-indenylideneddikesyre.

35,64 g (0,1 mol) af denne syre opvarmes under tilbagesvaling med 100 ml 90 % eddikesyre i 0,5 timer. Blandingen inddampes til tørhed i vakuum, og remanensen omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås D,L-cis-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, smp: 184-186° C.

EKSEMPEL 60

17,8 g (0,05 mol) 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indanyleddikesyre opvarmes med 7,09 g chloranil i methylenchlorid.

Reaktionsblandingen inddampes, og produktet udskilles ved behandling med vandig eddikesyre. Derved fås 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, smp: 184-186°C.

EKSEMPEL 61

En opløsning af 13,1 g trans-5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfonylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre i 2 liter methanol bestråles med ultraviolet lys i 24 timer. Methanolet afdampes i vakuum og remanensen omkrystalliseres fra ethylacetat, hvorved man får ren cis-isomer af 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre, smp.: 184-186°C.

EKSEMPEL 62

8,85 g (0,025 mol) af det symmetriske 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesvoreanhydrid omrøres med 100 ml 20% base indtil der er dannet en opløsning. Denne behandles med aktivt kul og gøres sur med minksyre, hvorved man får 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-eddikesyre, smp.: 184-186°C efter omkrystallisation.

EKSEMPEL 63

1-(4'-Methylsulfinylbenzyliden)-6-fluor-2-methyl-9-oxocyclonona-2,4,7-trien-3-eddikesyre (0,1 mol) opløses i 200 ml polyphosphorsyre, og blandingen opvarmes under nitrogen, indtil en måling af infrarød absorption viser, at omdannelsen til inden-forbindelse er komplet. Produktet hældes i vand, og bundfaldet frafiltreres. Efter omkrystallisation af produktet fra en blanding af ethylacetat og petroleumæther fås cis-1-(4'-methylsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyre, smp: 188-189°C.

EKSEMPEL 64

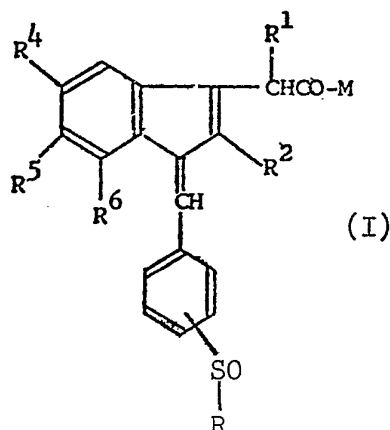
0,1 mol 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre blandes med 75 ml thionylchlorid og opvarmes på dampbad, indtil udviklingen af svovldioxid og hydrogenchlorid er ophørt. Overskud af thionylchlorid afdrives under reduceret tryk, og remanensen, bestående af 1-(4'-chlorsulfinylbenzyliden)-2-methyl-5-fluor-3-indenyleddikesyrechlorid optages i 300 ml vandfrit methylenchlorid.

Methanol (7 g) (lille overskud ud over 0,2 mol) og 35 ml triethylamin opløses i 300 ml vandfrit methylenchlorid og indføres i en 2 liter kolbe, udstyret med skilletragt, omrører og tørrerør. Det ovenfor fremstillede indenyleddikesyrechlorid indføres i en skilletragt, blandingen afkøles med tøris-methanol, og syrechloridet tildryppes. Efter at alt er tilsat, opvarmes suspensionen til stuetemperatur under omrøring, den filtreres fra triethylaminhydrochlorid, og methylesteren fraskilles ved fraktioneret krystallisation eller ved chromatografi på silica-gel. Den dannede methylester af 5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-3-indenyleddikesyre smelter ved 104-105°C.

Esteren overføres i det tilsvarende amid ved omsætning med ammoniak. Amidet smelter ved 212-215°C.

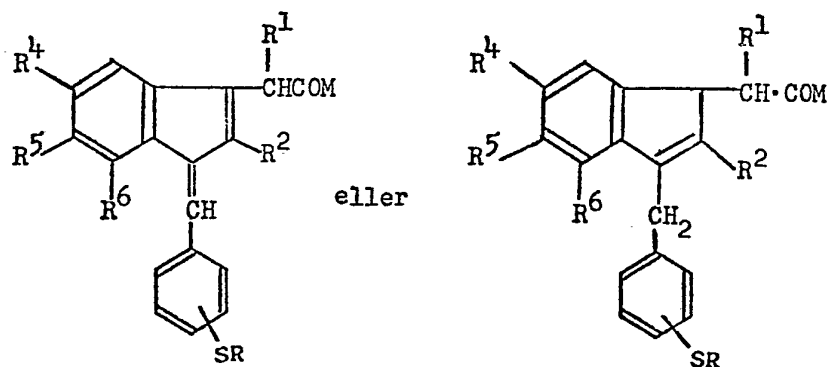
P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af cis- eller trans-isomere eller en blanding af cis- og transisomere af racemiske eller optisk aktive 1-(alkylsulfinylbenzyliden)-3-indenyl-alkancarboxylsyreforbindelser med den almene formel:



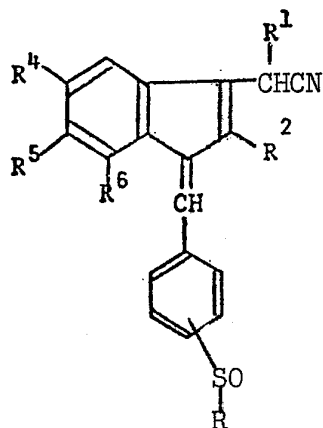
hvor R er alkyl med 1-4 carbonatomer, R^1 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^2 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^4 er hydrogen, alkanoyloxy med 2-6 carbonatomer, hydroxy, cyano, alkoxy med 1-4 carbonatomer, halogen, dialkylamino med 1-4 carbonatomer i hver alkylgruppe eller alkylsulfonyl med 1-4 carbonatomer i alkylidenen, R^5 og R^6 er hydrogen eller halogen, og M er hydroxy, alkoxy med 1-4 carbonatomer, amino eller gruppen OMe, hvori Me er en farmakologisk acceptabel kation, k e n d e t e g n e t ved,

a) at en forbindelse med en af formlerne:



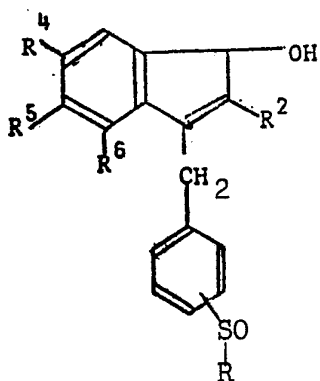
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, omsættes med et oxidationsmiddel, hvorpå reaktionsproduktet om ønsket isoleres i isomere komponenter, eller

b) at en forbindelse med formlen:

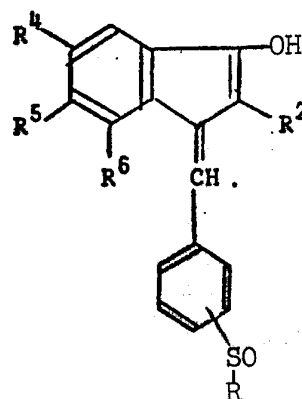


hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, hydrolyseres med en syre til dannelsen af den tilsvarende frie syre, eller

c) at en forbindelse med en af formlerne:

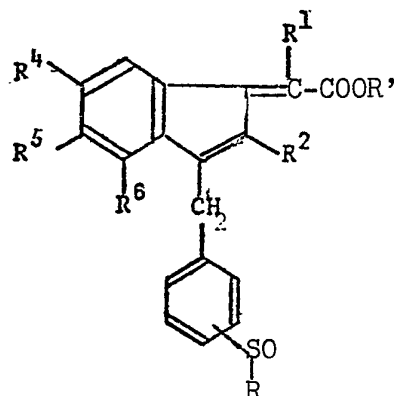


eller



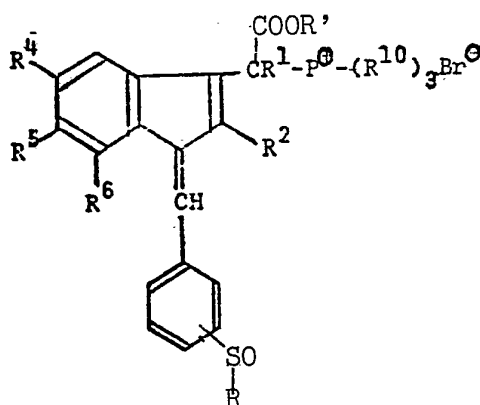
hvor R , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, kondenseres i surt miljø med 1,1-dihalogenethylen, eller

d) at en forbindelse med formelen:



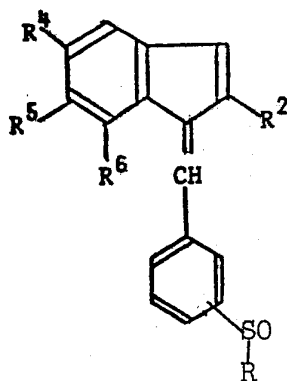
hvor R, R¹, R², R⁴, R⁵ og R⁶ har den ovenfor angivne betydning, og R' er cyclohexyl eller alkyl med 1-4 carbonatomer, underkastes hydrolyse, eller

e) at en forbindelse med formelen:



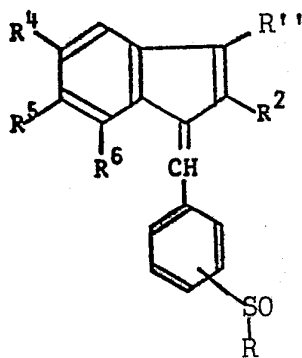
hvor R, R', R¹, R², R⁴, R⁵ og R⁶ har den ovenfor angivne betydning, og R¹⁰, som er ens eller forskellige, er alkyl eller phenyl, hydrolyseres i nærværelse af en base, eller

f) at en forbindelse med formlen



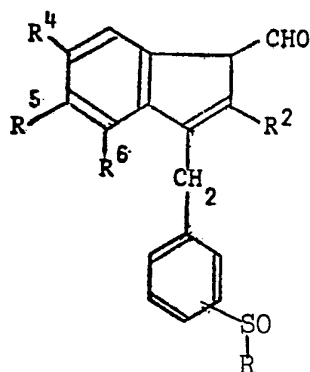
hvor R, R², R⁴, R⁵ og R⁶ har den ovenfor angivne betydning, om-
sættes med et alkyl diazoacetat, hvor alkyl indeholder 1-4 carbon-
atomer, i nærværelse af en katalysator, hvorefter en eventuelt dan-
net 2-alkoxycarbonylmethylsubstituent omdannes til den tilsvarende
methylgruppe, eller

g) at en forbindelse med formlen:



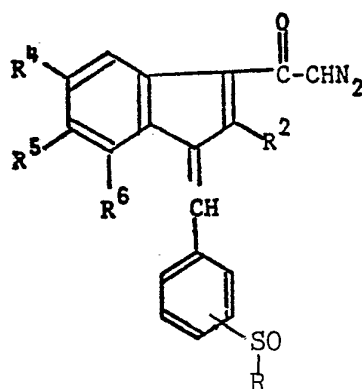
hvor R, R², R⁴, R⁵ og R⁶ har den ovenfor angivne betydning, og
R'' er methyl eller -CH₂MgX, hvor X er halogen, behandles med
carbondioxid, eller

h) at en forbindelse med formelen:



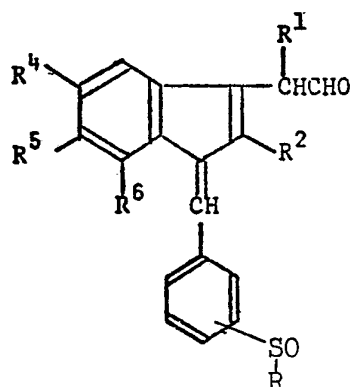
hvor R , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, behandles med carbonmonoxid i nærværelse af et metalcarbonyl under forhøjet tryk og temperatur, eller

i) at en forbindelse med formelen:



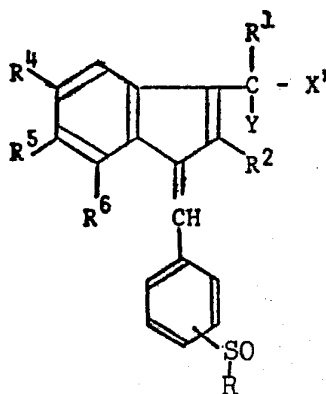
hvor R , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, behandles med sølvoxid, kobber, platin eller sølvbenzoat, eller

k) at en forbindelse med formelen:



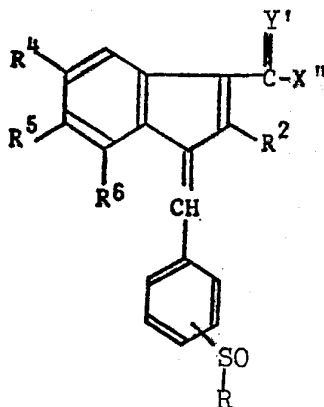
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, behandles med et oxidationsmiddel, eller

l) at en forbindelse med formlen:



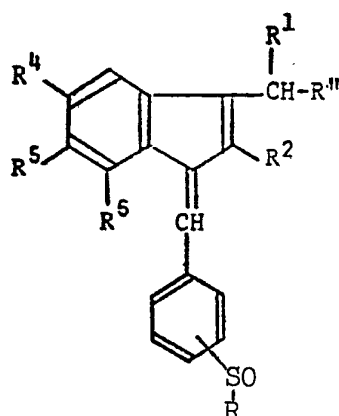
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, X' er carbalkoxy, og Y er hydrogen, carbalkoxy, eller cyano, underkastes hydrolyse, eller

m) at en forbindelse med formlen:

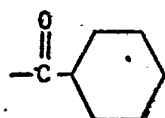


hvor R , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, X'' er carboxyl eller $-\text{CH}=\text{NOH}$, og Y' er et oxygenatom eller en hydroxylgruppe og et hydrogenatom, omsættes med et reduktionsmiddel, eventuelt efterfulgt af luftning, eller

n) at en forbindelse med formlen:

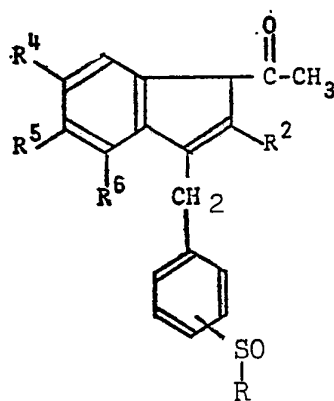


hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, og R'' er én af grupperne:



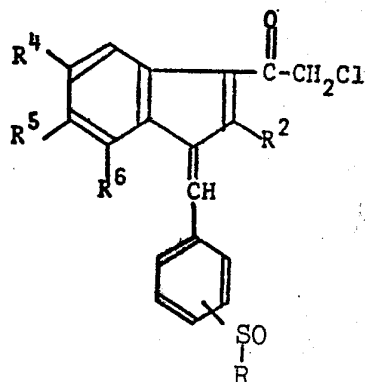
O
||
-C-CH₃, -CH=CH₂ eller -CH=C(C₆H₅)₂, omsættes med et oxidationsmiddel, eller

o) at en forbindelse med formelen:



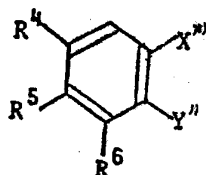
hvor R , R^2 , R^4 og R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, omlejres med et basisk polysulfit, eller

p) at en forbindelse med formelen:

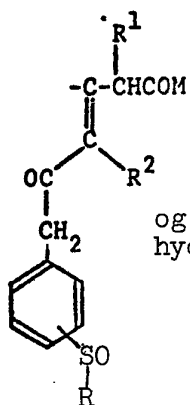


hvor R , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, behandles med en stærk base, eller

q) at en forbindelse med formelen:

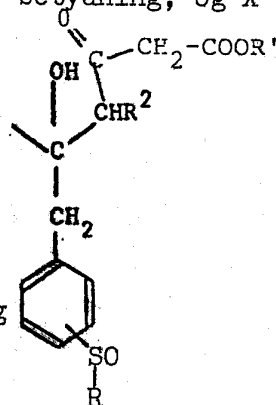


hvor R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, og X''' er

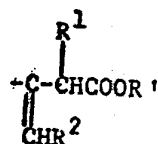


og Y''' er hydrogen eller

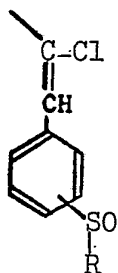
X''' er hydrogen, og Y''' er



hvor R , R^1 , R^2 og M har den ovenfor angivne betydning, eller X''' er gruppen:

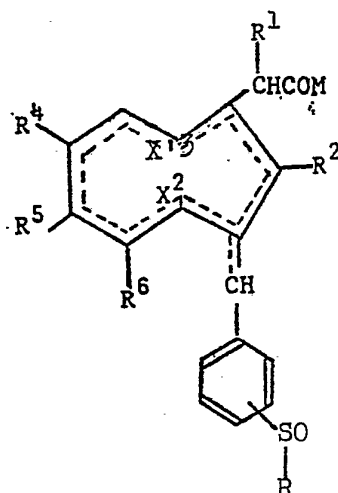


hvor R^1 , R^2 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, og Y''' er gruppen:



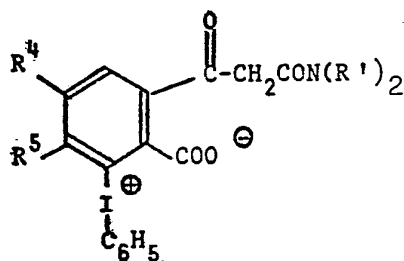
hvor R har den ovenfor angivne betydning, omsættes med et ring-slutningsmiddel, eller

r) at en forbindelse med formelen:

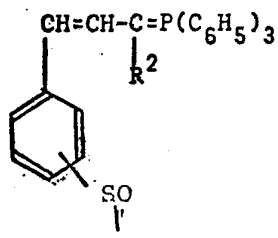


hvor R, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, og en af grupperne X^2 og X^3 er et eller to halogenatomer, medens den anden er et eller to hydrogenatomer, idet de punkterede linier angiver fakultative dobbeltbindinger indenfor de muligheder, som er bestemt af carbonatomernes valens, omsættes med et dehalogering- eller dehydrohalogeneringsmiddel, eller

s) at en forbindelse med formelen:

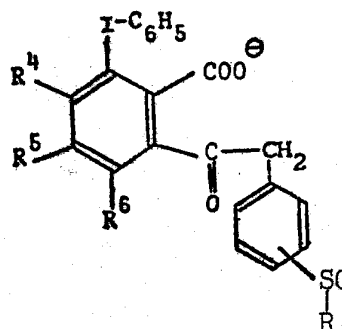


hvor R' , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en forbindelse med formelen:

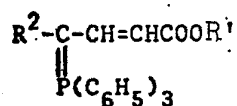


hvor R^2 og R har den ovenfor angivne betydning, eller

t) at en forbindelse med formelen:

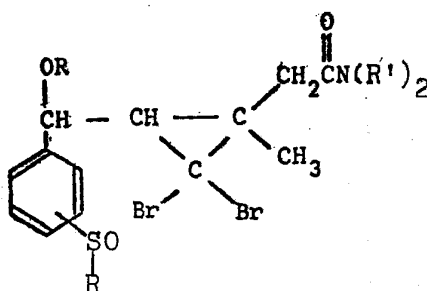


hvor R , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en forbindelse med formelen:



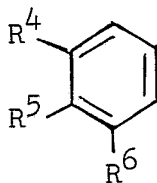
hvor R' og R^2 har den ovenfor angivne betydning, eller

u) at en forbindelse med formelen:



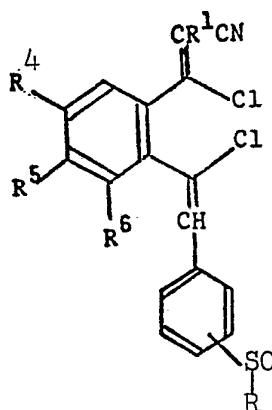
hvor R og R' har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en forbindelse med formelen:

82



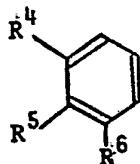
hvor R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, hvorpå reaktionsproduktet hydrolyseres, eller

v) at en forbindelse med formelen:

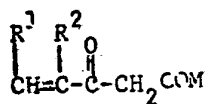


hvor R , R^1 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en polyethylidenkviksølvforbindelse, eller

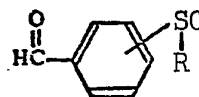
x) at en forbindelse med formelen:



hvor R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, omsættes med forbindelser med formlerne:

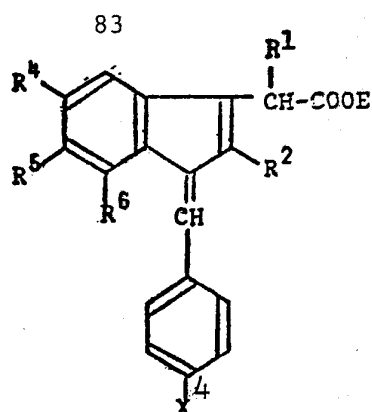


og



hvor R , R^1 , R^2 og M har den ovenfor angivne betydning, eller

y) at en forbindelse med formelen:

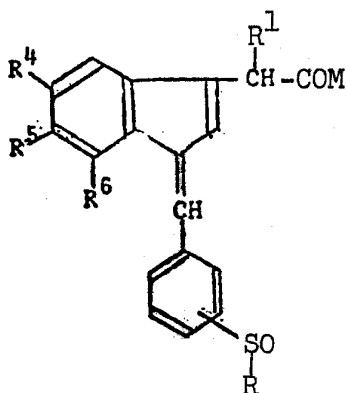


hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, E er hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer eller en kvaternær ammoniumbase, og X^4 er hydrogen eller hydroxy, omsættes med en forbindelse med formelen:



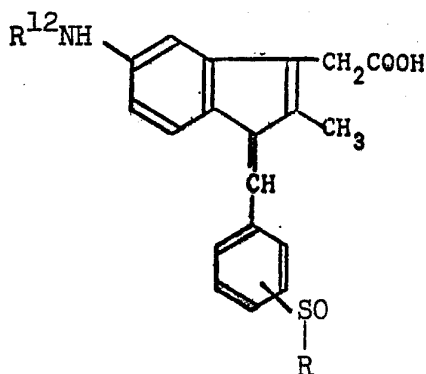
hvor R har den ovennævnte betydning, og HL er et halogenatom, eller

z) at en forbindelse med formlen:



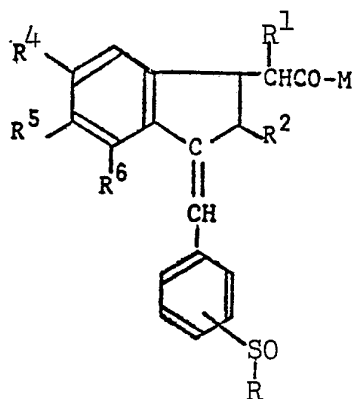
hvor R, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, omsættes med et alkyleringsmiddel med 1 - 4 carbonatomer i alkyl-delen, eller

aa) at en forbindelse med formlen:



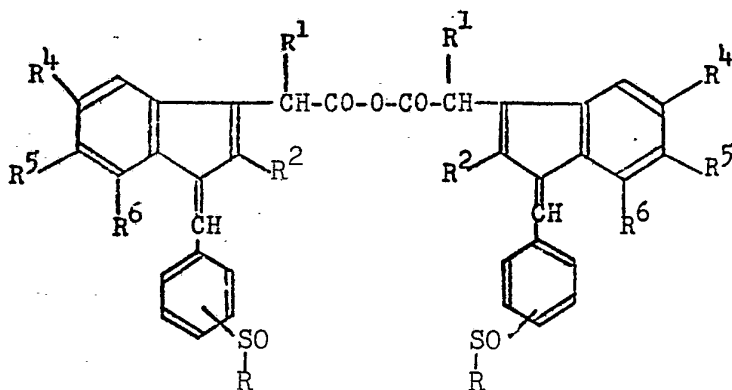
hvor R har den ovenfor angivne betydning, og R^{12} er acyl, deacyleres og fluoreres under dannelse af den tilsvarende 5-fluorforbindelse, eller

ab) at en forbindelse med formlen:

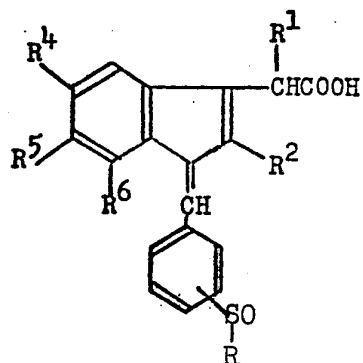


hvor R, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, dehydrogeneres, eller

ac) at en forbindelse med formlen:

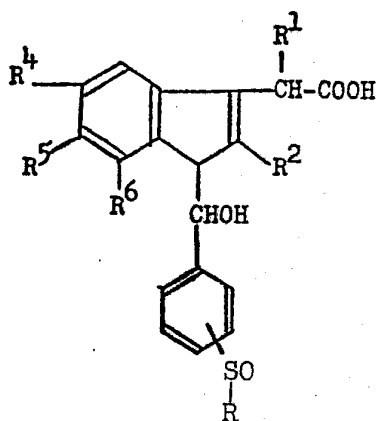


hvor R, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, hydrolyseres til dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen:



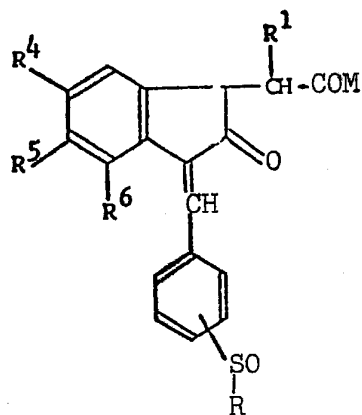
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, eller

ad) at en forbindelse med formelen:



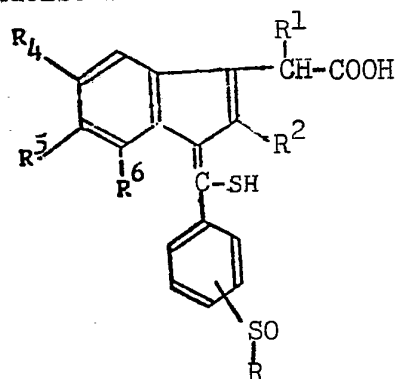
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, dehydratiseres, eller

ae) at en forbindelse med formelen:



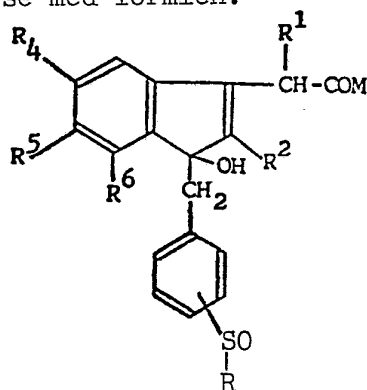
hvor R , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, omsættes med et alkyleringsmiddel med 1 - 4 carbonatomer i alkyl-delen, eller

af) at en forbindelse med formelen:



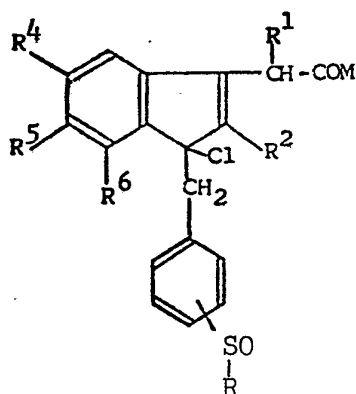
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, behandles for at udskifte gruppen SH med hydrogen eller,

ag) at en forbindelse med formlen:



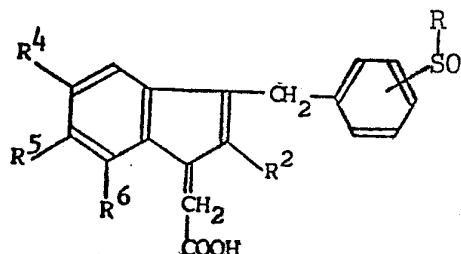
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, dehydratiseres, eller

ah) at en forbindelse med formlen:



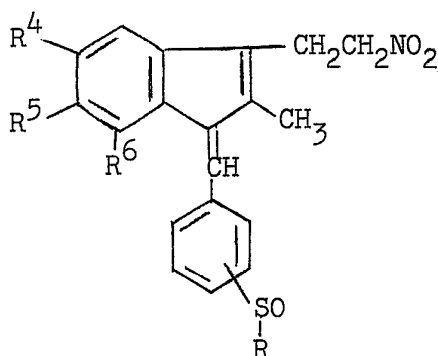
hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, dehydrochloreres, eller

ai) at en forbindelse med formlen:



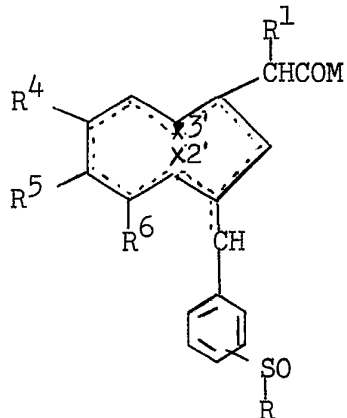
hvor R , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, om-
omlejres med eddikesyre, eller

ak) at en forbindelse med formlen:



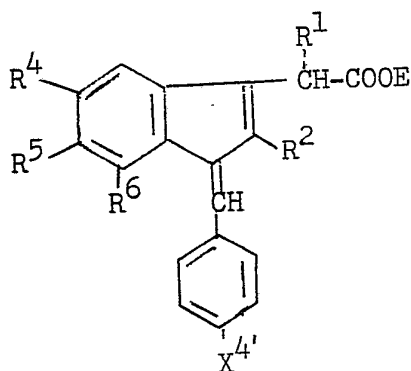
hvor R , R^4 , R^5 og R^6 har den ovennævnte betydning, opvarmes
med en stærk mineralsyre, eller

al) at en forbindelse med formlen:



hvor R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og M har den ovenfor angivne betydning, og en af grupperne $X^{2'}$ og $X^{3'}$ er et oxygenatom, medens den anden er to hydrogenatomer, idet de punkterede linier angiver fakultative dobbeltbindinger inden for de muligheder, som er bestemt af carbonatomernes valens, omsættes med et dehydratiseringsmiddel, eller

am) at en forbindelse med formelen:

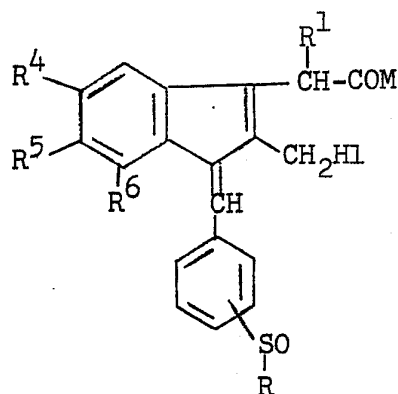


hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, E er hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer eller en kvaternær ammoniumbase, og $X^{4'}$ er halogen omsættes med magnesium og en forbindelse med formlen



hvor R har den ovennævnte betydning, og R'' er en alkoxygruppe, eller

an) at en forbindelse med formelen:



hvor R, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ og M har den ovennævnte betydning, og Hl betyder halogen, omsættes med et reduktionsmiddel, hvorefter et eventuelt dannet amid eller en ester om ønsket overføres i den frie syre ved hydrolyse, eller en fri syre om ønsket overføres i en tilsvarende alkylester med 1 - 4 carbonatomer i alkylgruppen eller et tilsvarende amid, og et racemat om ønsket adskilles i de optisk aktive bestanddele, eller en eventuelt dannet trans-isomer om ønsket omlejres til en tilsvarende cis-isomer på i og for sig kendt måde.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3312730

Stig Veibel: Organisk Kemi, bind I, 2.udgave, side 128-131, Teknisk Forlag, København 1958

Jon Munch-Petersen og Gregers Østrup: Organisk Kemisk Syntese, 2. udgave, side 15-17, Jul.Gjellerups Forlag, København 1964

R.E.Kirk og D.F.Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, bind 13, side 338, 353, 354, 375, Interscience, New York 1954.