

Nº 430.678

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAIWAY,

New Jersey, ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDO

5-FLUOR-2-METIL-1-(P-METILSULFINILBENCILIDEN)

INDENIL-3-ACETICO.

Prioridad: Patente estadounidenses. 402.939; 402.940;
402.941; 402.942; 402.943; 402.944; 402.945;
402.946; 402.947; 402.948; 402.949; todos
del 5 de octubre de 1.973

1 Esta invención se refiere a la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético y a nuevos intermediarios del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El ácido 3-indenil-acético antes mencionado es un compuesto conocido que posee actividad anti-inflamatoria como se ha descrito en la patente estadounidense nº 3.654.349. Anteriormente, este compuesto se ha preparado condensando un benzaldehido apropiadamente sustituido con un éster de ácido
10 ácido acético en una reacción de Claisen o con un éster de ácido propiónico α -halogenado en una reacción de Reformatsky. El éster insaturado resultante se reduce e hidroliza para dar un ácido β -arilpropiónico que se cierra en anillo para formar la indanona. Después se introduce la cadena lateral de
15 ácido alifático mediante una reacción de Reformatsky o Wittig y el 1-sustituyente se introduce en el ácido o éster indenil-acético resultante por reacción de dicho derivado de ácido acético con un aldehido o cetona aromáticos de la fórmula estructural deseada y deshidratando para formar el ácido indenil-acético deseado.
20

 Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético.

25 Otro objeto es proporcionar un procedimiento para la preparación de este compuesto en el que se utilizan materiales de partida y productos intermedios totalmente nuevos.

DETALLES DE LA INVENCION

30 De acuerdo con un aspecto de esta invención, se ha encontrado que el compuesto de la misma puede ser fácilmente preparado mediante una combinación de etapas de reacción, a

1 saber: haciendo reaccionar un 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona-
3,3'-0-etilen-cetal con un agente para formar la cadena late-
2 ral de 3-ácido acético y así formar un ácido 5-flúor-2-metil-
3 indenil-1,1'-0-etilen-cetal-3-acético que a su vez se hace
5 reaccionar con un ácido para formar un ácido 5-flúor-2-me-
6 til-ind-2-en-1-ona-3-acético; o alternativamente, se hace
7 reaccionar el 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-0-etilen-
8 cetal con un agente para formar la cadena lateral 1-ácido
9 acético y se separa in situ el grupo de bloqueo cetal para
10 dar el ácido 5-flúor-2-metilind-2-en-1-ona-3-acético ya sea
11 durante el aislamiento o en cualquier momento después de ha-
12 ber introducido la cadena lateral ácida.

13 Alternativamente, en lugar de emplear el cetal co-
14 mo material de partida, se utiliza la correspondiente 5-flúor-
15 2-metil-indan-1,3-diona no bloqueada como material de partida
16 y se sigue el mismo procedimiento, a excepción de que no es
17 necesaria la etapa de desbloqueo. El producto final se prepa-
18 ra entonces por adición nucleofílica de un compuesto p-metil-
19 sulfinilbencílico al carbonilo del ácido o éster 5-flúor-2-
20 metil-ind-2-en-1-ona-3-acético y, cuando sea necesario, hi-
21 drólisis subsiguiente del éster.

22 Todavía en otra variación de la invención, se puede
23 utilizar el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-0-etilen-ce-
24 tal o la 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona como material de par-
25 tida y efectuar en primer lugar la adición nucleofílica con
26 un compuesto p-metilsulfinilbencílico para formar el corres-
27 pondiente compuesto bencilidénico y posteriormente condensar
28 con un agente para formar la cadena lateral 3-ácido acético.
29 Por lo tanto, puede observarse fácilmente que existen numero-
30 sos aspectos particulares de la invención, a saber: la reac-

1 ción con el cetal o la diona, por adición nucleofílica seguida de condensación o condensación seguida de adición nucleofílica.

5 La condensación para introducir la cadena de 3-ácido acético sobre el 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-0-etilen-cetal o sobre la 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona, puede llevarse a cabo mediante una cualquiera de diversas reacciones conocidas tales como las de Reformatsky, Wittig, Stobbe (modificación de Knoevenagel), ácido cianoacético, Arbusov
10 o reacción con un compuesto ácido de litio. Por ejemplo, la condensación puede realizarse mediante la reacción de Reformatsky, en la que la cetona antes mencionada se hace reaccionar con un haloacetato en presencia de cinc en polvo y yodo, en un disolvente inerte como benceno, éter, tetrahidrofurano,
15 no, dioxano o hexano, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, durante un periodo de 1 a 6 horas. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con un bromoacetato de alquilo C₁₋₅ (por e.j., metilo o etilo), bromoacetato de bencilo o de alqueni-
20 lo C₂₋₅, en presencia de éter o tetrahidrofurano como disolvente, a una temperatura de 20 a 40°C y durante un periodo de 6 a 18 horas. La concentración de las sustancias reaccionantes no es crítica pero es preferible emplear de 2 a 4 moles de reactivo de Reformatsky. El producto obtenido es después adecuadamente deshidratado con cualquier reactivo
25 deshidratante conocido, como pentóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo, ácido p-toluensulfónico o ácido polifosfórico, a una temperatura de 50 a 120°C, durante un periodo de 0,1 a 5 horas y en presencia de un disolvente inerte como benceno, tolueno o xileno. Sin embargo, es preferible efectuar
30 la etapa de deshidratación en presencia de ácido polifosfóri-

1 co como agente deshidratante, benceno o tolueno como disol-
vente inerte, a una temperatura de 80 a 90°C y durante un
periodo de 0,25 a 2 horas. La cantidad de agente deshidra-
5 tante no es crítica, sin embargo es preferible utilizar de
10 a 20 moles de agente deshidratante por mol de sustancia
reaccionante.

Alternativamente, la condensación puede efectuarse
se en condiciones de Wittig. Más específicamente, se hace
reaccionar primero un haluro de fosfonio con una base fuer-
te para formar un fosforano y posteriormente con 6-flúor-2-
10 metilindan-1,3-diona-3,3'-0-etilen-cetal o 5-flúor-2-metil-
indan-1,3-diona para formar el éster del ácido 5-flúor-2-me-
tilind-2-en-1-ona-3-acético. El haluro de fosfonio puede ser
preparado fácilmente por reacción de una fosfina trisusti-
15 tuída como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o triben-
cilfosfina con un haloacetato de alquilo, arilo o aralquilo.
La reacción se lleva a cabo en una vasija herméticamente ce-
rrada, a una temperatura de 0 a 100°C, durante 1 a 48 horas.
El radical éster del haloacetato no es crítico ya que este
20 éster es simplemente un grupo protector y es separado por hi-
drólisis en la última fase de la invención para formar el
compuesto ácido deseado. Por consiguiente, el éster puede
ser cualquier grupo formador de un éster orgánico como alqui-
25 lo, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono (metilo, eti-
lo, butilo), aralquilo como fenilalquilo de 7 a 12 átomos
de carbono (v.g. bencilo, fenetilo), arilo como fenilo o al-
quenilo C₂₋₅. Preferiblemente, el éster deriva de un alqui-
lo de 1 a 5 átomos de carbono y especialmente de metilo o
30 bencilo. Análogamente, el haloacetato puede ser, por ejemplo,
cloroacetato o bromoacetato. Por consiguiente, el haloaceta-

1 to es preferiblemente un haloacetato (bromo o cloro) de alqui-
lo C₁₋₅ y especialmente cloroacetato de metilo o bromoacetato
de metilo.

5 El haluro de fosfonio antes descrito se hace reac-
cionar primero con una base fuerte como n-butil-litio en he-
xano o éter, sodamida en amoniaco líquido, hidruro sódico en
éter o tetrahidrofurano o sodio-dimesilo en dimetilsulfóxido,
pero preferiblemente n-butil-litio en éter o tetrahidrofura-
no, a una temperatura comprendida entre -80 y 50°C y preferi-
10 blemente entre -80 y 10°C según el reactivo empleado, duran-
te un período suficiente para que tenga lugar una reacción
sustancial, por ejemplo de 0,5 a 6 horas. La concentración
de la base y del haluro de fosfonio no es crítica y, por
consiguiente, puede utilizarse de 1,0 a 1,5 moles de base
15 por cada mol de haluro de fosfonio pero preferiblemente,
para obtener mayores rendimientos de producto, se utilizará
entre 1,1 y 1,2 moles de reactivo de Wittig. El producto ob-
tenido en esta reacción (el fosforano) puede aislarse y reac-
cionar posteriormente como se describe más adelante pero es
20 preferible hacer reaccionar toda la solución con el 6-flúor-
2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal o la 5-flúor-2-
metilindan-1,3-diona (que, si se desea, se introduce en un
disolvente inerte), a una temperatura comprendida entre -80
y 50°C pero preferiblemente entre -80 y 10°C, durante un pe-
25 riodo comprendido entre 0,5 y 24 horas y preferiblemente
0,5 a 6 horas, para formar el éster deseado de ácido 5-flúor-
2-metilindan-1-ona-3-acético que, si se desea, puede ser
aislado por técnicas convencionales. Análogamente, en esta
reacción tampoco son críticas las concentraciones de sustan-
30 cias reaccionantes pero, para obtener mayores rendimientos,

1 pueden emplearse de 1,1 a 2 moles de compuesto de fosfonio por cada mol de indan-1,3-diona.

5 En otro procedimiento de condensación (con ácido cianoacético), el 6-flúor-2-metil-indan-1,3-diona-3,3'-O-etil-
len-cetal o la 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona se hace reac-
cionar a temperaturas elevadas con ácido cianoacético, en pre-
sencia de un disolvente inerte. La temperatura de reacción
puede ser de 100 a 200°C pero preferiblemente es la tempera-
tura de reflujo del sistema o próxima a ella. Pueden emplear
10 se fácilmente en este sistema disolventes como benceno, to-
lueno, xileno o cumeno. El agua de reacción puede ser separa-
da rápidamente por cualquier medio conocido, por ejemplo des-
tilación azeotrópica con el disolvente. Aunque el tiempo de
reacción no es crítico y, en consecuencia, la reacción puede
15 efectuarse durante 12 a 36 horas, se prefiere llevar a cabo
la reacción hasta que se ha separado prácticamente la totali-
dad del agua de reacción. La concentración de ácido cianoacé-
tico e indan-1,3-diona puede ser superior o inferior a una
proporción equimolecular. Sin embargo, se prefiere usar de
20 1,1 a 1,7 moles de ácido cianoacético por mol de indan-1,3-
diona y especialmente 1,1 a 1,5 moles. El ácido 6-flúor-2-
metil-ind-2-en-1-ona-3,3'-O-etilen-cetal-1-acético o el áci-
do 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético así formados se
esterifican por cualquier medio conocido, simplemente como
25 grupo protector para la posterior reacción nucleofílica. Por
consiguiente, el éster formado a partir de este ácido libre
puede ser cualquier grupo formador de ésteres orgánicos como
alquilo, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono (metilo,
etilo, butilo), aralquilo, como fenilalquilo de 7 a 12 áto-
30 mos de carbono (v.g. bencilo, fenetilo), arilo como fenilo o

1 alqueno C_{2-5} . Preferiblemente, el éster deriva de un alqui-
lo de 1 a 5 átomos de carbono y especialmente metilo o benci-
lo. La esterificación puede efectuarse haciendo reaccionar
5 el compuesto de ácido 3-acético con un alcohol apropiado,
preferiblemente un alcohol C_{1-6} como metanol, etanol, terc-
butanol y similares, en presencia de un ácido orgánico o inor-
gánico fuerte, como diversos ácidos minerales (ácido sulfú-
rico concentrado, cloruro de hidrógeno gaseoso o ácido p-to-
luensulfónico) y dicitclohexil-carbo-di-imida. La concentra-
10 ción molar de alcohol a ácido acético puede estar comprendi-
da entre 1 a 100 moles de alcohol a ácido 3-acético y prefe-
riblemente de 10 a 20. La reacción se lleva a cabo a tempe-
raturas elevadas, por ejemplo entre 60 y 120°C, en presencia
de un disolvente inerte como benceno, tolueno o xileno o pre-
15 feriblemente en presencia del propio alcohol, empleándolo co-
mo disolvente y como sustancia reaccionante.

Todavía en otra reacción de condensación, se hace
reaccionar primero un éster de ácido malónico, en presencia
de una base fuerte, con el 6-flúor-2-metil-indan-1,3-diona-
20 3,3'-O-etilen-cetal o la 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona para
formar el correspondiente diéster arilidenmalónico. El radi-
cal éster del ácido malónico no es crítico y puede ser ade-
cuadamente cualquier éster alquílico, arílico o aralquílico
como alquilo C_{1-5} (metilo, etilo, propilo o terc-butilo), fe-
25 nilo o fenilo sustituido, fenilalquilo (C_{1-5}) como bencilo,
fenetilo y similares o fenil(alquil C_{1-5}) sustituido. Prefe-
riblemente, el éster es el éster alquílico C_{1-5} y especialmen-
te el éster metílico. La reacción con el éster malónico pue-
de efectuarse con o sin disolvente. Si se desea un disolven-
30 te, puede emplearse cualquier disolvente inerte como benceno,

1 éter, tetrahidrofurano, amoniaco líquido (para la sodamida)
o terc-butanol (para el terc-butóxido potásico). La base em-
pleada puede ser cualquier base fuerte como alcóxidos de me-
tales alcalinos o alcalino-térreos, hidróxidos alcalinos,
5 sodamida, hidruro sódico, terc-butóxido potásico o sodio me-
tálico y preferiblemente un alcóxido C₁₋₅ alcalino como terc-
butóxido potásico, etóxido sódico o metóxido sódico. La reac-
ción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida en-
tre -80 y 100°C y especialmente entre 60 y 80°C. La concen-
10 tración de las sustancias reaccionantes y de la base fuerte
no es crítica y, por lo tanto, puede emplearse cualquier con-
centración adecuada como, por ejemplo, de 1 a 2,0 moles de
éster a diona, especialmente 1,0 a 1,5 moles y de 1,0 a 5,0
moles de base a éster, especialmente de 1,0 a 1,1 moles. El
15 compuesto arilidénico así formado se descarboxila por medios
muy conocidos en la técnica, por ejemplo calentando dicho
compuesto en presencia de un ácido orgánico o de un ácido mi-
neral, como el ácido p-toluensulfónico acuoso, cloruro de hi-
drógeno y bromuro de hidrógeno concentrados o ácido polifos-
20 fórico. En esta reacción puede emplearse cualquier disolven-
te inerte como benceno, tolueno o xileno. Sin embargo, se
prefiere efectuar la reacción en presencia de un ácido mine-
ral acuoso como el ácido clorhídrico, utilizándolo como di-
solvente y como reactivo ácido. La concentración del ácido
25 empleado no es crítica y, en consecuencia, se prefiere agre-
gar ácido suficiente para acidular la mezcla de reacción. La
reacción se lleva a cabo adecuadamente a la temperatura de
reflujo del sistema o próxima a ella, hasta que ha tenido
lugar una descarboxilación sustancial (es decir, hasta que ce-
30 sa el desprendimiento de CO₂). El ácido 5-flúor-2-metil-ind-

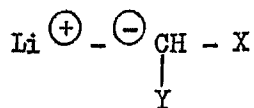
1 2-en-1-ona-3-acético así formado se esterifica en condicio-
nes conocidas (como las mencionadas anteriormente) para for-
mar el éster correspondiente. Como otra posible alternativa
5 en esta reacción, antes de la descarboxilación se puede efec-
tuar la adición nucleofílica sobre el compuesto malónico en
condiciones de Grignard o Wittig como las descritas más ade-
lante, seguido de descarboxilación para formar el producto
deseado.

Todavía en otra reacción de condensación (Arbusov) se ha
10 ce reaccionar el 6-flúor-2-metil-indan-1,3-diona-3,3'-O-eti-
len-cetal o la 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona con un anión de
tri(alcoxi o ariloxi)fosfonoacetato (formado por reacción de
trialcoxifosfonoacetato o un monoalcoxidiariloxifosfonoaceta-
to con una base muy fuerte) en presencia de un disolvente
15 inerte. La temperatura de reacción puede ser de 0 a 100°C pero
preferiblemente es de 20 a 30°C. Pueden emplearse en este sis-
tema disolventes como benceno, hexano, heptano, éter o tetra-
hidrofurano. Preferiblemente, el fosfonato es el tri(alcoxi
C₁₋₆)fosfonoacetato tal como metil, etil o propil y metoxi,
20 etoxi o propoxi-fosfonoacetato pero especialmente el trime-
toxi y el trietoxifosfonoacetato. La base fuerte empleada en
la reacción con el fosfonato puede ser un hidruro alcalino
como hidruro sódico o potásico, un metal alcalino en benceno,
butil-litio, sodamida en amoniaco líquido y sustancias simi-
25 lares capaces de formar el anión reaccionante. La reacción
puede efectuarse durante 1 a 12 horas, aunque se prefiere lle-
var a cabo la reacción durante hasta 4 horas. La concentra-
ción del fosfonoacetato, de la base fuerte y de la indan-1,3-
30 diona no es crítica y, por consiguiente, pueden utilizarse
cantidades superiores o inferiores a las proporciones equimo-

1 leculares. Sin embargo, es preferible emplear de 0,5 a 2 mo-
les de fosfonoacetato por mol de indan-1,3-diona y especial-
mente 1 a 1,2 moles. El éster del 6-flúor-2-metilindenil-3,3'-
O-etilencetal-1-acetato así formado se trata con un ácido inor-
5 gánico acuoso para formar el 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-
3-acetato. El radical éster es simplemente un grupo protector
para la reacción subsiguiente y, por consiguiente, el éster
(derivado del compuesto fosfónico) puede ser cualquier grupo
formador de un éster orgánico como alquilo, preferiblemente
10 de 1 a 5 átomos de carbono (metilo, etilo, butilo), aralquilo
como fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono (v.g. benci-
lo, fenetilo), alquenilo C₂₋₅ o arilo como fenilo. Preferible-
mente, el éster deriva de un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de
carbono y especialmente metilo o bencilo.

15 Como ya se ha descrito antes, poniendo en prácti-
ca de la invención a partir del ind-2-en-1-ona-3-acetato, no
es crítico el tipo de éster empleado en la reacción con el
compuesto p-metilsulfinilbencílico y, por lo tanto, pueden
20 ser ésteres como los ésteres alquílicos, alquenílicos, aríli-
cos, aralquílicos o heterocíclicos. Sin embargo, se prefiere
emplear un éster alquílico C₁₋₅ como metílico, propílico y
terc-butílico, aralquílico como bencílico o alquenílico C₂₋₅
como vinílico o propenílico. La adición nucleofílica del com-
25 puesto p-metilsulfinilbencílico puede ser realizada fácilmen-
te por la conocida reacción de Grignard o reacción de Wittig.

Todavía en otra reacción de condensación, un com-
puesto ácido de litio de fórmula:



30

1 donde X es COOR, CN o $\text{CON} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{array}$ donde R es hidrógeno, alquilo
(preferiblemente alquilo C₁₋₅), un metal alcalino o alcalino-
5 térreo o aralquilo (preferiblemente fenilalquil(C₁₋₅) y espe-
cialmente bencilo) y R₁ y R₂ son cada uno de ellos alquilo
(preferiblemente alquilo C₁₋₅), arilo, aralquilo (preferible-
mente fenilalquilo C₁₋₅) o alquilo, arilo o aralquilo sustituf-
10 dos o, cuando se toman juntos, cicloalquilo (preferiblemente
C₄₋₆); e Y es hidrógeno, $\text{-P} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \end{array} \text{-(OR}_1\text{)}_2$ o $\text{-Si(R}_4\text{)}_3$ donde R₄ es
alquilo C₁₋₅, fenilo o bencilo o alquilo, fenilo o bencilo
sustituídos, y especialmente metilo; preferiblemente, cuando
Y es hidrógeno, X es el definido y especialmente COOR y R es
15 alquilo C₁₋₅, un metal alcalino o alcalino-térreo y especial-
mente terc-butilo, sodio o litio; cuando Y es $\text{-P} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \end{array} \text{-(OR}_1\text{)}_2$, X es
COOM y M es hidrógeno, un metal alcalino o alcalino-térreo y
especialmente litio; y cuando Y es $\text{-Si(R}_4\text{)}_3$, X es COO(alquilo),
especialmente COOMe y COOEt; se hace reaccionar con la diona
20 o el cetal.

Los compuestos de litio pueden ser preparados fácil-
mente como se describe en los artículos siguientes:

- 25 J.A.C.S., volumen 89 (1967), págs. 2500-2501;
J.Org.Chem., volumen 36, (1971), pág. 1151;
J.A.C.S., volumen 92, págs. 1396-1397;
J.A.C.S., volumen 95, pág. 3050;
Tetrahedron Letters n^o 9, págs. 711-713 (1974) y
J.A.C.S., volumen 96:5, 6 de Marzo de 1974.

30 Para la preparación de comuestos de Li-CH₂-X, un
ejemplo sería el siguiente: a una suspensión de hidruro (o

1 amida) de sodio (o de potasio o de litio) en tetrahidrofurano
se añade un equivalente de ácido acético y la mezcla se ca-
lienta a 40°C. Después la suspensión se enfría y se añade un
5 equivalente de butil-litio a unos 10°C para formar el enola-
to de litio. La suspensión de compuesto de litio puede ser
utilizada como tal (es decir, sin aislamiento) en la reacción
con el compuesto de indanona. Análogamente, pueden prepararse
se el terc-butilacetato de litio, metilacetato de litio, ben-
cilacetato de litio, litio-acetonitrilo o litio-dimetilaceta-
10 mida cargando una vasiija de reacción con n-butyl-litio disuel-
to en hexano y di-isopropilamina, colocando la vasiija de reac-
ción en un baño de acetona y hielo seco, añadiendo el com-
puesto de ácido acético apropiado y agitando la mezcla de
reacción durante unos 30 minutos. El producto así formado pue-
15 de ser empleado tal como está (es decir, sin aislamiento) en
la reacción con la indanona. El compuesto donde Y es $\begin{array}{c} -P-(OR_1)_2 \\ || \\ O \end{array}$
y X es COOH puede ser preparado por tratamiento de un dial-
quilfosfito o dibencilfosfito sustituido o no sustituido y
20 especialmente dibencilfosfito con metil-litio en tetrahidro-
furano a -80°C, seguido de adición de yoduro de metilo y tra-
tando después esta mezcla de reacción con metil-litio en te-
trahidrofurano a -80°C seguido de dióxido de carbono para dar
el ácido α -dibencilfosfonoacético.

25 El compuesto donde Y es $-Si(R_4)_3$ y X es COO-alqui-
lo se prepara por tratamiento de un [tri(alquil, fenil o ben-
cil)]sililacetato de alquilo (preferiblemente trimetilsilil-
acetato de etilo) con litio-diciclohexilamida en tetrahidro-
furano seco a -70°C.

30 La condensación del compuesto de diona o cetal con

1 el compuesto de litio se realiza adecuadamente en presencia
de un disolvente inerte como disolventes aromáticos C_6-C_{12}
o disolventes hidrocarbonados C_{5-15} (benceno, tolueno, hexano,
5 heptano, nonano y similares) o éter (conteniendo hasta 10 áto-
mos de carbono) como tetrahidrofurano, éter dietílico, dimeto-
xietano y dioxano así como los disolventes empleados para pre-
parar el compuesto fenólico. Preferiblemente, la reacción se
efectúa mezclando la mezcla de reacción del compuesto de li-
tio y la indan-diona en un disolvente inerte. La reacción pue-
10 de llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre -80° y
 $60^{\circ}C$ pero preferiblemente entre -10° y $40^{\circ}C$ hasta que es
prácticamente completa. Aunque la relación molar de compues-
to de litio a indan-diona no es crítica, se prefiere efectuar
la reacción con un ligero exceso de compuesto de litio, pre-
15 feriblemente alrededor de 1,2 a 1. Cuando la reacción se lle-
va a cabo con el compuesto $Li-CH_2-COOR$, se añade una base
fuerte después de la reacción inicial para completar la deshi-
dratación del hidroxí-indano así formado. Por ejemplo, pueden
emplearse bases como hidróxidos alcalinos y alcalino-térreos
20 ($NaOH$, KOH) o alcóxidos C_{1-5} ($NaOCH_3$, terc-butóxido potási-
co), hidróxido de tetra-alquil(C_{1-6})amonio o hidróxidos de
bencil-trialquil(C_{1-5})amonio (hidróxido de benciltrimetilamo-
nio). Preferiblemente, se emplea el hidróxido de tetraalquil-
amonio o el hidróxido de benciltrialquilamonio. La concentra-
25 ción de base no es crítica y, por lo tanto, puede utilizarse
alrededor de 0,1 a 2:1 moles de base a indanona pero prefe-
riblemente alrededor de 0,5 a 1:1. La deshidratación se rea-
liza a una temperatura comprendida entre 25 y $100^{\circ}C$ y prefe-
riblemente entre 50 y $75^{\circ}C$ hasta que la reacción es práctica-
30 mente completa.

1 El éster, amida, nitrilo o sal ácida del ácido
indenacético así preparado (normalmente convertido en el áci-
do libre durante el tratamiento) se convierte en el ácido acé-
tico libre correspondiente por hidrólisis normal. En el caso
5 del éster terc-butílico, también puede utilizarse la piróli-
sis; con el éster bencílico, puede hacerse uso de la hidroge-
nación. La hidrólisis puede efectuarse en condiciones ácidas
generalmente conocidas como, por ejemplo, en presencia de
ácidos orgánicos fuertes (ácido p-toluensulfónico, ácido di-
10 nitrobenzosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoracé-
tico) o ácidos minerales (clorhídrico, sulfúrico), especial-
mente ácido clorhídrico. Alternativamente, la hidrólisis pue-
de efectuarse en condiciones básicas normales, por ejemplo
por adición de una base acuosa seguido de acidulación para
15 formar el ácido libre.

La adición nucleofílica del grupo 1-bencilideno al
compuesto de ácido acético se realiza por reacción de Grig-
nard o Wittig.

20 En el caso de la reacción de Grignard, el éster
del ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético se hace
reaccionar, por ejemplo, con un reactivo de Grignard, prepa-
rado por ejemplo haciendo reaccionar un haluro de p-metilsul-
finilbencilo (v.g. cloruro o bromuro) y magnesio, a una tem-
peratura de 0 a 100 °C, durante un periodo de tiempo de 1 a
25 24 horas, pero preferiblemente a una temperatura de 30 a 50°C
durante 8 a 10 horas. Esta reacción puede efectuarse en pre-
sencia de un disolvente inerte como éter, tetrahidrofurano o
1,4-dioxano. Si se desea, el producto de Grignard puede ser
30 aislado después por técnicas muy conocidas, haciéndolo reac-
cionar posteriormente en presencia de un disolvente inerte co

1 mo benceno, éter o tetrahidrofurano, a una temperatura de 0
a 100°C, durante un periodo de 1 a 15 horas y después con un
agente deshidratante (preferiblemente un agente deshidratan-
te ácido) como pentóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo
5 o ácido p-toluensulfónico a 20-100°C. Sin embargo, preferi-
blemente la reacción entre el reactivo de Grignard y el com-
puesto de acetato se lleva a cabo en presencia de un disol-
vente inerte como éter o tetrahidrofurano, a una temperatura
de 0-20°C durante un periodo de 1 a 12 horas y después en pre-
10 sencia de pentóxido de fósforo o pTsOH a una temperatura de
60-80°C durante un periodo de 15 minutos a 2 horas. Alterna-
tivamente, la adición nucleofílica puede efectuarse por la co-
nocida reacción de Wittig. Por ejemplo, la reacción puede lle-
varse a cabo por tratamiento del aralquilidenfosforano apro-
15 piado con un 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato. Más es-
pecíficamente, la reacción puede efectuarse tratando el 5-
flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato con p-metilsulfinilben-
cilidenfosforano en presencia de un disolvente inerte como
benceno, tolueno, hexano, éter o tetrahidrofurano, durante un
20 periodo de tiempo de 1 a 8 horas. La concentración de las sus-
tancias reaccionantes no es crítica y, por lo tanto, puede
utilizarse de 1,0 a 1,5 moles de fosforano por mol de cetona.
La hidrólisis del éster así formado de ácido 5-flúor-2-metil-
1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético puede reali-
25 zarse empleando bases, en condiciones muy conocidas en la téc-
nica para la hidrólisis de un éster. Pueden emplearse bases
orgánicas o inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcal-
linos o alcalino-térreos en soluciones acuosas o hidroalcohó-
licas, piridinas, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcal-
30 lino-térreos o morfolina (hidróxido cálcico, hidróxido sódi-

1 co, carbonato cálcico, carbonato sódico, bicarbonato sódico
y similares) pero preferiblemente un hidróxido alcalino (hi-
dróxido sódico, hidróxido potásico) a temperaturas de 0 a
120°C y preferiblemente de 60 a 80°C. Análogamente, la con-
5 centración de reaccionantes tampoco es crítica pero, para ob-
tener mayores rendimientos, es preferible emplear entre 2 y
3 moles de base o ácido por cada mol de compuesto de acetato.
La reacción puede efectuarse en diversos disolventes, prefe-
riblemente en condiciones acuosas o hidroalcohólicas, por
10 ejemplo con carbonato sódico o hidróxido sódico acuosos o con
mezclas de agua y bases orgánicas tal como piridina o morfo-
lina en solución acuosa. El tiempo de reacción no es crítico
y preferiblemente la reacción se efectúa hasta que se ha pro-
ducido una hidrólisis prácticamente completa lo que habitual-
15 mente ocurre entre 0,5 y 1,0 horas.

En otro procedimiento alternativo donde se lleva
a cabo en primer lugar la reacción nucleofílica para formar
el grupo bencilideno, el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-
0-etilen-cetal o la 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona de parti-
20 da se hace reaccionar de forma similar a la descrita ante-
riormente para el éster del ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-
ona-3-acético, es decir, por reacción de Grignard o de Wittig.
El 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3,3'-
0-etilen-cetal así preparado es hidrolizado al correspondien-
25 te 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3-ona.
En el caso de la reacción de Grignard, el 5-flúor-2-metil-
indan-1,3-diona-3,3'-0-etilen-cetal o dicetona es preparado,
por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de p-metilsulfinil-
bencilo (v.g. cloruro o bromuro) y magnesio a una temperatura
30 de 0 a 100°C, durante un periodo de tiempo de 1 a 6 horas,

1 pero preferiblemente a una temperatura de 20 a 60°C durante
2 1 a 1,5 horas. Esta reacción puede efectuarse en presencia
3 de un disolvente inerte como éter, tetrahidrofurano (THF),
4 dioxano, ciclohexano o hexano. Si se desea, el producto de
5 Grignard puede ser aislado después por técnicas conocidas,
6 haciéndolo reaccionar más tarde con el cetal en presencia de
7 un disolvente inerte como benceno, tolueno, xileno o ciclohe-
8 xano, a una temperatura de 0 a 100°C durante un periodo de
9 1 a 5 horas y después con un agente deshidratante como penta-
10 cloruro de fósforo (P₂Cl₅), pentóxido de fósforo (P₂O₅), áci-
11 do polifosfórico, ácido p-toluensulfónico (pTsOH), ciclohexil-
12 carbo-di-imida, etc, a 20-100°C. Sin embargo, preferiblemente
13 la reacción entre el reactivo de Grignard y el compuesto ce-
14 tal se efectúa en presencia de un disolvente inerte como éter
15 o THF a 0-20°C, durante 1-2 horas y se deshidrata en presen-
16 cia de pentóxido de fósforo o PCl₅ a una temperatura de 50 a
17 100°C durante un periodo de 0,25 a 2 horas en benceno.

18
19
20 Con la reacción de Wittig, por ejemplo, puede tra-
21 tarse el aralquilidenfosforano apropiado con el 5-flúor-2-me-
22 tilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal o la dicetona y más
23 específicamente con p-metilsulfinilbencilideniltrifenilfosfo-
24 rano en presencia de un disolvente inerte como éter, THF o
25 dioxano, durante un periodo de tiempo de 1 a 12 horas. La con-
26 centración de las sustancias reaccionantes no es crítica y,
27 por consiguiente, puede utilizarse de 1,1 a 2 moles de reacti-
28 vo de Wittig por cada mol de cetona. El 5-flúor-2-metil-1-(p-
29 metilsulfinilbenciliden)indan-3,3'-O-etilen-cetal así prepa-
30 rado se hidroliza después a la correspondiente 5-flúor-2-me-
31 til-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3-ona. La reacción de
32 hidrólisis puede ser llevada a cabo adecuadamente en condicio-

1 nes ácidas suaves y, de hecho, según las condiciones de la
reacción nucleofílica de la etapa anterior, puede realizarse
in situ durante la reacción o el tratamiento de la etapa ante-
rior. Pueden emplearse ácidos como HCl diluido, H₂SO₄ diluido
5 o pTsOH acuoso y preferiblemente HCl acuoso. La reacción se
efectúa a una temperatura de 0 a 100°C y preferiblemente de
20 a 30°C hasta que la hidrólisis es completa. Como la hidró-
lisis puede realizarse con una cantidad catalítica de ácido,
no es necesario un exceso de ácido para la reacción.

10 El compuesto así preparado se hace reaccionar des-
pués con un agente formador de ácido acético como se ha des-
crito anteriormente.

Uno de los materiales de partida de esta invención,
15 a saber el 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal,
se prepara por reacción de 5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona
con etilenglicol. En este procedimiento se obtienen los com-
puestos 6-flúor y 5-flúor y cada uno de ellos es separado y
empleado en la invención. La 5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona
20 puede prepararse hidrogenando el ácido nitroftálico a ácido
4-aminoftálico en presencia de platino sobre carbón, cinc y
ácido acético o hierro y ácido clorhídrico, en presencia de
un disolvente inerte como acetato de etilo, metanol o etanol,
a una temperatura de 20 a 60°C, preferiblemente a la tempe-
ratura ambiente o próxima a ella, bajo presiones de 1 a 30
25 atmósferas pero especialmente de 1 a 2 atmósferas, hasta que
se ha absorbido la cantidad requerida de hidrógeno. El ácido
4-aminoftálico se convierte después en el correspondiente
ácido 4-fluorftálico por medios conocidos para convertir un
grupo amino en un grupo flúor. Por ejemplo, la reacción puede
30 llevarse a cabo disolviendo el ácido 4-aminoftálico en ácido

1 fluobórico a temperaturas de 0 a 10°C y posteriormente añadiendo nitrito sódico para diazotar la amina, elevando la temperatura para descomponer la sal de diazonio y producir la formación del ácido 3-fluoroftálico. Este último compuesto se convierte después en su correspondiente diéster como el éster dialquílico C₁₋₅ (v.g. éster dietílico) por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, el ácido 4-fluoroftálico puede reaccionar en presencia de etanol en una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado y calentando a reflujo durante un periodo de tiempo suficiente para formar el diéster apropiado. El diéster 4-fluoroftálico así formado se convierte después fácilmente en su correspondiente 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona mezclando el diéster con metanol y sodio y después añadiéndolo lentamente sobre un éster alquílico C₁₋₅ de ácido propiónico, como propionato de etilo y calentando a reflujo la solución durante un periodo de tiempo de 2 a 6 horas, por ejemplo, para formar la diona deseada.

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo.

20

EJEMPLO 1

A. Acido 4-aminoftálico

25

Se hidrogenan 0,2 moles de ácido 4-nitroftálico [Gaz. Anin. y colaboradores, 329-341, 87 (1957)] sobre paladio al 10 % en carbón en 1 litro de acetato de etilo, a la temperatura ambiente y 42 psi (3 kg/cm²) hasta que ha tenido lugar la absorción teórica de 2 moles de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y el disolvente se evapora a sequedad para dar el ácido 4-aminoftálico.

30

B. Acido 4-fluorftálico

Se disuelven 0,2 moles de ácido 4-aminoftálico en

1 200 ml de ácido fluobórico al 48 % y se enfría a 0-5°C en un
baño de hielo y etanol. Manteniendo la temperatura por deba-
jo de 1°, la diamina se diazota por adición de una solución
5 de 14,7 g (0,21 moles) de nitrito sódico en pequeñas porcio-
nes, con agitación. La solución se deja en reposo a 10°C du-
rante una hora y después se calienta a la temperatura ambien-
te para descomponer la sal de diazonio. Cuando ha cesado el
desprendimiento de nitrógeno, la solución se extrae tres ve-
ces con 200 ml cada vez de acetato de etilo y se seca sobre
10 sulfato magnésico. Se filtra la solución, se evapora y el áci-
do se recristaliza en alcohol.

C. 4-Fluorftalato de dietilo

15 Se calientan a reflujo durante 3 horas 0,2 moles
del ácido anterior en 200 ml de etanol y 0,5 ml de ácido sul-
fúrico concentrado y después se evapora hasta la décima parte
de su volumen. La materia orgánica se recoge en 200 ml de éter
y la solución etérea se lava bien tres veces con 100 ml cada
vez de solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con
100 ml de agua, se separa y se seca sobre sulfato magnésico.
20 Después de filtrada, la solución orgánica se evapora a seque-
dad para dar el compuesto del título en forma líquida.

D. 5-Flúor-2-metilindan-1,3-diona

25 A una mezcla de 0,2 moles del éster dietílico ante-
rior y 0,4 moles de sodio metálico se añaden lentamente, en-
friando y agitando, 0,4 moles de propionato de etilo. Después
la solución se calienta a reflujo durante 4 horas y se lava
con 500 ml de éter. El sólido precipitado se filtra, se di-
suelve en 300 ml de agua, se lava con 100 ml de éter y la ca-
pa acuosa se acidula con ácido sulfúrico hasta que cesa el
30 desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla se extrae

1 tres veces en 200 ml cada vez de CH_2Cl_2 , la solución en CH_2Cl_2 se lava dos veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad para dar un aceite que cristaliza al enfriar.

5 EJEMPLO 2

A. 6-Flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal

Se calientan a reflujo 0,5 moles de 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona y 0,52 moles de etilenglicol en 600 ml de benceno junto con 2,1 g de ácido p-toluensulfónico, durante 10 18 horas. Después el benceno se lava cuatro veces con 200 ml cada vez de una solución de hidróxido sódico al 5 % y dos veces con 100 ml de agua cada vez y se seca. Se filtra la solución y se evapora a sequedad.

15 El producto crudo se cromatografía sobre una columna de sílice (2 pies x 2,5", 60 cm x 62,5 mm) empleando soluciones de n-hexano-éter como eluyentes. De esta manera, se obtiene el compuesto del título en forma pura exenta de los otros productos de la mezcla de reacción; a saber: 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-1,1'-3,3'-di-O-etilen-cetal, 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal, 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal y algo de 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona de partida.

20 B. 6-Flúor-2-metilindan-3,3'-O-etilen-cetal-1-acetato de metilo

25 Se calientan suavemente para iniciar la reacción 2,0 moles de la dicetona anterior, 0,24 moles de bromoacetato de metilo, 0,25 átomos-gramo de cinc en polvo y un cristal de yodo en 300 ml de benceno seco y se calienta cuidadosamente para producir un reflujo continuo. Después la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, se enfría, se lava bien la capa bencénica con dos porciones de 100 ml de solu- 30

1 ción saturada de cloruro amónico y se seca la capa bencénica sobre sulfato magnésico. El filtrado bencénico se evapora para dar un producto crudo.

5 Después el producto se deshidrata en 200 ml de benceno con 5 g de pentóxido de fósforo, agitando a reflujo durante una hora. La capa bencénica decantada se lava con 50 ml de solución saturada de bicarbonato y 50 ml de agua, se separa y la capa bencénica se seca sobre sulfato magnésico. La solución bencénica filtrada se evapora para dar un producto crudo constituido por los compuestos 5 y 6-fluorados del título y por el material de partida.

10 Los cuatro compuestos son eficazmente separados en una columna de gel de sílice (2" x 3 pies, 5 x 60 cm), empleando mezclas de n-hexano-éter como eluyentes. De esta forma se obtienen los dos compuestos del título en forma de aceites puros.

15 Los bromoacetatos de alquilo inferiores dan los ésteres alquílicos inferiores correspondientes de la misma manera.

20 En lugar de benceno puede utilizarse cualquier disolvente hidrocarbonado.

La temperatura se mantiene a unos 80-100°C.

25 Pueden emplearse otros agentes deshidratantes, como ácido p-toluensulfónico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico concentrado, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y cloruro de p-toluensulfonilo. La mezcla de productos puede separarse por cromatografía en fase de vapor o una columna de banda en espiral.

30 C. 5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo

Se disuelven 0,2 moles del compuesto obtenido en

1 el Ejemplo 2B anterior en 200 ml de una solución hidroalco-
hólica 1:1 de ácido clorhídrico 2N y se agita a la tempera-
tura ambiente durante 6 horas. Se separa el alcohol por evapo-
ración a 20°C y el 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato
5 de metilo crudo se extrae en 200 ml de éter, se seca sobre
sulfato magnésico y se filtra. Evaporando el disolvente se
obtiene el compuesto del título que puede ser utilizado en
la siguiente serie de reacciones sin purificarlo más.

D. Bromuro de p-metilsulfinilbencilo

10 Se añaden 0,1 moles de N-bromosuccinimida a una
solución de 0,1 moles de p-metiltiotolueno en 200 ml de tetra-
cloruro de carbono y la solución se calienta a reflujo durante
2 horas. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora a seque-
dad y se introduce en una columna de SiO₂ (18 x 1", 45 x 2,5
15 cm). Por elución con mezclas de n-hexano-éter se obtienen frac-
ciones que contienen bromuro de p-metiltiobencilo puro en for-
ma de aceite.

Se oxidan 0,1 moles del compuesto anterior a la
temperatura ambiente en 200 ml de una mezcla 10:1 de ace-
20 tona y agua, con 0,4 moles de metaperyodato sódico, siendo
seguida la reacción por cromatografía en capa fina en n-hexa-
no para impedir una oxidación excesiva.

El producto se aísla por evaporación hasta un ter-
cio de su volumen y lavando bien con agua este producto de
25 reacción en 100 ml de éter. La capa etérea se seca sobre sul-
fato magnésico, se filtra y evapora para dar el bromuro de p-
metilsulfinilbencilo sólido.

Puede utilizarse bromo molecular bajo la acción
de la luz en lugar de la N-bromosuccinimida en la primera
30 parte.

1 La oxidación puede realizarse empleando peróxido de hidrógeno acuoso (frío), una solución de hipohalito, tetróxido de rutenio y ácido peracético y perbenzoico.

5 E. 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acetato de metilo

Se agitan a 10°C en 300 ml de benceno, bajo nitrógeno, 0,1 moles del 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo obtenido en C mientras se añade, a lo largo de 30 minutos, un reactivo de Grignard preparado a partir de 0,15 moles de bromuro de p-metilsulfinilbencilo y 0,2 átomos-gramo de magnesio en 100 ml de tetrahidrofurano. Después la solución se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas, se lava bien con 200 ml de una solución saturada de cloruro amónico y se separa la capa bencénica. Se seca la solución bencénica sobre sulfato magnésico, se filtra y se añaden a la solución 5 g de pentóxido de fósforo. La solución se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas y después se filtra. La solución bencénica se lava bien dos veces con 50 ml cada vez de una solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. La capa bencénica se evapora a sequedad para dar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acetato de metilo.

25 F. Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético

30 Se disuelven 0,1 moles del éster en 100 ml de una solución hidroalcohólica 3:1 de hidróxido sódico 1N y se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno. Se evapora el alcohol a 20°C y, enfriando y agitando rápidamente, se acidula la solución acuosa alcalina con ácido clor-

1 hídrico 1N. Se filtra el producto sólido y se seca con pentóxido de fósforo a 20°C. Puede ser recristalizado en mezclas de acetato de etilo-n-hexano.

5 G. 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acetato de metilo

Se mezclan 0,1 moles del bromuro de bencilo del Ejemplo 2D con 0,1 moles de trifenilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano en un tubo sellado y se deja a la temperatura ambiente durante 2 días. El bromuro de p-metilsulfinilbencil-trifenilfosfina se separa por filtración.

10 A 0,05 ml del bromuro de fosfina anterior en 50 ml de amoniaco líquido se añaden lentamente y agitando a -80°C 0,05 ml de sodamida recién preparada y 50 ml de benceno y se deja que el amoniaco líquido se separe por ebullición. Se filtra el bromuro sódico y la solución exenta de sal se agrega a la temperatura ambiente a una solución agitada de 0,045 ml de la 5-fluoracetona del Ejemplo 2C en 60 ml de dimetoxietano, durante 20 minutos. El óxido de trifenilfosfina precipitado se separa por filtración y el filtrado evaporado se cromatografía en una columna de gel de sílice (2 pies x 1,5", 60 x 3,8 cm) empleando una solución de cloroformo-etanol para separar el compuesto cis-bencilidénico de cualquier compuesto trans-bencilidénico. De esta manera, se obtiene cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-5-acetato de metilo.

25 Análogamente, el éster de 2G se hidroliza de acuerdo con el procedimiento de 2F.

EJEMPLO 3

30 A. 6-Flúor-2-metilindan-3,3'-O-etilen-cetal-1-acetato de metilo (reacción de Wittig)

Se mantienen a 50°C, en un tubo sellado, durante

1 3 días, 0,2 moles de bromoacetato de metilo y 0,2 moles de
trifenilfosfina en benceno y el bromuro de fosfonio precipi-
tado se emplea en la siguiente reacción tal como está.

5 Se añade lentamente una solución de n-butil-litio
en hexano (21,9 %, 0,15 moles) a una suspensión agitada de
0,15 moles de bromuro de fosfonio y 100 ml de tetrahidrofu-
rano, durante 20 minutos. Se produce una solución transparen-
te y a ésta se añaden, a 0-10°C, 0,12 moles de 6-flúor-2-me-
tilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal en 50 ml de tetrahidro
10 furano, durante 30 minutos.

Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se
vierte en 200 ml de una solución saturada de cloruro amónico
y el producto crudo se extrae tres veces con 150 ml de éter,
se lava dos veces con 50 ml de agua, se separa y se seca so-
15 bre sulfato magnésico. El producto se aísla por filtración y
evaporación del extracto etéreo.

EJEMPLO 4

A. 5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo (sínte- sis con ácido cianoacético)

20 Se calienta a reflujo durante 12 horas, agitando,
una mezcla de 0,25 moles de la indanona del Ejemplo 2A, 0,27
moles de ácido cianoacético, 14 ml de ácido acético y 4 g de
acetato amónico en tolueno seco, bajo un separador de agua
Dean Stark. Se concentra el tolueno y el residuo se disuelve
25 en 100 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y
se refluje durante 12 horas. La solución acuosa se lava bien
dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez y se acidu-
la con HCl 5N. Se mantiene en reposo la solución ácida duran-
te 2 horas y se recoge por filtración el ácido 5-flúor-2-me-
30 til-1-oxo-inden-3-acético.

1 Este ácido puede ser esterificado después con metanol y algunas gotas de ácido sulfúrico concentrado y calentado a reflujo durante 2 horas para formar el 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo.

5 B. 5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo

Se agita una mezcla de 0,3 moles de la indanona del Ejemplo 2A, 0,25 moles de malonato de dietilo, 0,3 moles de terc-butóxido potásico anhidro en 400 ml de terc-butanol, bajo nitrógeno, a la temperatura ambiente, durante 2 horas
10 y después a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se acidula después con ácido clorhídrico 2,5N, se calienta y se agita a reflujo durante otras 3 horas o hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono.

15 La materia orgánica se extrae tres veces en 200 ml cada vez de acetato de etilo, se lava con agua, se separa y se seca sobre sulfato magnésico. Se filtra la solución, se evapora a sequedad y el residuo se calienta a reflujo en 200 ml de metanol con 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, durante 2 horas. Se evapora el metanol a la décima parte de su volumen y el éster se extrae en 100 ml de acetato de etilo de
20 bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml). Se seca la capa orgánica sobre sulfato magnésico, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para dar 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo.

25 EJEMPLO 5

5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3,3'-0-etilen-cetal

30 Se agitan a 10°C, 0,1 moles de 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-0-etilen-cetal obtenido en 2A en 300 ml de benceno, bajo nitrógeno, mientras se añade a lo largo de

1 30 minutos un reactivo de Grignard preparado a partir de 0,15
moles de bromuro de p-metilsulfinilbencilo y 0,2 átomos-gramo
de magnesio en 100 ml de tetrahidrofurano. Después la solución
se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas, se lava
5 bien con 200 ml de solución saturada de cloruro amónico y se
separa la capa bencénica. La solución bencénica se seca so-
bre sulfato magnésico, se filtra y se añaden a la solución
5 g de pentóxido de fósforo. Se agita la solución y se calien-
ta a reflujo durante 2 horas y después se filtra. La solución
10 bencénica se lava bien dos veces con 50 ml cada vez de solu-
ción saturada de bicarbonato sódico y una vez con 50 ml de
agua, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. La capa
bencénica se evapora a sequedad para dar 5-flúor-2-metil-1-
(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3,3'-0-etilen-cetal.

15

EJEMPLO 6

5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3-ona

20

Se disuelven 0,2 moles del compuesto obtenido en
el Ejemplo 5 anterior en 200 ml de ácido clorhídrico 2N en
solución hidroalcohólica 1:1 y se agita a la temperatura am-
biente durante 6 horas. Se evapora el alcohol a 20°C y el pro-
ducto crudo se extrae en 200 ml de éter, se seca sobre sulfa-
to magnésico y se filtra. Por evaporación del disolvente se
obtiene el compuesto del título que puede ser empleado en la
siguiente serie de reacciones sin purificarlo más.

25

EJEMPLO 7

Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-
acético

30

Se calienta a reflujo durante 12 horas y agitando
una mezcla de 0,25 moles de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil
benciliden)indan-3-ona, 0,27 moles de ácido cianoacético, 14 ml

1 de ácido acético y 4 g de acetato amónico en tolueno seco,
bajo un separador de agua Dean Stark. Se concentra el tolueno
y el residuo se disuelve en 100 ml de hidróxido sódico acuoso
5 al 15 % y se calienta a reflujo durante 12 horas. La solución
acuosa se lava bien dos veces con 50 ml cada vez de acetato
de etilo y se acidula con HCl 5N. La solución ácida se
mantiene durante 2 horas y el producto se recoge por filtra-
ción.

EJEMPLO 8

10 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3,3'-0-etilen-cetal

15 En un tubo sellado se mezclan 0,1 moles de bromuro de bencilo del Ejemplo 2D con 0,1 moles de trifenilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano y se deja a la temperatura ambiente durante 2 días. Se separa el bromuro de p-metilsulfinilbenzo-
trifenilfosfina por filtración.

20 A 0,05 ml del bromuro de fosfina anterior en 50 ml de amoniaco líquido se añaden lentamente y agitando, a -80°C , 0,05 ml de sodamida recién preparada y 50 ml de benceno y se deja que escape el amoniaco líquido por ebullición. Se separa por filtración el bromuro sódico y la solución exenta de sal se agrega a la temperatura ambiente a una solución agitada de 0,045 ml de 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-0-etilen-cetal en 60 ml de dimetoxietano, durante 20 minutos. El
25 óxido de trifenilfosforina precipitado se separa por filtración y el filtrado evaporado se cromatografía en una columna de gel de sílice (2 pies x 1,5", 60 x 3,8 cm) empleando una solución de cloroformo-etanol para obtener el producto deseado.
30

EJEMPLO 9

5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-aceta-
to de metilo

Se mantienen a 50°C en un tubo sellado, durante 3 días, 0,2 moles de bromoacetato de metilo y 0,2 moles de trimetilfosfina en benceno y el bromuro de fosfonio precipitado se emplea en la siguiente reacción tal como está.

Se añade lentamente una solución de n-butil-litio en hexano (21,9 %, 0,15 moles) a una suspensión agitada de 0,15 moles de bromuro de fosfonio en 100 ml de tetrahidrofurano, durante 20 minutos. Se produce una solución transparente y sobre la misma a 0-10°C se añaden 0,12 moles de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3-ona en 50 ml de tetrahidrofurano, durante 30 minutos.

Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de solución saturada de cloruro sódico y el producto crudo se extrae tres veces con 150 ml de éter, se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez, se separa y se seca sobre sulfato magnésico. El producto se aísla por filtración y evaporación del extracto etéreo.

EJEMPLO 10

Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-
3-acético

Se disuelven 0,1 moles del éster del Ejemplo 9 en 100 ml de una solución hidroalcohólica 3:1 de hidróxido sódico 1N y se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno. Se evapora el alcohol a 20°C y enfriando y con rápida agitación, se acidula la solución acuosa alcalina empleando ácido clorhídrico 1N. El producto sólido se separa por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo a 20°C.

1 Puede ser recristalizado en mezclas de acetato de etilo-n-hexano.

EJEMPLO 11

5 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acetato de metilo

10 Se calientan suavemente para iniciar la reacción 0,2 moles de la indan-3-ona del Ejemplo 6 anterior, 0,24 moles de bromoacetato de metilo, 0,25 átomos-gramo de cinc en polvo y un cristal de yodo en 300 ml de benceno seco y se calienta cuidadosamente para producir un reflujo continuo. Después la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, se enfría, se lava bien la capa bencénica con dos porciones de 100 ml de una solución saturada de cloruro amónico y se seca la capa bencénica sobre sulfato magnésico. El filtrado bencénico se evapora para dar un producto crudo.

15 Este producto se deshidrata después en 200 ml de benceno con 5 g de pentóxido de fósforo agitando a reflujo durante una hora. La capa bencénica decantada se lava una vez con 50 ml de solución saturada de bicarbonato y 50 ml de agua, se separa y la capa bencénica se seca sobre sulfato magnésico. La solución bencénica filtrada se evapora para dar un producto crudo.

20 Los bromoacetatos de alquilo inferior dan los ésteres alquílicos inferiores correspondientes por el mismo método.

25 En lugar del benceno puede emplearse cualquier disolvente hidrocarbonado.

30 Pueden utilizarse otros agentes deshidratantes como ácido p-toluensulfónico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico concentrado, dicitclohexil-carbo-di-imida, cloruro de

1 tionilo, oxiclорuro de fósforo y cloruro de p-toluensulfoni-
lo. La mezcla de productos puede separarse por cromatografía
en fase de vapor o en una columna de banda en espiral.

EJEMPLO 12

5 Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-
3-acético

Se disuelven 0,1 moles del éster del Ejemplo 11
en 100 ml de una solución hidroalcohólica 3:1 de hidróxido
sódico 1N y se agita a la temperatura ambiente durante 2 ho-
10 ras bajo nitrógeno. Se evapora el alcohol a 20°C y, enfriando
y agitando rápidamente, se acidula la solución acuosa alcal-
lina empleando ácido clorhídrico 1N. El producto sólido se
filtra y se seca sobre pentóxido de fósforo a 20°C. Puede ser
recristalizado en mezclas de acetato de etilo-n-hexano.

15

EJEMPLO 13

Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-
acético

Se agita bajo nitrógeno una mezcla de 0,3 moles
de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3-ona,
20 0,25 moles de malonato de dietilo y 0,025 moles de terc-butó-
sido potásico anhidro en 400 ml de terc-butanol, durante 2 ho-
ras a la temperatura ambiente y después a reflujo durante 6
horas. Después la mezcla de reacción se acidula con ácido clor
25 hídrico 2,5N, se calienta y se agita a reflujo durante otras
3 horas o hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de
carbono.

25

La materia orgánica se extrae tres veces en 200 ml
cada vez de acetato de etilo, se lava con agua, se separa y
se seca sobre sulfato magnésico. Se filtra la solución y se
30 evapora a sequedad para dar el producto deseado.

30

EJEMPLO 14

5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acetato de metilo

(a) Se calientan a reflujo 0,1 moles de bromoacetato de metilo con 0,1 moles de fosfito de trietilo en 250 ml de dimetoxietano, durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el producto se destila fraccionadamente bajo presión reducida para dar dietoximetoxifosfonoacetato (dietilfosfonoacetato de metilo).

(b) A una solución de 0,1 moles del fosfonoacetato en 100 ml de dimetoxietano se añade una dispersión al 50 % de 0,1 moles de hidruro sódico en aceite mineral y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Esta solución se agrega después a 15°C sobre otra solución de 0,1 moles de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3-ona en dimetoxietano y la mezcla de reacción se deja en reposo durante 3 horas. Después se añaden 20 ml de agua y el éster metílico se extrae por cromatografía en columna de gel de sílice de 3 pies x 2" (60 x 5 cm).

EJEMPLO 15

Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético

Se disuelven 0,1 moles del éster del Ejemplo 14 en 100 ml de una solución hidroalcohólica 3:1 de hidróxido sódico 1N y se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno. Se evapora el alcohol a 20°C y, enfriando y agitando rápidamente, se acidula la solución acuosa alcalina empleando ácido clorhídrico 1N. El producto sólido se separa por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo a 20°C. Puede ser recristalizado en mezclas de acetato de etil

1 lo-n-hexano.

EJEMPLO 16

5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo

5 Se calienta a reflujo y agitando, durante 2 horas,
una mezcla de 0,25 moles de 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona,
0,27 moles de ácido cianoacético, 14 ml de ácido acético y
4 g de acetato amónico en tolueno seco, bajo un separador de
agua Dean Stark. Se concentra el tolueno y el residuo se di-
suelve en 100 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al
10 15 % y se calienta a reflujo durante 12 horas. La solución
acuosa se lava bien dos veces con 50 ml cada vez de acetato
de etilo y se acidula con HCl 5N. La solución ácida se man-
tiene en reposo durante 2 horas y el ácido 5-flúor-2-metil-
ind-2-en-1-ona-3-acético se recoge por filtración.

15 Este ácido puede ser esterificado después con me-
tanol y algunas gotas de ácido sulfúrico concentrado, calentan-
do a reflujo durante 2 horas para obtener el 5-flúor-2-metil-
ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo.

EJEMPLO 17

20 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-aceta-
to de metilo

25 Se agitan 0,1 moles de 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-
ona-3-acetato de metilo a 10°C en 300 ml de benceno, bajo ni-
trógeno, mientras se añade a lo largo de 30 minutos un reactivo
de Grignard preparado a partir de 0,15 moles de bromuro de p-
metilsulfinilbencilo y 0,2 átomos-gramo de magnesio en 100 ml
de tetrahidrofurano. Después la solución se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 18 horas, se lava bien con 200 ml de
30 una solución saturada de cloruro amónico y se separa la capa
bencénica. La solución bencénica se seca sobre sulfato magné-

1 sico, se filtra y se añaden a la solución 5 g de pentóxido
de fósforo. La solución se agita y calienta a reflujo duran-
te 2 horas y después se filtra. La solución bencénica se la-
va bien dos veces con 50 ml cada vez de solución saturada
5 de bicarbonato sódico y una vez con 50 ml de agua, se seca
sobre sulfato magnésico y se filtra. La capa bencénica se
evapora a sequedad para dar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfi-
nilbenciliden)indenil-3-acetato de metilo.

EJEMPLO 18

10 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-aceta-
to de metilo

15 En tubo sellado se mezclan 0,1 moles de bromuro
de 1-metilsulfinilbencilo con 0,1 moles de trifenilfosfina
en 20 ml de tetrahidrofurano y se deja a la temperatura am-
biente durante 2 días. Se separa por filtración el bromuro
de p-metilsulfinilbenciltrifenilfosfina.

20 A 0,05 ml del bromuro de fosfina anterior en 50 ml
de amoniaco líquido se añaden lentamente y agitando a -80°C
0,05 ml de sodamida recién preparada y 50 ml de benceno y
se deja que el amoniaco líquido se separe por ebullición. El
bromuro sódico se separa por filtración y la solución exenta
de sal se agrega a la temperatura ambiente sobre una solu-
ción agitada de 0,045 ml de 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-
25 acetato de metilo en 60 ml de dimetoxietano, durante 20 mi-
nutos. El óxido de trifenilfosfina precipitado se separa por
filtración y el filtrado evaporado se cromatografía en una
columna de gel de sílice (2 pies x 1,5", 60 x 3,8 cm) emplean-
do una solución de cloroformo-etanol para separar el compues-
to cis-bencilidénico de cualquier compuesto trans-bencilidé-
nico. De esta forma, se prepara el cis-5-flúor-2-metil-1-(p-

30

1 metilsulfiniliden)indenil-5-acetato de metilo.

Análogamente, el éster del Ejemplo 18 anterior se hidroliza por el procedimiento del Ejemplo 15.

EJEMPLO 19

5 5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo

Se agitan bajo nitrógeno una mezcla de 0,3 moles de 5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona, 0,25 moles de malonato de dietilo y 0,6 moles de terc-butóxido potásico anhidro en 400 ml de terc-butanol, a la temperatura ambiente durante 2
10 horas y después a reflujo durante 6 horas. Después la mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico 2,5N, se calienta y se agita a reflujo durante otras 3 horas o hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono.

La materia orgánica se extrae tres veces con 200
15 ml cada vez de acetato de etilo, se lava con agua, se separa y se seca sobre sulfato magnésico. Se filtra la solución, se evapora a sequedad y el residuo se calienta a reflujo en 200 ml de metanol con 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, du-
20 rante 2 horas. El metanol se evapora hasta la décima parte de su volumen y el éster se extrae en 100 ml de acetato de etilo de dos porciones de 50 ml de bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para dar 5-flúor-
25 2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo.

EJEMPLO 20

5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo y 6-flúor-
2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo

Se mantienen a 50°C en un tubo sellado, durante 3
30 días, 0,2 moles de bromoacetato de metilo y 0,2 moles de tri-fenilfosfina en benceno y el bromuro de fosfonio precipitado

1 se emplea en la siguiente reacción tal como está.

5 Se añade lentamente una solución de 0,15 moles de n-butil-litio al 21,9 % en n-hexano a una suspensión agitada de 0,15 moles del bromuro de fosfonio en 100 ml de tetrahidrofurano, durante 20 minutos. Se produce una solución transparente y sobre ésta se añaden, a 0-10°C, a lo largo de 30 minutos, 0,12 moles de 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona en 50 ml de tetrahidrofurano.

10 Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de una solución saturada de cloruro amónico y el producto crudo se extrae tres veces con 150 ml de éter, se lava dos veces con 50 ml de agua, se separa y se seca sobre sulfato magnésico. El producto (una mezcla de los compuestos 5 y 6) se aísla por filtración y evaporación del extracto etéreo. El compuesto 5-fluorado deseado se obtiene por separación de la mezcla producida en una columna de gel de sílice (2" x 3 pies, 5 x 90 cm), empleando mezclas de n-hexano-éter como eluyente .

20 EJEMPLO 21

5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo y 6-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo

25 Se calienta suavemente para iniciar la reacción una mezcla de 0,2 moles de la dicetona del Ejemplo 1D, 0,24 moles de bromoacetato de metilo, 0,25 átomos-gramo de cinc en polvo y un cristal de yodo en 300 ml de benceno seco y se calienta cuidadosamente para producir un reflujo continuo. Después la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, se enfría, la capa bencénica se lava bien dos veces con 100 ml cada vez de solución saturada de cloruro amónico y la capa bencénica se seca sobre sulfato magné-

30

1 sico. El filtrado bencénico se evapora para dar un producto
crudo.

5 Después el producto se deshidrata en 200 ml de
benceno con 5 g de pentóxido de fósforo, agitando a reflujo
durante una hora. La capa bencénica decantada se lava una
vez con 50 ml de solución saturada de bicarbonato y otra vez
con 50 ml de agua, se separa y se seca la capa bencénica so-
bre sulfato magnésico. La solución bencénica filtrada se eva-
10 pora dando un producto crudo constituido por los dos compues-
tos del título, material de partida y una pequeña cantidad
de 5-flúor-2-metilinden-1,3-diacetato de dimetilo.

15 Los cuatro compuestos son eficientemente separa-
dos en una columna de gel de sílice (2" x 3 pies, 5 x 90 cm),
empleando mezclas de n-hexano y éter como eluyentes. De esta
manera se obtienen los dos compuestos del título en forma de
aceites puros.

20 Los bromoacetatos de alquilo inferior dan los és-
teres alquílicos inferiores correspondientes de la misma ma-
nera.

En lugar de benceno puede emplearse cualquier di-
solvente hidrocarbonado.

25 Pueden utilizarse otros agentes deshidratantes,
como ácido p-toluensulfónico, ácido polifosfórico, ácido sul-
fúrico concentrado, cloruro de tionilo, oxicloloruro de fósfo-
ro y cloruro de p-toluensulfonilo. La mezcla de productos
puede separarse por cromatografía en fase de vapor o en co-
lumna de banda en espiral.

EJEMPLO 22

5-Flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato de metilo

30 (a) Se calienta a reflujo 0,1 moles de bromoaceta-

1 to de metilo con 0,1 moles de fosfito de trietilo en 250 ml
de dimetoxietano, durante 2 horas. La mezcla de reaccion se
evapora a sequedad y el producto se destila fraccionadamente
5 bajo presion reducida para dar trietoxifosfonoacetato de me-
tilo (dietilfosfonoacetato de metilo).

(b) A una solucion de 0,1 moles de trietoxifosfono-
acetato de metilo (dietilfosfonoacetato de metilo) en 100 ml
de dimetoxietano se añade una dispersion al 50 % de hidruro
sódico en aceite mineral (0,1 moles) y la mezcla de reaccion
10 se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Después
esta solucion se agrega a 15°C a una solucion de 0,1 moles de
5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona en dimetoxietano y la reac-
cion se deja en reposo durante 3 horas. Después se añaden
20 ml de agua y el 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acetato
15 de metilo se extrae y se separa de su isómero 6-flúor por cro-
matografía de columna sobre gel de sílice, en una columna de
3 pies x 2" (60 x 5 cm).

EJEMPLO 23

Acetato de litio y sodio

20 Se enfría a -20°C una suspension de 300 milimoles
de acetato sódico anhidro en 500 ml de tetrahidrofurano con-
teniendo 500 milimoles de di-isopropilamina y a la misma se
añaden 300 milimoles de n-butil-litio. Después de agitar la
mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, contiene el
25 acetato de sodio y litio adecuado para uso en la reaccion de
condensación.

EJEMPLO 24

Acetato de dilitio

30 Se añaden 600 milimoles de di-isopropilamida de
litio a 300 milimoles de ácido acético en 500 ml de tetrahi-

1 drofurano a 0°C. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción contiene acetato de dilitio.

EJEMPLO 25

5 Litio-acetonitrilo

Se añaden 300 milimoles de di-isopropilamida de litio a 300 milimoles de acetonitrilo en 500 ml de tetrahidrofurano a 0-5°C. Después de dejar calentar a la temperatura ambiente y agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción
10 contiene el litio-acetonitrilo.

Análogamente, cuando se emplea dimetilacetamida o acetato de metilo en lugar de acetonitrilo en el ejemplo anterior, se obtiene la dimetilacetamida de litio o el metilacetato de litio.

15 EJEMPLO 26

5-Flúor-2-metil-indenil-3-acetato de terc-butilo

Se disuelve 1 mol de 6-flúor-2-metilindan-1-ona en 10 volúmenes de tolueno y a esta solución se añaden 1,1 moles de una solución M de terc-butylacetato de litio en tolueno. La mezcla de reacción se agita durante una hora a la temperatura ambiente, después se añaden 0,5 moles de Triton B y la mezcla se calienta durante 2 horas a 65°C. Después la mezcla de reacción se lava con agua y se concentra para dar
20 el éster terc-butílico del ácido 5-flúor-2-metil-indenil-3-acético.
25

EJEMPLO 27

Acido 5-flúor-2-metil-indenil-3-acético

Al reactivo de acetato de litio y sodio del Ejemplo 23 se añaden 300 milimoles de 6-flúor-2-metilindanona a
30 0-20°C. La mezcla de reacción se agita durante una hora a la

1 temperatura ambiente, y después se añaden 150 milimoles de
Triton B y la mezcla se calienta a 65°C. La mezcla de reac-
ción, conteniendo la sal, se acidula después con HCl diluido
5 y se concentra para separar el disolvente. El producto desea-
do se extrae en cloroformo y el cloroformo se evapora para
dar el producto.

Análogamente, cuando se emplea acetato de dilitio,
obtenido en el Ejemplo 24, litio-acetonitrilo, dimetilaceta-
mida de litio o metilacetato de litio obtenido en el Ejem-
10 plo 24, en lugar del acetato de litio y sodio en el ejemplo
anterior, se obtiene ácido 5-flúor-2-metil-indenil-3-acético,
5-flúor-2-metil-indenil-3-acetonitrilo, N,N-dimetil-5-flúor-
2-metil-indenil-3-acetamida y 5-flúor-2-metil-indenil-3-aceta-
to de metilo, respectivamente.

15

EJEMPLO 28

Acido 5-flúor-2-metil-indenil-3-acético

A una solución de 40 milimoles de di-isopropilami-
da de litio en 150 ml de tetrahidrofurano a -78°C se añaden
40 milimoles de trimetilsililacetato de etilo, durante un pe-
20 ríodo de 15 minutos. Mientras está todavía a la misma tempe-
ratura, se añaden con agitación 40 milimoles de 6-flúor-2-me-
til-indan-1-ona en forma de solución al 20 % en tetrahidrofur-
ano. Se deja que la mezcla de reacción alcance la tempera-
tura ambiente y después se calienta a 40°C durante 6 horas.
25 Al cabo de 6 horas, se añaden 50 ml de agua y la mezcla de
reacción se calienta a reflujo durante 2 horas más. Después
de añadir ácido clorhídrico suficiente para llevar el pH a 2,
se destila a vacío el tetrahidrofurano y el producto se reco-
ge y se lava con agua sobre un embudo y se seca.

30

EJEMPLO 29

Acido 5-flúor-2-metil-indenil-3-acético

1
5
10
15
A una solución de un equivalente de ácido α -dibenzilfosfonoacético en 200 ml de tetrahidrofurano (THF) a -80°C se añade una solución de 2 equivalentes de di-isopropilamida de litio en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos y después se añade un equivalente de 6-flúor-2-metil-1-indanona, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Después de media hora adicional, se eleva gradualmente la temperatura de reacción y se mantiene a 40°C durante la noche. Se añade agua y el tetrahidrofurano se separa a vacío. La solución acuosa se extrae con tolueno y se despreja el tolueno. El producto deseado se cristaliza mediante adición cuidadosa de ácido clorhídrico hasta pH 2. Se recoge por filtración, se lava con agua y después se seca.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20
1. Un procedimiento de preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético que comprende las etapas de:

25
(a) hacer reaccionar 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal o 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona con un agente capaz de formar una cadena lateral de ácido acético sobre dicha 1,3-diona para formar un compuesto de ácido 6-flúor-2-metilindenil-3,3'-O-etilen-cetal-acético o un compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético y esterificar este último compuesto si es necesario;

30
(b) hidrolizar el citado compuesto de ácido ce-

1 tal -1-acético para formar el correspondiente compuesto de ind-2-en-1-ona;

5 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de ind-2-en-1-ona de la etapa (a) o (b) con un compuesto de p-metilsulfínilbencilo para formar el compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfínilbenciliden)-indenil-3-acético o alternativamente hacer reaccionar el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal con dicho compuesto p-metilsulfínilbencilico para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfínilbenciliden)indan-3,3'-O-etilen-cetal y posteriormente efectuar las etapas (b) y (a) sobre dicho 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfínilbenciliden)-indan-3,3'-O-etilen-cetal para formar el compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfínilbenciliden)-indenil-3-acético; y

15 (d) cuando sea necesario, hidrolizar dicho compuesto de ácido indenil-3-acético para formar el producto deseado.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

20 (a) hacer reaccionar la 5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona con ácido cianoacético para formar ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético;

25 (b) esterificar dicho ácido 3-acético para formar el ind-2-en-1-ona -acetato;

(c) hacer reaccionar dicho ind-2-en-1-ona-acetato con un compuesto p-metilsulfínilbencilico en condiciones de Grignard y posterior deshidratación o en condiciones de Wittig para formar un éster de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfínilbenciliden)-indenil-3-acetato y

30 (d) hidrolizar dicho indenil-3-acetato para formar

1 el producto deseado.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

5 (a) condensar el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal con un compuesto p-metilsulfinilbencílico para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3,3'-O-etilen-cetal;

(b) hidrolizar dicho indano para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3-ona;

10 (c) condensar dicho compuesto de indan-3-ona con un dialquifosfonoacetato de alquilo para formar un éster de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acetato y

15 (d) hidrolizar dicho acetato para formar el producto deseado.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

20 (a) condensar el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal con un compuesto p-metilsulfinilbencílico para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3,3'-O-etilen-cetal;

(b) hidrolizar dicho indano para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3-ona y

25 (c) condensar dicho compuesto de indan-3-ona con ácido cianoacético para formar el producto deseado.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

30 (a) hacer reaccionar 5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona con un diéster de ácido malónico en presencia de una base fuerte, para formar un diéster de ácido acilidenmalóni-

1

co;

(b) desesterificar y descarboxilar dicho ácido arilidenmalónico para formar ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético;

5

(c) esterificar dicho ácido 3-acético para formar el correspondiente compuesto de 3-acetato;

10

(d) hacer reaccionar dicho 3-acetato con un compuesto p-metilsulfinilbencílico en condiciones de Grignard y posterior deshidratación o en condiciones de Wittig para formar un éster de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acetato y

(e) hidrolizar dicho indenil-3-acetato para formar el producto deseado.

15

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar 5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona con un acetato de trifenilfosforano para formar un éster de ácido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acético;

20

(b) hacer reaccionar dicho éster indénico con un compuesto p-metilsulfinilbencílico en condiciones de Grignard, seguido de deshidratación o en condiciones de Wittig, para formar un éster de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acético y

25

(c) hidrolizar dicho éster de ácido indenil-3-acético para formar el producto deseado.

30

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) condensar el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilén-cetal con un compuesto p-metilsulfinilbencílico para formar el 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-

1 indan-3,3'-O-etilen-cetal;

(b) hidrolizar dicho indano para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3-ona;

(c) condensar dicho compuesto de indan-3-ona
5 con un éster de ácido malónico para formar un éster de ácido arilidenmalónico y

(d) hidrolizar dicho éster de ácido malónico y descarboxilar.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1
10 caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) condensar el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal con un compuesto p-metilsulfinilbencilico para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3,3'-O-etilen-cetal;

15 (b) hidrolizar dicho indano para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3-ona;

(c) condensar dicho compuesto de indan-3-ona con un haloacetato, bajo condiciones de Reformatsky, para formar un éster de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acetato y

20 (d) hidrolizar dicho acetato para formar el producto deseado.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1
25 caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) condensar el 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal con un compuesto p-metilsulfinilbencilico para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indan-3,3'-O-etilen-cetal;

30 (b) hidrolizar dicho indano para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3-ona;

1 (c) condensar dicho compuesto de indan-3-ona en condiciones de Wittig para formar un éster de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acetato y

5 (d) hidrolizar dicho acetato para formar el producto deseado.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

10 (a) hacer reaccionar la 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona con un éster de ácido haloacético, en condiciones de Reformatsky, para formar un éster de ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético;

15 (b) hacer reaccionar dicho éster de ácido 3-acético con un compuesto p-metilsulfinilbencílico en condiciones de Grignard, con posterior deshidratación o en condiciones de Wittig para formar un éster de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acético y

(c) hidrolizar dicho éster de ácido indenil-3-acético para formar el compuesto deseado.

20 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

25 (a) hacer reaccionar la 5-flúor-2-metil-indan-1,3-diona con el anión de un dialquilo fosfonoacetato de alquilo o de diarilfosfonoacetato de alquilo para formar un éster de ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético;

30 (b) hacer reaccionar dicho ind-2-en-1-ona-3-acetato con un compuesto p-metilsulfinilbencílico, bajo condiciones de Grignard y posterior deshidratación o en condiciones de Wittig para formar un éster de 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acetato y

(c) hidrolizar dicho indenil-3-acetato para formar

1 el producto deseado.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1 caracterizado porque comprende las etapas de:

5 (a) hacer reaccionar 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona 3,3'-O-etilen-cetal con un agente capaz de formar una cadena lateral de ácido acético sobre dicho compuesto de 1,3-diona para formar un compuesto de ácido 6-flúor-2-metil-indenil-3,3'-O-etilen-cetal-1-acético;

10 (b) hidrolizar dicho compuesto de ácido cetal-1-acético para formar un compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético;

15 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-1-ona-3-acético con un compuesto p-metilsulfinilbencílico en condiciones de Grignard, seguido de deshidratación o en condiciones de Wittig, para formar un éster de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acético y

(d) hidrolizar dicho éster de ácido indenil-3-acético para formar el compuesto deseado.

20 13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

25 (a) hacer reaccionar un 6-flúor-2-metilindan-1,3-diona-3,3'-O-etilen-cetal o una 5-flúor-2-metilindan-1,3-diona con un compuesto de litio de fórmula:



donde X es COOR, CN o CON $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$, donde R₁ y R₂ son cada uno

30 de ellos alquilo, arilo, aralquilo o alquilo, arilo o aralquilo sustituidos; o cuando R₁ y R₂ están unidos forman un gru-

1 po cicloalquilo y R es hidrógeno, alquilo, un metal alcalino
o alcalino-térreo; y es hidrógeno, $-\text{Si}(\text{R}_4)_3$ o $-\text{P}(\text{OR}_1)_2$ donde



4 R_4 es alquilo, fenilo o bencilo o alquilo, bencilo o fenilo
sustituídos; seguido de deshidratación para formar un com-
puesto de ácido 6-flúor-2-metilindenil-3,3'-O-etilen-cetal-
1-acético o un compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-
1-ona-3-acético y cuando R es hidrógeno, esterificar;

10 (b) hidrolizar dicho compuesto de ácido cetal-1-
acético para formar el correspondiente compuesto ind-2-en-
1-ona;

15 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de ind-2-en-1-
ona de la etapa (a) o (b) con un compuesto p-metilsulfinil-
bencílico para formar el compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-
1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acético o, alterna-
tivamente, hacer reaccionar el 5-flúor-2-metil-inden-1,3-
diona 3,3'-O-etilen-cetal con dicho compuesto p-metilsulfi-
nilbencílico para formar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil-
benciliden)indan-3,3'-O-etilen-cetal y posteriormente efec-
20 tuar las etapas (b) y (a) sobre dicho 5-flúor-2-metil-1-
(p-metilsulfinilbenciliden)-indan-3,3'-O-etilen-cetal para
formar el compuesto de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsul-
finilbenciliden)-indenil-3-acético y

25 (d) hidrolizar dicho compuesto de ácido indenil-3-
acético para formar el producto deseado.

14. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDO 5-FLUOR-2-METIL-1-
30 (P-METILSULFINILBENCILIDEN)INDENIL-3-ACETICO.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y
una páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 3 octubre 1.974
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30