



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(61) Дополнительный к патенту

2071117/

(22) Заявлено 10.12.75

(21)/2197008/23-04

(23) Приоритет 30.10.74

(32) 3Q10.73

(31) 15251/73

(33) Швейцария

Опубликовано 30.06.81, Бюллетень № 24

Дата опубликования описания 30.06.81

(11) 843732

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 С 61/28  
С 07 С 51/08  
С 07 С 51/09

(53) УДК 547.29.  
.07 (088.8)

(72) Автор  
изобретения

Иностранец  
Тревор Глин Пэйн  
(Австралия)

(71) Заявитель

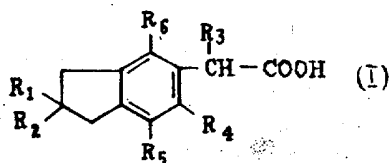
Иностранная фирма  
"Эксашими С.А."  
(Франция)

ВСЕСОЮЗНАЯ

13 ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ 13  
БИБЛИОТЕКА

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОЙ  
ИНДАНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Изобретение относится к способу  
получения производных инданилуксус-  
ной кислоты общей формулы



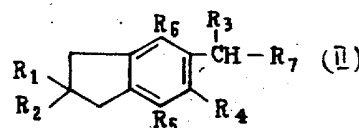
где  $R_1$  - низший алкил;  
 $R_2$  - водород или низший алкил;  
 $R_3$  - водород или низший алкил;  
 $R_4$  - водород, хлор или низший алкил; и если  $R_4$  - водород,  
то  $R_5$  и  $R_6$  означают водород, хлор  
или низший алкил,  
которые могут найти применение в ка-  
честве физиологически активных сое-  
динений.

Известна реакция гидролиза слож-  
ного эфира или нитрила [1].

Цель изобретения - получение про-  
изводных инданилуксусной кислоты,  
позволяющих расширить ассортимент  
физиологически активных соединений.

Поставленная цель достигается тем,  
что в способе получения замещенной

инданилуксусной кислоты общей фор-  
мулы (I) сложный эфир или нитрил об-  
щей формулы



где  $R_1 - R_6$  имеют вышеуказанные зна-  
чения;

$R_7$  -CN или  $COOR_8$  группа, в кото-  
рой  $R_8$  - низший алкил, подвергают  
щелочному или кислотному гидролизу в  
присутствии инертного не смешиваю-  
щегося с водой органического раство-  
рителя при нагревании до кипения с  
последующим выделением целевого про-  
дукта.

Пример 1. 2-Этил-5-индана-  
цетонитрила растворяют в 350 мл этано-  
ла, добавляют раствор из 26,7 г гид-  
роксида калия в 45 мл воды и смесь  
кипятят 20 ч с флегмой. Раствор сгу-  
щают до 50 мл, разбавляют водой и  
экстрагируют простым эфиром, эфир-  
ную фазу выбрасывают. Водную фазу  
подкисляют затем 2 н. соляной кисло-  
той и экстрагируют простым эфиром.

Полученную после сгущения эфирного экстракта сырую 2-этил-5-индануксусную кислоту очищают хроматографией на 50-кратном количестве силикагеля с применением хлороформа, который содержит 1,5% метанола, в качестве растворителя. После перекристаллизации из гексана выход целевого продукта составляет 70%, т. пл. 44-46°C.

Аналогично примеру 1 получают описанные в примере 2-10 производные 5-индануксусной кислоты из соответствующих производных 5-инданацетонитрила.

**Пример 2.** 2-Изопропил- $\alpha$ -метил-5-индануксусная кислота.

Полученную 2-изопропил- $\alpha$ -метил-5-индануксусную кислоту очищают хроматографией на силикагеле и перекристаллизовывают из гексана. Т. пл. 83-86°C.

Полученную реакцию с 2-амино-2-окси-метил-1,3-пропандиолом (1,3-диокси-2-оксиметил-2-пропил) аммониевую соль 2-изопропил- $\alpha$ -метил-5-индануксусной кислоты кристаллизуют из метанола (простого эфира). Т. пл. 140-141°C.

**Пример 3.** 2-Этил-2,6-диметил-5-индануксусная кислота.

Полученную 2-этил-2,6-диметил-5-индануксусную кислоту перекристаллизовывают из петролейного эфира при -30°C. Т. пл. 40-42°C. Точка плавления аммониевой соли циклогексила целевого продукта составляет 154-156°C.

**Пример 4.** 2-Изопропил-5-индануксусная кислота.

Т. пл. 83-86°C.

**Пример 5.** 2-Этил-6-метил-5-индануксусная кислота.

Т. пл. 103-104°C.

**Пример 6.** 2-Этил-6-хлор- $\alpha$ -метил-5-индануксусная кислота.

Т. пл. 113-115°C.

**Пример 7.** 6-Хлор-2,2-диметил-5-индануксусная кислота.

Т. пл. 143-145°C.

**Пример 8.** 2-Этил-6-хлор-2-метил-5-индануксусная кислота.

Т. пл. 87-89°C.

**Пример 9.** 2-Этил-,7-диметил-5-индануксусная кислота.

Т. пл. 103-105°C.

**Пример 10.** 2-Этил-4,7- $\alpha$ -триметил-5-индануксусная кислота (на основе 2-этил-4,7-дихлор- $\alpha$ -окси- $\alpha$ -метил-5-индануксусной кислоты). Т. пл. 98-100°C.

**Пример 11.** 2-Этил-6-хлор-2-метил-5-индануксусная кислота.

В раствор из 11,5 г метилового сложного эфира 2-этил-6-хлор-2-метил-5-индануксусной кислоты в 250 мл метанола добавляют раствор из 20 г гидроокиси калия в 40 мл воды и кипятят 1 ч с флегмой. Охлажденный раствор сгущают, разбавляют водой

и нейтральные компоненты экстрагируют простым эфиром. Водную фазу подкисляют соляной кислотой, экстрагируют простым эфиром, эфирный экстракт промывают водой, сушат на сульфате натрия и выпаривают. Оставшуюся 2-этил-6-хлор-2-метил-5-индануксусную кислоту перекристаллизовывают из гексана. Т. пл. 87-89°C, выход 85%.

**Пример 12.** 2-Этил-5-индануксусная кислота.

Получают аналогично примеру 11. Т. пл. 44-46°C.

Исходные продукты могут быть получены следующим образом.

5 Раствор из 12,0 г очищенного 2-этил-5-инданацетонитрила в 200 мл этанола насыщают при охлаждении льдом газообразным хлористым водородом. Затем раствор кипятят 20 ч с флегмой, выпаривают и снова растворяют в 170 мл этанола. Потом добавляют 4,7 мл воды и раствор кипятят 3 ч с флегмой, выпаривают и остаток распределяют между бензолом и водой. 20 Фазу бензола промывают 5%-ным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат на  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Оставшийся как маслянистый остаток этиловый сложный эфир 2-этил-5-индануксусной кислоты подвергают перегонке в трубке с шаровым расширением.

30 **Пример 13.** 2,2, $\alpha$ -триметил-5-индануксусная кислота.

17 г метилового сложного эфира 2,2, $\alpha$ -триметил-5-индануксусной 35 кислоты омыляют 8,2 г гидроокиси калия в 160 мл метанола и 16 мл воды аналогично примеру 11. После обработки реакционной смеси получают маслянистую 2,2, $\alpha$ -триметил-5-индануксусную кислоту. Точка плавления 40 аммониевой соли циклогексила целевого продукта составляет 180-183°C (из этанола).

45 **Пример 14.** 2-Изопропил- $\alpha$ -метил-5-индануксусная кислота.

2-Изопропил- $\alpha$ -метил-5-индануксусную кислоту получают восстановлением 5-индануксусной кислоты сложного метилового эфира  $\alpha$ -окси-2-изопропил- $\alpha$ -метил и перерабатывают 50 дальше без очистки. Т. пл. 83-86°C.

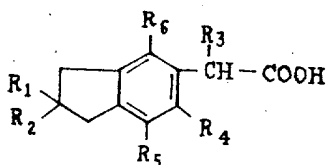
55 **Пример 15.** Раствор из 1250 г 2-метил[(2-этил)-5-инданил]-ацетонитрила в 2 л уксусной кислоты, 2 л серной кислоты и 2 л воды доводят до флегмы в течение 20 ч. Затем его охлаждают, соединяют с водой и льдом и экстрагируют простым эфиром. Эфирную фазу экстрагируют несколько раз раствором гидрата окиси аммония. Фазу гидрата окиси аммония подкисляют и кислоту экстрагируют 60 петролейным эфиром, который промывают водой и сушат. Получают 1264 г 2-метил[(2-этил)-5-инданил] уксус-

ной кислоты в форме белых кристаллов, с т. пл. 47-48°C. Выход 92%.

Пример 16. Раствор из 798 г 2-метил-[(2-изопропил)-5-инданил]ацетонитрила в 2 л уксусной кислоты, 1 л серной кислоты и 1 л воды доводят до флегмы в течение 20 ч. Затем его охлаждают, соединяют с водой и льдом и экстрагируют простым эфиром. Эфирную фазу промывают 2 раза водой, затем экстрагируют несколько раз раствором гидрата окиси аммония. Фазу гидрата окиси аммония подкисляют в холодном виде нормальной соляной кислотой и кислоту экстрагируют петролейным эфиром, который промывают водой и сушат. Получают 722,5 г 2-метил-[(2-изопропил)-5-инданил]уксусной кислоты в форме белых кристаллов с т. пл. 86-88°C. Выход 83%.

#### Формула изобретения

Способ получения замещенной инданилуксусной кислоты общей формулы 1



где  $R_1$  - низший алкил;  
 $R_2$  - водород или низший алкил;  
 $R_3$  - водород или низший алкил;  
 $R_4$  - водород, хлор или низший алкил;

и если  $R_4$  - водород, то  $R_5$  и  $R_6$  означают водород, хлор или низший алкил,

отличающийся тем, что сложный эфир или нитрил общей формулы II



где  $R_1$  -  $R_6$  - имеют вышеуказанные значения;

$R_7$  - CN или  $COOR_8$  группа, в которой  $R_8$  - низший алкил, подвергают щелочному или кислотному гидролизу в присутствии инертного не смешивающегося с водой органического растворителя при нагревании до кипения с последующим выделением целевого продукта.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе  
 1. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. М., "Мир", 1973, ч. 2, с. 223-228.

Редактор И. Михеева Составитель Н. Токарева  
 Техред С. Мигунова Корректор В. Бутяга

Заказ 5200/89 Тираж 443 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
 по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб. д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4