



(12) PATENTSCHRIFT A5

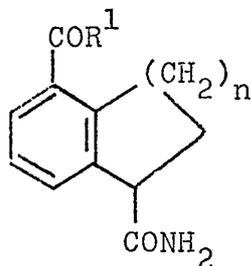


616 140

(21) Gesuchsnummer:	2432/79	(73) Inhaber:	Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (JP)
(62) Teilgesuch von:	10896/74		
(22) Anmeldungsdatum:	09.08.1974		
(30) Priorität(en):	11.08.1973 JP 48-90274 01.09.1973 JP 48-98371 13.09.1973 JP 48-103602 13.09.1973 JP 48-103604 13.09.1973 JP 48-103605 13.09.1973 JP 48-103606 31.10.1973 JP 48-122490 07.05.1974 JP 49-51034 24.05.1974 JP 49-59017 31.05.1974 JP 49-62300	(72) Erfinder:	Shunsaku Noguchi, Osaka (JP) Tetsuya Aono, Kyoto (JP) Yoshiaki Araki, Osaka (JP) Kiyohisa Kawai, Kyoto (JP)
(24) Patent erteilt:	14.03.1980		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	14.03.1980	(74) Vertreter:	A. Braun, Basel

(54) Verfahren zur Herstellung von Indan- und Tetrahydronaphthalin-carbonsäureamiden.

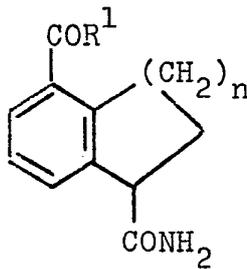
(57) Verbindungen der Formel:



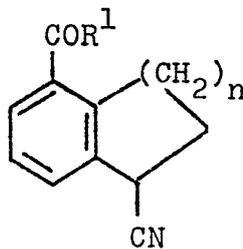
worin R¹ eine unsubstituierte oder substituierte Arylgruppe und n 1 oder 2 bedeutet, werden hergestellt durch Partialhydrolyse entsprechender 1-Cyanoindane und 1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline. Die Verbindungen besitzen analgetische, antipyretische und entzündungshemmende Eigenschaften und können bei den entsprechenden therapeutischen Indikationen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



worin R^1 eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel:

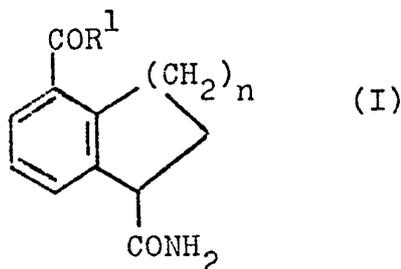


worin R^1 und n die oben angeführte Bedeutung haben, einer Partialhydrolyse unterworfen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 eine gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Halogen, Mono- oder Dialkylamino mit 1 bis 3 C-Atomen, Acylamino mit 2 oder 3 C-Atomen oder Acyloxy mit 2 oder 3 C-Atomen substituierte Arylgruppe ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Indan- und Tetrahydronaphthalincarbonsäureamide der allgemeinen Formel:



worin R^1 eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und n 1 oder 2 bedeuten.

Es wurden umfangreiche Untersuchungen an einer Reihe von Indanderivaten und 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalinderivaten durchgeführt, welche zur Herstellung der neuen Ver-

2

bindungen der oben angeführten Formel führten. Diese Verbindungen erwiesen sich von bemerkenswerter antipyretischer, analgetischer und entzündungshemmender Wirkung.

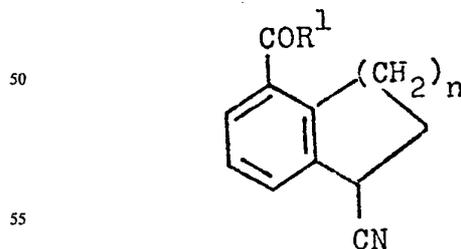
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel I, die als Arzneimittel, wie als Antipyretika, Analgetika und entzündungshemmende Mittel verwendbar sind.

Als Beispiele für die durch R^1 ausgedrückte Arylgruppe sind Phenyl oder Naphthyl zu nennen, welche weiter substituiert sein können. Die Substituenten (oder der Substituent) der Arylgruppe können (kann) jedes beliebige niedere Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen wie z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl usw., niederes Alkoxy mit 1–4 Kohlenstoffatomen wie z. B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, u. dgl., Halogene wie Chlor, Brom, Fluor u. dgl., Mono- oder Dialkylaminogruppen mit 1–3 Kohlenstoffatomen wie N,N-Dimethylamino, N,N-Diäthylamino, N,N-Dipropylamino, Methylamino, Äthylamino, Propylamino u. dgl., Acylamin mit 2 oder 3 C-Atomen wie Acetyloxy, Propionyloxy u. dgl. sein. Einer oder mehrere dieser Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, können in beliebigen Stellungen der Arylgruppe auftreten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen starke analgetische, antipyretische, entzündungshemmende und andere Wirkungen. Sie sind von geringer Toxizität und verursachen nur geringe Nebenwirkungen. Unter Ausnützung dieser Vorteile können diese Verbindungen ohne Gefahr als Analgetika, Antipyretika, entzündungshemmende Mittel und sonstige Arzneimittel eingesetzt werden. Wird eine Verbindung der Formel I als derartiges Arzneimittel eingesetzt, so kann sie, so wie sie ist oder vermischt mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermittel, einem Exciptent und/oder einem Verdünnungsmittel, entweder peroral oder parenteral in verschiedenen Dosierungsformen wie z. B. Pulvern, Granulaten, Tabletten, Kapseln, Suppositorien und Injektionen verabreicht werden.

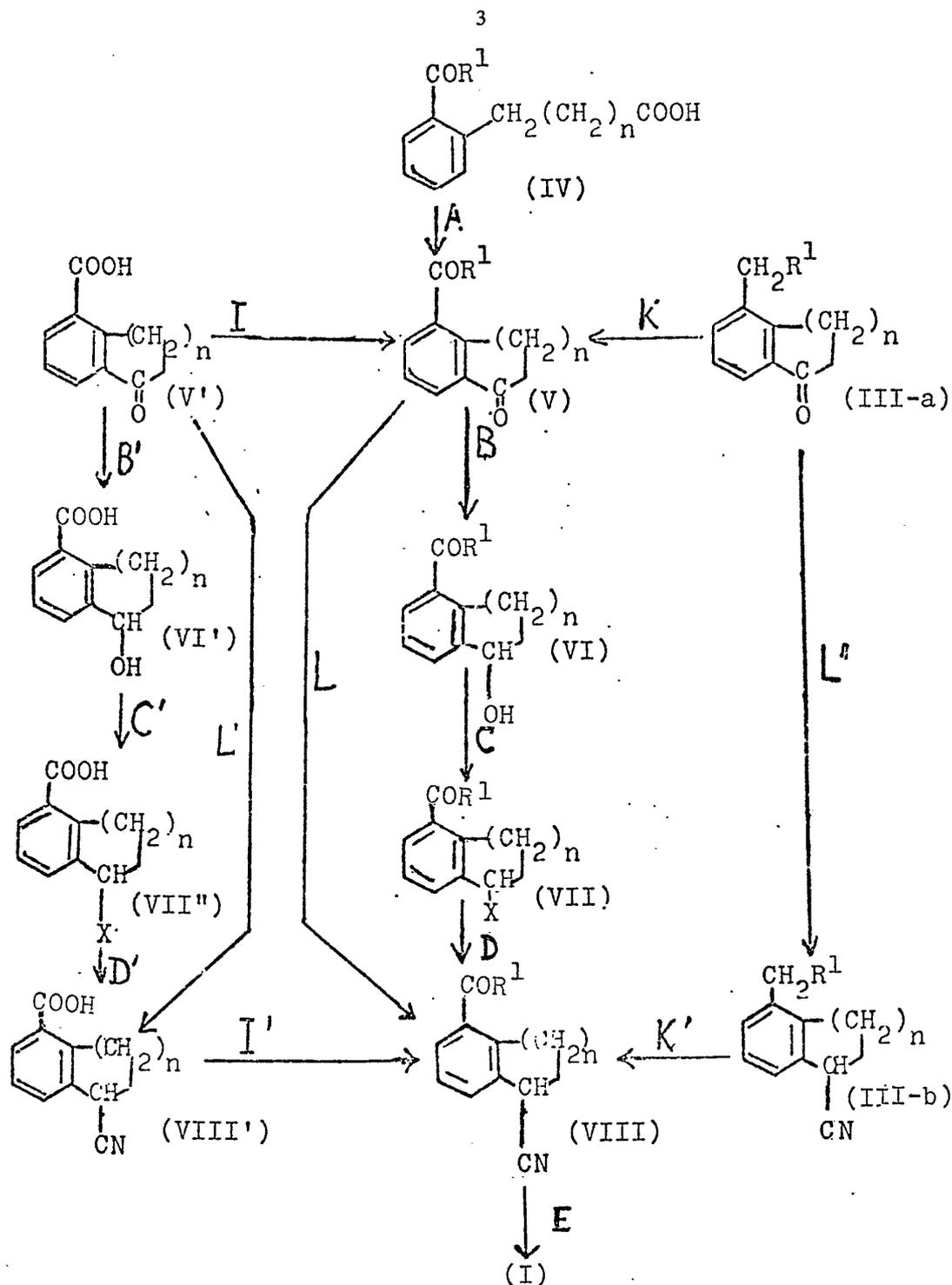
Wird eine dieser Verbindungen zur Behandlung solcher Krankheiten wie chronischem Gelenksrheumatismus, Arthritis deformans, Spondylosis deformans, Gelenkschmerz und Hexenschuss verwendet, so wird diese peroral an Erwachsene in einer täglichen Dosis von etwa 10 bis 1000 mg oder nichtoral in Mengen von 5 bis 500 mg pro Dosis für den Erwachsenen verabreicht.

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss dadurch hergestellt, dass eine Verbindung der Formel:



worin R^1 und n die oben angeführte Bedeutung haben, einer Partialhydrolyse unterworfen wird.

In dem folgenden Formelschema werden das Verfahren und die Herstellung der Ausgangsprodukte veranschaulicht; die Grossbuchstaben neben den Pfeilen bedeuten jeweils die Reaktionsstufen. Anschliessend werden die einzelnen Stufen ausführlich beschrieben.



In den oben angeführten Formeln besitzen R^1 und n die obigen Bedeutungen. In den Formeln VII und VII' ist X eine in einen reaktionsfähigen Ester umgewandelte Hydroxylgruppe. Beispiele für eine solche umgewandelte Hydroxylgruppe sind Halogenide wie Chlor, Brom oder Jod und die Reste von Alkyl-, substituierten Alkyl-, Aryl- und substituierten Arylsulfonsäureestern wie Methansulfonsäureester, Trichlormethansulfonsäureester, o-Toluolsulfonsäureester, p-Toluolsulfonsäureester, o-Nitrobenzolsulfonsäureester, p-Nitrobenzolsulfonsäureester, o-Chlorbenzolsulfonsäureester, p-Chlorbenzolsulfonsäureester, β -Naphthalinsulfonsäureester.

Der Verfahrensschritt A wird durchgeführt, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder ein hinsichtlich der Carboxylgruppe reaktionsfähiges Derivat derselben einer intramolekularen Ringschlussreaktion unterworfen wird.

Das reaktionsfähige Derivat der Carbonsäure der Formel (IV) kann jedes beliebige, zur Erzielung der in diesem Verfahrensschritt gewünschten Wirkung geeignete sein. So z. B. sind Säurehalogenide, Säureanhydride, Ester u. dgl. für diesen Zweck geeignet. Als Beispiele für Säurehalogenide sind u. a. die entsprechenden Säurechloride, Säurebromide, Säurejodide und Säurefluoride zu nennen. Als Beispiele für ein Säureanhydrid seien das Anhydrid der Carbonsäure der Formel (IV) und die gemischten Anhydride der Carbonsäure der Formel (IV) und einer anderen Säure (wie z. B. einer organischen Säure wie Ameisen-, und Essigsäure, einer anorganischen Säure wie Kiesel- und Borsäure) genannt. Als Ester kann z. B. der p-Nitrophenylester der Verbindung der Formel (IV) eingesetzt werden.

Die intramolekulare Ringschlussreaktion wird im allge-

meinen vorteilhaft in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Im allgemeinen sind Friedel-Crafts-Katalysatoren dazu geeignet.

So kann z. B. eine Lewis-Säure (wie Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Aluminiumfluorid, Eisenchlorid, Eisenbromid, Antimonchlorid, Antimonbromid, Titanchlorid, Zinnchlorid, Zinnbromid, Zinkchlorid, Zinkbromid, Wismutchlorid, Bortrifluorid, u. dgl.), eine Mineralsäure wie Schwefel-, Phosphor- oder Polyphosphorsäure und Fluorwasserstoff verwendet werden, um nur einige zu nennen. Wird eine Lewis-Säure als Katalysator eingesetzt, so kann ein Alkalimetallhalogenid (wie z. B. Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Natriumbromid, Kaliumbromid, Natriumjodid oder Kaliumjodid) dem Reaktionssystem zugegeben werden. Die Menge an eingesetztem Katalysator ist beliebig, vorzugsweise jedoch 1–10 Mol Katalysator pro Mol Carbonsäure der Formel (IV) oder ihres reaktionsfähigen Derivates eingesetzt. Bei Einsatz einer Mineralsäure oder von Fluorwasserstoff als Katalysator sollte jedoch ein grosser Überschuss an Katalysator eingesetzt werden, damit dieser gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Dieser Reaktionsschritt kann gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel sind inerte Lösungsmittel wie Nitrobenzol oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid, Äthylenchlorid, 1,1,2,2-Tetrachloräthan, Chlorbenzol, Dichlorbenzol zu nennen. Die Reaktionsbedingungen einschliesslich der Temperatur und Zeit können beliebig gewählt werden, der bevorzugte Temperaturbereich liegt jedoch in einem Bereich von Raumtemperatur bis etwa 200° C.

Die so hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel (V) kann leicht nach herkömmlichen Trenn- und Reinigungsverfahren wie Extraktion, Destillation, Umkristallisation, Chromatographie u. dgl. isoliert und gereinigt werden.

Der Verfahrensschritt B besteht darin, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (V) reduziert wird.

Diese Reduktion kann nach jedem beliebigen Verfahren das sich zur Reduktion einer Carbonylgruppe zu einem Alkohol eignet, durchgeführt werden. Es können verschiedene Reduktionsverfahren angewendet werden, z. B. ein solches unter Einsatz eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, die katalytische Reduktion unter Verwendung eines Metallkatalysators wie Palladium, Nickel, Platin, Eisen, Rhodium, Iridium od. dgl., ein Reduktionsverfahren unter Einsatz eines Alkalimetalls wie Natrium, Lithium, Kalium od. dgl. zusammen mit einem Lösungsmittel, welches als Wasserstoffdonator dient, z. B. Alkohol, flüssiges Ammoniak od. dgl. und ein Reduktionsverfahren unter Einsatz einer Metallkomplexverbindung eines Metalls wie Rhodium, Iridium od. dgl. Obgleich jedes dieser Reduktionsverfahren im allgemeinen bei Temperaturen die sich vom Kühlen bis zum Erhitzen erstrecken, durchgeführt wird und die Reaktionstemperatur und -zeit nicht kritisch sind, liegt der bevorzugte Temperaturbereich bei etwa –35° C bis etwa 100° C.

Wird eine katalytische Reduktion vorgenommen, so wird bei normalem oder erhöhtem Druck Wasserstoff eingeleitet. Hinsichtlich des Wasserstoffdruckes bestehen keine Begrenzungen. Wird Lithiumaluminiumhydrid verwendet, so werden wasserfreie Lösungsmittel auf Basis von Äthern wie Äthyläther, Propyläther, Isopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylenglycol-dimethyläther, Äthylenglycol-diäthyläther usw. bevorzugt, während flüssiges Ammoniak und trockene Alkohole wie z. B. Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol usw. für die Verwendung bei Einsatz von Alkalimetallen geeignet sind. In anderen Fällen werden Wasser, Alkohole, Äther u. dgl. verwendet. Es kann jedes beliebige die Reduktion nicht behindernde Lösungsmittel eingesetzt werden. Die so hergestellte Verbindung der all-

gemeinen Formel (VI) kann leicht nach an sich bekannten Verfahren wie Destillieren, Umkristallisieren, Säulenchromatographie u. dgl. isoliert und gereinigt werden.

Der Verfahrensschritt C besteht darin, dass eine Verbindung der Formel (VI) einer Reaktion unterworfen wird, welche zur Bildung eines reaktionsfähigen Esters führt, um eine Verbindung der Formel (VII) zu erhalten.

Zur Herstellung eines reaktionsfähigen Esters kann man eine Halogenierung oder eine Reaktion zur Bildung von Sulfonsäureestern durchführen.

Die Halogenierungsreaktion kann z. B. darin bestehen, dass ein Halogenwasserstoff unter wasserfreien Bedingungen oder in einer wässrigen Lösung (z. B. Chlorwasserstoffgas, Bromwasserstoffgas, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, u. dgl.) ein Thionylhalogenid, (wie z. B. Thionylchlorid, Thionylbromid, Thionyljodid od. dgl.) ein Phosphorhalogenid (wie z. B. Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phosphortrijodid), Phosphoroxchlorid, roter Phosphor und ein Halogen wie z. B. Brom oder Jod; ein Alkalimetalljodid (wie z. B. Natriumjodid oder Kaliumjodid) und Phosphorsäure u. a. entweder allein oder zusammen mit der Verbindung der Formel (VI) umgesetzt wird (werden). Die Reaktion kann gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt werden. Als Katalysator kann ein organisches Amin wie z. B. Pyridin, ein aromatisches Amin wie z. B. (Dimethylanilin, Diäthylanilin od. dgl.) und ein aliphatisches Amin wie z. B. Triäthylamin u. dgl., verwendet werden.

Die Reaktion wird gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Zu diesem Zweck ist jedes beliebige inerte Lösungsmittel geeignet, wie z. B. Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Hexan oder halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie z. B. Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, 1,1,2,2-Tetrachloräthan od. dgl.). Obgleich die Reaktionstemperatur von den Reaktanten und den gegebenenfalls eingesetzten Lösungsmitteln abhängt, geht die Reaktion im allgemeinen innerhalb eines beliebigen Zeitraums bei Temperaturen die durch Kühlen oder Erhitzen erreicht werden, vorzugsweise etwa von 0 bis etwa 100° C, vor sich.

Wenn der Alkohol der allgemeinen Formel (VI) in einen Sulfonsäureester umgewandelt werden soll, wird er einer Sulfonsäureveresterungsreaktion unterzogen. So z. B. wird eine Sulfonsäure oder ein Sulfonylechlorid entsprechend einem der Sulfonsäureester die in der Definition für X in der Formel (VII) angeführt sind, mit dem Alkohol der allgemeinen Formel (VI) umgesetzt. Obgleich die Reaktion ohne Katalysator durchgeführt werden kann, wird der Reaktionsverlauf durch die Gegenwart eines Katalysators günstig beeinflusst. Zu diesem Zweck ist jeder basische Katalysator geeignet. Häufiger werden Dimethylformamid und Pyridin und aromatische und aliphatische Amine, welche bei der Halogenierung dieses Verfahrensschrittes angeführt wurden, eingesetzt. Solche basische Katalysatoren können in einem so grossen Überschuss eingesetzt werden, dass sie auch als Lösungsmittel wirken. Es können auch inerte Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Hexan, halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, 1,1,2,2-Tetrachloräthan u. dgl.) eingesetzt werden. Obgleich die Reaktionstemperatur und -zeit beliebig gewählt werden können, liegt der bevorzugte Temperaturbereich bei etwa 0 bis etwa 50° C.

Die so hergestellte Verbindung der Formel (VII) kann leicht nach an sich bekannten Trennungs- und Reinigungsverfahren wie Umkristallisieren, Destillieren, Chromatographie u. dgl. isoliert und gereinigt werden.

Der Verfahrensschritt D besteht darin, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) mit Cyanid umgesetzt wird.

Als das mit der Verbindung (VII) umzusetzende Cyanid sind die Salze der Metalle der I. Gruppe des periodischen Systems wie z. B. Natrium-, Kalium-, Kupfer-, Silbersalz u. dgl. zu nennen.

Die Reaktion wird gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Als Beispiele für einen geeigneten Katalysator sind quaternäre Ammoniumhalogenide zu nennen. Die quaternären Ammoniumionen können durch Alkylgruppen mit etwa 1–20 C-Atomen substituiert sein. Es können geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen wie z. B. Tetraalkylammonium, Alkylaralkylammonium, Tetraaralkylammonium eingesetzt werden. Beispielsweise sind Tetra-butylammonium, Triäthylhexadecylammonium, Triäthylbenzylammonium u. dgl. zu nennen. Beispiele für häufig verwendete Halogenidionen sind Chlorid, Bromid u. dgl. Anstelle von Cyanid und dem Katalysator kann ein Ammoniumcyanid verwendet werden, wobei das Ammoniumion unter den oben angeführten Ammoniumionen ausgewählt werden kann.

Obgleich die Reaktionsbedingungen einschliesslich Zeit und Temperatur nicht besonders kritisch sind, wird die Reaktion vorzugsweise innerhalb eines Temperaturbereichs von etwa 0 bis etwa 100° C durchgeführt. Wird die Reaktion ohne Katalysator durchgeführt, so empfiehlt es sich, ein Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Alkohole (wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol u. dgl.), Aceton oder Wasser einzusetzen. Bei Verwendung von Ammoniumcyanid oder eines Katalysators empfiehlt es sich, als Lösungsmittel Wasser einzusetzen.

Die entstandene Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) kann nach an sich bekannten Verfahren wie Destillieren, Umkristallisieren, Chromatographie u. dgl. isoliert und gereinigt werden.

Die Partialhydrolyse wird im allgemeinen in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Beispiele für solche sind Halogenwasserstoffe (wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Jodwasserstoff), Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoff sowie Jodwasserstoffsäure, sowie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure u. dgl.; organische Säuren wie z. B. Ameisensäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure, β -Naphthalinsulfonsäure u. dgl.; die in der Erläuterung des Verfahrensschrittes A angeführten Lewis-Säuren; Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, u. dgl.; Erdalkalimetallhydroxide wie Calciumhydroxid, Bariumhydroxid, u. dgl.; Metallalkoholate, welche aus niederen Alkoholen einschliesslich Alkylen mit 1–4 C-Atomen (wie z. B. Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, sec.-Butanol, tert.-Butanol u. dgl.) mit Alkalimetallen wie Natrium, Kalium u. dgl. bestehen; Wasserstoffperoxid, Persäuren wie z. B. Peressigsäure, Perbenzoesäure u. dgl. Diese Katalysatoren werden entweder allein oder kombiniert eingesetzt.

Obgleich die Reaktionstemperatur vom eingesetzten Katalysator abhängt, wird die Reaktion im allgemeinen unter Kühlung, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen, vorzugsweise jedoch innerhalb eines Temperaturbereichs von 0 bis 100° C durchgeführt. Die Reaktionsdauer ist beliebig. Die Struktur des Produktes hängt von den Reaktionsbedingungen ab.

Wird z. B. eine Verbindung der Formel VIII der Hydrolyse mit Wasser unterzogen, erhält man ein Carbonsäureamid der Formel I; unter scharfen Bedingungen wird das Säureamid weiter hydrolysiert, wobei die entsprechende Carbonsäure erhalten wird.

Das Säureamid wird erhalten, wenn unter Kühlung als Katalysator konzentrierte Schwefelsäure, eine konzentrierte Lösung von Halogenwasserstoff od. dgl.; und bei Erhitzen als Katalysator Polyphosphorsäure; oder bei Raumtemperatur als

Katalysator Bortrifluorid eingesetzt wird, um nur einige Beispiele zu nennen. Wird unter Erhitzen als Katalysator Schwefelsäure, ein Alkylmetallhydroxid od. dgl. eingesetzt, so erhält man eine Verbindung mit einer freien Carboxylgruppe.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Verbindung der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden wie Umkristallisieren, Destillieren, Chromatographieren u. dgl. isoliert und gereinigt werden.

Die Verfahrensschritte B', C', D' werden ähnlich den Schritten B, C, D durchgeführt. Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten Verbindungen V', VI', VII' der Verfahrensschritte B', C', D' können hinsichtlich ihrer Carboxylgruppe funktionelle Derivate sein.

Die Reaktion des Verfahrensschrittes I wird durchgeführt, indem eine Verbindung V' mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 die oben angeführte Bedeutung hat, umgesetzt wird.

Die Ausgangsverbindung V' kann ein hinsichtlich der Carboxylgruppe funktionelles Derivat, wie es als Ausgangsverbindung im Verfahrensschritt B' angeführt ist, ferner p-Nitrophenylester oder ein Säurehalogenid wie Säurechlorid, Säurebromid, Säurejodid u. dgl. sein. Ist die Verbindung (V') eine freie Carbonsäure, kann sie zuerst in ein hinsichtlich der Carboxylgruppe reaktionsfähiges Derivat umgewandelt werden, welches dann der gewünschten Reaktion unterzogen wird. Falls die Verbindung (V') ein reaktives Derivat ist, kann sie zuerst in die freie Säure übergeführt werden und dann der beabsichtigten Reaktion unterworfen werden. Die Reaktion wird im allgemeinen vorteilhaft in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators durchgeführt. Beispiele dafür sind Metallhalogenide (wie Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Aluminiumfluorid, Eisenchlorid, Eisenbromid, Antimonchlorid, Antimonbromid, Titanchlorid, Zinnchlorid, Zinnbromid, Zinkchlorid, Zinkbromid, Wismuthchlorid u. dgl.), Lewis-Säuren wie Borfluorid, Mineralsäuren wie Schwefel-, Phosphor- und Polyphosphorsäure, u. dgl.; und Fluorwasserstoff. Die Reaktion wird vorteilhaft in Gegenwart eines Lösungsmittels wie einer aromatischen Verbindung der allgemeinen Formel (XII) oder einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind u. a. (Schwefelkohlenstoff, Nitrobenzol u. dgl.), halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie z. B. Methylenchlorid, Äthylenchlorid, 1,1,2,2-Tetrachloräthan u. dgl.).

Wenn Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Fluorwasserstoff als Katalysator eingesetzt werden, können sie in einem so grossen Überschuss verwendet werden, dass sie gleichzeitig als Lösungsmittel dienen. Friedel-Crafts-Katalysatoren werden im allgemeinen in Mengenverhältnissen von 1–6 Mol pro Mol Carbonsäure der allgemeinen Formel (V') oder ihres reaktionsfähigen Derivates eingesetzt. Obgleich die Reaktionsbedingungen einschliesslich Temperatur und Zeitdauer nicht kritisch sind, wird die Reaktion vorteilhaft innerhalb eines Temperaturbereichs von etwa –15° C bis etwa dem Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt. Dieser Bereich kann jedoch über- oder unterschritten werden. Die Reaktionsdauer beträgt im allgemeinen 1 bis 5 Stunden, hängt jedoch von der Art der eingesetzten Ausgangsverbindung, dem Katalysator und dem Lösungsmittel ab. Die entstandene Verbindung der allgemeinen Formel (V) kann leicht nach an sich bekannten Verfahren wie Destillieren, Umkristallisieren, Säulenchromatographie u. dgl. isoliert und gereinigt werden.

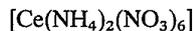
Der Verfahrensschritt I' wird ähnlich dem Schritt I durchgeführt.

In diesen Verfahrensschritten können die Ausgangsverbindungen hinsichtlich der Carboxylgruppe am Benzolring der Verbindung VIII' reaktionsfähige Derivate sein. Als reak-

tionsfähige Derivate sind die für die Ausgangsverbindung des Schrittes I genannten zu erwähnen.

Der Verfahrensschritt K wird durch Oxidieren einer Verbindung III-a durchgeführt.

Als Oxidationsverfahren ist jedes Verfahren geeignet, durch welches eine Methylengruppe in eine Carbonylgruppe übergeführt werden kann. So z. B. sind Oxidationsverfahren unter Einsatz von Chromsäure, Permangansäure, Mangan-dioxid, Selendioxid, Cer, N-Bromsuccinimid u. dgl. als Oxidationsmittel geeignet. Beispiele für Chromsäure-Oxidationsmittel sind Chromsäureanhydrid, Chromsäure, Dichromate (wie z. B. Ammoniumdichromat, Kaliumdichromat, Natriumdichromat), Chromate (wie z. B. Ammoniumchromat, Kaliumchromat, Silberchromat, Cobaltchromat, Cesiumchromat, Natriumchromat, Bariumchromat u. dgl.), Chromsäurechloride wie z. B. Chromylchlorid u. dgl. Als Lösungsmittel kann eine Säure wie z. B. Schwefel- oder Essigsäure u. dgl., Wasser oder ein organisches Lösungsmittel wie Aceton, Benzol, Äther, Essigsäureanhydrid od. dgl. eingesetzt werden. Diese Lösungsmittel können entweder allein oder im Gemisch verwendet werden. Bei der Oxidation mit Permangansäure werden vorteilhaft Oxidationsmittel wie Permanganate (wie z. B. Kaliumpermanganat, Natriumpermanganat, Bariumpermanganat, Calciumpermanganat, Magnesiumpermanganat, Zinkpermanganat u. dgl.) eingesetzt. Als Lösungsmittel in der Reaktion ist eine basische, neutrale oder saure, wässrige Lösung zu empfehlen, in manchen Fällen ist die gleichzeitige Gegenwart eines organischen Lösungsmittels wie Aceton, Benzol oder Toluol von Vorteil. Bei der Oxidation mittels Mangandioxid empfiehlt es sich, Mangandioxid als Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Lösungsmittel einzusetzen. Die Oxidation mit Selendioxid wird vorteilhaft mit Selendioxid als Oxidationsmittel und Wasser, Essigsäureanhydrid, Essigsäure, Dioxan od. dgl. als Lösungsmittel durchgeführt. Bei der Oxidation mit Cer wird Cerammoniumnitrat



als Oxidationsmittel und ein Einkomponenten-Lösungsmittel wie Wasser, eine Mineralsäure wie z. B. Perchlorsäure, rauchende Salpetersäure, Schwefelsäure, u. dgl., organische Säuren wie z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure u. dgl., Acetonitril, Tetrahydrofuran, Aceton, Dioxan u. dgl. oder Mischungen dieser Lösungsmittel eingesetzt.

Bei den Oxidationsreaktionen ist die Reaktionsdauer beliebig, die Reaktionstemperatur liegt etwa innerhalb eines Bereiches von Eiskühlung bis etwa 100° C.

Die so hergestellte Verbindung kann leicht nach an sich bekannten Verfahren wie Destillieren, Umkristallisieren, Säulenchromatographie u. dgl. isoliert und gereinigt werden.

Der Verfahrensschritt K' wird auf ähnliche Weise wie der Schritt K durchgeführt.

Der Verfahrensschritt L wird durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit einer Sulfonylmethylisonitrilverbindung durchgeführt.

Diese Sulfonylmethylisonitrilverbindung kann die allgemeine Formel



aufweisen, worin R⁹ eine Aryl-, Aralkyl- oder Alkylgruppe bedeutet. Beispiele für die Arylgruppe sind Phenyl oder Naphthyl, deren aromatischer Kern durch Alkyle (wie z. B. Methyl, Äthyl), Halogene (wie Chlor, Brom u. dgl.) oder Alkoxy (wie Methoxy od. dgl.) in beliebigen Stellungen substituiert sein kann. Besonders gut geeignet sind Phenyl, p-Tolyl u. dgl. Die durch R⁹ ausgedrückte Aralkylgruppe kann z. B. Benzyl oder Phenäthyl sein; die mit R⁹ bezeichnete Alkylgruppe kann Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl od. dgl. bedeuten.

Diese Reaktion besteht darin, dass 1–1,5 Mol der Verbindung (XV) pro Mol der Verbindung (V) in Gegenwart von im wesentlichen 1–3 Mol einer Base pro Mol der Verbindung (V) in einem Lösungsmittel umgesetzt werden. Bevorzugte Beispiele für das Lösungsmittel sind Mischungen von Äthern (wie Dimethoxyäthan, Diäthoxyäthan, Tetrahydrofuran u. dgl.) mit niederen Alkoholen wie Methanol, Äthanol, tert.-Butanol u. dgl., das Mischungsverhältnis beträgt vorzugsweise 2–20 Teile Äther pro Teil Alkohol, bessere Ergebnisse werden mit einem Mengenverhältnis von 5–10 Teilen Äther pro Teil Alkohol erzielt. Beispiele für Basen sind aus niederen Alkoholen wie Methanol, Äthanol, tert.-Butanol und Alkalimetallen wie Natrium, Kalium u. dgl. hergestellte Metallalkoholate. Der Reaktionsablauf wird durch die Gegenwart einer derartigen Base stark verbessert.

Die Reaktionstemperatur liegt je nach der Reaktionsfähigkeit der Ausgangsverbindung, dem Lösungsmittel, der einzusetzenden Base u. dgl., innerhalb eines Bereiches von 0–100° C, bevorzugt wird ein Bereich von etwa 10 bis etwa 40° C.

Die Reaktionsdauer beträgt im allgemeinen 1 bis 6 Stunden.

Die gewünschte Verbindung der Formel (VIII) kann nach an sich bekannten Verfahren isoliert werden.

Die Verfahrensschritte L' und L'' werden ähnlich dem Schritt L durchgeführt.

Die Ausgangsverbindung des Verfahrensschrittes L' kann ein hinsichtlich der Carboxylgruppe funktionelles Derivat der Verbindung der Formel (V') sein, wie sie für die Ausgangsverbindung der Formel (V') in Verfahrensschritt B' angeführt sind.

In der vorliegenden Beschreibung werden die Abkürzungen mg, g, ml und ° C für Milligramm, Gramm, Milliliter und Grad Celsius verwendet.

Herstellung der Zwischen- und Ausgangsprodukte

Beispiel 1

100 ml Methylchlorid werden mit 50 g trockenem Aluminiumchlorid versetzt. Das Gemisch wird gerührt und 23 g Benzoylchlorid werden zugetropft. Unter Rühren der Lösung bei 30–40° C werden 16,4 g Methyl-β-phenylpropionat innerhalb etwa einer Stunde zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird die Lösung bei 30–40° C 2 Stunden lang gerührt, gekühlt, in Eis-Salzsäure gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünntem, wässrigem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an einer Kolonne die mit 1 kg Silikagel gefüllt ist gereinigt und mit Benzol eluiert. Nach diesem Verfahren erhält man Methyl-p-benzoyl-β-phenyl-propionat und Methyl-o-benzoyl-β-phenyl-propionat.

Einem Lösungsmittelgemisch aus 20 ml Äthanol und 100 ml Wasser werden 20 g des wie oben hergestellten Methyl-o-benzoyl-β-phenyl-propionats und 15 g Kaliumhydroxid zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wird mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Benzol-Hexan kristallisiert. Man erhält nach diesem Verfahren o-Benzoyl-β-phenylpropionsäure.

Beispiele 2–6

Die nachstehend angeführten Verbindungen wurden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
	o-(p-Toluy)-β-phenyl-propionsäure	p-Toluy-chlorid + Methyl-β-phenylpropionat
	o-(p-Chlorbenzoyl)-β-phenylpropionsäure	p-Chlorbenzoyl-chlorid + Methyl-β-phenylpropionat
	o-Benzoyl-γ-phenyl-butylsäure	Äthyl-γ-phenyl-butylsäure + Benzoylchlorid
	o-(p-Toluy)-γ-phenylbutylsäure	Äthyl-γ-phenyl-butylsäure + p-Toluy-chlorid
	o-(p-Chlorbenzoyl)-γ-phenylbutylsäure	Äthyl-γ-phenyl-butylsäure + p-Chlorbenzoyl-chlorid

Beispiel 7

700 ml eisgekühlter getrockneter Äther werden mit 15 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt, dann werden 61,8 g kristalline o-(p-Chlorbenzyl)-benzoesäure hinzugefügt. Diese Mischung wird 5 Stunden lang am Rückfluss gekocht und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, dann wird der Überschuss an Reagenzien mit Eiswasser zersetzt. Die organische Schicht wird entfernt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand bei vermindertem Druck destilliert. Der nach diesem Verfahren hergestellte o-(p-Chlorbenzyl)-benzyl-Alkohol ist eine Fraktion die bei 145–155° C/0,1 mm/Hg siedet.

In 400 ml Chloroform werden 46,5 g o-(p-Chlorbenzyl)-benzyl-alkohol gelöst, dann werden unter Rühren und Eiskühlung 19 g Phosphortribromid zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird das Gemisch unter Eiskühlung eine Stunde lang und dann bei Raumtemperatur eine weitere Stunde lang gerührt. Die Lösung wird über Nacht stehengelassen, dreimal mit Eiswasser gewaschen, und dann über Calciumchlorid getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert, man erhält o-(p-Chlorbenzyl)-benzyl-bromid als öligen Rückstand. Dieses Produkt wird ohne Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

In 100 ml Äthanol werden 4,8 g metallisches Natrium gelöst, während des Rührens der Lösung bei Raumtemperatur werden 64 g Diäthylmalonat zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird die Mischung 15 Minuten lang auf 80–90° C erhitzt und dann gekühlt. Dann wird unter Rühren eine Mischung aus 59 g o-(p-Chlorbenzyl)-benzyl-bromid und 150 ml trockenem Benzol zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird die Mischung 2 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Darauf wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand bei vermindertem Druck weiter destilliert.

Nach dem beschriebenen Verfahren erhält man Diäthyl-o-(p-Chlorbenzyl)-benzylmalonat als eine Fraktion die bei 175–185° C/0,2 mm/Hg siedet.

In 70 ml Wasser werden 25 g Kaliumhydroxid gelöst, dann werden 62,5 g Diäthyl-o-(p-Chlorbenzyl)-benzylmalonat zugegeben. Das Gemisch wird unter Rühren 6 Stunden lang am Rückfluss gekocht und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Dem Reaktionsgemisch werden 300 ml Wasser zugegeben, dann wird die Mischung mit Salzsäure angesäuert und mit Eis gekühlt.

Der Niederschlag wird gesammelt und in einem Lösungsmittelgemisch aus Äthylacetat und Äther gelöst. Die Lösung wird mit wässrigem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man o-(p-Chlorbenzyl)-benzylmalonsäure.

Dieses Produkt wird ohne Reinigung durch Erhitzen auf 160–170° C innerhalb von 3 Stunden dekarboxyliert und dann abgekühlt. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 3-[o-(p-Chlorbenzyl)-phenyl]-propionsäure in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 107 bis 109° C.

Unter Rühren aus 100 g Phosphorpentoxid und 70 ml Phosphorsäure hergestellter Polyphosphorsäure werden 5,0 g 3-[o-(p-Chlorbenzyl)-phenyl]-propionsäure zugegeben. Dieses Gemisch wird 2 Stunden lang bei 110–120° C gerührt. Durch Zugabe von Eiswasser sondern sich gelbe Kristalle ab. Diese werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, dann mittels Säulenchromatographie (an einer Kolonne mit Silikagel) gereinigt (Eluens: 40:1 Gemisch aus Benzol und Äthylacetat). Nach diesem Verfahren erhält man 4-(p-Chlorbenzyl)-indan-1-on in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 87–88° C.

Beispiele 8–10

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
8	4-Benzylindan-1-on: Fp 71–73° C (n-Hexan)	o-Benzylbenzoesäure
9	4-(p-Methylbenzyl)-indan-1-on: Fp 102–105° C (Cyclohexan)	o-(p-Methylbenzyl)-benzoesäure
10	4-(p-Methoxybenzyl)-indan-1-on: Fp 82–84° C (Cyclohexan)	o-(p-Methoxybenzyl)-benzoesäure

Beispiel 1-(1)

5 g o-Benzoyl-β-phenylpropionsäure, 13 g wasserfreies Aluminiumchlorid und 1,3 g Natriumchlorid werden vermischt und innerhalb von einer Stunde auf 160° C erhitzt. Nach Abkühlen wird die Mischung mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit Aktivkohle entfärbt und aus Äthanol umkristallisiert. Nach diesem Verfahren erhält man 4-Benzoylindan-1-on in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 86–88° C.

Nach einem dem in Beispiel 1-(1) beschriebenen ähnlichen Verfahren werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
1-(2)	4-(p-Toluy)-indan-1-on Fp 106–108° C (Cyclohexan)	o-(p-Toluy)-β-phenylpropionsäure Aluminiumchlorid Natriumchlorid
1-(3)	5-Benzoyl-1-tetralon Fp 72,5–73,5° C (Cyclohexan)	o-Benzoyl-β-phenylbutylsäure Aluminiumchlorid Natriumchlorid

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
1-(4)	5-(p-Toluy)-1-tetralon Fp 86–87°C (Cyclohexan)	o-(p-Toluy)- β -phenylbutylsäure Aluminiumchlorid Natriumchlorid

Beispiel 1-(5)

5,8 g o-(p-Chlorbenzoyl)- β -phenylpropionsäure werden mit 50 ml Thionylchlorid versetzt, das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen.

Das überschüssige Thionylchlorid wird bei vermindertem Druck abdestilliert, dem entstandenen rohen o-(p-Chlorbenzoyl)- β -phenylpropionylchlorid werden 13 g wasserfreies Aluminiumchlorid und 1,3 g Natriumchlorid zugegeben. Das Gemisch wird innerhalb von einer Stunde auf 160°C erhitzt. Nach Kühlung wird Wasser zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und dann getrocknet.

Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus einer 1:1-Mischung von Benzol und Cyclohexan auskristallisiert, man erhält nach diesem Verfahren 4-(p-Chlorbenzoyl)-inden-1-on in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 145,5–146°C.

Beispiel 1-(6)

Nach einem im Beispiel 1-(5) beschriebenen ähnlichen Verfahren werden 6 g o-(p-Chlorbenzoyl)- γ -phenylbuttersäure in o-(p-Chlorbenzoyl)- γ -phenylbuttersäurechlorid umgewandelt, dieses wird mit 13 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und 1,3 g Natriumchlorid umgesetzt, um 5-(p-Chlorbenzoyl)-1-tetralon zu erhalten. Schmelzpunkt 96–98°C, (Umkristallisiert aus Cyclohexan).

Beispiel 2-(1)

120 ml Äthanol werden mit 5,7 g Methyl-1-oxo-indan-4-carboxylat versetzt, das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt.

Dann werden 600 mg Natriumborhydrid und nach 90 Minuten langem Rühren 4 ml Aceton zugegeben. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten lang gerührt, nach Ablauf dieses Zeitraums wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert.

Der Rückstand wird mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und dann getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert, man erhält Methyl-1-hydroxyindan-4-carboxylat. Umkristallisation aus Äther-Petroläther ergibt Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 65 bis 67°C.

Beispiele 2-(2) und 2-(3)

In 100 ml Wasser werden 4,4 g Natriumhydroxid gelöst, dann werden 17,6 g 1-Oxo-indan-4-carbonsäure zugegeben.

Während des Kühlens der Mischung in einem Eiswasserbad werden 1,89 g Natriumborhydrid zugegeben. Das Bad wird entfernt und die Mischung 3 Stunden lang gerührt, dann werden 5 ml Aceton zugegeben. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch zu einer Lösung von 70 g Eis und 30 ml konz. Salzsäure zugegeben, die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert. Nach diesem Verfahren erhält man 1-Hydroxy-indan-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 174–176°C (Zersetzung).

Nach einem dem oben beschriebenen ähnlichen Verfahren wird aus 19 g 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-naphthoesäure und 1,89 g Natriumborhydrid 1-Hydroxy-1,2,3,4-Tetrahydro-5-

naphthoesäure mit einem Schmelzpunkt von 160,5–162,5°C (Aceton) erhalten.

Beispiel 2-(4)

200 ml Äthanol werden mit 10,9 g Äthyl-1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-5-naphthoat versetzt, während des Rührens der Lösung bei Raumtemperatur werden 950 mg Natriumborhydrid zugegeben. Die Mischung wird 4 Stunden lang gerührt, dann werden 2 ml Aceton zugegeben. Nach weiterem 30 Minuten langem Rühren der Mischung wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Auf die Zugabe von 30 ml 2n Salzsäure folgt dann Extraktion des Rückstandes mit Äthyläther. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Darauf wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel (100 g Silikagel, Eluens: Chloroform) gereinigt, man erhält nach diesem Verfahren Äthyl-1-hydroxy-1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthoat in Form eines öligen Produktes. IR-Absorptions-Spektrum (rein)

1715 cm^{-1} (Carbonyl des Esters)
NMR-Spektrum (CDCl_3 , 100 MHz)
 δ : 1,36(3H, t, $-\text{CH}_3$), 4,31(2H, q, $\text{O}-\text{CH}_2-$)
4,74(1H, t, C_1-H).

Beispiel 3-(1)

30 ml Benzol werden mit 5,35 g 1-Hydroxyindan-4-carbonsäure versetzt. Nach Zugabe von 15 ml Thionylchlorid wird das Gemisch 3 Stunden lang gerührt. Dann wird es bei vermindertem Druck zur Trockne eingengt und die entstandenen Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert, man erhält nach diesem Verfahren 1-Chlorindan-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 135,5–137,5°C.

Beispiel 3-(2)

In 6 ml Chloroform werden 5,7 g Methyl-1-hydroxyindan-4-carboxylat gelöst, die Lösung wird unter Eiskühlung gerührt. Dann werden 3 ml Thionylchlorid zutropft und nach beendetem Zutropfen wird die Mischung eine weitere Stunde lang unter Eiskühlung gerührt. Darauf werden das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Silikagel (500 g Silikagel, Eluens: Chloroform) gereinigt, man erhält nach diesem Verfahren öliges Methyl-1-chlorindan-4-carboxylat.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)
1720 cm^{-1} (Carbonyl des Esters)
NMR-Spektrum (CDCl_3 , 60 MHz)
 δ : 3,9(3H, s, $-\text{CH}_3$), 5,41(1H, t, C_1-H)

Beispiel 3-(3)

Nach einem dem in Beispiel 3-(2) beschriebenen ähnlichen Verfahren wird Äthyl-1-chlor-1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthoat aus Äthyl-1-hydroxy-1,2,3,4-Tetrahydronaphthoat und Thionylchlorid hergestellt.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)
1720 cm^{-1} (Carbonyl des Esters)
NMR-Spektrum (CDCl_3 , 100 MHz)
 δ : 1,36(3H, t, $-\text{CH}_3$), 4,31(2H, q, $\text{O}-\text{CH}_2-$),
5,29(1H, t, C, $-\text{H}$)

Beispiel 4-(1)

In 15 ml Dimethylformamid werden 1,97 g 1-Chlorindan-4-carbonsäure gelöst und dann mit 1,47 g Natriumcyanid versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden lang gerührt, nach Ablauf dieses Zeitraums werden 150 ml Wasser und 10 ml konz. Salzsäure zugegeben. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und aus Benzol umkristallisiert, man erhält nach diesem Verfahren 1-Cyanoindan-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 206–208°C.

Beispiel 4-(2)

In 80 ml Dimethylsulfoxid werden 15 g Methyl-1-chlorindan-4-carboxylat gelöst und die Lösung wird gerührt. Dann wird sie mit 5,3 g Natriumcyanid versetzt und 8 Stunden lang gerührt. Nach Zugabe von 750 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und dann getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel (500 g Silikagel, Eluens: Chloroform) gereinigt, man erhält nach diesem Verfahren Methyl-1-cyanoindan-4-carboxylat in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 76,5–77,5° C.

Beispiel 4-(3)

In einem Gemisch von 50 ml Methanol und 50 ml Wasser werden 2,0 g Natriumhydroxid gelöst, dann werden der entstandenen Lösung 6,0 g Methyl-1-cyanoindan-4-carboxylat zugegeben. Das Gemisch wird in einem auf etwa 50° C gehaltenen Wasserbad etwa 20 Minuten lang erhitzt und dann gekühlt, darauf werden 60 ml 1n Salzsäure zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 1-Cyanoindan-4-carbonsäure in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 206–208° C.

Beispiel 4-(4)

In 44 ml Dimethylsulfoxid werden 4,4 g Äthyl-1-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoat gelöst, dann werden 2 g Natriumcyanid zugegeben. Das Gemisch wird bei 50° C 3 Stunden lang gerührt, mit 450 ml 0,2n Salzsäure versetzt und mit Äthyläther extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der entstandene ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (100 g Silikagel, Eluens: Benzol). Man erhält nach diesem Verfahren Äthyl-1-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoat in Form eines öligen Produktes.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)

1720 cm⁻¹ (Ester carbonyl)

2240 cm⁻¹ (Nitril)

NMR-Spektrum (in CDCl₃, 100 MHz)

δ: 1,36(3H, t, -CH₃), 4,00(1H, t, C₁-H), 4,33(2H, q, O-CH₂-)

Beispiel 4-(5)

In 90 ml Äthanol werden 9,6 g Äthyl-1-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoat gelöst, dann wird eine Lösung von 2,5 g Natriumhydroxid in 90 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird unter Erhitzen auf 50° C 3 Stunden lang gerührt, dann wird das Äthanol abdestilliert. Es folgt Zugabe von 2n Salzsäure und Extraktion des Rückstandes mit Chloroform. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Nach diesem Verfahren erhält man 1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoesäure mit einem Schmelzpunkt von 177–179° C.

Beispiel 5-(1)

40 ml Pyridin werden mit 19,2 g Methyl-1-hydroxyindan-4-carboxylat versetzt, während des Rührens dieses Gemisches bei nicht mehr als 10° C werden 21 g p-Toluolsulfonyl-chlorid in kleinen Mengen zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden lang bei nicht mehr als 10° C stehengelassen. Nach Zugabe von Eis erfolgt die Extraktion mit Äther. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und ge-

trocknet. Dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das entstandene 4-Carbomethoxy-1-indanyl-p-toluolsulfonat in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst und gerührt. Anschliessend werden 5,5 g Natriumcyanid zuge-
setzt und das Gemisch wird 11 Stunden lang bei Zimmertem-
peratur gerührt. Nach Zugabe von 850 ml Wasser wird das
Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit
einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen
und getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem
Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchroma-
tographie an Silikagel (600 g Silikagel, Eluens: Chloroform)
gereinigt. Man erhält nach diesem Verfahren Methyl-1-cyano-
indan-4-carboxylat in Form von Kristallen mit einem Schmelz-
punkt von 76–77° C.

Beispiel 5-(2)

100 ml Benzol werden mit 19,2 g 1-Hydroxy-1,2,3,4-tetra-
hydro-5-naphthoesäure versetzt, darauf erfolgt die Zugabe
von 50 ml Thionylchlorid und die Lösung wird 8 Stunden lang
gerührt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionyl-
chlorid werden bei vermindertem Druck abdestilliert, dann
werden 150 ml Dimethylsulfoxid und 19,6 g Natriumcyanid
zugegeben und es wird bei 50° C 6 Stunden lang gerührt.
Dieses Gemisch wird darauf in 1,5 l 1n Salzsäure eingebracht
und mit Äthyläther extrahiert. Die organische Schicht wird mit
800 ml einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung ex-
trahiert, nach Zugabe von 100 ml konz. Salzsäure wird die
Lösung mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magne-
siumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird bei verminder-
tem Druck abdestilliert und der kristalline Rückstand aus
Benzol umkristallisiert. Man erhält nach diesem Verfahren
1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoesäure mit einem
Schmelzpunkt von 177–179° C.

Beispiele des Verfahrens

Beispiel 6-(3)

In 500 ml Methanol werden 15 g 4-Benzoyl-indan-1-
carbonitril gelöst und dann mit 150 ml einer 5%igen wässrigen
Natriumhydroxidlösung und 50 ml einer 30%igen, wässrigen
Wasserstoffperoxidlösung versetzt.

Das Gemisch wird 2 Stunden lang auf 60° C erhitzt und
dann gekühlt. Darauf wird es mit verdünnter Salzsäure ange-
säuert und der entstandene Niederschlag mit Äthylacetat ex-
trahiert.

Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert
und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Sili-
kagel gereinigt (500 g Silikagel, Eluens: Chloroform-Aceton
7:3). Nach diesem Verfahren erhält man 4-Benzoyl-indan-1-
carboxamid in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt
von 164,5–166° C.

Beispiele 6-(12)–6-(15)

Nach einem dem in Beispiel 6-(3) beschriebenen ähn-
lichen Verfahren werden die folgenden Verbindungen herge-
stellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
60 6-(12)	5-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthamid Fp 145,5–147,5° C (Cyclohexan)	5-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril
65 6-(13)	5-(p-Toluy)l-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthamid Fp 178–178,5° C (Äthanol)	5-(p-Toluy)l-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
6-(14)	5-(p-Chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthamid Fp 150,5–152,5°C (Benzol)	5-(p-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril
6-(15)	4-(2,4,6-Trimethylbenzoyl)-indan-1-carboxamid Fp 195–198°C (Äthanol)	4-(2,4,6-Trimethylbenzoyl)-indan-1-carbonitril
6-(16)	4-(p-Toluy)l)-indan-1-carboxamid Fp 188–191°C (Äthanol-Äthylacetat)	4-(p-Toluy)l)-indan-1-carbonitril

Beispiel 6-(16)

100 g Polyphosphorsäure werden mit 2 g 4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-carbonitril versetzt und das Gemisch wird 2 Stunden lang auf 150–170°C erhitzt.

Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, mit Wasser versetzt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit 5%igem, wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der feste Rückstand aus 80 ml Benzol umkristallisiert. Nach diesem Verfahren erhält man 4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-carboxamid in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 159–161°C. Die Kristalle enthalten $\frac{1}{6}$ Mol Äquivalent Benzol.

Beispiel 6-(17)

2,3 g 4-(p-Toluy)l)-indan-1-carbonitril werden mit 75 g Polyphosphorsäure versetzt und das Gemisch wird durch Erhitzen auf einem Wasserbad bei 90°C innerhalb von 30 Minuten und darauffolgendes Erhitzen auf einem Ölbad von 120–130°C während 30 Minuten in eine homogene Lösung übergeführt. Die Polyphosphorsäure wird dann durch Zugabe von Wasser zersetzt und das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser, 5%igem, wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und dann getrocknet. Darauf wird er mit Aktivkohle behandelt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der entstandene kristalline Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthanol und Äthylacetat umkristallisiert, man erhält nach diesem Verfahren 4-(p-Toluy)l)-indan-1-carboxamid in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 188–191°C.

Beispiel 6-(18)

3,0 g 4-(p-Methoxybenzoyl)-indan-1-carbonitril werden mit 150 g Polyphosphorsäure versetzt, das Gemisch wird durch Erhitzen auf einem Ölbad auf etwa 120°C homogenisiert. Nach 40 Minuten langem Erhitzen wird das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird die Polyphosphorsäure mit 200 ml Wasser zersetzt, es folgt Extraktion mit Äthylacetat.

Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Man erhält nach diesem Verfahren 4-(p-Methoxybenzoyl)-indan-1-carboxamid in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 164–166°C.

Herstellung der Zwischen- und Ausgangsprodukte

Beispiel 11-(1)

100 ml trockenes Benzol werden mit 17,6 g 1-Oxo-indan-4-carbonsäure und 22,9 g Phosphorpentachlorid versetzt, dann

werden nach 1½stündigem Rühren 40 g Aluminiumchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden lang gerührt, anschließend in verdünnte Salzsäure eingebracht und mit Äther extrahiert. Die organische Schicht wird getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck daraus abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert, man erhält nach diesem Verfahren 4-Benzoyl-indan-1-on mit einem Schmelzpunkt von 87–89°C.

Beispiel 11-(2)

100 ml Toluol werden mit 17,6 g 1-Oxo-indan-4-carbonsäure und 22,9 g Phosphorpentachlorid versetzt, das Gemisch wird 1½ Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 40 g Aluminiumchlorid versetzt, über Nacht gerührt, dann in 400 ml 3n Salzsäure eingebracht und mit Benzol extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser, wässrigem Natriumhydroxid und abermals mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der entstandene kristalline Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (200 g Silikagel, Eluens: Chloroform).

Das Eluat wird aus Aceton umkristallisiert, man erhält 4-(p-Toluy)l)-indan-1-on mit einem Schmelzpunkt von 105 bis 108°C.

Beispiele 11-(3)–11-(5)

Nach einem dem in Beispiel 11-(2) beschriebenen ähnlichen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
11-(3)	4-(2,4-Trimethylbenzoyl)-indan-1-on Fp 159,5–161,5°C (Benzol-Hexan [1:1])	1-Oxoindan-4-carbonsäure, Mesitylen
11-(4)	5-Benzoyl-3,4-dihydro-1-(2H)-naphthalinon Fp 72,5–73,5°C (Cyclohexan)	1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-5-naphthoesäure, Benzol
11-(5)	5-(p-Chlorbenzoyl)-3,4-dihydro-1-(2H)-naphthalinon Fp 96–98°C (Cyclohexan)	1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-5-naphthoesäure, p-Chlorbenzol

Beispiel 11-(6)

200 ml Chlorbenzol werden mit 17,6 g 1-Oxo-indan-4-carbonsäure und 23 g Phosphorpentachlorid versetzt, das Gemisch wird bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt, nach Ablauf dieses Zeitraums werden 40 g Aluminiumchlorid zugegeben, gefolgt von 3stündigem Rühren der Mischung bei 65°C. Darauf wird die Mischung gekühlt, in Eis-Salzsäure eingebracht und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser, einer gesättigten, wässrigen Natriumbicarbonatlösung und abermals mit Wasser gewaschen und getrocknet, darauf wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (200 g Silikagel, Eluens: Chloroform). Durch Umkristallisation aus einem 20:5-Gemisch von Benzol und Hexan erhält man 4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-on in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 144,5 bis 146°C.

Beispiele 11-(7)–11-(10)

Nach einem dem in Beispiel 11-(6) beschriebenen ähnlichen Verfahren werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
11-(7)	4-(p-Chlor-m-methylbenzoyl)-indan-1-on Fp 88–90°C (Benzol-Cyclohexan [3:20])	1-Oxoindan-4-carbonsäure Orthochlortoluol
11-(8)	4-(p-Fluorbenzoyl)-indan-1-on Fp 93–94°C (Chloroform)	1-Oxoindan-4-carbonsäure Fluorbenzol
11-(9)	4-(p-Brombenzoyl)-indan-1-on Fp 154–155°C (Benzol-Cyclohexan [1:1])	1-Oxoindan-4-carbonsäure Brombenzol
11-(10)	5-(p-Toluy)-3,4-dihydro-1-(2H)-naphthalinon Fp 86–87°C (Cyclohexan)	1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-5-naphthoesäure Phosphorpentachlorid Toluol

Beispiel 11-(11)

5,5 g 1-Cyano-indan-4-carbonsäure werden mit 80 ml Thionylchlorid versetzt, das Gemisch wird 15 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Ablauf dieses Zeitraums wird der Überschuss an Thionylchlorid bei vermindertem Druck abdestilliert. Dem entstandenen 1-Cyano-indan-4-carbonyl-chlorid werden 50 ml trockenes Benzol und 8,0 g wasserfreies Aluminiumchloridpulver zugegeben und das Gemisch wird 40 Minuten lang auf etwa 60°C erhitzt, gekühlt, in Eis-Salzsäure eingebracht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit 1n Salzsäure und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Darauf wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (400 g Silikagel, Eluens: Chloroform). Man erhält nach diesem Verfahren öliges 4-Benzoyl-indan-1-carbonitril.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)
1660 cm⁻¹ (Carbonyl)
2330 cm⁻¹ (Nitril)
NMR-Spektrum (CDCl₃, 60 MHz)
δ: 4,26(1H, t, C₁-H)

Beispiel 11-(12)

6,0 g 1-Cyano-indan-4-carbonsäure werden mit 96 ml Thionylchlorid versetzt, das Gemisch wird bei Raumtemperatur 15 Stunden lang stehengelassen, darauf der Überschuss an Thionylchlorid bei vermindertem Druck abdestilliert. Dem so erhaltenen Rückstand von 1-Cyano-indan-4-carbonyl-chlorid werden 50 ml Anisol, 50 ml Methylchlorid und 6,0 g wasserfreies Aluminiumchloridpulver zugegeben, dieses Gemisch wird bei Raumtemperatur 90 Minuten lang gerührt, gekühlt, in Eis-Salzsäure eingebracht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit 1n Salzsäure und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (700 g Silikagel, Eluens: Chloroform). Man erhält nach diesem Verfahren 4-(p-Methoxybenzoyl)-indan-1-carbonitril in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 109–112°C.

Beispiel 11-(13)

6,0 g 1-Cyano-indan-4-carbonsäure werden mit 96 ml Thionylchlorid versetzt und die Mischung wird 14 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Überschuss an Thionylchlorid wird bei vermindertem Druck abdestilliert

und dem so entstandenen Rückstand in Form von 1-Cyano-indan-4-carbonylchlorid werden 50 ml Toluol, 50 ml Methylchlorid und darauf 6,0 g wasserfreies Aluminiumchlorid zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt, gekühlt, in Eis-Salzsäure eingebracht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit 1n Salzsäure und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (500 g Silikagel, Eluens: Chloroform). Man erhält nach diesem Verfahren öliges 4-(p-Toluy)-indan-1-carbonitril.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)
1655 cm⁻¹ (Carbonyl)
2230 cm⁻¹ (Nitril)
NMR-Spektrum (CDCl₃, 6MHz)
δ: 4,2(1H, t, C₁-H), 2,45(3H, s, -CH₃)

Beispiel 11-(14)

6,0 g 1-Cyano-indan-4-carbonsäure werden mit 20 ml Chloroform und 80 ml Thionylchlorid versetzt, die Mischung wird 15 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen, nach Ablauf dieses Zeitraums wird der Überschuss an Thionylchlorid und Chloroform bei vermindertem Druck abdestilliert. Dem Destillationsrückstand in Form von 1-Cyano-indan-4-carbonyl-chlorid werden 100 ml Chlorbenzol zugegeben, dann wird er unter Eiskühlung gerührt. Darauf erfolgt die Zugabe von 6,0 g wasserfreiem Aluminiumchloridpulver und Erhöhen der Temperatur auf etwa 80°C, bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch 2½ Stunden lang gerührt, dann gekühlt, in Eis-Salzsäure eingebracht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (700 g Silikagel, Eluens: Chloroform). Nach diesem Verfahren erhält man öliges 4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-carbonitril.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)
1660 cm⁻¹ (Carbonyl)
2230 cm⁻¹ (Nitril)
NMR-Spektrum (CDCl₃, 60 MHz)
δ: 4,17 (1H, t, C₁-H)

Beispiele 11-(15)–11-(17)

Nach einem dem in Beispiel 11-(11) beschriebenen ähnlichen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
11-(15)	5-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril Fp 91,5–93,5°C (n-Hexan)	1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoesäure Thionylchlorid, Benzol
11-(16)	5-(p-Toluy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril Fp 72–73°C (n-Hexan)	1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoesäure Thionylchlorid, Toluol
11-(17)	5-(p-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril Fp 97–99°C (n-Hexan)	1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthoesäure Thionylchlorid, Chlorbenzol

Beispiel 11-(18)

4,0 g 1-Cyano-indan-4-carbonsäure werden in 6,0 ml Chloroform mit 60 ml Thionylchlorid versetzt, das Gemisch wird 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen.

Nach Ablauf dieses Zeitraums wird der Überschuss an Thionylchlorid und Chloroform bei vermindertem Druck abdestilliert und dem entstandenen Säurechlorid werden 30 g t-Butyl-benzol zugegeben. Dann werden unter Eiskühlung und Rühren 10 g Aluminiumchlorid zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 30 Minuten lang, bei 50 °C weitere 30 Minuten lang und bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt, mit Eis versetzt und mit Benzol extrahiert.

Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (600 g Silikagel, Eluens: 100:0,5 Mischung aus Benzol und Äthylacetat). Man erhält nach diesem Verfahren 1-Cyano-4-(p-t-butylbenzoyl)-indan.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)
2250 cm⁻¹ (Nitril)
1660 cm⁻¹ (Keton)

Beispiel 13-(1)

In 100 ml Essigsäure werden 11,1 g 4-Benzyl-indan-1-on gelöst, darauf folgt die Zugabe von 13,4 g Chromsäure und 2,5 ml konz. Schwefelsäure. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt und dann in 4 l Wasser eingebracht. Darauf werden 200 g wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt, mit Chloroform eluiert und aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält nach diesem Verfahren 4-Benzoyl-indan-1-on mit einem Schmelzpunkt von 87–89 °C.

Beispiele 13-(2) und 13-(3)

Nach einem dem in Beispiel 13-(1) beschriebenen ähnlichen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
13-(2)	4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-on Fp 145–146 °C (Benzol-Cyclohexan [1:1])	4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-on Chromsäureanhydrid
13-(3)	4-(p-Toluy)-indan-1-on (Aceton)	4-(p-Methylbenzyl)-indan-1-on Chromsäureanhydrid

Beispiel 13-(4)

60 ml Dioxan werden mit 8,0 g 4-(p-Methoxy-benzyl)-indan-1-carbonitril und 2,8 g Selendioxid versetzt und das Gemisch wird 12 Stunden lang am Rückfluss gekocht, gekühlt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (500 g Silikagel, Eluens: Chloroform). Die so erhaltenen Rohkristalle werden aus Benzol umkristallisiert, man erhält nach diesem Verfahren 4-(p-Methoxybenzoyl)-indan-1-carbonitril in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 115,5–117,5 °C.

Beispiel 14-(1)

Aus 1,1 g metallischem Natrium hergestelltes Natriumäthoxid wird in einem Gemisch von 24 ml trockenem Äthanol und 48 ml trockenem Dimethoxyäthan gelöst, die entstandene Lösung wird unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von 20 Minuten einer Lösung aus 120 ml trockenem

Dimethoxyäthan, 9,5 g Benzoyl-indan-1-on und 9,4 g N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird die Mischung bei dieser Temperatur 30 Minuten und bei Raumtemperatur 3 1/2 Stunden lang gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt (1 kg Silikagel, Eluens: Benzol/Äthylacetat: 50:1).

Nach diesem Verfahren erhält man öliges 4-Benzoyl-indan-1-carbonitril.

IR-Absorptions-Spektrum (rein)
1660 cm⁻¹ (Carbonyl)
2230 cm⁻¹ (Nitril)
NMR-Spektrum (CDCl₃, 60 MHz)
δ: 4,26 (1H, t, C₁-H)

Beispiele 14-(2)–14-(10)

Nach einem dem im Beispiel 14-(1) beschriebenen ähnlichen Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Hergestellte Verbindung	Ausgangsverbindung
14-(2)	4-(p-Toluy)-indan-1-carbonitril IR 1665 cm ⁻¹ (Carbonyl) 2225 cm ⁻¹ (Nitril)	4-(p-Toluy)-indan-1-on N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(3)	4-(p-Fluorbenzoyl)-indan-1-carbonitril IR 1655 cm ⁻¹ (Carbonyl) 2230 cm ⁻¹ (Nitril)	4-(p-Fluorbenzoyl)-indan-1-on N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(4)	4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-carbonitril Fp 116–118 °C (Benzol-Cyclohexan [1:10])	4-(p-Chlorbenzoyl)-indan-1-on N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(5)	4-(p-Brombenzoyl)-indan-1-carbonitril Fp 114–116 °C (Benzol-Hexan-Cyclohexan [3:20:20])	4-(p-Brombenzoyl)-indan-1-on N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(6)	4-(p-Chlor-m-methylbenzoyl)-indan-1-carbonitril öliges Produkt IR 1660 cm ⁻¹ (Carbonyl) 2240 cm ⁻¹ (Nitril)	4-(p-Chlor-m-methylbenzoyl)-indan-1-on N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(7)	4-(2,4,6-Tri-methylbenzoyl)-indan-1-carbonitril Fp 133,5–135 °C (Cyclohexan-Hexan)	4-(2,4,6-Trimethylbenzoyl)-indan-1-on N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(8)	5-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril Fp 91,5–93,5 °C (Hexan)	5-(Benzoyl-3,4-dihydro-1-(2H)naphthalinon N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(9)	5-(p-Toluy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril Fp 72–73 °C (Hexan)	5-(p-Toluy)-3,4-dihydro-1-(2H)naphthalinon N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril
14-(10)	5-(p-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthonitril Fp 97–99 °C (Hexan)	5-(p-Chlorbenzoyl)-3,4-dihydro-1-(2H)naphthalinon N-(p-Toluolsulfonylmethyl)-isonitril