



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 59/90
C 07 C 69/738



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

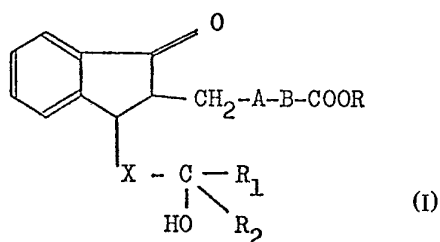
(11)

628 609

(21) Gesuchsnummer:	16218/76	(73) Inhaber:	Sumitomo Chemical Company, Limited, Osaka (JP)
(22) Anmeldungsdatum:	22.12.1976		
(30) Priorität(en):	23.12.1975 JP 50-154485 23.12.1975 JP 50-154486 04.06.1976 JP 51-65982	(72) Erfinder:	Akihiko Sugie, Takarazuka-shi (JP) Hiromi Shimomura, Nishinomiya-shi (JP) Junki Katsube, Toyonaka-shi (JP) Hisao Yamamoto, Higashinada-ku/Kobe (JP)
(24) Patent erteilt:	15.03.1982		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.03.1982	(74) Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

(54) Verfahren zur Herstellung von Indan-Verbindungen.

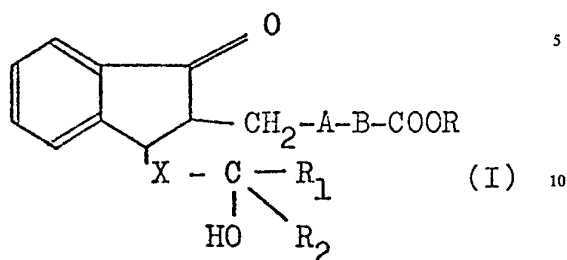
(57) Die Verbindungen entsprechen der Formel:



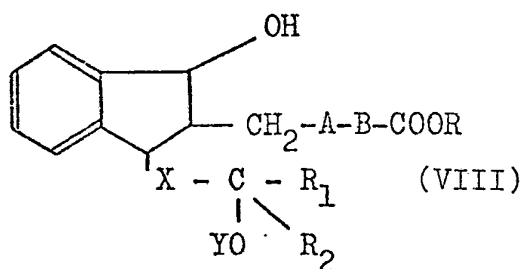
in welcher A und X Äthylen oder Vinylen, R und R₂ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl, B C₂₋₄-Alkyl und R₁ C₁₋₈-Alkyl bedeuten. Die Herstellung erfolgt durch Oxidation entsprechender 1-Hydroxyindane, bei welchen das Hydroxyl der Seitenkette in 3-Stellung in geschützter Form vorliegen kann, und in letzterem Fall hydrolytische Abspaltung der Schutzgruppe. Die Verbindungen hemmen die Magensaftsekretion; sie können zur Behandlung und Prophylaxe des Magenulcus verwendet werden. Ferner haben sie eine blutdrucksenkende Wirkung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Indan-Verbindungen der allgemeinen Formel:



in der A und X Äthylen- oder Vinylengruppen, R und R₂ Wasserstoffatome oder C₁₋₄-Alkylreste, B einen C₂₋₄-Alkylrest und R₁ einen C₁₋₈-Alkylrest bedeuten, und ihrer Salze mit Basen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Indan-Verbindung der allgemeinen Formel:

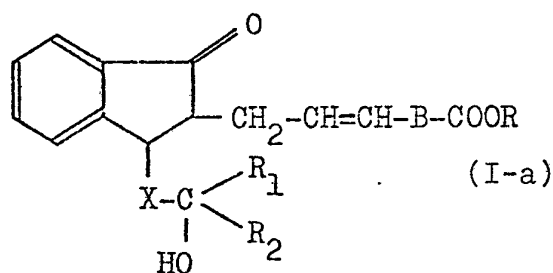


in der A, B, X, R, R₁ und R₂ die vorstehende Bedeutung haben und Y ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe darstellt, mit einem Oxidationsmittel behandelt und sofern Y eine Hydroxylschutzgruppe darstellt, die erhaltene Verbindung hydrolysiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchführt.

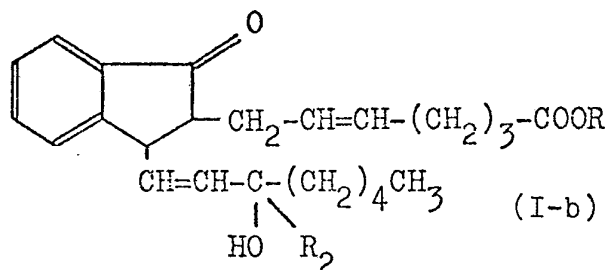
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung der Salze die Verbindungen, in denen der Rest R ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer Base behandelt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel:



in der X, B, R, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze mit Basen herstellt.

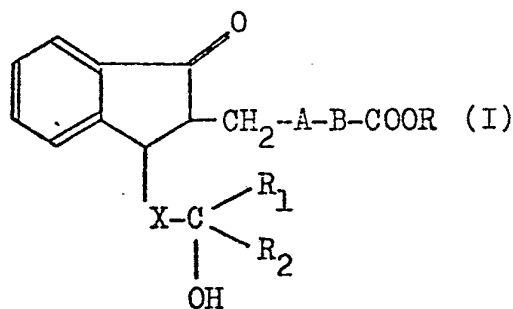
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel:



in der R und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze mit Basen herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, in welchen R einen C₁₋₄-Alkylrest darstellt, zu entsprechenden Carbonsäuren verseift.

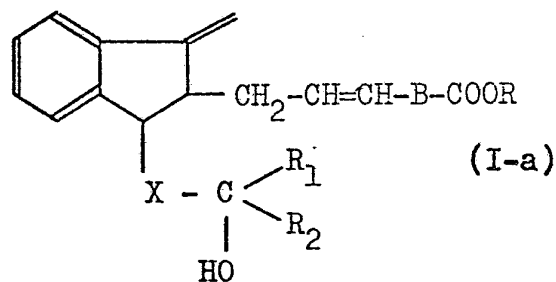
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Indan-Verbindungen der allgemeinen Formel:



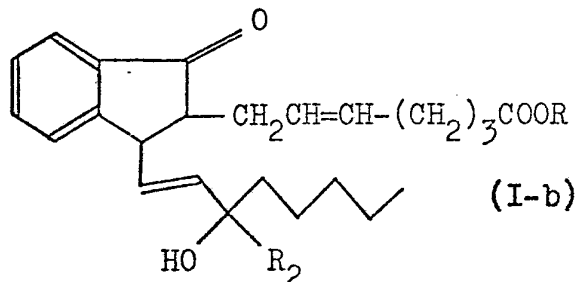
in der A und X Äthylen- oder Vinylengruppen, B einen C₂₋₄-Alkylrest, R und R₂ Wasserstoffatome oder C₁₋₄-Alkylreste und R₁ einen C₁₋₈-Alkylrest bedeuten, und ihrer Salze mit Basen.

Spezielle Beispiele für den C₂₋₄-Alkylrest sind die Äthylen-, Propylen- und Butylengruppe. Spezielle Beispiele für den C₁₋₈-Alkylrest sind unverzweigte oder verzweigte Reste, wie die Methyl-, Pentyl-, α-Methyl-n-pentyl- und α,α-Dimethyl-n-pentylgruppe.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel:

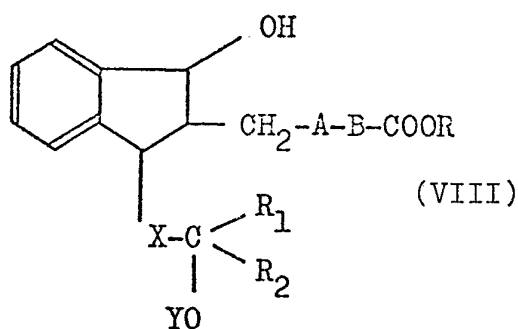


in der B, X, R, R₁ und R₂ die vorstehende Bedeutung haben. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel:



in der R und R₂ die vorstehende Bedeutung haben.

Erfindungsgemäß werden die Indan-Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Behandlung einer Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel:



in der A, B, X, R, R₁ und R₂ die vorstehende Bedeutung haben und Y ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxyschutzgruppe, wie eine Tetrahydropyran- oder Alkoxyalkylgruppe, darstellt, mit einem Oxidationsmittel und hierauf hydrolytische Abspaltung der Schutzgruppe, wenn Y eine solche bedeutet, hergestellt.

Als Oxidationsmittel kommen die üblichen Verbindungen in Frage, die selektiv sekundäre Alkoholgruppen zu Ketonen oxidieren, ohne Estergruppen oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen anzugreifen. Beispiele für geeignete Oxidationsmittel sind Mangandioxid, Chromtrioxid, ein Gemisch von Chromtrioxid und Pyridin (Collins-Reagens) und organische Oxidationsmittel, wie N-Bromacetamid oder ein Gemisch von Dimethylsulfoxid und Dicyclohexylcarbodiimid (Moffat-Reagens). Die Umsetzung kann in Gegenwart oder

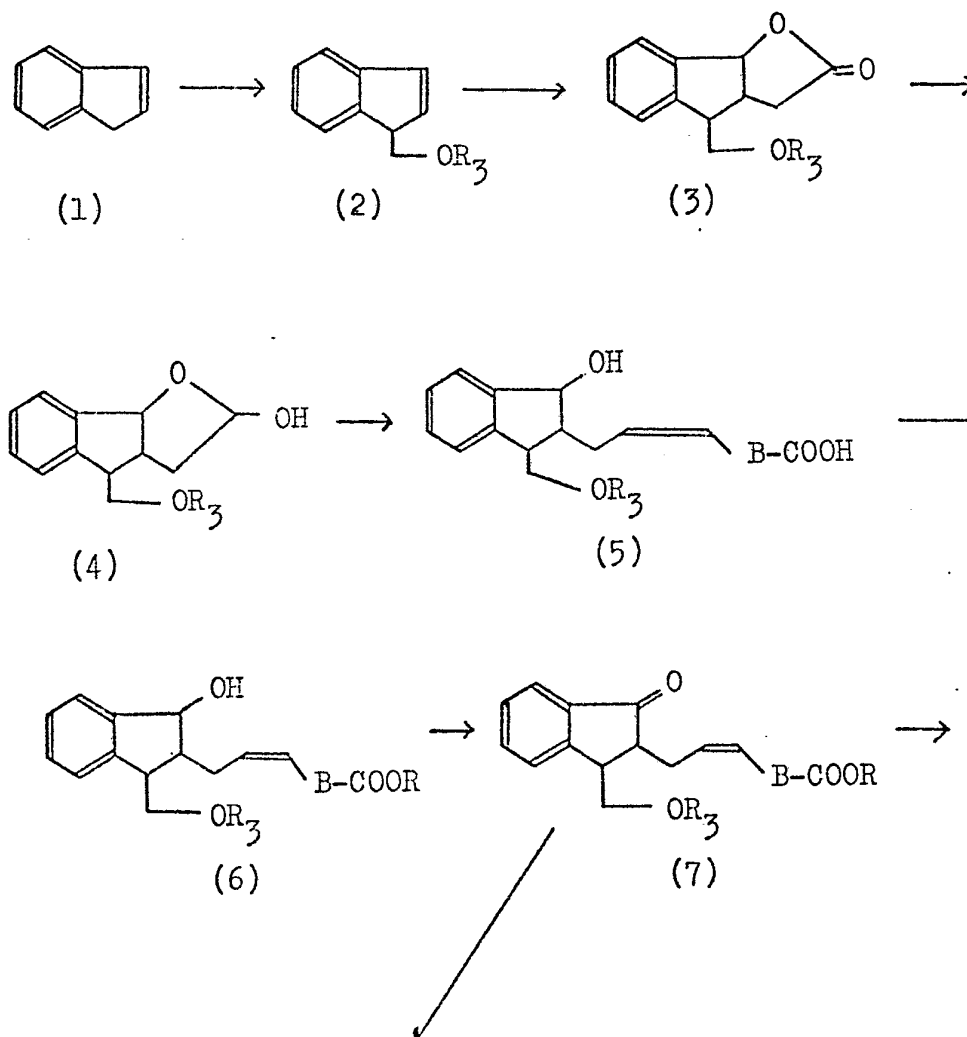
Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Beispiele für verwendbare Lösungsmittel sind Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Essigsäure und tert.-Butanol. Die Reaktionsbedingungen hängen unter anderem von der Reaktionstemperatur und vom verwendeten Oxidationsmittel ab. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Temperaturen von -10 bis 50 °C durchgeführt. Die Indanverbindung kann nach üblichen Methoden aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und gereinigt werden. Sofern Y eine Hydroxylschutzgruppe darstellt, wird diese nach bekannten Methoden hydrolysiert.

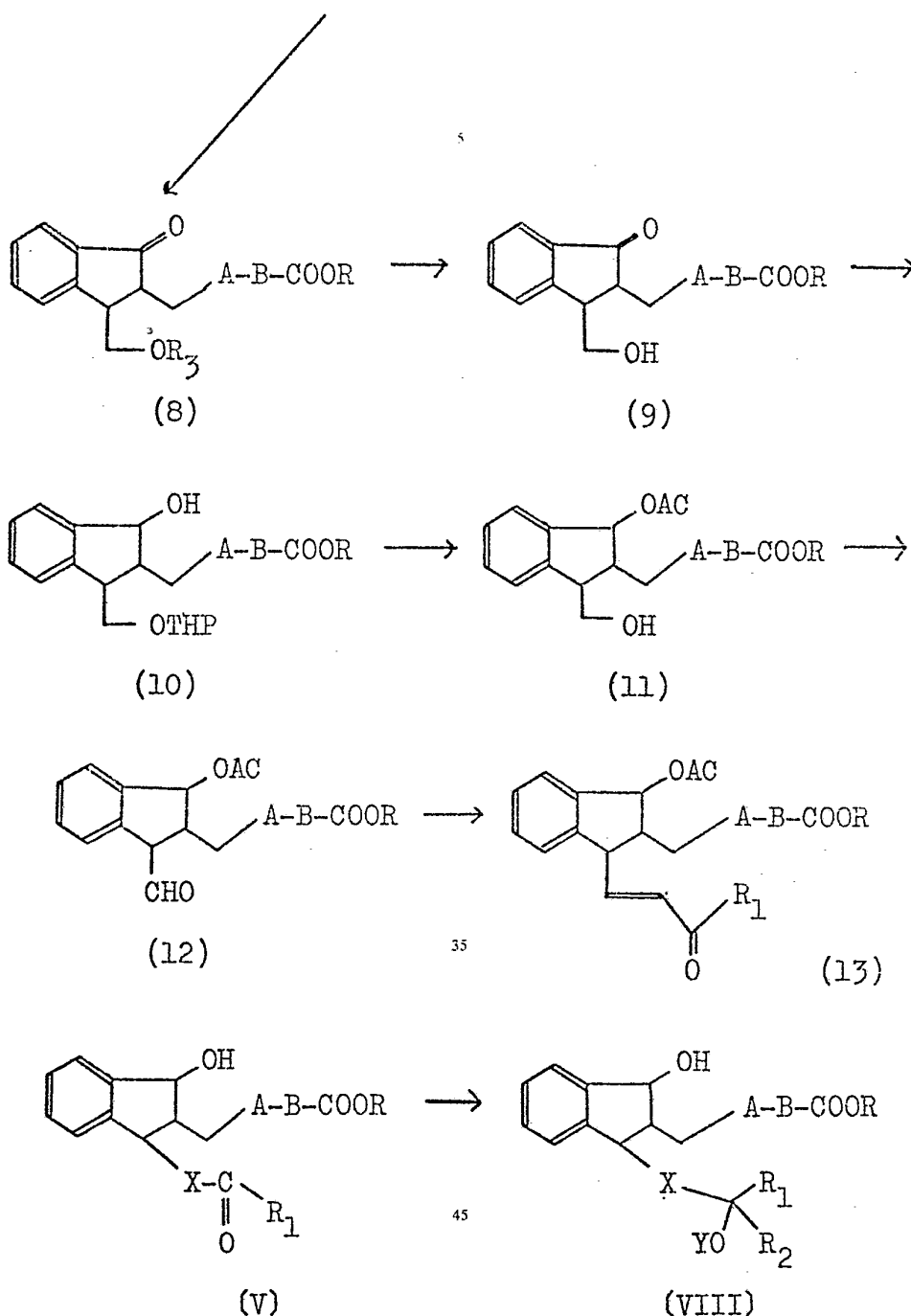
Die Indan-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R ein Wasserstoffatom bedeutet, können durch Umsetzung mit einer Base in die entsprechenden Salze überführt werden. Beispiele für die Salze sind die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze sowie die Salze mit Aminen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Arzneistoffe, die zur vorbeugenden Behandlung und Therapie von Magenulcus sowie als Inhibitoren der Magensaftsekretion eingesetzt werden können. Ferner haben sie blutdrucksenkende Wirkung. Die Verbindungen können in üblichen Darreichungsformen oral oder parenteral, beispielsweise intravenös, intramuskulär oder subkutan, verabfolgt werden.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen werden auf die im Reaktionsschema wiedergegebene Weise hergestellt:

Reaktionsschema





R_1 , R_2 , A, B, R, X und Y haben die vorstehende Bedeutung. THP bedeutet eine Tetrahydropyranylgruppe, AC eine Acetylgruppe und R_3 eine Methyl- oder Benzylgruppe.

Die Verbindung (3) wird aus Inden (1) durch Alkylierung und Lactonisierung hergestellt. Die Verbindung (3) wird mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Halbacetal (4) reduziert, das mit dem Wittig-Reagens zur Verbindung (5) umgesetzt wird. Die Verbindung (5) wird zur Verbindung (6) verestert, die ihrerseits zur Ketonverbindung (7) oxidiert wird. Gegebenenfalls wird die Verbindung (7) zur Verbindung (8) reduziert. Die Verbindung (11) wird aus der Verbindung (8) durch Entalkylierung, Schutz der Hydroxylgruppe und Reduktion hergestellt. Die Verbindung (11) wird zum Aldehyd (12) oxidiert, der mit dem Wittig-Reagens zum Enon (13) umgesetzt wird. Die Verbindung (13) wird in üblicher Weise zur Verbindung der allgemeinen Formel V umgesetzt.

Die Indan-Verbindungen der allgemeinen Formel I haben drei Asymmetriezentren. Die Erfindung umfasst sämtliche Stereoisomeren.

Die IR-Spektren wurden mit einem Hitachi 285 Spektrometer, die NMR-Spektren mit einem Varian A-60 Gerät mit TMS als internem Standard aufgenommen.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 500 mg Chromtrioxid und 15 ml Methylenchlorid wird unter Stickstoff als Schutzgas auf 0 °C abgekühlt und unter Rühren mit 1 g wasserfreiem Pyridin versetzt. Danach wird das Gemisch 15 Minuten bei 0 °C und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann auf -20 °C abgekühlt. Hierauf wird die Lösung rasch mit einer kalten Lösung von 120 mg 3-(3'-Tetrahydropyranloxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol in 5 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 15minütigem Rühren werden 20 ml Benzol zugegeben. Das Gemisch wird durch Diatomeenerde filtriert, und die Diatomeenerde wird mit Benzol ausgewaschen. Sodann wird das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das ölige Rohprodukt wird in 5 ml eines

Gemisches von Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran (3:1:1) gelöst und 8 Stunden auf 50 °C erwärmt. Sodann wird das Reaktionsgemisch nahezu zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute 85 mg

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on
als schwach gelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1735, 1715, 1605 cm⁻¹.

Gemäss diesem Beispiel werden auch das

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-hexyl)-indan-1-on,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1740, 1715, 1605 cm⁻¹,

und das

3-(4',4'-Dimethyl-3'-hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3450, 1740, 1720, 1605 cm⁻¹ erhalten.

Beispiel 2

Eine Lösung von 100 mg

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol

in wasserfreiem Benzol wird mit 1 g aktivem Mangandioxid versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Gemisch durch Kieselgur filtriert und das Filtrat eingedampft. Ausbeute 90 mg

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on

als schwach gelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1735, 1710, 1605 cm⁻¹.

Gemäss diesem Beispiel wird auch das

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-indan-1-on erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1735, 1710, 1600 cm⁻¹.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 65 mg

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on,

10 ml Kaliumcarbonat wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und Diäthyläther versetzt und ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und in Gegenwart von Diäthyläther mit 2molarer Kaliumbisulfatlösung vorsichtig angesäuert. Nach dem Ausschütteln wird die wässrige Phase mit Diäthyläther erschöpfend extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 58 mg

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carboxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on

als hellgelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 2650, 1710, 1605 cm⁻¹.

Beispiel 4

Ein Gemisch von 121 mg

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carboxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol

und 2 g aktives Mangandioxid in 20 ml wasserfreiem Chloroform wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch durch Kieselgur filtriert und das Filtrat eingedampft. Ausbeute 94 mg

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carboxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on

als hellgelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 2650, 1710, 1605 cm⁻¹.

Gemäss diesem Beispiel wird auch das

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carboxyhexyl)-indan-1-on als Öl erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 2650, 1710, 1605 cm⁻¹.

Bezugsbeispiel 1

Eine Lösung von 240 g Inden in 1 Liter wasserfreiem Diäthyläther wird bei -40 °C innerhalb 1 Stunde unter Stickstoff als Schutzgas mit 1 Liter einer 2,2 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 15 Minuten wird die erhaltene Lösung innerhalb 30 Minuten bei -55 °C unter Stickstoff als Schutzgas mit einer Lösung von 170 g Chlormethyläther in 150 ml wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Nach weiterem 30minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren mit 1 Liter Wasser versetzt. Die Ätherschicht wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit jeweils 100 ml Diäthyläther extrahiert, und die vereinigten Ätherextrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird der Äther abdestilliert und der ölige Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 258 g (78% d.Th.) 1-Methoxymethylinden als gelbes Öl vom Kp. 50 °C/0,2 Torr.

Ein Gemisch von 1 Liter Essigsäure, 500 ml Essigsäureanhydrid, 64 g 1-Methoxymethylinden und 214 g Mangandioxid(III)acetat wird 1 Stunde unter Stickstoff als Schutzgas unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das entstandene Mangan(II)acetat abfiltriert und mit Äthylacetat ausgewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, mit Wasser und wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es werden 59 g (68% d.Th.) 3-Methoxymethyl-1-hydroxy-2-indanessigsäure- γ -lacton als gelbes Öl erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 1775, 1605, 1160 cm⁻¹.

Eine Lösung von 1,0 g 3-Methoxymethyl-1-hydroxy-2-indanessigsäure- γ -lacton in 30 ml wasserfreiem Toluol wird auf -60 °C abgekühlt und unter Stickstoff als Schutzgas tropfenweise mit einer Lösung von 1,3 g Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten unter Kühlung gerührt. Sodann wird vorsichtig wässrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt. Danach wird das Gemisch filtriert und das Filtrat mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 950 mg (95% d.Th.) des Halbacetals als Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1600, 1120, 1025 cm⁻¹.

Eine Suspension von 917 mg 50prozentigem Natriumhydrid in 10 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid (DMSO) wird 1 Stunde bei 70 bis 75 °C unter Stickstoff als Schutzgas gerührt und sodann auf Raumtemperatur abgekühlt. Hierauf wird die Lösung mit 4,06 g 4-Carboxy-n-butyl-triphenylphosphoniumbromid in 10 ml DMSO versetzt. Nach 5minütigem Rühren wird eine Lösung von 950 mg des auf die vorstehend beschriebene Weise hergestellten 3-Methoxymethyl-1-hydroxy-indan-2-acetaldehyd- γ -lactols in 10 ml DMSO zugegeben. Das Gemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit einem Gemisch von Eiswasser und Diäthyläther versetzt. Nach dem Ausschütteln wird die organische Phase mit 1n Natronlauge und Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und vorsichtig mit Salzsäure angesäuert. Danach wird die wässrige Phase mit Diäthyläther erschöpfend extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther im Überschuss behandelt. Nach dem Eindampfen wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute 1,2 g 3-Methoxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-in-

dan-1-ol
als schwach gelbes Öl.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 3450, 1735, 1605, 1110 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 2

Eine Lösung von 1,21 g
3-Methoxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol
in 20 ml wasserfreiem Toluol wird mit 7 g aktivem Mangan-
dioxid versetzt. Das Gemisch wird 15 Stunden bei Raumtem-
peratur gerührt und danach filtriert. Das Filtrat wird einge-
dampft. Ausbeute 1,18 g
3-Methoxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-in-
dan-1-on
als gelbes Öl.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 1735, 1710, 1605 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 3

Ein Gemisch von 75 mg
3-Methoxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-in-
dan-1-ol
und 20 mg 5prozentigem Palladium-auf-Kohlenstoff in 10 ml
Äthanol wird 2 Stunden bei Raumtemperatur unter einem
Wasserstoffdruck von 1 at gerührt. Danach wird der Katalysa-
tor abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Ausbeute 70 mg
3-Methoxymethyl-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-indan-1-ol
als Öl. Die Verbindung wird gemäss Bezugsbeispiel 2 oxydiert.
Ausbeute 68 mg
3-Methoxymethyl-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-indan-1-on
als gelbes Öl.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 1735, 1710, 1605 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 4

Eine Lösung von 980 mg 3-Methoxymethyl-2-(6'-carbo-
methoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on in 50 ml Äthylacetat
wird bei 0 °C unter Stickstoff als Schutzgas vorsichtig mit einer
Lösung von 4,3 g Bortribromid in 20 ml kaltem Äthylacetat
versetzt. Nach 10stündigem Rühren bei 0 °C wird das Reak-
tionsgemisch mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-
lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die
wässrige Phase erschöpfend mit Äthylacetat extrahiert. Die
organischen Phasen werden vereinigt, mit Kochsalzlösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.
Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Aus-
beute 890 mg 3-Hydroxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-
hexenyl)-indan-1-on als schwach gelbes Öl.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 3400, 1735, 1710, 1605 cm^{-1} .

Gemäss diesem Beispiel wird auch 3-Hydroxymethyl-2-
(6'-carbomethoxyhexyl)-indan-1-on erhalten.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 3400, 1735, 1710, 1605 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 5

Ein Gemisch von 1,19 g
3-Hydroxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-in-
dan-1-on
und 400 mg 2,3-Dihydropyran in 50 ml Methylenchlorid wird
bei 0 °C mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Gemisch
wird 10 Minuten bei 0 °C und weitere 40 Minuten bei Raum-
temperatur gerührt. Danach wird die Lösung mit wässriger Na-
triumbicarbonatlösung versetzt. Das erhaltene Gemisch wird
mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Der Chloroformex-
trakt wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat
getrocknet und eingedampft. Ausbeute 1,9 g
3-Tetrahydropyranoxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-
hexenyl)-indan-1-on
als Öl.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 1740, 1715, 1605 cm^{-1} .

Eine Lösung von 1,9 g des auf die vorstehend beschriebene
Weise hergestellten Tetrahydropyranyläthers in 30 ml Metha-
nol wird bei 0 °C unter Stickstoff als Schutzgas mit einer Lö-
sung von 480 mg Natriumborhydrid in 20 ml kaltem Methanol
versetzt. Nach 1stündiger Umsetzung wird das Reaktionsge-
misch mit 10 ml Aceton versetzt. Das erhaltene Gemisch wird
auf Raumtemperatur erwärmt und sodann eingedampft. Es
hinterbleibt ein sirupöser Rückstand, der in eine kalte wässrige
Lösung von Ammoniumchlorid eingegossen wird. Die organi-
sche Phase wird mit Äthylacetat extrahiert, mit Kochsalzlösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.
Es hinterbleibt das
3-Tetrahydropyranoxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-
hexenyl)-indan-1-ol
als Öl.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 3400, 1740 cm^{-1} .

Eine Lösung von 1,6 g des auf die vorstehend beschriebene
Weise hergestellten Indan-1-ols in 5 ml wasserfreiem Pyridin
und 800 mg Essigsäureanhydrid wird 15 Stunden bei Raum-
temperatur gerührt. Danach wird das Gemisch mit Benzol ver-
dünnt und 3 Stunden auf 70 °C erhitzt. Hierauf wird das Reak-
tionsgemisch in Eiswasser gegossen und mit Äthylacetat er-
schöpfend extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit wässri-
ger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsul-
fat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 1,8 g
3-Tetrahydropyranoxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-
hexenyl)-1-acetoxyindan
als Öl.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 1740, 1240 cm^{-1} .

In 1,8 g der erhaltenen Verbindung werden in 27 ml eines
Gemisches von Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran
(5:2:2) gelöst und 11 Stunden auf 60 °C erhitzt. Danach wird
das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Diäthyl-
äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit wässriger Natrium-
bicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet
und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel
chromatographiert. Ausbeute 930 mg
3-Hydroxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-
acetoxyindan
als schwach gelbes Öl.

Gemäss diesem Beispiel wird auch das
3-Hydroxymethyl-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-1-acetoxyindan
erhalten.
IR $\nu_{\text{Film, max}}$: 3400, 1735 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 6

Ein Gemisch von 500 mg Chromtrioxid und 15 ml Methy-
lenchlorid wird bei 0 °C unter Stickstoff als Schutzgas und un-
ter Rühren mit 1 g wasserfreiem Pyridin versetzt. Das Gemisch
wird 15 Minuten bei 0 °C, weitere 2 Stunden bei Raumtempe-
ratur und sodann erneut bei 0 °C gerührt. Hierauf wird die Lö-
sung rasch mit einer 10 °C kalten Lösung von 175 mg
3-Hydroxymethyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-
acetoxyindan
in 5 ml Methylenchlorid versetzt. Nach weiterem 15minütigem
Rühren werden 20 ml wasserfreies Benzol zugegeben. Das
Gemisch wird durch Kieselgur filtriert, das danach mit Benzol
ausgewaschen wird. Das Filtrat wird eingedampft. Es hinter-
bleibt das
3-Formyl-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxy-
indan.

Ein Gemisch von 100 mg Natriumhydrid (50prozentige
Dispersion in Mineralöl) und 10 ml Tetrahydrofuran wird bei
0 °C unter Stickstoff als Schutzgas und unter Rühren mit
2-Oxo-heptylphosphonsäuredimethylester versetzt.
Danach wird das Kühlbad entfernt, das Gemisch 2 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt und sodann wieder auf 0 °C abge-
kühlt. Hierauf wird das Gemisch mit einer Lösung von 170 mg

des auf die vorstehend beschriebene Weise hergestellten Aldehyds in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, sodann mit 200 mg Essigsäure versetzt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol gelöst, die Benzollösung mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Ausbeute 120 mg

3-(3'-Oxo-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan
als hellgelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 1740, 1695, 1630 cm^{-1} .

Gemäss diesem Beispiel werden auch das

3-(3'-Oxo-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-1-acetoxyindan,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 1740, 1695, 1630 cm^{-1} .

und das 3-(4',4'-Dimethyl-3'-oxo-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 1740, 1695, 1625, 1235 cm^{-1} , erhalten.

Bezugsbeispiel 7

Eine Lösung von 60 mg Natriumborhydrid in 8 ml Methanol wird unter Stickstoff als Schutzgas auf -20°C abgekühlt und mit einer Lösung von 120 mg

3-(3'-Oxo-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan

in 5 ml Methanol versetzt. Nach 25 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Aceton versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und sodann unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene sirupöse Rückstand wird mit Äthylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 120 mg

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1740, 1235 cm^{-1} .

Gemäss diesem Beispiel werden auch das

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-1-acetoxyindan,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1740, 1240 cm^{-1} , und das

3-(4',4'-Dimethyl-3'-hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3500, 1740, 1240, 1030 cm^{-1} , erhalten.

Bezugsbeispiel 8

Eine Lösung von 210 mg

3-(3'-Oxo-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan

in 15 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff als Schutzgas bei -78°C unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von Methylmagnesiumjodid in Diäthyläther versetzt, die aus 220 mg Magnesium und 1,28 g Methyljodid in 10 ml Diäthyläther hergestellt worden ist. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch in wässrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Diäthyläther erschöpfend extrahiert. Der Ätherextrakt wird vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Ausbeute 150 mg

3-(3'-Methyl-3'-hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan

als hellgelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3450, 1740, 1110, 1030 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 9

Ein Gemisch von 50 mg

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-

cis-hexenyl)-1-acetoxyindan,

10 ml eines Gemisches von Methanol und Wasser (10:1) und 100 mg Kaliumcarbonat wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann unter vermindertem Druck eingedampft.

5 Der Rückstand wird mit Wasser und Diäthyläther versetzt und ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen.

Die Waschlösungen werden vereinigt und in Gegenwart von Diäthyläther mit 2 molarer Kaliumbisulfatlösung vorsichtig

angesäuert. Nach dem Ausschütteln wird die wässrige Phase

10 mit Äthylacetat erschöpfend extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 40 mg

3-(3 β -Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carboxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol

15 als schwach gelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 2650, 1710 cm^{-1} .

Gemäss diesem Beispiel werden auch das

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carboxyhexyl)-indan-1-ol,

20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 2650, 1710 cm^{-1}

und das

3-(4',4'-Dimethyl-3'-hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carboxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 2700, 1710 cm^{-1} erhalten.

25

Bezugsbeispiel 10

Ein Gemisch von 120 mg

3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan

30 und 90 mg 2,3-Dihydropyran in 15 ml Methylenchlorid wird auf 0°C abgekühlt und mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 10minütigem Rühren bei 0°C und 30minütigem

Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Natriumbicarbonatlösung versetzt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 170 mg

35 3-(3'-Tetrahydropyranloxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-1-acetoxyindan

40 als gelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 1740, 1240 cm^{-1} .

Ein Gemisch von 170 mg des erhaltenen Tetrahydropyranlähers und 200 mg Kaliumcarbonat in 10 ml eines Ge-

45 sches von Methanol und Wasser (10:1) wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther verdünnt. Die organische Phase wird mit 2n Natronlauge und

Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen werden vereinigt

50 und in Gegenwart von Diäthyläther mit 2 molarer Kaliumbisulfatlösung vorsichtig angesäuert. Nach dem Ausschütteln wird die wässrige Phase erschöpfend mit Äthylacetat extra-

hiert. Die organischen Extrakte werden mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther versetzt und sodann einge-

55 dampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographisch gereinigt. Ausbeute 120 mg

3-(3'-Tetrahydropyranloxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol

als schwachgelbes Öl.

60 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1740 cm^{-1} .

Gemäss diesem Beispiel werden auch das

3-(3'-Tetrahydropyranloxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-indan-1-ol,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1740 cm^{-1} ,

65 und das

3-(4',4'-Dimethyl-3'-tetrahydropyranloxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol,

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1740, 1020 cm^{-1} , erhalten.

Bezugsbeispiel 11

Eine Lösung von 30 mg Natriumborhydrid in 5 ml Methanol wird unter Stickstoff als Schutzgas auf -20°C abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung von 60 mg 3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-on in 5 ml Methanol versetzt. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch tropfenweise mit 5 ml Essigsäure versetzt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanolacetat gelöst und die Lösung mit wässriger Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 55 mg 3-(3'-Hydroxy-1'-trans-octenyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol.
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1740, 1600 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 12

Eine Lösung von 45 g Inden in 300 ml wasserfreiem Diäthyläther wird unter Stickstoff als Schutzgas auf -60°C abgekühlt und unter Rühren mit 250 ml einer 15prozentigen Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach weiterem 30minütigem Rühren bei -50°C wird die Lösung bei der gleichen Temperatur mit einer Lösung von 150 g 1,2-Dibromäthan in 130 ml Diäthyläther versetzt. Danach wird das Gemisch 3 Stunden bei 0°C gerührt, sodann in wässrige Ammoniumchloridlösung und Eiswasser gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Ausbeute 42 g 1-(2'-Bromäthyl)-inden vom Kp. $97^{\circ}\text{C}/0,1$ Torr.

1,1 Magnesiummetall werden mit einer Lösung von 9,9 g des erhaltenen 1-(2'-Bromäthyl)-indens in 100 ml wasserfreiem Diäthyläther unter Rühren versetzt. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten gerührt und sodann auf 15°C abgekühlt und mit einer Lösung von 5 g frisch destilliertem n-Hexanol in 20 ml Diäthyläther versetzt. Das Gemisch wird weitere 3 Stunden gerührt, sodann in wässrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Diäthyläther erschöpfend extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute 6,2 g 1-(3'-Hydroxy-octyl)-inden als gelbes Öl.

Ein Gemisch von 120 ml Essigsäure, 60 ml Essigsäureanhydrid, 7,0 g 1-(3'-Hydroxyoctyl)inden und 26,8 g Mangan(III)acetat wird 30 Minuten unter Stickstoff als Schutzgas unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Mangan(II)acetat abfiltriert und gründlich mit Äthylacetat ausgewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, mit Wasser und wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohrprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute 5,1 g

1-Hydroxy-3-(3'-acetoxyoctyl)-2-indanessigsäure- γ -lacton als gelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 1780, 1735, 1605 cm^{-1} .

Gemäss diesem Beispiel wird auch das 3-(3'-Methyl-3'-hydroxyoctyl)-2-indanessigsäure- γ -lacton erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1775, 1605, 1160, 1020 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 13

Eine Lösung von 526 mg 1-Hydroxy-3-(3'-acetoxyoctyl)-2-indanessigsäure- γ -lacton

in 50 ml wasserfreiem Toluol wird unter Stickstoff als Schutzgas auf -60°C abgekühlt und tropfenweise mit 1,1 g Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Danach wird das Gemisch eine weitere Stunde gerührt und gekühlt und hierauf vorsichtig mit wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Sodann wird das Gemisch durch Kieselgur filtriert und das Filtrat mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 440 mg

1-Hydroxy-3-(3'-hydroxyoctyl)-indan-2-acetaldehyd- γ -lactol

als gelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1600, 1025 cm^{-1} .

Eine Suspension von 65prozentigem Natriumhydrid (443 mg) und 8 ml Dimethylsulfoxid wird 90 Minuten bei 70°C unter Stickstoff als Schutzgas gerührt und sodann auf Raumtemperatur abgekühlt. Hierauf wird die Lösung mit 2,66 g 4-Carboxy-n-butyl-triphenylphosphoniumbromid und 7 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Nach 5minütigem Rühren wird eine Lösung von 440 mg

1-Hydroxy-3-(3'-hydroxyoctyl)-indan-2-acetaldehyd- γ -lactol

in 10 ml Dimethylsulfoxid zugegeben, und das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser und Diäthyläther versetzt. Nach dem Ausschütteln wird die organische Phase mit 1n Natronlauge und Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen werden vereinigt und mit verdünnter Salzsäure vorsichtig angesäuert. Hierauf wird die wässrige Phase mit Äthylacetat erschöpfend extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther im Überschuss versetzt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute 278 mg

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol

als schwachgelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1735, 1600 cm^{-1} .

Gemäss diesem Beispiel wird auch das

3-(3'-Methyl-3'-hydroxyoctyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol

erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3500, 1740, 1605 cm^{-1} .

Bezugsbeispiel 14

Ein Gemisch von 100 mg

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carbomethoxy-2'-cis-hexenyl)-indan-1-ol

und 30 mg 5prozentigem Palladium-auf-Kohlenstoff in 10 ml Äthanol wird 2 Stunden bei Raumtemperatur und bei einem Wasserstoffdruck von 1 at gerührt. Danach wird das Gemisch durch Kieselgur filtriert und das Kieselgur gründlich mit Äthanol ausgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft. Ausbeute 95 mg

3-(3'-Hydroxyoctyl)-2-(6'-carbomethoxyhexyl)-indan-1-ol als gelbes Öl.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$: 3400, 1730, 1600 cm^{-1} .