



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8005398**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Dibenzo_{a,d}cyclohepteenderivaten en hun bereiding.**

⑤1 Int.Cl.³: C07C69/616, C07C57/50, C07C67/30, C07C51/347//
A61K31/215, A61K31/19.

⑦1 Aanvrager: Toa Eiyo Kagaku Kogyo Co., Ltd. te Tokio.

⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8005398.

②2 Ingediend 29 september 1980.

③2 Voorrang vanaf 29 september 1979.

③3 Land van voorrang: Japan (JP).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 124741/79 .

②3 - -

⑥1 - -

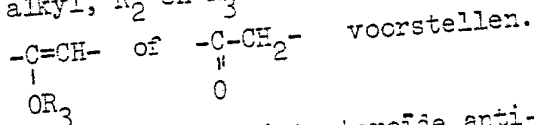
⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 31 maart 1981.

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

Betr.: dibenzo/a,d/cyclohepteenderivaten en hun bereiding.

De uitvinding betreft nieuwe dibenzo/a,d/cyclohepteenderivaten met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 waterstof, halogeen of alkyl, R_2 en R_3 waterstof of alkyl en Z een groep met de formule



Diverse niet-steroïde anti-inflammatoire middelen zijn reeds bekend, maar zij veroorzaken neveneffecten, zoals maag-darmbeschadigingen.

De uitvinding betreft evenwel niet-steroïde ontstekingswerende middelen, die vrij zijn van deze nevenverschijnselen.

Gevonden werd n.l., dat de nieuwe onderhavige dibenzo/a,d/cyclohepteenderivaten met de formule 1 sterk ontstekingswerend ageren, maar niet tot nauwelijks maag-darmbeschadigingen veroorzaken.

De onderhavige verbindingen kunnen b.v. worden bereid door ring-sluiting van een verbinding met de formule 2, waarin R_1 en R_2 de bovenweergegeven betekenis bezitten, X een hydroxylgroep of halogeenatoom, één groep Y een groep is met de formule $-\text{CH}_2\text{COX}$ en de andere groep Y een waterstofatoom voorstellen, eventueel gevolgd door hydrolyseren van het ringsluitingsprodukt en/of een verestering en/of verethering van zijn enolgroepen.

De verbindingen met de formule 2 zijn eveneens nieuwe verbindingen en kunnen worden verkregen door een reductie van de carbonylgroep van een verbinding met de formule 3, waarin R_1 en R_2 de bovenweergegeven betekenis bezitten, één groep Y' een groep is met de formule CH_2COOH en de andere groep Y' een waterstofatoom is, tot een methyleengroep, eventueel gevolgd door een halogenering van het resulterend produkt.

De verbindingen met de formule 3 kunnen b.v. volgens de volgende methode worden bereid. Een verbinding met de formule 3a, waarin R_1 en R_2 de bovenweergegeven betekenissen bezitten, kan worden verkregen door verhitting van een verbinding met de formule 3b, waarin R_1 en R_2 de bovenweergegeven betekenis bezitten, en wel liefst onder terugvloeiakoelen in benzeen tezamen met ethyleenglycol bij aanwezigheid van een zuur, waarvoor een ketaal met de formule 3c wordt gevormd, bromeren van de verkregen verbinding met N-broomsuccinimide in tetrachloorkoolstof, behandeling van het produkt met natriumcyanide of kaliumcyanide in een mengsel van ethanol en water, waardoor een verbinding met de formule 3d wordt gevormd,

hydrolysatie van deze verbinding in een natriumhydroxydeoplossing, deketalisatie van de verbinding in een mengsel van zoutzuur en ethanol ter vorming van een verbinding met de formule 3e en hydrolysatie van dit produkt in een natriumhydroxydeoplossing.

5 Overeenkomstig kan een verbinding met de formule 3f worden bereid uit een verbinding met de formule 3g, waarin R_1 en R_2 de bovenweergegeven betekenis bezitten.

 Bij de productie van de verbinding 1 uit een verbinding 3, wordt de carbonylgroep van de verbinding 3 gereduceerd tot een methyleengroep
10 met een reductiemiddel, eventueel gevolgd door hydrolysatie van het produkt en halogeneren van de carboxylgroep tot een verbinding met de formule 2.

 Deze reductie van de carbonylgroep wordt uitgevoerd met reductiemiddelen, zoals zinkpoeder, een poedervormige zink-koperalliage, rode
15 fosfor of zinkamalgaam. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een oplosmiddel. Indien zinkpoeder of een poedervormige zink-koperalliage wordt gebruikt, wordt bij voorkeur een 5-30 % basische waterige oplossing als oplosmiddel toegepast. Voorbeelden van basen zijn natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde en ammonia. De reactietemperatuur ligt gewo-
20 nelijk tussen 50 en 110°C. Indien zinkamalgaam als reductiemiddel wordt gebruikt, wordt een waterig zoutzuurmilieu als oplosmiddel bij voorkeur toegepast. Het waterige oplosmiddel kan b.v. water zijn, maar ook waterhoudende methanol, waterhoudende ethanol, waterhoudende propanol of mengsels hiervan. De reactie verloopt vlot bij 50 tot 100°C.

25 Vervolgens wordt het gedeeltelijk veresterde produkt op een gebruikelijke wijze gehydrolyseerd en wel liefst met een base als natriumhydroxyde of kaliumhydroxyde in een oplosmiddel, liefst een mengsel van ethanol en water.

 Van de verbindingen die vallen onder de algemene formule 2 kan
30 een 2-(4-gesubstitueerd benzyl)fenylazijnzuurderivaat met de formule 2'' waarin R_2 de bovenweergegeven betekenis bezit, worden geproduceerd door reductie van een verbinding met de formule 5, waarin R_2 de bovenweergegeven betekenis bezit, en R_1 waterstof of een alkylgroep is, tot een alcoholverbinding met de formule 6, gevolgd door halogeneren van deze
35 alcohol en behandeling daarvan met een cyanide alsmede hydrolyse van een produkt met de formule 7.

De verbinding met de formule 5 kan b.v. worden verkregen door een reactie van 2-benzylbenzoëzuurethylester met acetylchloride, azijnzuuranhydride of α,α' -dichloormethyl-methylether bij aanwezigheid van water-vrij aluminiumchloride of stannichloride.

5 De reductie van de verbindingen met de formule 5 wordt bij voorkeur uitgevoerd in een oplosmiddel onder toepassing van een reductiemiddel. Voorbeelden van gunstige reductiemiddelen zijn lithiualuminiumhydride, natriumboorhydride/aluminiumchloride en natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride. Het oplosmiddel kan b.v. ether, tetrahydrofuran, 10 diglyme, benzeen, toluen of mengsels daarvan wezen. De reactietemperatuur ligt tussen kamertemperatuur en de kooktemperatuur van het oplosmiddel.

De resulterende alcohol (6) wordt op eengebruikelijke wijze gehalogeneerd en daarna met een cyanide omgezet in een produkt met de formule 7. De halogenering wordt uitgevoerd bij 0-150°C met een gebruikelijk 15 halogeneermiddel als thionylchloride, fosfortribromide, fosforpentachloride of fosforoxychloride bij afwezigheid van een oplosmiddel of aanwezigheid van een inert oplosmiddel als benzeen, tetrachloorkoolstof, 1,2-dichloorethaan of chloroform. De cyanidevorming vindt plaats in een inert oplosmiddel onder toepassing van een cyaneermiddel als kalium-- 20 of natriumcyanide. Voorbeelden van de hierbij toepasbare oplosmiddelen zijn water-ethanol, dimethylformamide, dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, sulfolan en hexamethylfosforamide. Toevoeging van een quaternair zout van een amine, zoals tetrabutylammoniumchloride of benzyltriethylammoniumchloride bevordert de cyanidevorming.

25 Hydrolyse van het produkt met de formule 7 wordt op een gebruikelijke wijze uitgevoerd, b.v. door de verbinding in een mengsel van water en alcohol bij aanwezigheid van een base als natrium- of kaliumhydroxide te verhitten.

De 2-(4-gesubstitueerde benzyl)fenylazijnzuurderivaten met de formule 2' kunnen ook worden verkregen door omzetting van een verbinding 30 met de formule 3 met een alcohol bij aanwezigheid van een thallium (3)-zout en eventuele hydrolyse van het produkt (ester).

De verbindingen met de formule 8 zijn eveneens nieuwe verbindingen en kunnen b.v. worden verkregen door een inwerking van een zuurchloride 35 of zuuranhydride op o-benzylacetofenon bij aanwezigheid van watervrij

aluminiumchloride.

Methanol, ethanol, propanol en butanol kunnen als alcohol worden gebruikt. Thalliumtrinitraat is een gunstig thallium(3)zout, en thalliumtrinitraat aangebracht op zuur montmorilloniet geniet speciale voorkeur.

5 Deze reactie wordt liefst uitgevoerd bij aanwezigheid van een zure katalysator. Voorbeelden van voorkeurskatalysatoren zijn minerale zuren als perchloorzuur, salpeterzuur en zoutzuur. De reactie kan bij aan- of afwezigheid van een inert oplosmiddel worden uitgevoerd. Voorbeelden van deze oplosmiddelen zijn methyleenchloride, tetrachloorkoolstof, 10 tolueen en mengsels daarvan. De reactietemperatuur ligt gewoonlijk tussen kamertemperatuur en het kookpunt van het mengsel. Meestal is de reactie in 1 tot 40 uren afgelopen.

Toepassing van thalliumtrinitraat als thallium(3)zout, aangebracht op zuur montmorilloniet, b.v. K-10 (van Sued Chemie Company) bevordert 15 de reactie en de reactieduur kan dan worden verkort tot 0,5-2 uren. Thalliumtrinitraat kan worden aangebracht op een drager als b.v. beschreven in J. Am. Chem. Soc. 93, 6750 (1971). In dit geval fungeren thalliumtrinitraat en methanol geadsorbeerd op het oppervlak van zuur montmorilloniet als reagens.

20 Hydrolyse van een ester met de formule 9, waarin R_2 de bovenweergegeven betekenis bezit en R_5 een alkylgroep is, kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd met een anorganisch zuur, als zoutzuur of zwavelzuur, danwel een alkali, zoals natrium- of kaliumhydroxide.

Een verbinding met de formule 2, waarin X halogeen is kan worden 25 geproduceerd door halogenering van de carboxylgroep van een aldus verkregen verbinding, en wel bij 0-150°C met een gebruikelijk halogeneermiddel als thionylchloride, fosfortribromide, fosforpentachloride of fosforoxychloride bij aan- of afwezigheid van een inert oplosmiddel als benzeen, tolueen, xyleen, ether, chloroform of dichloorethaan.

30 Ringsluiting van de verbinding met de formule 2 kan worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een condensatiemiddel als polyfosforzuur, polyfosforzuuresters of fosforzuuranhydride, indien X een hydroxylgroep is en bij aanwezigheid van een Friedel-Crafts reactiekatalysator, zoals aluminiumchloride, zinkchloride, stannochloride, stannichloride, titaan- 35 trichloride, boortrifluoride, antimoontpentachloride of fosforzuuranhy-

8005398

dride, indien X een halogeenatoom is.

Indien X een hydroxylgroep is vereist de ringsluiting geen specifiek oplosmiddel, maar kunnen benzeen, xyleen, azijnzuur, dimethylsulfoxide, sulfolan enz. als oplosmiddel worden toegepast. De reactietemperatuur ligt gewoonlijk tussen kamertemperatuur en 150°C . Indien X een halogeenatoom is, wordt bij voorkeur een inert oplosmiddel als nitrobenzeen, nitromethaan, dichloormethaan, dichloorethaan of zwavelkoolstof gebruikt. De reactie verloopt vlot tussen -30 en $+100^{\circ}\text{C}$.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm wordt een verbinding volgens de uitvinding bereid door ringsluiting van een verbinding met de formule 2', waarin R_1 , X en Y de bovenweergegeven betekenis bezitten, eventueel gevolgd door hydrolyse van het produkt tot een verbinding met de formule 1', waarin R_1 de bovenweergegeven betekenis bezit en Z' een groep is met de formule $\begin{array}{c} -C=CH- \\ | \\ OH \end{array}$ of $\begin{array}{c} -C-CH_2- \\ || \\ O \end{array}$, verestering en enol-verethering van de verbinding en vervolgens desgewenst een alkylering, desalkylering van de enol-ethergroep en/of hydrolyse van de verkregen verbinding met de formule 4, waarin R_1 de bovenweergegeven betekenis bezit, R'_3 een alkylgroep is en Z'' een groep is met de formule $\begin{array}{c} -C=CH- \\ | \\ OR'_3 \end{array}$.

Ringsluiting van de verbinding met de formule 2' kan worden uitgevoerd volgens de bovenbeschreven methode.

Om de verbinding met de formule 1' gelijktijdig te veresteren en te enol-veretheren, wordt de verbinding met de formule 1' omgezet met een alcohol bij aanwezigheid van b.v. thionylchloride, fosforpentachloride, fosfortribromide, fosforoxychloride enz.

Voorbeelden van alcoholen zijn methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol en n-butanol. Men kan b.v. een oplosmiddel, zoals de genoemde alcoholen gebruiken, maar ook inerte oplosmiddelen, zoals benzeen, toluen, xyleen, n-hexaan, ether, tetrahydrofuran, chloroform of dichloormethaan. De reactietemperatuur bedraagt gewoonlijk tussen kamertemperatuur en 120°C .

De verbinding met de formule 4 kan eveneens worden verkregen door verestering van de verbinding met de formule 1' en onderwerping daarvan aan de bovengenoemde reactie. De veresteringsreactie van de verbindingen

met de formule 1' wordt uitgevoerd onder toepassing van een lage alcohol bij aanwezigheid van een gewoon anorganisch zuur, zoals zoutzuur, waterstofbromide of zwavelzuur. De genoemde alcoholen en inerte oplosmiddelen als benzeen, toluen, xyleen of mengsels daarvan kunnen als reactiemedium
5 worden toegepast. De reactietemperatuur ligt liefst tussen 60 en 120°C.

Indien een verbinding met de formule 4 wat betreft de enol-ethergroep wordt gedealkyleerd of gehydrolyseerd, wordt een verbinding met de formule 1, waarin R_2 waterstof is, verkregen. Om een verbinding met de formule 1, waarin R_2 alkyl is, te verkrijgen, wordt een verbinding met
10 de formule 4 b.v. als volgt gealkyleerd:

De verbinding met de formule 4 wordt met een alkylhalogenide bij aanwezigheid van een base in watervrij oplosmiddel omgezet. Voorbeelden van basen zijn lithiumalkylamiden, lithiumamide, n-butyllithium, fenyllithium, natriumhydride en natriumamide. Voorbeelden van oplosmiddelen
15 zijn ether, tetrahydrofuran, dimethoxyethaan, diglyme, dioxan, benzeen, toluen, hexaan, dimethylformamide, dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide en vloeibaar ammoniak. Bij voorkeur wordt de reactie uitgevoerd in een stroom inert gas, zoals stikstof. De reactietemperatuur bedraagt gewoonlijk -60 tot +100°C.

20 Wanneer de verkregen verbinding bij aanwezigheid van een base of een zuur wordt gehydrolyseerd, kan een verbinding met de formule 1 worden verkregen, waarin R_3 waterstof is en wel in een hoge opbrengst. De base kan b.v. natriumhydroxide of kaliumhydroxide zijn en het zuur kan b.v. zoutzuur, waterstofbromide enz. wezen. Gewoonlijk wordt water
25 of een mengsel van water met een alcohol als oplosmiddel gebruikt. Dit kan worden toegepast gemengd met een organisch oplosmiddel als benzeen, toluen of hexaan. De reactie verloopt vlot bij kamertemperatuur tot 130°C.

De verbinding met de formule 1, waarin R_3 waterstof is, kan
30 ook worden geproduceerd door dealkyleren van de enol-ethergroep van een gealkyleerd produkt, gevolgd door hydrolyse van het verkregen materiaal op de bovenweergegeven wijze. Dealkylering van de enol-ethergroep wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een protonzuur of een Lewiszuur. Wanneer een protonzuur als zoutzuur of waterstofbromide wordt toegepast, ligt
35 de temperatuur gewoonlijk tussen 0 en 30°C. Deze reactie verloopt vlot

in water, een lage alcohol of een mengsel daarvan. Een organisch oplosmiddel, zoals benzeen, hexaan of ether kan desgewenst worden bijgemengd. Indien een Lewiszuur als boriumtribromide of boriumtrichloride wordt gebruikt, bedraagt de reactietemperatuur liefst -30 tot 0°C . Deze reactie
5 wordt liefst uitgevoerd in een organisch oplosmiddel als hexaan, chloroform of dichloormethaan.

De uiteindelijk gewenste produkten kunnen worden geïsoleerd en gezuiverd als voor dit soort stoffen gebruikelijk is, b.v. door extractie, herkristallisatie, chromatografie enz. in passende combinaties.

10 De ontstekingswerende activiteit, analgetische activiteit en ulcerogene activiteit van de onderhavige dibenzo[a,d]cyclohepteenderivaten werd als volgt onderzocht:

(A) Ontstekingswerende activiteit.

Elk van de te onderzoeken verbindingen werd oraal toegediend aan
15 groepen mannelijke Donryu-ratten van 130-150 g (8 tot 10 ratten per groep), waarna 1 uur later $0,1\text{ cm}^3$ van een 1%^s carragenineoplossing subcutaan in de achterpoot van elke rat werd geïnjecteerd. Na de injectie van carragenine werd het volume van de poot gemeten op voorbepaalde tijdstippen en het percentage remming vergeleken met een controlegroep be-
20 rekend. De resultaten zijn weergegeven in tabel A. Uit deze tabel A blijkt, dat de dibenzo[a,d]cyclohepteenderivaten Ia, Ib, Ic, Id en Ii voortreffelijke ontstekingswerende middelen waren en in het bijzonder het effect van Ii duidelijk sterker was dan dat van indomethacine.

(B) Analgetische activiteit.

25 Onder toepassing van mannelijke ICR-muizen van 25-30 g (10 muizen per groep), werd het aantal ineenkrimpsyndromen gemeten, veroorzaakt door een intraperitoneale injectie van een 1%^s azijnzuuroplossing in een dosis van $10\text{ cm}^3/\text{kg}$. Het remmingspercentage tegen een blancogroep werd berekend. De resultaten zijn weergegeven in tabel B. Uit tabel B blijkt,
30 dat de ED_{50} waarde (52 mg/kg) voor de verbinding Ii het tienvoudige bedroeg van die voor indomethacine (5,0 mg/kg). Zijn activiteit tegen pijn is dus zwak.

(C) Ulcerogene activiteit.

Elk van de proefverbindingen werd oraal toegediend aan mannelijke Donryu-ratten van 150-170 g die men 9 uur had laten vasten. 16 uren later
35 werden de ratten onder anesthesie gedood. De maag werd van elke rat ver-

wijderd en het aantal dieren met hemorrhagie en/of ulcerplekken in de maagwand geteld. De resultaten zijn weergegeven in tabel C. Uit tabel C blijkt, dat de verbinding II nauwelijks maagwandwondjes veroorzaakte, zelfs in doses , die een duidelijk ontstekingswerend effect doen bereiken.

- 5 De UD_{50} -waarde (15 mg/kg) voor de verbinding II was 7,9 maal de ED_{40} -waarde (1,9 mg/kg) voor zijn ontstekingswerende activiteit. Anderzijds bedraagt de UD_{50} -waarde (11,7 mg/kg) voor indomethacine slechts 1,2 maal de ED_{40} -waarde (9,8 mg/kg) voor zijn ontstekingswerende activiteit.

De resultaten van deze proeven tonen aan, dat de verbinding II
10 een bruikbaar ontstekingswerend middel is met een zeer sterke ontstekingswerende activiteit en een zwakke analgetische activiteit, maar een zeer geringe ulcerogene activiteit. Tevens blijkt, dat de verbindingen Ia, Ib, Ic en Ih duidelijk ontstekingsremmend werken, hoewel hun activiteit zwakker is dan die van indomethacine. Voorts blijkt, dat de ulcerogene
15 activiteiten van de verbindingen Ia en Ib aanmerkelijk geringer zijn dan die van indomethacine.

Tabel A

Proefverbinding	dosis (mg/kg)	Procent oedeemremming			4 uren	ED ₅₀ (mg/kg) (x)
		1 uur	2 uur	3 uren		
10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo- [a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur (Ia)	25 100	28,2 33,0	41,8 50,0	44,5 53,7	41,0 52,2	13
8-fluor-10,11-dihydro-11-oxo-5H- dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijn- zuur (Ib)	25 100	32,4 44,1	45,3 57,9	43,4 52,6	41,9 53,0	15
10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo- [a,d]cyclohepteen-3-azijnzuur (Ic)	25 100	32,8 51,4	29,4 44,7	25,5 40,7	24,0 39,3	94
10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo- [a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur (Id)	25 100	36,0 44,6	36,0 39,0	21,4 28,1	18,4 21,4	-
8-chloor-10,11-dihydro-10-oxo-5H- dibenzo[a,d]cyclohepteen-2- azijnzuur (Ie)	25 100	4,5 -0,7	8,6 1,3	3,0 -4,2	2,3 -1,8	-
10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo [a,d]cyclohepteen-3-azijnzuur (If)	25 100	-22,6 -23,5	-16,8 -21,4	-12,3 -9,1	-8,7 -5,5	-
11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclo- hepteen-2-azijnzuur (Ig)	100	25,5	40,6	42,6	37,1	-
2-(11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclo- hepteen-2-yl)propionzuur (Ih)	5 20 50	18,4 28,1 35,6	24,7 22,9 32,9	12,0 26,8 35,4	12,6 26,8 35,7	77

00
00
00
00
00
00
00

vervolg tabel A

2-(10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo /a,d/cyclohepteen-2-yl)propionzuur (II)	1	34,4	30,6	32,4	32,4
	5	35,8	54,0	51,7	50,9
	10	50,0	55,0	54,6	54,6
Indomethacine	1	0	20,3	6,3	10,2
	5	3,9	31,1	25,9	31,7
	10	37,2	45,3	41,8	40,5
					1,9
					9,8

(x) Een dosis-responslijn werd getrokken tussenhet remmingspercentage 3 uren na de carrageenine-injectie en de dosis die 40% remming opleverde, aldus gemeten.

Tabel B

Verbinding	Dosis (mg/kg)	aantal ineenkrimpings (gem. ± SE)	remming (%)	ED ₅₀ (mg/kg) (xx)
(Ii)	Centrole	22,9 ± 1,77	0	52,0
	(x)			
	10,0	19,7 ± 1,77	14,0	
	20,0	15,2 ± 1,28	33,6	
	40,0	12,5 ± 1,65	45,4	
	80,0	9,7 ± 1,93	57,6	
Indo-	(x) Contr.	20,0 ± 1,31	0	5,0
metha-	1,25	14,6 ± 2,35	27,7	
cine	2,5	12,0 ± 0,92	40,6	
	5,0	10,5 ± 1,40	48,0	
	10,0	7,6 ± 1,15	62,4	
	20,0	6,0 ± 0,94	70,3	

(x) Een 1% carboxymethylcelluloseoplossing werd oraal toegediend in een dosis van 10 ml/kg.

(xx) Een dosisresponslijn werd getrokken uit het percentage remming bij de behandelde groepen en de dosis door 50% remming berekend.

Tabel C

Verbinding	Dosis (mg/kg)	Aantal dieren met ulcer/gebruikt aantal)	Ulcer index (x) (gem. $\pm$ SE)	UD ₅₀ (mg/kg) (xx)
Ii	3,13	1/8 (12,5%)	0,13 $\pm$ 0,14	15,0 (7,6 - 29,7)
	6,25	2/8 (25,0%)	0,25 $\pm$ 0,17	
	12,5	4/8 50,0%)	0,50 $\pm$ 0,20	
	25,0	5/8 62,5%)	0,88 $\pm$ 0,30	
	50,0	8/8 (100%)	2,75 $\pm$ 0,24	
Indo- methacine	3,13	0/8 (0 %)	0	11,7 (7,8 - 17,6)
	6,25	2/8 (25,0%)	0,37 $\pm$ 0,26	
	12,5	4/8 (50,0 %)	1,38 $\pm$ 0,53	
	25,0	7/8 (87,5 %)	1,38 $\pm$ 0,35	
	50,0	8/8 (100 %)	3,12 $\pm$ 0,12	

(x) : Berekend vlg. Adami's methode.

(xx) : Berekend volgens de Litchfield-Wilcoxon methode.

De cijfers tussen haakjes zijn de 95% betrouwbaarheidsgrenzen.

Tabel D

Verb.	T ₁	T ₂	Smeltpunt (°C)	Rekristallisa- tiemiddel	Empirische formule	Elementairanalyse			
						Ber. (%)	Gev. (%)	C	H
1	4-CH ₂ COOH	H	155-156	ethylacetaat	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	71,8	5,7	71,5	5,6
2	4-CH ₂ COOH	5-F	158-160	ethylacetaat/ n-hexaan	C ₁₇ H ₁₅ FO ₄	67,5	5,0	67,8	5,0
3	4-CH ₂ COOH	4-t-Bu	138-139	ethylacetaat/ n-hexaan	C ₂₁ H ₂₄ O ₄	74,1	7,1	73,8	7,3
4	3-CH ₂ COOH	H	123,5-125	ethylacetaat/ ether	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	71,8	5,7	71,7	5,6
5	H	5-CH ₂ COOH	185-186	ethylacetaat	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	71,8	5,7	71,7	5,5
6	4-Cl	5-CH ₂ COOH	209-211	ethylacetaat/ n-hexaan	C ₁₇ H ₁₅ ClO ₄	64,1	4,7	63,8	4,7
7	H	4-CH ₂ COOH	201-203	ethylacetaat	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	71,8	5,7	71,7	5,7

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

Voorbeeld I:

(A) Een oplossing van 3,3 g 2-(4-carboxymethylbenzoyl)fenylazijnzuur in 15 cm³ methanol werd toegevoegd aan 9,0 g zinkamalgaam, 17,5 cm³ geconcentreerd zoutzuur en 7,5 cm³ water. Dit mengsel werd 5 uren onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel gekoeld en het zinkamalgaam verwijderd door afschenken. 100 cm³ water werd toegevoegd en het mengsel met ether geëxtraheerd. De etherlaag werd gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride. De ether werd 10 afgedestilleerd en een geel olieachtig produkt verkregen. Dit werd opgelost in 20 cm³ methanol waarna 60 cm³ van een 10% 's natriumhydroxide-oplossing werd toegevoegd en dit geheel 3 uren onder roeren werd gekookt. Na afloop hiervan werd het reactiemengsel afgekoeld, aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur en met ether geëxtraheerd. De etherlaag 15 werd met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride gewassen, met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en de ether afgedestilleerd. Het residu werd gechromatografeerd over een silicagelkolom onder toepassing van een mengsel van chloroform en methanol (95:5) als elueermiddel. Uit het eluaat werd een vaste stof verkregen; herkristalliseren 20 hiervan uit ether leverde 1,67 g 2-(4-carboxymethylbenzyl)fenylazijnzuur in de vorm van kleurloze plaatjeskristallen met een smeltpunt van 155-156°C.

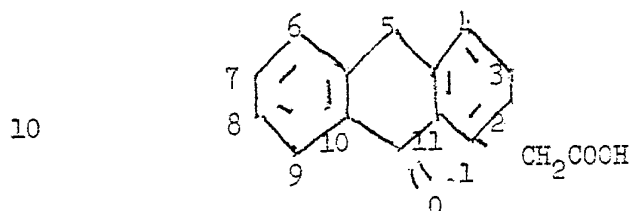
NMR-spectrum (CDCl₃/DMSO-d₆=10:1):

δ ppm 3,53 (4H, s, -CH₂COOH x 2),
25 3,97 (2H, s, -CH₂-),
6,9-7,3 (8H, aromatisch proton),
10,25 (2H, bs, -COOH x 2; verdween in D₂O).

De verbindingen Nos. 1-7 van tabel D werden op dezelfde wijze bereid.

30 (B) 20 g polyfosforzuur werd op 120-125°C verhit en onder roeren 2,9 g 2-(4-carboxymethylbenzyl)fenylazijnzuur toegevoegd. Dit mengsel werd nog 2 uur bij dezelfde temperatuur nageroerd. Na afloop hiervan werd het mengsel afgekoeld en ijswater toegevoegd. De oplossing werd met ethylacetaat geëxtraheerd, de ethylacetaatlaag met een verzadigde 35 waterige oplossing van natriumchloride gewassen en met magnesiumsulfaat

gedroogd. De ethylacetaat werd afgedestilleerd en het residu gechroma-
tografieerd over een silicagelkolom met chloroform als elueermiddel.
Een lichtgeel vast materiaal werd uit het eluaat verkregen. Herkristalli-
seren uit een mengsel van ether en n-hexaan leverde 1,52 g 10,11-dihydro-
5 11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur als kleurloze naald-
achtige kristallen met een smeltpunt van 171-173°C. Dit produkt kwam
overeen met de formule



Elementairanalysecijfers voor $C_{17}H_{14}O_3$:

Ber. (%) : C 76,7 H 5,3
15 Gev. (%) : C 76,3 H 5,2.

NMR spectrum ($CDCl_3$):

δ ppm 3,65 (2H, s, $-CH_2COOH$),
4,12 (2H, s, $-CH_2-$),
4,18 (2H, s, $-CH_2-$),
20 7,0 - 7,4 (6H, aromatisch proton),
7,94 (1H, s, proton op de 1-plaats),
10,26 (1H, bs, $-COOH$; verdween in D_2O).

Voorbeeld II:

Aan een mengsel van 15 g polyfosforzuur en 10 cm³ sulfolaan werd
25 1,5 g 2-benzyl-5-carboxymethylfenylazijnzuur toegevoegd en dit mengsel
2 uren onder roeren op 100-110°C verhit. Na afloop van de reactie werd
het mengsel afgekoeld en in ijswater opgelost. De oplossing werd ge-
extraheerd met ethylacetaat en met water gewassen. De ethylacetaatlaag
werd geëxtraheerd met een 2%'s waterige oplossing van natriumhydroxide.
30 De waterlaag werd aangezuurd met 10%'s zoutzuur. Het neergeslagen ma-
teriaal werd met ethylacetaat geëxtraheerd, met een verzadigde waterige
oplossing van natriumchloride gewassen en met magnesiumsulfaat gedroogd.
De ethylacetaat werd afgedestilleerd en het residu herkristalliseerd
uit een mengsel van ethylacetaat en n-hexaan. Dit leverde 0,52 g 10,11-
35 dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur als een kleurloos

kristallijn met een smeltpunt van 163-165°C.

Elementairanalyse voor $C_{17}H_{14}O_3$:

Ber. (%) : C 76,7 H 5,3

Gev. (%) : C 76,7 H 5,4.

5 IR spectrum (KBr):

Een absorptie waarschijnlijk veroorzaakt door de carboxylgroep bij 3500-2300 cm^{-1} en 1700 cm^{-1} alsmede een absorptie waarschijnlijk veroorzaakt door de carbonylgroep bij 1670 cm^{-1} .

Voorbeeld III:

- 10 (A) 6 cm^3 thionylchloride werd toegevoegd aan 1,6 g 2-(3-carboxy-methylbenzyl)fenylazijnzuur en dit mengsel 3 uren onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en de overmaat thionylchloride afgedestilleerd. Aldus werd 2-(3-chloorcarbonylmethylbenzyl)fenylacetylchloride als een lichtgeel olievormig materiaal kwantitatief verkregen.

IR spectrum:

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylzuurchloridegroep bij 1795 cm^{-1} .

NMR spectrum ($CDCl_3$):

- 20 δ ppm 3,96 (2H, s, $-CH_2-$),
4,01 (4H, s, $-CH_2COCl \times 2$),
6,8 - 7,4 (8H, aromatisch proton).

- (B) 60 cm^3 dichloormethaan werd toegevoegd aan 1,8 g 2-(3-chloorcarbonylmethylbenzyl)fenylacetylchloride. Aan de verkregen oplossing
25 werd in ene 1,8 g poedervormig watervrij aluminiumchloride onder roeren en koelen met ijs toegevoegd. Dit mengsel werd nog 45 minuten bij deze temperatuur geroerd. Na afloop van de reactie werd het mengsel uitgenomen in een mengsel van ijswater en zoutzuur en de dichloormethaanlaag afgescheiden. De waterlaag werd met dichloormethaan geëxtraheerd. De
30 dichloormethaanlagen werden gecombineerd en gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride. De dichloormethaan werd afgedestilleerd en het residu begiftigd met 30 cm^3 van een 2%'s waterige oplossing van natriumhydroxide, waarna het mengsel nog 1 uur bij kamertemperatuur werd geroerd, aangezuurd met 10%'s zoutzuur en het afge-
35 scheiden olievormige materiaal met ethylacetaat geëxtraheerd. De ethyl-

acetaatlaag werd gewassen met een waterige oplossing van natriumchloride en gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat. De ethylacetaat werd afge-
destilleerd, het residu gechromatografeerd over een silicagelkolom met
chloroform en uit het eluaat lichtgele kristallen verkregen. Herkris-
talliseren uit een mengsel van ether en ethanol leverde 0,91 g op aan
10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-azijnzuur in de vorm
van kleurloze naaldachtige kristallen met een smeltpunt van 178-181°C.

Elementairanalyse voor $C_{17}H_{14}O_3$:

Ber. (%) : C 76,7 H 5,3,

10 Gev. (%) : C 76,9 H 5,3.

IR spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylgroep bij 3500-2300 cm^{-1}
en 1695 cm^{-1} alsmede een absorptie toegeschreven aan de carbonyl-
groep bij 1660 cm^{-1} .

15 NMR spectrum ($CDCl_3/DMSO-d_6=5:1$)

δ_{ppm} 3,59 (2H, s, $-CH_2COOH$),

4,12 (2H, s, $-CH_2-$),

4,25 (2H, s, $-CH_2-$),

6,9-8,0 (7H, aromatisch proton).

20 Op dezelfde wijze als boven werden de volgende verbindingen bereid:

(i) 8-chloor-10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-
azijnzuur.

Vorm: lichtgele naaldkristallen.

Smeltpunt: 167-169°C

25 (herkristalliseerd uit ethylacetaat/n-hexaan).

Elementairanalyse voor $C_{17}H_{13}ClO_3$:

ber. (%): C 67,9 H 4,4

gev. (%): C 67,6 H 4,7.

(ii) 8-fluor-10-11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-
30 azijnzuur.

Vorm: kleurloze naaldachtige kristallen.

Smeltpunt: 172-174°C

(herkristalliseerd uit ethylacetaat/n-hexaan).

Elementairanalyse voor $C_{17}H_{13}FO_3$:

35 Ber. (%) : C 71,3 H 4,6

Gev. (%) : C 72,0 H 4,4.

Voorbeeld IV:

(A) 15 cm³ watervrije benzeen en 10 cm³ thionylchloride werden toe-
gevoegd aan 3,0 g 2-[L-(1-carboxyethyl)benzyl]fenylazijnzuur en dit meng-
sel 2 uur onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel
5 afgekoeld en benzeen en de overmaat thionylchloride afgedestilleerd.
Kwantitatief werd 2-[L-(1-chloorcarbonylethyl)benzyl]fenylacetylchloride
als een lichtgele olie verkregen.

IR-spectrum :

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylzuurchloridegroep
10 bij 1790 cm⁻¹.

(B) In 100 cm³ 1,2-dichloorethaan werd 3,36 g 2-[L-(1-chloorcarbonyl-
ethyl)benzyl]fenylacetylchloride opgelost. Deze oplossing werd op -30°C
gekoeld en 6,0 g poedervormig watervrij aluminiumchloride in ene toege-
voegd. Het mengsel werd 30 minuten bij deze temperatuur geroerd. Na af-
15 loop van de reactie werd het mengsel uitgegoten in ijswater en de 1,2-
dichloorethaanlaag afgescheiden en gewassen met een waterige verzadigde
oplossing van natriumchloride. Het 1,2-dichloorethaan werd afgedestil-
leerd. Het residu werd opgelost in 10 cm³ ether en deze oplossing ge-
extraheerd met 50 cm³ van een 5% waterige oplossing van natronloog.
20 De waterlaag werd aangezuurd in 10 %'s zoutzuur onder koelen met ijs.
De afgescheiden olie werd met ether geëxtraheerd, gewassen met een
verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en met watervrij
magnesiumsulfaat gedroogd. De ether werd afgedestilleerd. Herkristalli-
seren van dit residu uit ether leverde 1,23 g 2-(10,11-dihydro-11-oxo-
25 5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-yl)propionzuur als kleurloze prismakris-
tallen met een smeltpunt van 134-136°C.

Elementairanalyse voor C₁₈H₁₆O₃:

ber. (%) : C 77,1 H 5,8

gev. (%) : C 76,8 H 5,7.

30 IR spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylgroep bij 3500-2300 cm⁻¹
en 1685 cm⁻¹; en een absorptie geschreven aan de carbonylgroep
bij 1665 cm⁻¹.

NMR spectrum (CDCl₃):

35 δ ppm 1,44 (3H, d, -CH-CH₃),
 |
 COCH

8005398

- 3,70 (1H, q $-\text{CHCH}_3$).
 $\begin{array}{c} | \\ \text{COOH} \end{array}$
 4,13 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 4,20 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 5 7,0-7,5 (6H, aromatisch proton),
 8,00 (1H, s, proton op de 1-plaats),
 9,95 (1H, br, $-\text{COOH}$; verdween in D_2O).

Voorbeeld V:

In 100 cm³ dichloormethaan werd 3,36 g 2-[4-(1-chloorcarbonyl-
 10 ethyl)benzyl]fenylacetylchloride opgelost. Deze oplossing werd op -30°C
 gekoeld en 6 cm³ antimonpentachloride in ene toegevoegd. Het mengsel
 werd bij dezelfde temperatuur 30 minuten geroerd. Na afloop van de
 reactie werd het mengsel uitgegoten in ijswater. De dichloormethaan-
 laag werd afgescheiden en gewassen met een verzadigde waterige oplossing
 15 van natriumchloride. Het dichloormethaan werd afgedestilleerd en het re-
 sidu opgelost in 10 cm³ ether. Deze oplossing werd geëxtraheerd met
 50 cm³ van een 5% waterige oplossing van natronloog. De waterlaag
 werd aangezuurd met 10% zoutzuur onder koelen met ijs. De afgescheiden
 olie werd met ether geëxtraheerd, gewassen met een verzadigde waterige
 20 oplossing van natriumchloride en met watervrij magnesiumsulfaat ge-
 droogd. De ether werd hierna afgedestilleerd en het residu herkristal-
 liseerd uit ether. Verkregen werd 1,97 g 2-(10,11-dihydro-11-oxo-5H-
 dibenzo[a,d]cyclohepten-2-yl)propionzuur in de vorm van kleurlose pris-
 makristallen met een smeltpunt van 134-136°C.

25 Voorbeeld VI:

(A) 10 cm³ watervrije benzeen en 0,7 cm³ thionylchloride werden toe-
 gevoegd aan 0,295 g 2-(4-carboxymethylbenzyl)fenylazijnzuur en dit meng-
 sel 4 uren onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het meng-
 sel afgekoeld en het oplosmiddel afgedestilleerd waardoor kwantitatief
 30 2-(4-chloorcarbonylmethylbenzyl)fenylacetylchloride als een bruine
 olievormige stof werd verkregen.

IR-spectrum:

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylzuurchloridegroep bij
 1780 cm⁻¹.

35 (B) In 10 cm³ dichloorethaan werd 0,33 g 2-(4-chloorcarbonylmethyl-

benzyl)fenylacetylchloride opgelost en 0,58 g watervrij stannichloride onder koelen met ijs en roeren toegevoegd. Het mengsel werd 30 minuten onder koelen met ijs en daarna 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na afloop van de reactie werd het mengsel in ijswater uitgegoten. De dichloorethaanlaag werd afgescheiden en de waterlaag met chloroform ge-
5 extraheerd. De dichloorethaanlaag en de chloroformlaag werden gecombineerd en gewassen met een verzadigde oplossing van natriumchloride. Vervolgens werd een 10%'s waterige oplossing van natronloog toegevoegd en het mengsel 30 minuten bij kamertemperatuur goed geroerd. De waterlaag werd af-
10 gescheiden en aangezuurd met 10% zoutzuur. De afgescheiden olievormige stof werd met ether geëxtraheerd. De etherlaag werd met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride gewassen en met watervrij natriumsulfaat gedroogd. De ether werd afgedestilleerd en het residu herkristalliseerd uit een mengsel van ether en n-hexaan. Dit leverde 0,132 g
15 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur in de vorm van kleurloze naadlachtige kristallen met een smeltpunt van 171-173°C.

Voorbeeld VII:

In 50 cm³ dichloorethaan werd 3,0 g 2-benzyl-4-chloorcarbonylmethyl-
20 fenylacetylchloride opgelost. Onder roeren bij kamertemperatuur werd 5,0 g van een oplossing van boortrifluorideetheraat aan deze oplossing toegevoegd. Het mengsel werd nog 2 uren geroerd en op de in voorbeeld VI beschreven wijze opgewerkt tot 1,42 g 10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-azijnzuur als een kleurloos kristallijn poeder
25 (herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en n-hexaan) met een smeltpunt van 186-188°C.

Elementairanalyse voor C₁₇H₁₄O₃:

ber. (%) : C 76,7 H 5,3

gev. (%) : C 76,5 H 5,1.

30 Voorbeeld VIII:

(A) Een mengsel van 25 cm³ 30%'s waterige ammonia en 12,5 cm³ water werd toegevoegd aan 17,5 g actief zinkpoeder. Dit mengsel werd onder roeren verwarmd op 30°C. Een verzadigde waterige oplossing van kopersulfaat (0,8 cm³) werd vervolgens toegevoegd waarna een oplossing van 3,0 g
35 4-t.butyl-2-(4-carboxymethylbenzoyl)fenylazijnzuur in 25 cm³ ethanol

druppelsgewijze werd toegevoegd. Dit mengsel werd nog 30 uren bij dezelfde temperatuur geroerd. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en het onoplosbare materiaal afgefiltreerd. Het filtraat werd aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur en geëxtraheerd met ethyl-
5 acetaat. Dit extract werd met water gewassen en daarna met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride, waarna werd gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat. De ethylacetaat werd afgedestilleerd en het residu herkristalliseerd uit een mengsel van ethylacetaat en n-hexaan. Dit leverde 1,7 g 4-t.butyl-2-(4-carboxymethylbenzyl)fenylazijn-
10 zuur als kleurloze naaldachtige kristallen met een smeltpunt van 138-139°C.

NMR-spectrum (CDCl_3):

δ ppm 1,24 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
3,58 (4H, bs, $-\text{CH}_2\text{COOH} \times 2$)
15 3,97 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
6,9 - 7,3 (7H, aromatisch proton),
10,51 (2H, bs, $-\text{COOH} \times 2$; verdween in D_2O).

(B) Het verkregen carbonzuur werd op een gebruikelijke wijze omgezet in 4-t.butyl-2-(4-chloorcarbonylmethylbenzyl)fenylacetylchloride.
20 Hierna werd 1,4 g van het verkregen zuurchloride opgelost in 21 cm^3 zwavelkoolstof en onder roeren bij kamertemperatuur 1,1 g zinkchloride toegevoegd. Het mengsel werd 2 uren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en in ijswater uitgegoten. De zwavelkoolstoflaag werd afgescheiden, de waterlaag met chloroform geëxtraheerd, de
25 zwavelkoolstoflaag en de chloroformlaag gecombineerd, gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en geëxtraheerd met een 10% 's oplossing van natronloog in water. De waterlaag werd aangezuurd met 10% zoutzuur en de afgescheiden olievormige stof met ethylacetaat geëxtraheerd. De ethylacetaatlaag werd met watervrij natriumsulfaat ge-
30 droogd. De ethylacetaat werd hierna afgedestilleerd en het residu gechromatografeerd over een kolom silicagel met chloroform als elueermiddel. Uit het eluaat werd 0,48 g 7-t.butyl-10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur als een amorf vast materiaal verkregen.

35 IR-spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylgroep bij $3600-2400\text{ cm}^{-1}$ en 1700 cm^{-1} alsmede een absorptie toegeschreven aan de carbonylgroep bij 1670 cm^{-1} .

NMR-spectrum (CDCl_3):

- 5 δ ppm 1,30 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$),
 3,60 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 4,12 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 4,19 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 7,0 - 8,2 (6H, aromatisch proton),
 10 8,65 (1H, bs, $-\text{COOH}$; verdween in D_2O).

Voorbeeld IX:

In 3 cm^3 van een 12% ethanoloplossing van waterstofchloride werd 0,14 g 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-azijnzuur, verkregen volgens voorbeeld III, opgelost. Deze oplossing werd
 15 30 minuten onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en het oplosmiddel afgedestilleerd. Water werd aan het residu toegevoegd en het mengsel met ether geëxtraheerd. De etherlaag werd gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat. Hierna werd de
 20 ether afgedestilleerd, het residu gechromatografeerd over een kolom silicagel met benzeen als elueermiddel. Uit het eluaat werd 0,12 g 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-azijnzuurethylester verkregen als een lichtgele olieformige stof.

Brekingsindex: $n_D^{25} = 1,5845$

25 Elementairanalyse voor $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$:

Ber. (%) : C 77,5 H 6,2

Gev. (%) : C 77,3 H 6,4.

NMR-spectrum (CDCl_3):

- 30 δ ppm 1,20 (3H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),
 3,47 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$),
 4,06 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 4,10 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),
 4,15 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 7,0 - 8,1 (7H, aromatisch proton).

35 Voorbeeld X:

In 50 cm³ van een verzadigde methanoloplossing van waterstofchloride werd 6,12 g 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur verkregen volgens voorbeeld I opgelost. Deze oplossing werd 2 uren onder koelen met ijs geroerd. Na afloop van de reactie werd het
5 mengsel op de in voorbeeld IX beschreven wijze opgewerkt tot 6,4 g 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuurmethylester als kleurloze naaldachtige kristallen (uit ether/n-hexaan) met een smeltpunt van 111-112,5°C.

Elementairanalyse voor C₁₈H₁₆O₃:

10 ber. (%): C 77,1 H 5,6
gev. (%): C 77,2 H 5,7.

Voorbeeld XI:

In 50 cm³ watervrije methanol werd 6,3 g methyl 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-acetaat verkregen volgens voor-
15 beeld X opgelost. 7 g thionylchloride werd toegevoegd en de oplossing 2 uren onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en de methanol afgedestilleerd. Het residu werd opgelost in 200 cm³ benzeen. Deze benzeenoplossing werd gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en met magnesiumsulfaat gedroogd.
20 De benzeen werd afgedestilleerd en het residu gechromatografeerd over een kolom silicagel met benzeen als elueermiddel. Een lichtgeel vast materiaal werd uit het eluaat verkregen. Herkristallisatie uit n-hexaan leverde 4,6 g methyl 11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-acetaat als kleurloze naaldachtige kristallen met een smeltpunt van 72-73°C.

25 IR-spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de estergroep bij 1730 cm⁻¹ en een absorptie toegeschreven aan de enolethergroep bij 1240 cm⁻¹.

NMR-spectrum (CDCl₃):

30 δ ppm 3,45 (2H, s, -CH₂-),
3,61 (3H, s, -COOCH₃),
3,65 (2H, s, -CH₂-),
3,87 (3H, s, -OCH₃),
6,25 (1H, s, proton op de 10-plaats),
7,0-7,7 (7H, aromatisch proton).

35 Voorbeeld XII:

In 18 cm³ methanol werd 2,1 g 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur volgens voorbeeld I opgelost. 2,1 g thionylchloride werd toegevoegd en de oplossing 3 uren onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en op de in voor-
5 beeld XI beschreven wijze opgewerkt tot 2,5 g methyl 11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-acetaat als kleurloze naaldvormige kristallen met een smeltpunt van 72-73°C.

Elementairanalyse voor C₁₉H₁₈O₃:

ber. (%): C 77,5 H 6,2,

10 gev. (%): C 77,6 H 6,3.

Voorbeeld XIII:

In 2 cm³ ethanol werd 0,1 g 10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-azijnzuur verkregen volgens voorbeeld III opgelost. 0,1 g thionylchloride werd toegevoegd en de oplossing 2 uren onder roeren ge-
15 kookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en daarna op de in voorbeeld XI beschreven wijze opgewerkt tot 0,08 g ethyl 10-ethoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-acetaat als een kleurloze olie-vormige stof.

Brekingsindex: $n_D^{24} = 1,5944$.

20 Elementairanalyse voor C₂₁H₂₂O₃:

ber. (%): C 78,2 H 6,9,

gev. (%): C 77,9 H 6,7.

IR-spectrum:

Een absorptie toegeschreven aan de estergroep bij 1720 cm⁻¹ en
25 een absorptie toegeschreven aan de enolgroep bij 1235 cm⁻¹.

Voorbeeld XIV:

Onder een stroom stikstof werd 1,2 cm³ diisopropylamine opgelost in 10 cm³ watervrij tetrahydrofuran. Een 15%'s n-hexaanoplossing van n-butyllithium werd onder roeren aan deze oplossing en onder koelen met
30 aceton/droogijs toegevoegd. Het mengsel werd 20 minuten onder koelen met aceton/droogijs geroerd. Vervolgens werd een oplossing van 1,77 g methyl 11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-acetaat volgens voorbeeld XII in 6 cm³ watervrij tetrahydrofuran geleidelijk toegevoegd. Het mengsel werd nog 20 minuten geroerd. Een oplossing van 0,4 g methyl-
35 jodide in 3 cm³ watervrij tetrahydrofuran werd geleidelijk toegevoegd

en dit mengsel 1 uur geroerd. Aan het verkregen reactiemengsel werd 5 cm³ van een verzadigde waterige oplossing van ammoniumchloride toegevoegd. De tetrahydrofuranlaag werd hierna afgescheiden en gedroogd met water-vrij magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd en het ver-
 5 kregen gele olieformige materiaal gechromatografeerd over een kolom silicagel met benzeen als elueermiddel. Uit het eluaat werd 1,75 g methyl 2-(11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-2-yl)propionaat als een kleurloze olieformige stof verkregen.

Brekingsindex: $n_D^{24} = 1,6058$.

10 NMR spectrum (CDCl₃):

δ ppm 1,44 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ | \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$),

3,54 (3H, s, -COOCH_3),

3,56 (1H, q, $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ | \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$),

15

3,60 (2H, s, $\text{-CH}_2\text{-}$),

3,85 (3H, s, -OCH_3),

6,23 (1H, s, proton op de 10-plaats),

7,0 - 7,5 (7H, aromatisch proton).

20 Voorbeeld XV:

Kleine stukjes ferriitratnonahydraat werd toegevoegd aan 75 cm³ vloeibare ammoniak en vervolgens beetje bij beetje 0,733 g metaalvormig natrium hieraan toegevoegd. Het verkregen mengsel werd 30 minuten ge-
 roerd. Aan dit geroerde mengsel werd in de loop van 10 minuten een
 25 oplossing van 6,25 g methyl 11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-2-acetaat in 12 cm³ watervrij tolueen druppelsgewijze toegevoegd. Dit mengsel werd 25 minuten geroerd en een oplossing van 1,98 cm³ methyl-jodide in 2 cm³ watervrij tolueen in de loop van 2 minuten druppelsgewijs toegevoegd. Het mengsel werd nog 1 uur geroerd en daarna 1,83 g
 30 ammoniumchloride en 12 cm³ tolueen toegevoegd. De ammoniak werd bij kamertemperatuur afgedestilleerd, waarna 24 cm³ 10% 's zoutzuur onder koelen met ijs en roeren werd toegevoegd en het mengsel 15 minuten ge-
 roerd. 100 cm³ ether en 100 cm³ water werden toegevoegd om de oplossing te extraheren. De organische laag werd achtereenvolgens gewassen met
 35 water, een 10% 's waterige oplossing van natriumthiosulfaat en een ver-

zadigde waterige oplossing van natriumchloride; hierna werd gedroogd met
watervrij magnesiumsulfaat, het oplosmiddel afgedestilleerd en het residu ge-
chromatografeerd over een kolom silicagel met benzeen als elueermiddel.
Uit het eluaat werd 5,91 g methyl 2-(11-methoxy-5H-dibenzo[*a,d*]cyclo-
5 hepten-2-yl)propionaat verkregen als een kleurloze olievormige stof.

Voorbeeld XVI:

6 cm³ 47%'s waterstofbromide werd toegevoegd aan 0,51 g methyl
11-methoxy-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-2-acetaat, verkregen volgens
voorbeeld XII, waarna dit mengsel 2 uren bij kamertemperatuur werd ge-
10 roerd. Na afloop van de reactie werd water toegevoegd en het mengsel met
ether geëxtraheerd. De etherlaag werd gewassen met een verzadigde wa-
terige oplossing van natriumchloride en de ether afgedestilleerd. Her-
kristalliseren van het residu uit n-hexaan leverde 0,43 g methyl 10,11-
dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-2-acetaat als kleurloze
15 naaldvormige kristallen met een smeltpunt van 111-112°C.

Voorbeeld XVII:

In 10 cm³ benzeen werd 1,46 g methyl 2-(11-methoxy-5H-dibenzo
[*a,d*]cyclohepten-2-yl)propionaat verkregen volgens voorbeeld XIV opgelost
en 16 cm³ 47% HBr toegevoegd. Het mengsel werd 4 uren bij kamertempera-
20 tuur goed geroerd. Na afloop van de reactie werd 50 cm³ water aan het
mengsel toegevoegd. De benzeenlaag werd afgescheiden, gewassen met een
verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en gedroogd met water-
vrij natriumsulfaat. De benzeen werd afgedestilleerd en het residu her-
kristalliseerd uit een mengsel van ether en n-hexaan. Dit leverde 1,21 g
25 methyl 2-(10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-2-yl)propionaat
als kleurloze naaldvormige kristallen met een smeltpunt van 121-123°C.

Elementairanalyse voor C₁₉H₁₈O₃:

ber. (%) : C 77,5 H 6,2,

gev. (%) : C 77,1 H 5,9.

30 Voorbeeld XVIII:

In 2 cm³ methanol werd 0,1 g methyl 10,11-dihydro-11-oxo-5H-
dibenzo[*a,d*]cyclohepten-2-acetaat verkregen voorbeeld XVI opgelost en
6 cm³ van een 10%'s oplossing van natronloog in water toegevoegd. Dit
mengsel werd 2 uren onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd
35 het mengsel afgekoeld en water toegevoegd. Het mengsel werd aangezuurd met

10 % zoutzuur en het verkregen neerslag met ether geëxtraheerd. De ether-
laag werd gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride
en daarna met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. De ether werd afge-
destilleerd en het residu herkristalliseerd uit een mengsel van ether en
5 n-hexaan. Dit leverde 0,082 g 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cy-
clohepteen-2-azijnzuur als kleurloze naaldvormige kristallen met een smelt-
punt van 171-173°C.

Op dezelfde wijze als boven werden nog de volgende verbindingen
bereid:

10 (i) 2-(10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-2-yl)propionzuur.
Vorm: kleurloze naaldvormige kristallen (herkristalliseerd uit n-hexaan).
Smeltpunt: 135-136°C.

(ii) 11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur.

Vorm: kleurloze naaldachtige kristallen (herkristalliseerd uit ethyl

15 acetaat/n-hexaan).

Smeltpunt: 174-175°C.

Elementairanalyse voor $C_{18}H_{16}O_3$:

ber. (%): C 77,1 H 5,3,

gev. (%) : C 76,8 H 5,5.

20 (iii) 2-(11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-2-yl)propionzuur.

Vorm: kleurloze amorfe vaste stof.

IR spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylgroep bij 3500-2300 cm^{-1}

en 1695 cm^{-1} ; en een absorptie toegeschreven aan de enolether-

25 groep bij 1240 cm^{-1} .

NMR spectrum ($CDCl_3$):

0 ppm 1,42 (3H, d, $-CHCH_3$),
COOH

30 3,65 (1H, q, $-CHCH_3$)
COOH

3,85 (3H, s, $-OCH_3$),

6,23 (1H, s, proton op de 10-plaats),

6,95 - 7,70 (7H, aromatisch proton),

9,5 (1H, br, $-COOH$; verdween in D_2O).

35 Voorbeeld XIX:

6 cm³ 47% HBr werd toegevoegd aan 0,32 g methyl 11-methoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-acetaat verkregen volgens voorbeeld XI, en dit mengsel 30 minuten bij 100-125°C geroerd. Na de reactie werd het reactiemengsel afgekoeld en water toegevoegd. Het mengsel werd met ether
5 geëxtraheerd. De etherlaag werd gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat. De ether werd afgedestilleerd en het residu herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en n-hexaan. Dit leverde 0,22 g 10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-2-azijnzuur als kleurloze naaldvormige
10 kristallen.

Voorbeeld XX:

In 1 cm³ xyleen werd 0,1 g ethyl 10-ethoxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-acetaat, verkregen volgens voorbeeld XIII opgelost en 5 cm³ 47 % waterstofbromide toegevoegd. Dit mengsel werd 2 uren onder goed
15 roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en opgewerkt als in voorbeeld XIX. Dit leverde 0,07 g 10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyclohepteen-3-azijnzuur als een kleurloos kristallijn poeder (herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en n-hexaan) met een smeltpunt van 186,-187,5°C.

20 Referentievoorbeeld 1:

(A) 456 g watervrij aluminiumchloride werd gesuspenderd in 1,1 l 1,2-dichloorethaan en een oplossing van 328,6 g acetylchloride in 2 l 1,2-dichloorethaan onder koelen met ijs en roeren druppelsgewijze toegevoegd. Het mengsel werd 30 minuten onder koelen met ijs geroerd en daarna
25 een oplossing van 456 g ethyl 2-benzylbenzoaat in 0,6 l 1,2-dichloorethaan druppelsgewijze toegevoegd. Dit mengsel werd 2,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na afloop van de reactie werd het mengsel uitgetogen in 4 l van een mengsel van ijswater en geconcentreerd zoutzuur en de 1,2-dichloorethaanlaag afgescheiden. De waterlaag werd nog ge-
30 extraheerd met 1,2-dichloorethaan. De 1,2-dichloorethaanfasen werden gecombineerd, gewassen met een 5% 's waterige oplossing van natriumhydroxide en een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride, waarna werd gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd en de verkregen gele olie vormige stof onder verminderde
35 druk gedestilleerd waarbij 510 g 4-(2-ethoxycarbonylbenzyl)acetofenon

als een bleekgele olie met een kookpunt van 164-165°C bij 0,15-0,17 mm Hg werd verkregen.

Elementairanalyse voor $C_{13}H_{18}O_3$:

ber. (%) : C 76,6 H 6,4,

5 gev. (%) : C 76,5 H 6,3.

IR spectrum:

Een absorptie toegeschreven aan de estergroep bij 1715 cm^{-1}

en een absorptie toegeschreven aan de carbonylgroep bij 1680 cm^{-1} .

NMR spectrum ($CDCl_3$):

10 δ ppm 1,30 (3H, t, $J=7.5$ Hz, $-COOCH_2CH_3$),
2,49 (3H, s, $-COCH_3$),
4,24 (2H, q, $J=7,5$ Hz, $-COOCH_2CH_3$),
4,40 (2H, s, $-CH_2-$),
7,0 - 8,1 (8H, aromatisch proton).

15 (3) Een oplossing van 130 g 4-(2-ethoxycarbonylbenzyl)acetofenon in 0,2 l diglyme werd druppelsgewijze toegevoegd aan een oplossing van 34,1 g natriumboorhydride in 0,6 l diglyme. Vervolgens werd een oplossing van 45,5 g aluminiumchloride in 0,17 l diglyme druppelsgewijze toegevoegd en het mengsel 1 uur bij kamertemperatuur en vervolgens 1 uur bij 50°C
20 geroerd. Onder koelen met ijs werd 5 l van een mengsel van ijs en 10% zoutzuur toegevoegd en dit mengsel goed geroerd. Het onoplosbare materiaal werd afgefiltreerd, gedroogd en herkristalliseerd uit benzeen tot 136 g (1-hydroxyethyl)-4-(2-hydroxymethylbenzyl)benzeen in de vorm van kleurloze naaldvormige kristallen met een smeltpunt van 96-97°C.

25 Elementairanalyse voor $C_{16}H_{18}O_2$:

ber. (%) : C 79,3 H 7,5

gev. (%) : C 79,3 H 7,5.

IR spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de hydroxylgroep bij 3320 cm^{-1} .

30 NMR spectrum ($CDCl_3/DMSO-d_6=10:1$):

δ ppm 1,38 (3H, d, $J=7,5$ Hz, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ -CH-CH_3 \end{matrix}$),
3,94 (2H, s, $-CH_2-$),
4,49 (2H, s, $-CH_2OH$),
35 4,50 (2H, s, $-OH \times 2$; verdween in D_2O),

4,77 (1H, q, J=7,5 Hz, OH
 $\begin{array}{c} | \\ -CH-CH_3 \end{array}$),

6,9 - 7,6 (8H, aromatisch proton).

(C) In 20 cm³ benzeen werd 4,85 g (1-hydroxyethyl)-4-(2-hydroxy-
 5 methylbenzyl)benzeen gesuspenderd en onder roeren en koelen met ijs
 6,0 cm³ thionylchloride druppelsgewijze toegevoegd. Dit mengsel werd 2
 uren bij kamertemperatuur geroerd, waarna nog 15 minuten bij 65°C werd
 nageroerd. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en het
 oplosmiddel afgedestilleerd. Het residu werd opgelost in ether en de ether-
 10 laag gewassen met een 10% waterige oplossing van natriumbicarbonaat en
 een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride, waarna met water-
 vrij magnesiumsulfaat werd gedroogd. De ether werd afgedestilleerd waarna
 5,6 g (1-chloorethyl)-4-(2-chloormethylbenzyl)benzeen als een kleurloze
 vloeistof werd verkregen.

15 Elementairanalyse voor C₁₆H₁₆Cl₂:

ber. (%): C 68,8 H 5,8

gev. (%): C 68,9 H 5,8

NMR spectrum (CDCl₃):

20 δ ppm 1,81 (3H, d, J=7,5 Hz, Cl
 $\begin{array}{c} | \\ -CH-CH_3 \end{array}$),

4,11 (2H, s, -CH₂-),

4,49 (2H, s, -CH₂Cl),

5,03 (1H, q, J=7,5 Hz, Cl
 $\begin{array}{c} | \\ -CH-CH_3 \end{array}$),

25 6,95 - 7,45 (8H, aromatisch proton).

(D) 2,4 g natriumcyanide en 0,8 g benzyltriëthylammoniumchloride
 werden toegevoegd aan 30 cm³ dimethylformamide en onder roeren een
 oplossing van 5,6 g (1-chloorethyl)-4-(2-chloormethylbenzyl)benzeen
 in 10 cm³ dimethylformamide toegevoegd. Dit mengsel werd 1 uur bij 40°C
 30 en 20 uren bij 70°C geroerd. Na afloop van de reactie werd het mengsel
 afgekoeld en 70 cm³ water toegevoegd. Dit mengsel werd met ether ge-
 extraheerd. De etherlaag werd met water gewassen, met watervrij mag-
 nesiumsulfaat gedroogd en de ether afgedestilleerd. De resulterende
 lichtgele olieformige stof werd over een kolom silicagel gechromatogra-
 35 feerd onder toepassing van benzeen als elueermiddel. Uit het eluaat

werd 3,4 g (1-cyaanethyl)-1-(2-cyaanmethylbenzyl)benzeen als een kleurloze vloeistof verkregen. Deze verbinding kristalliseerde door aankrassen bij toevoeging van n-hexaan. Herkristalliseren uit een mengsel van ether en n-hexaan leverde een kleurloos naaldvormig kristallijn materiaal met
 5 een smeltpunt van 61-64°C.

Elementairanalyse voor $C_{18}H_{16}N_2$:

ber. (%) : C 83,0 H 6,2 N 10,8

gev. (%) : C 82,6 H 6,2 N 10,4.

IR spectrum (KBr):

10 Een absorptie toegeschreven aan de cyaangroep bij 2240 cm^{-1} .

NMR spectrum ($CDCl_3$):

δ ppm 1,37 (3H, d, $J=7,5$ Hz, $\begin{array}{c} CN \\ | \\ -CHCH_3 \end{array}$),

3,52 (2H, s, $-CH_2CN$),

15 3,83 (1H, q, $J=7,5$ Hz, $\begin{array}{c} CN \\ | \\ -CHCH_3 \end{array}$),

4,00 (2H, s, $-CH_2-$),

6,95 - 7,5 (3H, aromatisch proton).

(E) In 5 cm^3 ethanol werd 1,72 g (1-cyaanethyl)-1-(2-cyaanmethylbenzyl)benzeen opgelost en 3 cm^3 van een 50% waterige oplossing van kaliumhydroxide toegevoegd. Het mengsel werd 15 uren gekookt. Na afloop van deze reactie werd het mengsel afgekoeld en 30 cm^3 water toegevoegd. Het mengsel werd met ether gewassen en de waterlaag met geconcentreerd zoutzuur aanzuurd. Het daarbij opgetreden neerslag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De ethylacetaatlaag werd met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride gewassen, met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en de ethylacetaat afgedestilleerd. Het bruine vaste residu werd herkristalliseerd uit benzeen tot 1,41 g 2-[1-(1-carboxyethyl)benzyl]fenylazijnzuur in de vorm van kleurloze prisma's met een smeltpunt van 135-137°C.

30 Elementairanalyse voor $C_{18}H_{18}O_4$:

ber. (%) : C 72,5 H 6,1

gev. (%) : C 72,2 H 6,1.

IR spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylgroep bij 3600-2300 cm^{-1}
 35 en 1695 cm^{-1} .

NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6=10:1$):

δ ppm 1,38 (3H, d, $J=7,5$ Hz, $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$),

3,52 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{COOH}$),

5 3,60 (1H, q, $J=7,5$ Hz, $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$),

3,95 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),

7,12 (3H, aromatisch proton),

10,8 - 12,2 (2H, br, $-\text{COOH} \times 2$; verdween in D_2O).

10 Referentievoorbeeld 2:

(A) 54,0 g ethyl 2-benzylbenzoaat werd opgelost in 100 cm^3 dichloormethaan en onder roeren 121,3 g stannichloride toegevoegd, terwijl de oplossing met een mengsel van ijs en natriumchloride werd gekoeld. Dit mengsel werd 1 uur geroerd. Vervolgens werd 86 g α, δ -dichloormethyl-
 15 methylether in 1 uur druppelsgewijze toegevoegd en het mengsel 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. Na afloop van deze reactie werd het mengsel uitgegoten in 1 liter ijswater en geroerd. De dichloormethaanlaag werd afgescheiden, met water en een verzadigde waterige oplossing van natriumcarbonaat en tenslotte met een verzadigde waterige oplossing van natrium-
 20 chloride gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. De dichloormethaan werd afgedestilleerd en het residu begiftigd met 250 cm^3 van een verzadigde waterige oplossing van natriumbisulfiet, waarna dit mengsel goed werd geroerd. De neergeslagen kristallen werden afgefilterd en gewassen met 100 cm^3 van een verzadigde waterige oplossing van
 25 natriumchloride en daarna met 100 cm^3 ether. De kristallen werden vervolgens gesuspenderd in 500 cm^3 water en onder roeren 120 g natriumcarbonaat geleidelijk in de loop van 15 minuten toegevoegd. Het mengsel werd nog 2 uur geroerd en de afgescheiden olievormige stof geëxtraheerd met 300 cm^3 ether. De etherfase werd met water gewassen, met magnesium-
 30 sulfaat gedroogd en de ether afgedestilleerd, waarbij 43,3 g werd verkregen van 4-(2-ethoxycarbonylbenzyl)benzaldehyde in de vorm van een rode olievormige stof.

IR spectrum:

Een absorptie toegeschreven aan de carbonylgroep bij 1705 cm^{-1} .

35 NMR spectrum (CDCl_3):

8005306

δ ppm 1,25 (3H, t, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 4,20 (2H, q, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 4,41 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 7,0 - 8,0 (8H, aromatisch proton),
 9,86 (1H, s, $-\text{CHO}$).

(B) 7,6 g natriumboorhydride werd toegevoegd aan 200 cm³ diglyme en onder roeren bij kamertemperatuur een oplossing van 39,3 g 4-(2-ethoxycarbonylbenzyl)benzaldehyde in 50 cm³ diglyme in de loop van 25 minuten druppelsgewijze toegevoegd. Vervolgens werd een oplossing van 9,33 g
 10 watervrij aluminiumchloride in 50 cm³ diglyme druppelsgewijze in 15 minuten toegevoegd. Het mengsel werd 2 uren bij kamertemperatuur geroerd en daarna nog 1 uur bij 45-50°C. Dit reactiemengsel werd uitgegoten in ca. 3 liter ijswater en geroerd. De daarbij neergeslagen kristallen werden afgefiltreerd, met water gewassen, gedroogd en herkristalliseerd
 15 uit benzeen tot 28,2 g 4-(2-hydroxymethylbenzyl)benzylalcohol in de vorm van kleurloze naaldvormige kristallen met een smeltpunt van 101,5-102°C.

Elementairanalyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$:

ber. (%): C 78,9 H 7,1,

gev. (%): C 78,6 H 7,2.

20 IR spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de hydroxylgroep bij 3310 en 3200 cm⁻¹.

NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6 = 1:1$):

δ ppm 4,00 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 25 4,00 - 4,35 (2H, m, $-\text{OH} \times 2$; verdween in D_2O),
 4,54 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OH}$),
 4,62 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OH}$),
 6,9 - 7,5 (8H, aromatisch proton).

(C) 130 cm³ benzeen en 52,3 g thionylchloride werden toegevoegd aan
 30 25 g 4-(2-hydroxymethylbenzyl)benzylalcohol en dit mengsel 2,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd en het residu opgelost in 100 cm³ benzeen, waarna werd gewassen met water. De benzeenlaag werd gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat, drooggedampt en daarbij 28 g 4-chloormethyl-(2-chloormethylbenzyl)benzeen in
 35 de vorm van een lichtgele olie verkregen.

NMR spectrum (CDCl_3):

δ ppm 4,07 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),

4,40 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$),

4,43 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$),

5 6,9 - 7,3 (8H, arom-tisch proton).

(D) 15,58 g kaliumcyanide werd opgelost in 33 cm^3 water en onder roeren 116 cm^3 ethanol toegevoegd. Dit mengsel werd op $70-75^\circ\text{C}$ verwarmd waarna 26,42 g 4-chloormethyl-(2-chloormethylbenzyl)benzeen in de loop van 15 minuten werd toegevoegd en het mengsel onder roeren 4 uren werd gekookt. Het reactiemengsel werd afgekoeld en het onoplosbare materiaal afgefiltreerd. Het oplosmiddel van het filtraat werd afgedestilleerd en 100 cm^3 benzeen aan het residu toegevoegd. Deze benzeenoplossing werd met water en vervolgens met een verzadigde oplossing van natriumchloride gewassen. De benzeenlaag werd gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat en het benzeen afgedestilleerd. Aan het residu werd 80 cm^3 ethanol en 120 cm^3 van een 20%'s waterige oplossing van natronloog toegevoegd. Dit mengsel werd 16 uren onder roeren gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en het oplosmiddel afgedestilleerd. Het residu werd tot op de helft van zijn oorspronkelijk volume geconcentreerd. 20 100 cm^3 water werd toegevoegd en het mengsel gewassen met 50 cm^3 ether. De waterlaag werd aangezuurd met 10%'s zoutzuur en het opgetreden neerslag met ethylacetaat geëxtraheerd. Deze ethylacetaatlaag werd met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride gewassen en gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat. Na afdestillieren van het ethylacetaat 25 werd het verkregen kristallijne residu herkristalliseerd uit een mengsel van ethylacetaat en n-hexaan tot 22,0 g 2-(4-carboxymethylbenzyl)fenylazijnzuur in de vorm van lichtgele naaldvormige kristallen met een smeltpunt van $155-156^\circ\text{C}$.

Referentievoorbeeld 3:

30 0,49 g thalliumtrinitraat werd opgelost in 30 cm^3 methanol en 0,5 cm^3 70%'s perchloorzuur toegevoegd. Onder koelen met ijs werd een oplossing van 0,13 g 4-(2-acetylbenzyl)acetofenon in 0,8 cm^3 tetrachloorkoolstof toegevoegd. Dit mengsel werd vervolgens bij kamertemperatuur 40 uren geroerd. Het neergeslagen kleurloze kristallijne materiaal werd afgefiltreerd. Aan het filtraat werd driemaal zijn volume aan 35

water toegevoegd en het mengsel vervolgens geëxtraheerd met chloroform. De chloroformlaag werd gewassen met een 10% 's waterige oplossing van natriumbicarbonaat, gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat en drooggedampt. Het verkregen bruine olieachtige materiaal werd gechromatografeerd over een kolom silicagel met chloroform als elueermiddel, waarbij 0,04 g methyl 2-(4-methoxycarbonylmethylbenzyl)fenylacetaat in de vorm van een geelachtige olie werd verkregen.

IR spectrum:

Een absorptie toegeschreven aan de estergroep bij 1730 cm^{-1} .

10 NMR spectrum (CCl_4):

3 ppm 3,42 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3 \times 2$),
 3,49 (3H, s, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$),
 3,56 (3H, s, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$),
 3,84 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 15 6,9 - 7,2 (8H, aromatisch proton).

Referentievoorbeeld 4:

In 20 cm^3 tetrachloorkoolstof werd 0,5 g 4-(2-acetylbenzyl)acetofenon opgelost en 6,7 g thalliumtrinitraat, geadsorbeerd op zuur reagerend montmorilloniet (K-10) toegevoegd. Dit mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en het onoplosbare materiaal afgefiltreerd. De tetrachloorkoolstoflaag werd met water gewassen en met magnesiumsulfaat gedroogd. Het tetrachloorkoolstof werd afgedestilleerd en 0,48 g methyl 2-(4-methoxycarbonylmethylbenzyl)fenylacetaat als een geelachtige olie verkregen.

25 0,43 g van deze olie werd opgelost in 3 cm^3 ethanol en 3 cm^3 van een 20% 's waterige kalilooplossing toegevoegd. Het mengsel werd 2 uren gekookt. De ethanol werd afgedestilleerd en de waterlaag gewassen met ether. De waterlaag werd vervolgens aangemuurd met geconcentreerd zoutzuur en het verkregen kleurloze kristallijne neerslag afgefiltreerd en herkristalliseerd uit ethylacetaat tot 0,26 g 2-(1-carboxymethylbenzyl)-fenylazijnzuur als een kleurloos kristallijn poeder met een smeltpunt van $155-156^\circ\text{C}$.

Elementairanalyse voor $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$:

ber. (%): C 71,8 H 5,7
 35 gev. (%): C 71,6 H 5,6.

IR spectrum (KBr):

Een absorptie toegeschreven aan de carboxylgroep bij $3500-2300\text{ cm}^{-1}$ en 1690 cm^{-1} .

NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6=10:1$):

- 5 δ ppm 3,53 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{COOH} \times 2$),
 3,97 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 6,9 - 7,3 (8H, aromatisch proton),
 10,25 (2H, bs, $-\text{COOH} \times 2$: verdween in D_2O).

Referentievoorbeeld 5:

- 10 In 60 cm^3 tetrachloorkoolstof werd 2,66 g 4-(2-acetylbenzyl) propiofenon opgelost en 36,0 g thalliumtrinitraat, geadsorbeerd op zuur reagerend montmorilloniet toegevoegd. Dit mengsel werd 1 uur gekookt. Na afloop van de reactie werd het mengsel afgekoeld en daarna het onoplosbare materiaal afgefiltreerd. De CCl_4 -laag werd met water gewassen,
 15 met magnesiumsulfaat gedroogd en drooggedampt tot 2,68 g methyl 2-(1-methoxycarbonyl)ethylbenzylfenylacetaat als een geelachtige olie.

IR spectrum:

Een absorptie toegeschreven aan de estergroep bij 1730 cm^{-1} .

NMR spectrum (CCl_4):

- 20 δ ppm 1,40 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$, $\begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ | \\ -\text{CHCH}_3 \end{array}$)
 3,42 (1H, q, $J=7\text{ Hz}$, $\begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ | \\ -\text{CHCH}_2 \end{array}$),
 3,44 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$),
 25 3,46 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$),
 3,50 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$),
 4,92 (2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 6,3 - 7,2 (8H, aromatisch proton).

- 2,54g van deze olie werd opgelost in 20 cm^3 ethanol en 20 cm^3 van
 30 een 20%'-s oplossing van kaliloog in water toegevoegd. Het mengsel werd 3 uren gekookt. De ethanol werd afgedestilleerd en de waterlaag met ether gewassen, aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur en geëxtraheerd met ethylacetaat. De ethylacetaatlaag werd met water gewassen, met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en drooggedampt. Het resulterende geelachtige
 35 kristallijne poeder werd herkristalliseerd uit benzeen tot 1,03 g

2- β -(1-carboxyethyl)benzyl/phenylazijnzuur als kleurloos kristallijn poeder met een smeltpunt van 135-136°C.

Het uitgangs 4-(2-acetylbenzyl)propylfenon werd als volgt bereid:
26,6 g watervrij aluminiumchloride werd gesuspendeerd met 60 cm³ CS₂ en
5 onder koelen met ijs een oplossing van 37,0 g propionylchloride in 60 cm³ CS₂ druppelsgewijze toegevoegd. Dit mengsel werd 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd met ijs gekoeld en een oplossing van 8,4 g o-benzylacetofenon in 60 cm³ CS₂ druppelsgewijze toegevoegd.
Het mengsel werd 15 minuten onder koelen met ijs geroerd. Na afloop van
10 de reactie werd het reactiemengsel uitgegoten in een mengsel van 300 cm³ ijs en 100 cm³ geconcentreerd zoutzuur, waarna de zwavelkoolstoflaag werd afgescheiden. De waterlaag werd met ether geëxtraheerd en de organische laag gecombineerd, met een 10% 's oplossing van natriumbicarbonaat in water en een verzadigde oplossing van natriumchloride gewassen
15 en met magnesiumsulfaat gedroogd. Na afdestilleren van het oplosmiddel werd de resulterende lichtgele olie vormige stof over een kolom silica-gel gechromatografeerd, waarbij met chloroform werd geëluëerd. Verkregen werd 9,4 g 4-(2-acetylbenzyl)propiofenon in de vorm van een lichtgele olie.

20 Na enige tijd staan kristalliseerde deze stof waarna herkristalliseren uit ethanol geelachtige prismakristallen leverde met een smeltpunt van 56,5-57,5°C.

Elementairanalyse voor C₁₈H₁₈O₂:

ber. (%) : C 81,2 H 6,8
25 gev. (%) : C 81,0 H 6,8.

IR spectrum (KBr) :

Een absorptie toegeschreven aan de carbonylgroep bij 1675 cm⁻¹.

NMR spectrum (CDCl₃):

30 δ ppm 1,01 (3H, t, J=7 Hz, -COCH₂CH₃),
2,29 (3H, s, -COCH₃),
2,32 (2H, q, J=7 Hz, -COCH₂-CH₃),
4,19 (2H, s, -CH₂-),
6,85 - 7,80 (8H, aromatisch proton).

Analoog werd 4-(2-acetylbenzyl)-acetofenon bereid.

35 Vorm: gele olie.

Elementairanalyse voor $C_{17}H_{16}O_2$:

ber. (%): C 80,9 H 6,4

gev. (%): C 80,8 H 6,4.

IR spectrum:

5 Een absorptie toegeschreven aan de carbonylgroep bij 1680 cm^{-1} .

NMR spectrum (CCl_4):

δ ppm 2,46 (3H, s, $-COCH_3$),

2,50 (3H, s, $-COCH_3$),

4,32 (2H, s, $-CH_2-$),

10 7,05 - 8,91 (8H, aromatisch proton).

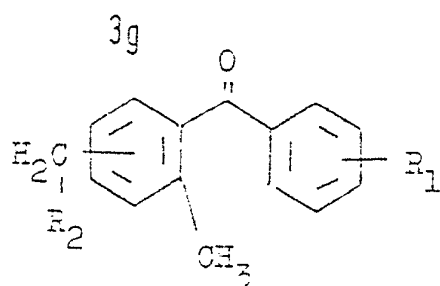
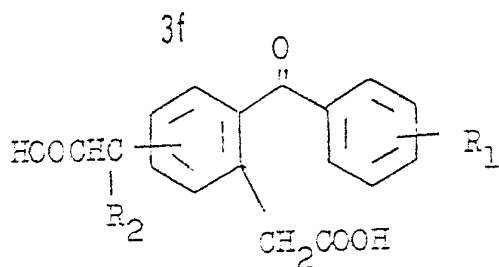
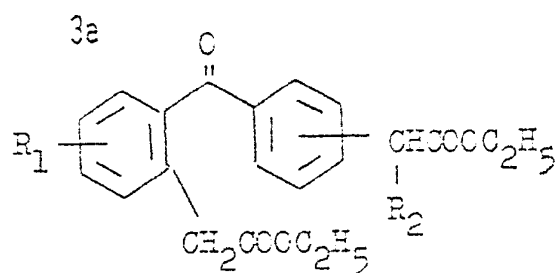
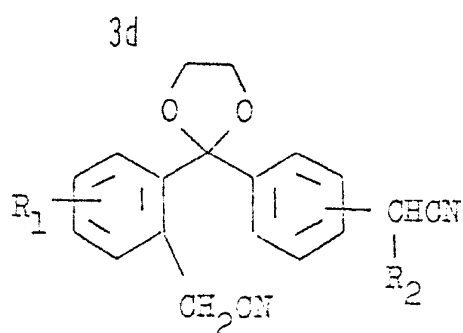
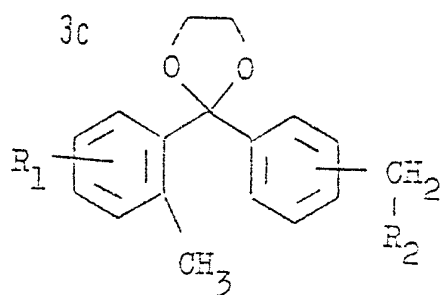
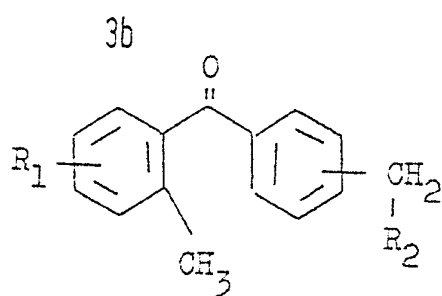
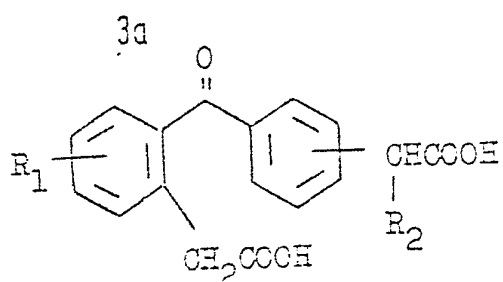
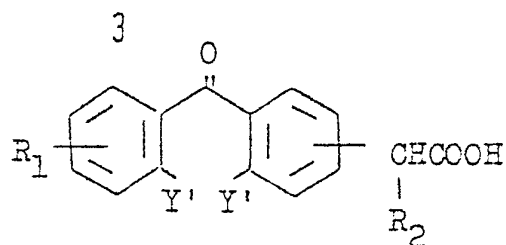
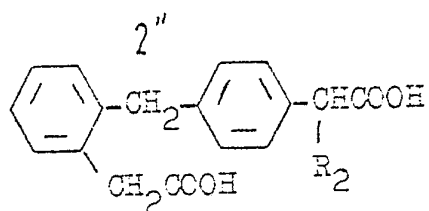
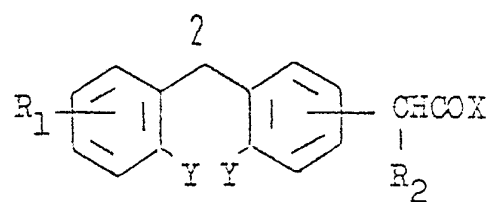
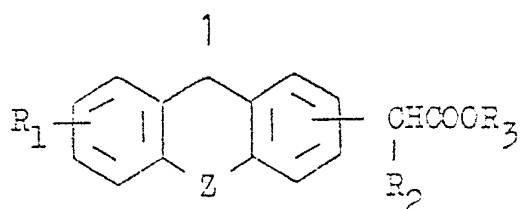
CONCLUSIES:

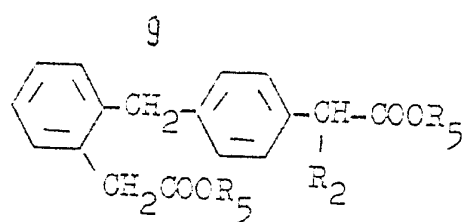
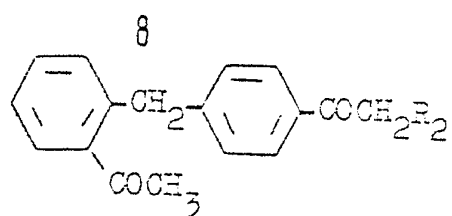
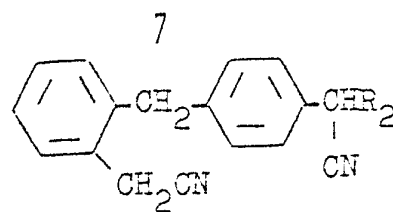
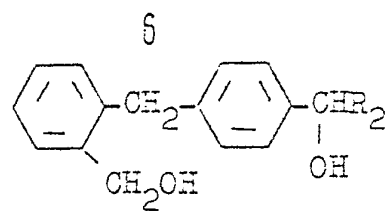
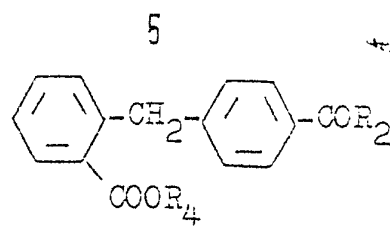
1. Dibenzo[a,d]cyclohepteenderivaten met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 waterstof, halogeen of alkyl, R_2 en R_3 waterstof of alkyl en Z een groep met de formule $\begin{array}{c} -C=CH- \\ | \\ OR_3 \end{array}$ of $\begin{array}{c} -C-CH_2- \\ | \\ O \end{array}$ voorstellen.
2. Werkwijze voor het bereiden van dibenzo[a,d]cyclohepteenderivaten met de formule 1, waarin R_1 waterstof, halogeen of alkyl, R_2 en R_3 waterstof of een alkylgroep en Z een groep met de formule $\begin{array}{c} -C=CH- \\ | \\ OR_3 \end{array}$ of $\begin{array}{c} -C-CH_2- \\ | \\ O \end{array}$ voorstellen, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 2 van het formuleblad cycliseert, waarin R_1 en R_2 de boven weergegeven betekenis bezitten, X een hydroxylgroep of een halogeenatoom, een groep Y een groep met de formule $-CH_2COX$ en de andere groep Y een waterstofatoom voorstellen, al of niet gevolgd door een hydrolyse van het tot een ring gesloten produkt en al of niet gevolgd door veresteren en/of veretheren van de enolgroep van dit produkt.
3. Werkwijze voor het bereiden van een dibenzo[a,d]cyclohepteenderivaat met de formule 1, waarin R_1 , R_2 , R_3 en Z de weergegeven betekenissen bezitten, met het kenmerk, dat men de carbonylgroep van een verbinding met de formule 3, waarin R_1 en R_2 de boven weergegeven betekenis bezitten, een groep Y' een groep met de formule $-CH_2COOH$ en de andere groep Y' een waterstofatoom voorstellen, tot een methyleengroep reduceert, het produkt eventueel in een carbonzuurhalogenide omzet, dit produkt cycliseert, eventueel hydrolyseert en eventueel verestert en/of de enolgroep daarvan verethert.
4. Werkwijze voor het bereiden van een dibenzo[a,d]cycloheptenderivaat met de formule 1, waarin de symbolen de weergegeven betekenis bezitten, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 2' cycliseert, waarin R_1 de boven weergegeven betekenis bezit, X een hydroxylgroep of een halogeenatoom, een groep Y een groep met de formule $-CH_2COX$ en de andere groep Y een waterstofatoom voorstellen, het tot een ring gesloten produkt desgewenst hydrolyseert tot een verbinding met de formule 1', waarin R_1 de boven weergegeven betekenis bezit en Z' een groep met de formule $\begin{array}{c} -C-CH- \\ | \\ CH \end{array}$ of $\begin{array}{c} -C-CH_2- \\ | \\ O \end{array}$ voorstelt, deze verbinding verestert

en enol-verethert tot een verbinding met de algemene 4, waarin R_1 de bovenweergegeven betekenis bezit, R'_3 een alkylgroep is en Z'' een groep voorstelt met de formule $-C=CH-$, en de verkregen verbinding



- 5 al of niet alkyleert, desalkyleert bij de enolethergroep en/of hydrolyseert.





8005302