

441,404

014

Int. Cl.²: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey,

ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE

ACIDO 5-FLUOR-2-METIL-1-(P-METILSULFI

NILBENCILIDEN) INDENIL-3-ACETICO."

Prioridad: Patente estadounidense n.º 511.349 del 2-10-1974

IN.-

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a procedimientos mejorados para la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético, a intermediarios para el mismo y a la preparación de dichos intermediarios.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético es un compuesto conocido con actividad anti-inflamatoria, descrito en la patente estadounidense 3.654.349. Anteriormente, ese compuesto ha sido preparado condensando un benzaldehido apropiadamente sustituido con un éster de 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 es reducido e hidrolizado para dar un ácido β -arilpropiónico en el que posteriormente se cierra el anillo para formar la indanona. La cadena lateral alifática es introducida entonces mediante una reacción de Reformatsky o Wittig y el 1-sustituyente es introducido en el ácido o éster indenilacético resultante por reacción de dicho derivado de ácido acético con un aldehido o cetona aromáticos de la forma estructural deseada y deshidratación para formar el ácido indenilacético deseado.

10

15

20

25

Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos procedimientos de preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético a partir de materiales a los que ya está incorporada la cadena lateral de ácido acético.

COMPENDIO DE LA INVENCION

30

Esta invención se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfi-

1 nilbenciliden)indenil-3-acético, sus derivados y los productos intermedios para su obtención.

Un aspecto de la invención es la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético a partir de ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético. El ácido indanol-3-acético es deshidratado al correspondiente ácido inden-3-acético y el ácido inden-3-acético es condensado con p-metiltiobenzaldehído seguido de oxidación del grupo tío, alternativamente, con p-metilsulfinilbenzaldehído para producir ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético.

Otro aspecto de la invención es la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético a partir de ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético. El ácido indanon-3-acético es reducido al correspondiente ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético. El ácido indanol-3-acético se trata como antes para obtener el producto final.

Otro aspecto de la invención es la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético a partir de ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico. El ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico es ciclado bajo condiciones de Friedel-Crafts para formar ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético; el ácido indanon-3-acético es tratado como antes para obtener el producto final.

Otro aspecto de la invención es la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético a partir de γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona. La γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona es ciclada para formar ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético; el ácido indanon-3-acético es tratado como antes para producir ácido 5-flúor-2-metil-1-

1 (p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético.

Otro aspecto de la invención es el procedimiento de preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético a partir de γ -carboxi- γ -valerolactona,

5 anhidrido de γ -carboxi- γ -valerolactona o γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona. La valerolactona se utiliza para acilar el fluorbenceno y formar γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona. La γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona es tratada como antes para obtener el producto final.

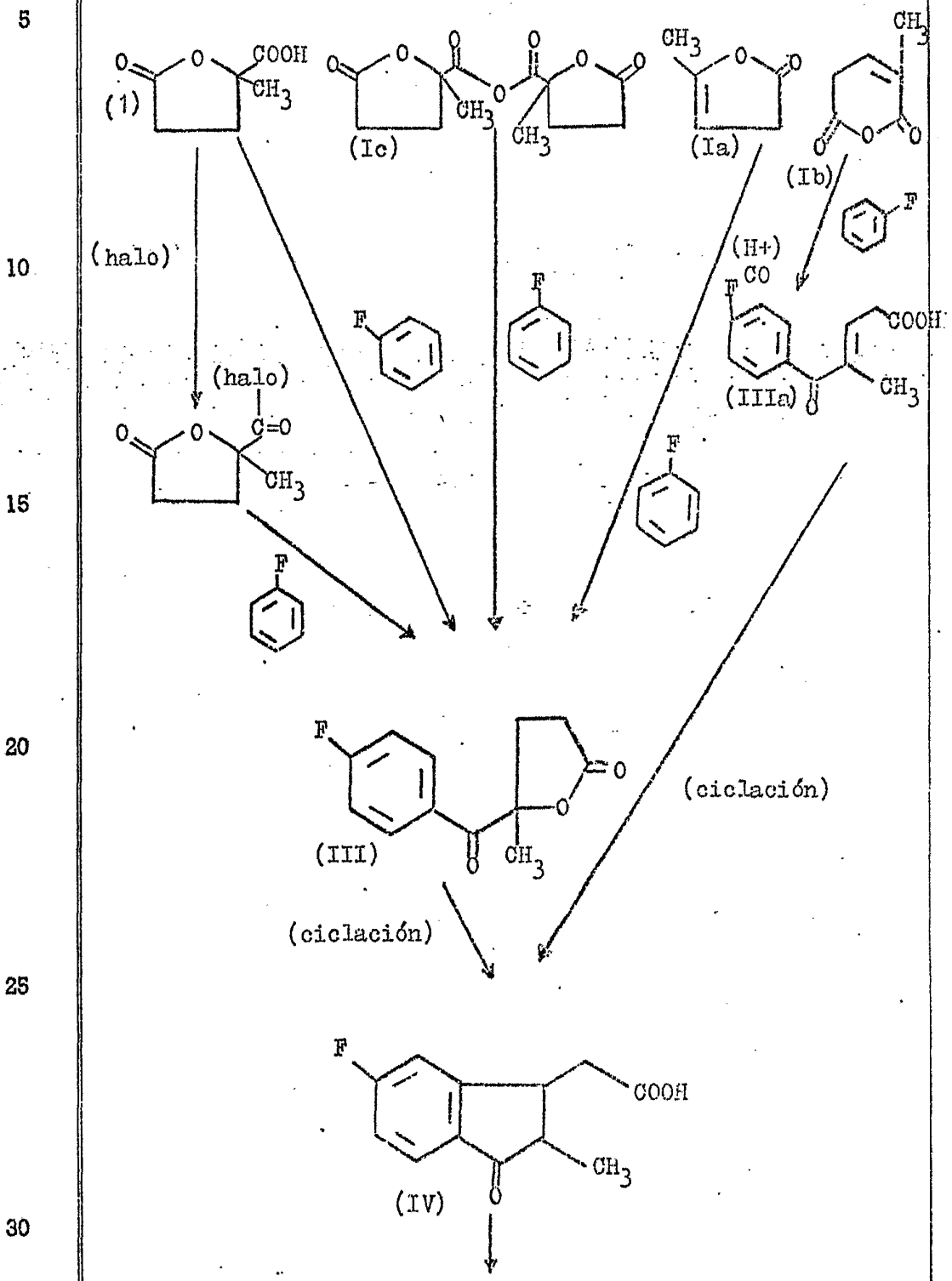
10 Otro aspecto de la invención es el procedimiento de preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético a partir de anhidrido γ -metilglutacónico. El anhidrido γ -metilglutacónico se utiliza para acilar el fluorbenceno y formar ácido 4-(d-fluorbenzoil)-3-pentenoico. El ácido pentenoico se trata como antes para obtener el producto final.

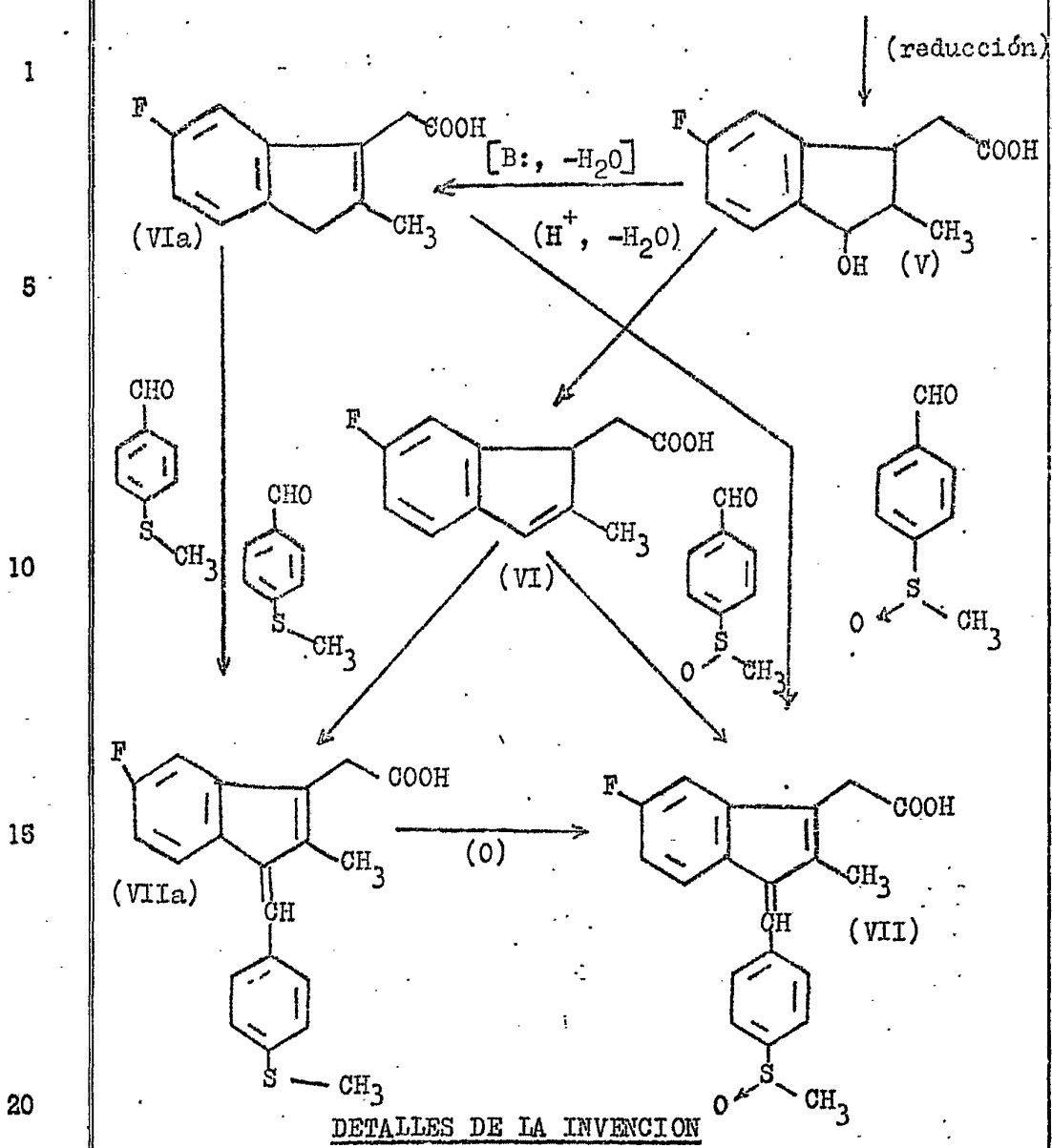
15 Otro aspecto de la invención es el procedimiento de preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acético a partir de lactona de angélica. El monóxido de carbono reacciona con la lactona de angélica para formar una valerolactona que se utiliza para acilar el fluorbenceno y formar γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona. La γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona se trata como antes para obtener el producto final.

20 Otro aspecto de la invención lo constituyen los nuevos compuestos intermedios producidos durante el nuevo procedimiento de síntesis para la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético. Los nuevos compuestos intermedios son: γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona, γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona, ácido 4-(p-fluorben-

30

1 zoil)-3-pentenoico, ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético
y ácido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acético.





DETALLES DE LA INVENCION

De acuerdo con esta invención, se ha encontrado que los compuestos de la misma pueden ser fácilmente preparados convirtiendo la γ -carboxi- γ -valerolactona (I), compuesto conocido descrito por Adams y Hauserman, Journal of the American Chemical Society, 74, 694 (1952) en la correspondiente γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona (II), compuesto nuevo, por halogenación. Después el haluro de ácido se utiliza para acilar el fluorbenceno utilizando un ácido de Lewis como catalizador para producir la γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona (III) compuesto nuevo, que a su vez es ciclado para formar

1 ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV). El ácido 5-
flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV) es reducido por métodos
catalíticos o químicos para producir el alcohol correspondien
te, ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (V), un compues-
5 to nuevo, que es deshidratado por catálisis ácida para produ-
cir ácido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acético (VI) o por catá-
lisis básica para producir ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-3-
acético (VIa). El ácido inden-3-acético (VI) o (VIa) es con-
densado con p-metiltiobenzaldehido seguido de oxidación o
10 con p-metilsulfinilbenzaldehido seguido de acidulación para
formar ácido cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-
indenil-3-acético (VII). El p-metilsulfinilbenzaldehido puede
ser preparado oxidando p-metiltiobenzaldehido con un agente
oxidante adecuado, como peróxido de hidrógeno.

15 La γ -carboxi- γ -valerolactona (I) es convertida en la
correspondiente γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona (II)
por reacción con un agente halogenante como un trihaluro de
fósforo, un pentahaluro de fósforo, un haluro de carbonilo o
un haluro de tionilo. La reacción tiene lugar dentro de un in-
20 tervalo de temperaturas comprendido aproximadamente entre 0° y
el punto de ebullición del sistema, preferiblemente entre unos
40 y unos 75°C. Los agentes halogenantes preferidos son el
cloruro de tionilo y el cloruro de carbonilo (fosgeno). La
reacción puede llevarse a cabo sin disolventes, en un disol-
25 vente inerte o en una mezcla de disolventes. Se prefieren los
disolventes no acuosos ya que el reactivo halogenante puede
ser químicamente alterado por el agua, necesitándose mayores
cantidades de reactivo. Los disolventes adecuados son los hi-
drocarburos, hidrocarburos polihalogenados, hidrocarburos ni-
30 trados, dialquilamidas y mezclas de los mismos. Los disolventes

1 preferidos son nitrobenzeno, orto-diclorobenzeno, cloroformo,
dicloruro de metileno, tetracloruro de carbono, hexano y di-
metilformamida (DMF). Cuando se utiliza DMF como disolvente,
5 el agente halogenante activo es el producto de reacción de
DMF y el agente halogenante (antes citado) también conocido
como reactivo de Vilsmeier. El reactivo de Vilsmeier es el
agente halogenante preferido y se forma in situ cuando hay
presente por lo menos una cantidad catalítica de DMF. Prefe-
10 riblemente la reacción se lleva a cabo sin disolventes, en
presencia de una cantidad catalítica de DMF. Aunque pueden
producirse todos los haluros de ácido, los haluros preferi-
dos son el cloruro y el bromuro. La concentración del reac-
tivo halogenante no es crítica. Se utilizan de 1,0 a 10,0 mo-
15 les de agente halogenante por mol de γ -carboxi- γ -valerolacto-
na, preferiblemente de 1,0 a 3,0 moles. La velocidad de la
reacción depende de la temperatura a la cual se realiza. El
tiempo de reacción no es crítico y en general la reacción se
lleva a cabo hasta que es prácticamente completa. La presión
no es crítica para esta reacción y, en general, la reacción
20 se lleva a cabo en un sistema abierto, a presión atmosférica.
El haluro de ácido producido en la reacción puede ser aisla-
do de la mezcla de reacción mediante técnicas convencionales,
preferiblemente por destilación.

25 La acilación de Friedel-Crafts del fluorbenzeno con
la γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona (II) puede llevarse
a cabo con un exceso de fluorbenzeno, con un disolvente iner-
te como disulfuro de carbono, un hidrocarburo polihalogenado,
hidrocarburos o nitrohidrocarburos o mezclas de los mismos. Se
30 prefieren los disolventes no acuosos ya que el catalizador
puede ser químicamente modificado por el agua, requiriéndose

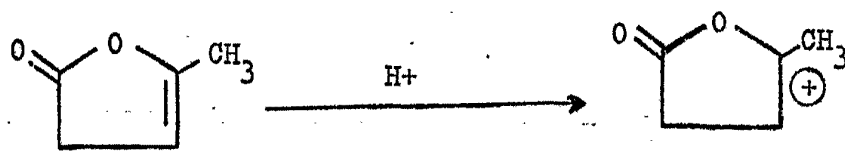
1 cantidades mayores de catalizador. Los disolventes prefe-
ridos son dicloroetano, cloroformo, dicloruro de metileno,
o-diclorobenceno, nitrobenzeno, disulfuro de carbono y hexano.
5 La reacción tiene lugar dentro de un intervalo de temperatura
comprendida aproximadamente entre 0° y el punto de ebullición
del sistema, preferiblemente entre 5° y 25°C. La velocidad de
la reacción depende de la temperatura a la cual se lleva a
cabo. El tiempo de reacción no es crítico y en general la
10 reacción se efectúa hasta que es prácticamente completa. La
acilación es catalizada por los ácidos de Lewis tales como
trihaluros de galio, trihaluros de aluminio, trihaluros de
antimonio, tetrahaluros de titanio, trihaluros de boro y tri-
haluros de hierro. La concentración de catalizador es alre-
dedor de 0,001 a 10,0 moles por mol de valerolactona, pre-
15 feriblemente de 0,01 a 3,0 moles. Los catalizadores preferi-
dos son el tricloruro de aluminio y el tribromuro de alumi-
nio. El fluorbenzeno es normalmente la sustancia reaccionante
presente en exceso. El exceso de fluorbenzeno, que también
actúa como disolvente, favorece la formación del producto de-
20 seado. El haluro de ácido se agrega normalmente a la mezcla
de fluorbenzeno y catalizador, aunque puede agregarse el cata-
lizador a la mezcla del haluro de ácido y fluorbenzeno o agre-
garse el fluorbenzeno a la mezcla de catalizador y haluro de
25 ácido. Se requiere más de un equivalente de catalizador a ha-
luro de ácido para que obtenga lugar la reacción, siendo 2,0
equivalentes la cantidad teóricamente requerida para la reac-
ción. Preferiblemente, se emplean alrededor de 2 a 3 equiva-
lentes de trihaluro de aluminio y especialmente alrededor de
30 2,2 a 2,5 equivalentes. La presión no es crítica para la reac-
ción. En general, la reacción se lleva a cabo bajo la presión

1 atmosférica en un sistema abierto. El producto de la acila-
ción Friedel-Crafts es γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona
(III).

5 Aunque generalmente se utiliza el cloruro de ácido-
(II) para acilar el fluorbenzeno, es posible utilizar el áci-
do (I) o el anhídrido de ácido (Ic) de forma similar. Cuando
se emplea un catalizador ácido de Lewis con el ácido (I) o
el anhídrido (Ic), debe utilizarse una cantidad adicional de
10 catalizador ya que se combina una mayor proporción del cata-
lizador en complejos con el material de partida. La canti-
dad de catalizador ácido de Lewis debe ser aumentada en un
50 % cuando se emplea el ácido (I) como material de partida
y en un 100 % cuando se emplea el anhídrido (Ic) como ma-
terial de partida. Cuando se utiliza γ -carboxi- γ -valerolac-
15 tona (I), pueden emplearse opcionalmente los siguientes ca-
talizadores además de los ya citados: fluoruro de hidrógeno,
ácido sulfúrico y ácido polifosfórico.

La γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona (II) puede ser
preparada a partir de lactona de angélica (Ia). La lactona de
20 angélica (Ia) se hace reaccionar con monóxido de carbono bajo
una presión de unas 5 a 200 atmósferas de monóxido de carbono
en presencia de por lo menos una cantidad catalítica de un
ácido protónico o uno de los ácidos de Lewis antes citados,
tal como ácido sulfúrico, para producir una especie activada
25 de γ -carboxi- γ -valerolactona (IA) que puede reaccionar con
un ácido presente (HX) para producir una valerolactona. Por
ejemplo, cuando HX es agua (H₂O), se produce γ -carboxi- γ -va-
lerolactona (I) y cuando HX es un haloácido, se produce γ -ha-
luro de carbonilo- γ -valerolactona (II).

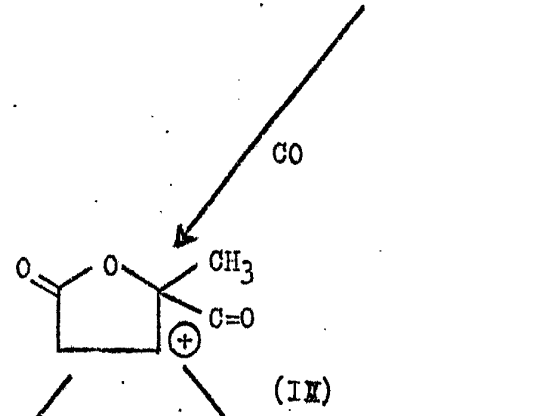
1



5

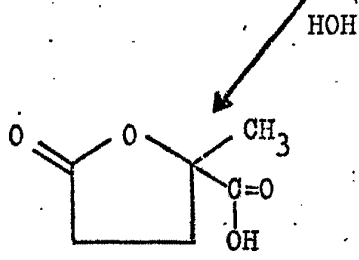
(Ia)

10

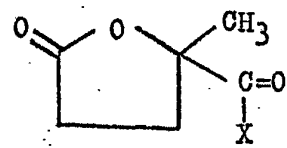


(IX)

15



(I)



(II)

20

25

30

La concentración de catalizador ácido es alrededor de 0,001 a 10,0 moles por mol de lactona de angélica (I) y preferiblemente de 0,01 a 3,0 moles. La reacción tiene lugar dentro de un intervalo de temperatura comprendido aproximadamente entre 0 y 200°C, preferiblemente entre 10 y 35°C. La mezcla de reacción se agita durante unos 2 a 10 minutos y se introduce fluorbenceno. La reacción puede utilizar un exceso de fluorbenceno como disolvente o puede emplearse un disolvente orgánico inerte no acuoso, por ejemplo un hidrocarburo, un hidrocarburo polihalogenado, disulfuro de carbono o mez-

1 clas de los mismos. Los disolventes preferidos son hexano,
cloruro de metileno y disulfuro de carbono. La velocidad de
reacción depende de la temperatura a la cual se lleva a cabo.
El tiempo de reacción no es crítico y generalmente la reacción
5 se efectúa hasta que es prácticamente completa. El producto
de la reacción es γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona (III)
que puede ser utilizado para producir el ácido 5-flúor-2-me-
til-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-indenil-3-acético (VII) en
la forma antes descrita.

10 La γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona (III) es ci-
clada calentando con un catalizador ácido de Lewis a una tem-
peratura de unos 80 a 200°C, preferiblemente 105-180°C. La ve-
locidad de reacción depende de la temperatura a la que se lle-
va a cabo. El tiempo de reacción no es crítico y generalmente
15 la reacción se efectúa hasta que es prácticamente completa.
Los ácidos de Lewis utilizados como catalizadores son los
mismos ácidos empleados en la acilación de Friedel-Crafts ante-
rior, preferiblemente los trihaluros de aluminio y en especial
el tricloruro de aluminio. El catalizador se encuentra a una
20 concentración de 0,001 a 10,0 moles por mol de valerolactona
(III), preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 3,0 moles.

La ciclación puede efectuarse en un disolvente tal
como un hidrocarburo halogenado, un hidrocarburo nitrado o
una sal fundida. Los disolventes preferidos son el o-dicloroben-
25 ceno, nitrobenzono y nitrometano o una mezcla fundida de cloru-
ro sódico y cloruro de aluminio, especialmente o-diclorobence-
no. La presión no es crítica en esta reacción. En general, la
reacción se efectúa a la presión atmosférica en un sistema
abierto. La reacción produce una mezcla de ácido 5-flúor-2-me-
30 til-indanon-3-acético y ácido 5-flúor-indanon-2-propiónico,

1 predominando el ácido indanon-3-acético cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura más alta.

5 La ciclación puede efectuarse en la misma vasija de reacción que la acilación, por adición de catalizador adicional, si es necesario, para sustituir a la cantidad destruída y calentamiento de la mezcla de reacción para ciclar la valerolactona (III). Cuando se combinan las dos etapas, es preferible utilizar un disolvente de alto punto de ebullición que pueda ser calentado a las temperaturas más altas requeridas para la ciclación, como o-diclorobenceno.

10 Otro material de partida alternativo para la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV), es el ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico (IIIa) un compuesto nuevo. El ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico (IIIa) se prepara acilando fluorbenzeno con anhídrido γ -metilglutacónico, compuesto conocido, bajo condiciones de Friedel-Crafts. La acilación puede llevarse a cabo sin disolvente, en un disolvente inerte acuoso o en mezclas de los mismos. Son ejemplos de los tipos de disolvente utilizados un exceso de fluorbenzeno, los hidrocarburos polihalogenados, los hidrocarburos y el disulfuro de carbono. Los disolventes preferidos son el o-diclorobenceno, dicloruro de metileno, disulfuro de carbono y hexano. La acilación puede efectuarse entre unos 0° y 85°C, preferiblemente entre 70° y 85°C. La velocidad de reacción depende de la temperatura a la que se realiza. El tiempo de reacción no es crítico y generalmente la reacción se efectúa hasta que es prácticamente completa. La presión no es crítica para la reacción. En general, la reacción se lleva a cabo a la presión atmosférica en un sistema abierto.

25 Se emplean como catalizadores los ácidos de Lewis antes ci-

30

1 tados, preferiblemente los haluros de aluminio. La concentra-
ción de catalizador es alrededor de 0,001 a 10,0 moles por
mol de anhídrido glutacónico preferiblemente de 0,01 a 3,0
moles. El ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico (IIIa) es
5 ciclado para formar ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético
(IV) en la misma forma que la γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valero-
lactona (III) antes descrita.

10 El ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV) pue-
de ser reducido por medios químicos o catalíticos a ácido 5-
flúor-2-metil-indanol-3-acético (V). Los reactivos adecuados
son los borohidruros de metales alcalinos, isopropóxido de
aluminio e hidrógeno empleando un catalizador de hidrogena-
ción adecuado, como níquel, platino o paladio finamente di-
vididos. La reacción química se lleva a cabo en un disolven-
15 te inerte adecuado como agua, alcohol o mezcla de los mismos,
según la naturaleza del agente reductor. El agente reductor
preferido es borohidruro sódico en agua que se ha alcaliniza-
do. El agente reductor se encuentra a una concentración de
0,25 a 3 moles por mol de indanona (IV), preferiblemente de
20 1,2 a 2,0 moles. Son ejemplos de disolventes adecuados el
agua alcalina, metanol, etanol y especialmente isopropanol.
La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida
aproximadamente entre 0° y 85°C, preferiblemente entre 40°
y 82°C. La velocidad de reacción depende de la temperatura
25 a la que se efectúa. El tiempo de reacción no es crítico y
generalmente la reacción se lleva a cabo hasta que es prácti-
camente completa. La presión no es crítica para la reducción
química. En general, la reacción se lleva a cabo a la presión
atmosférica en un sistema abierto.

30 La reducción de ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acé-

1 tico (IV) también puede efectuarse por hidrogenación catalí-
tica. La reacción se lleva a cabo empleando un catalizador
de hidrogenación adecuado como níquel, iridio, renio, rute-
nio, rodio, platino o paladio finamente dividido o un óxido
5 metálico reducido de los mismos e hidrógeno a una presión
comprendida entre la atmosférica y 200 atmósferas, preferible-
mente entre la atmosférica y 10 atmósferas, en un sistema
cerrado. La concentración de catalizador es de 0,1 a 10 %
del peso de la indanona (II), preferiblemente de 1 a 5 %. La
10 reacción puede efectuarse en un disolvente. Los disolventes
adecuados son los hidrocarburos saturados, alcoholes, éste-
res, agua alcalinizada y mezclas de los mismos, como hexano,
metanol, etanol, acetato de etilo y agua alcalina. El catali-
zador puede ir sobre un soporte tal como carbón activo o
15 puede ser el polvo metálico finamente dividido o el óxido me-
tálico reducido. La velocidad de reacción depende de la tempe-
ratura a la que se lleva a cabo. El tiempo de reacción no es
crítico y generalmente la reacción se efectúa hasta que es
prácticamente completa. El alcohol (V) no es normalmente
20 aislado de la mezcla disolvente sino que se hace reaccionar
tal como está en la siguiente etapa de la reacción.

El ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (V) pue-
de ser deshidratado en condiciones ácidas o básicas, prefe-
riblemente en condiciones ácidas, calentando para formar el
25 ácido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acético (VI), un compuesto
nuevo. Pueden utilizarse ácidos orgánicos e inorgánicos,
preferiblemente ácidos minerales, ácidos alquilsulfónicos y
ácidos arilsulfónicos como ácido p-toluensulfónico, clorhí-
drico, sulfúrico y metanosulfónico. La concentración de áci-
do es de 0,001 a 10 moles por mol de indanol (V), preferible-
30

1 mente de 0,01 a 0,2 moles.

La deshidratación ácida puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte como los hidrocarburos o hidrocarburos halogenados o mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos son etilbenceno, tolueno y xileno, especialmente benceno.

Alternativamente, la deshidratación puede utilizarse en condiciones básicas para producir el ind-2-eno. Las bases adecuadas son los alcóxidos de sodio, sodamida, alcóxidos de potasio, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalino-térreos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, metóxido potásico y etóxido potásico. La concentración de base es de 0,1 a 100 moles por mol de indanol (V), preferiblemente de 3,0 a 10 moles. La deshidratación básica puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte como alcoholes, éteres y mezclas de los mismos. Los disolventes adecuados son glicina, diglicina, triglicina, metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol, siendo los disolventes preferidos el etanol y el isopropanol.

La deshidratación puede llevarse a cabo entre 20 y 150°C, preferiblemente entre 60 y 100°C. La velocidad de reacción depende de la temperatura a la que se efectúa. El tiempo de reacción no es crítico y generalmente la reacción se lleva a cabo hasta que es prácticamente completa. La presión no es crítica en esta reacción, aunque se prefiere la presión atmosférica o más baja ya que se elimina una molécula de agua. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a la presión atmosférica en un sistema abierto. La deshidratación en condiciones ácidas produce el ind-1-eno (VI), un

1 compuesto nuevo, mientras que la deshidratación en condiciones básicas produce el ind-2-eno (VIa), compuesto conocido.

5 La introducción del sustituyente bencilideno en el compuesto de ácido inden-acético (VI o VIa) se lleva a cabo convenientemente por reacción con p-metilsulfinil(o p-metil-
tio)benzaldehido en presencia de una base fuerte, a una temperatura de 0 a 100°C y preferiblemente de 20 a 80°C, en presencia de un disolvente. La relación de aldehido a indeno es adecuadamente alrededor de 1 a 2:1, pero preferiblemente
10 alrededor de 1,5:1 y la relación de base a indeno puede variar entre una cantidad catalítica y una cantidad equimolecular o mayor. Pueden utilizarse adecuadamente las bases fuertes como los hidróxidos o alcóxidos C₁₋₅ alcalinos y alcalino-térreos, como NaOH, KOCH₃, KO-t-Bu, hidróxidos de tetraalquil
15 (C₁₋₆)amonio o hidróxidos de bencil-trialquil(C₁₋₅)amonio, como hidróxido de benciltrimetilamonio e hidruros de metales alcalinos. Los disolventes adecuados son disolventes polares como dimetoxietano, metanol, piridina, dimetilformamida y similares y disolventes no polares como benceno, tolueno, xileno y similares.
20

La sal de ácido benciliden-inden-acético así preparada se convierte en el ácido libre durante el tratamiento. La conversión puede realizarse en condiciones ácidas generalmente conocidas, por ejemplo en presencia de ácidos orgánicos fuertes (ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoracético) o ácidos minerales (clorhídrico, sulfúrico), especialmente ácido clorhídrico.
25

Cuando se utiliza en la condensación el p-metiltio-benzaldehido, la oxidación del grupo metiltio al grupo metilsulfinilo deseado puede llevarse a cabo empleando una cual-
30

1 quiera de las técnicas habituales, tal como oxidación con
H₂O₂, peryodatos e hipohalitos básicos (preferiblemente los
5 peryodatos e hipohalitos alcalinos o alcalino-térreos) o
perácidos orgánicos como ácido peracético y ácido mono-perf-
tálico, pero especialmente con H₂O₂. La reacción se lleva a
cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Para es-
tos fines, se pueden utilizar los ácidos alcanicos C₁₋₅ (áci-
do acético), hidrocarburos halogenados (cloroformo, 1,2-di-
10 cloroetano), éteres (dioxano), alcoholes C₁₋₅ (isopropanol) o
mezclas de los mismos. La relación molar de agente oxidante
a compuesto de ácido inden-acético puede ser de 0,5 a 10 pe-
ro preferiblemente de 0,8 a 1,5. El tiempo y la temperatura
de reacción no son críticos, efectuándose la reacción hasta
15 que es prácticamente completa. La presión no es crítica en
esta reacción. En general, la reacción se lleva a cabo a la
presión atmosférica en un sistema abierto.

Las tres últimas etapas, a saber, la reducción de la
indanona, la deshidratación del indanol y la condensación
del indeno pueden efectuarse sin aislar los productos en la
20 misma vasija de reacción. Las tres etapas pueden llevarse a
cabo todas ellas en condiciones básicas o también es posible
acidular la reacción para la etapa de deshidratación solamene.

Los ejemplos siguientes se dan a título ilustrativo.

EJEMPLO 1

25 γ-Cloruro de carbonilo-γ-valerolactona (II)

Una solución parcial de 12,0 g (0,832 moles) de
γ-carboxi-γ-valerolactona (I) y 12,0 g (1,01 moles) de clo-
ruro de tionilo destilado se trata con 5 gotas de DMF (dime-
30 tilformamida) y después se calienta a 50°C hasta que ya no
se desprende más gas (alrededor de 6 horas). Se aplica vacío

1 al sistema para separar el cloruro de tionilo que no ha reac-
cionado y después se destila el producto para dar γ -cloruro
de carbonilo- γ -valerolactona (II), p.e. 85-86°C/0,9 mm Hg,
como líquido incoloro.

5 Análogamente, cuando en lugar del cloruro de tionilo
se emplea en el ejemplo anterior una cantidad equivalente
de tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro
de carbonilo, se obtienen resultados similares.

10 Análogamente, cuando en lugar del cloruro de tionilo
en el ejemplo anterior se emplea una cantidad equivalente de
tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, bromuro de
carbonilo o bromuro de tionilo, se obtiene la γ -bromuro de
carbonil- γ -valerolactona.

EJEMPLO 2

15 γ -(p-Fluorbenzoil)- γ -valerolactona (III)

Se añaden gota a gota 77,8 g (0,478 moles) de γ -clo-
ruro de carbonilo- γ -valerolactona (II) a una suspensión de
147 g (1,10 moles) de cloruro de aluminio y 138 g (1,43 mo-
les) de fluorbenzeno, que se mantiene a una temperatura
20 de 12-15°C. La suspensión se agita durante una hora más a
12-15°C después de completada la adición y durante 15 horas
más a la temperatura ambiente. La mezcla pastosa se enfría
a 10°C y se añaden 100 ml de éter dietílico (rápido despren-
dimiento de calor) para formar una solución. La solución se
25 vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, se añade
más éter dietílico y se separan las capas. La capa acuosa se
vuelve a extraer con éter dietílico. Los extractos etéreos
se combinan y se lavan con ácido clorhídrico (2M), agua, so-
lución acuosa saturada de bicarbonato sódico (dos veces) y
30 agua, se secan y se concentran para dar un sólido amarillo hú-

1 medo. El sólido se disuelve en 100 ml de isopropanol a 45°C, se enfría, se siembra y se deja en reposo a 5°C durante 2 ho-
5 ras. Se añaden 100 ml de hexano. La solución se envejece du-
rante una hora a 5°C, se filtra, se lava con 60 ml de isopro-
panol/hexano 1:1 y 60 ml de hexano y se seca a vacío para dar
un sólido blanco que funde a 48,5-50°C.

Las aguas madres anteriores se disuelven en 75 ml
de isopropanol y se enfrían en el frigorífico para dar una
solución de dos fases, es decir, el producto se separa for-
10 mando un aceite. La mezcla en dos fases se siembra, se deja
en reposo durante 3 días, se filtra, se lava tres veces con
isopropanol/hexano 50:50, después dos veces con hexano y se
seca para dar un sólido blanco.

Análogamente, cuando se utiliza una cantidad equiva-
lente de bromuro de aluminio en lugar de cloruro de aluminio
15 en el ejemplo anterior, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 3

γ-(p-Fluorbenzoil)-γ-valerolactona (III)

A 0,5 moles de fluorbenzono y 0,2 moles de ácido sul-
20 fúrico a 80°C se añaden poco a poco 0,2 moles de γ-carboxi-γ-
valerolactona (I). La mezcla se mantiene a 80°C durante una
hora más. Se enfría la mezcla a 10°C y se añaden 100 ml de
éter. La mezcla se vierte en hielo y se añaden 100 ml de éter.
Se separan las capas y la capa acuosa se vuelve a extraer con
25 éter, combinándose los extractos etéreos. Los extractos eté-
reos combinados se lavan con agua, dos veces con solución sa-
turada de bicarbonato sódico y finalmente con agua, se secan
y se concentran para dar el producto crudo (III).

Análogamente, cuando en lugar del ácido sulfúrico
30 se emplea una cantidad equivalente de ácido fluorhídrico, áci

1 do polifosfórico o uno de los ácidos de Lewis antes citados,
se obtienen resultados similares. Cuando se utiliza cloruro
de aluminio o bromuro de aluminio, el producto de reacción
se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Cuando
5 se utilizan los ácidos de Lewis como catalizador, se requie-
ren 0,64 moles de catalizador.

EJEMPLO 4

γ -(p-Fluorbenzoil)- γ -valerolactona (III)

10 A una solución agitada de 0,5 moles de fluorbenzeno y
0,2 moles de anhídrido de γ -carboxi- γ -valerolactona (Ic) se
añaden 0,9 moles de cloruro de aluminio anhidro en polvo,
poco a poco, para mantener una velocidad de reflujo moderada.
Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calien
15 ta a reflujo durante una hora más. Se enfría la mezcla a 10^oC
y se añaden 100 ml de éter. La mezcla se vierte en una mezcla
de hielo y ácido clorhídrico y se añaden 100 ml de éter. Se
separan las capas, la capa acuosa se extrae de nuevo con éter
y los extractos etéreos se combinan. Los extractos etéreos
combinados se lavan con ácido clorhídrico (2M), agua, dos ve-
20 ces con solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente
con agua, se secan y concentran para dar el producto crudo
(III).

25 Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente
de bromuro de aluminio en lugar del cloruro de aluminio, se
obtienen resultados similares.

EJEMPLO 5

Acido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico (IIIa)

30 A una solución agitada de 126 g (1,0 moles) de anhídri-
do γ -metilglutacónico (Ib) y 192,2 g (2,0 moles) de fluorben-
ceno se añaden 306,6 g (2,3 moles) de cloruro de aluminio

1 anhidro en polvo, poco a poco para mantener una velocidad de
reflujo moderada. Una vez completada la adición, la mezcla
se calienta en un baño de vapor durante 5 minutos. Se enfría
la mezcla y después se añaden lentamente 400 ml de agua, se-
5 guido de 100 ml de HCl concentrado. Se añaden 200 ml de éter,
se separa la capa orgánica y se lava dos veces con 400 ml
de agua cada vez. Se seca la capa orgánica y se concentra
a vacío para dar el producto crudo. Por cromatografía so-
bre alúmina se obtiene el ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pente-
10 noico puro (IIIa).

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalen-
te de bromuro de aluminio en lugar de cloruro de aluminio
en el ejemplo anterior, se obtienen resultados similares.

15 Análogamente, cuando en lugar del cloruro de aluminio
en el ejemplo anterior se emplea una cantidad catalíticamen-
te efectiva de ácido polifosfórico, fluoruro de hidrógeno,
ácido sulfúrico, ácido fluobórico, trifluoruro de boro, tri-
cloruro de boro o tribromuro de boro, se obtienen resulta-
dos similares.

20 EJEMPLO 6

Acido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV)

Se añade gota a gota una solución de 111,1 g (0,50
moles) de ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico en 150 ml
de o-diclorobenceno a una mezcla de 153,2 g (1,15 moles)
25 de cloruro de aluminio y 200 ml de o-diclorobenceno. La mez-
cla resultante se calienta a 100°C durante una hora. Se en-
fría la mezcla de reacción y se vierte en hielo y ácido clor-
hídrico 2M. Se separa la capa orgánica y se lava sucesivamen-
te con agua (dos veces) y solución saturada de bicarbonato
30 sódico (dos veces). Los extractos en bicarbonato combinados,

1 que contienen el producto, se acidulan cuidadosamente co áci-
do clorhídrico. Se añade éter dietílico, se separa la capa
orgánica y se lava con agua, se seca y concentra a vacío pa-
5 ra dar el producto crudo que puede ser recristalizado en una
mezcla de éter-hexano para dar la indanona pura.

Análogamente, cuando se utiliza una cantidad equivalen-
te de bromuro de aluminio en lugar de cloruro de aluminio en
los ejemplos anteriores, se obtienen resultados similares.
Análogamente, cuando se emplea una cantidad catalítica de
10 fluoruro de hidrógeno, ácido polifosfórico o ácido sulfúrico
en lugar del cloruro de aluminio en el ejemplo anterior, se
obtienen resultados similares.

EJEMPLO 7

Acido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV)

15 Una solución de 2,096 g (9,4 milimoles) de γ -(p-fluor-
benzoil)- γ -valerolactona (III), 2,760 g (20,7 milimoles, 2,2
equivalentes) de cloruro de aluminio anhidro y 8,0 ml de o-di-
clorobenceno destilado se calienta a reflujo durante 10 minu-
tos (todavía se desprende gas pero a una velocidad mucho me-
20 nor que al principio). La solución se enfría a la temperatura
ambiente y se vierte en hielo y ácido clorhídrico 2M. La solu-
ción acuosa se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con
ácido clorhídrico 2M, agua y solución saturada de bicarbonato
sódico. Los extractos acuosos básicos contienen el producto
25 ácido. La solución acuosa básica se lava con éter, se neutra-
liza con ácido clorhídrico, se extrae con dicloruro de metile-
no, se seca y concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-inda-
non-3-acético (IV).

30 Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente
de bromuro de aluminio en lugar de cloruro de aluminio se ob-

1 tienen resultados similares.

Análogamente, cuando se emplea una cantidad catalíticamente efectiva de fluoruro de hidrógeno, ácido polifosfórico o ácido sulfúrico en lugar de cloruro de aluminio en el ejemplo anterior, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 8

Acido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (V)

10 Una solución de 390 mg (1,8 milimoles) de ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV) en 6 ml de isopropanol se alcaliniza por adición de hidróxido sódico 2,5M (hasta pH 9 o 10 aproximadamente). A esta solución se añaden 100 mg (2,6 milimoles) de borohidruro sódico. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 80 minutos y a 60°C durante 45 minutos. La solución se vierte en ácido clorhídrico 2M y se extrae con dicloruro de metileno. Se seca la capa orgánica y se concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (V).

15 Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de borohidruro de litio o de borohidruro potásico en lugar del borohidruro sódico en los ejemplos anteriores, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 9

Acido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (V)

25 A una solución de 390 mg (1,8 milimoles) de ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (V) en 6 ml de isopropanol se añaden 250 mg de óxido de platino. La hidrogenación se realiza en un aparato Parr a la temperatura ambiente y a 40 psi (2,8 kg/cm²) hasta que la reacción es completa (30 minutos). Se filtra la solución, se seca y concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (VI).

1

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de níquel o paladio en lugar de óxido de platino en el ejemplo anterior se obtienen resultados similares.

5

EJEMPLO 10

Acido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acético (VI)

10

Una solución de 387 mg de ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (V) en 10 ml de benceno, a la que se han añadido 50 ml de ácido p-toluensulfónico (p-TsOH.H₂O) se calienta a reflujo durante 85 minutos durante los cuales se permite que destilen 3 ml de disolvente. Se deja enfriar la solución, se diluye con dicloruro de metileno y se lava con agua. La solución orgánica se seca y concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acético (VI).

15

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de ácido clorhídrico, sulfúrico o metanosulfónico en lugar de ácido p-toluensulfónico en el ejemplo anterior, se obtienen resultados similares.

20

EJEMPLO 11

Acido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-3-acético (VIa)

25

Una solución de 390 mg de ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético (V) en 10 ml de agua, a la que se han añadido 400 mg de hidróxido potásico, se calienta a reflujo durante 5 horas. La solución se deja enfriar, se acidula con ácido clorhídrico 2N y se extrae con dicloruro de metileno. Se seca la solución orgánica y se concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-ind-2-en-3-acético (VIa).

30

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de hidróxido sódico o etóxido sódico en lugar de hidróxido potásico en el ejemplo anterior, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 12

Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)indenil-3-acé-
tico (VIIa)

A 0,01 moles de ácido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acéti-
co (VI) y 0,01 moles de p-metiltiobenzaldehido se añaden
2,0 equivalentes de metóxido sódico metanólico al 25 %. La
mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría, se
neutraliza con ácido acético y se diluye con agua. La mezcla
de reacción se extrae en acetato de etilo que se lava con
agua y se concentra para dar el producto crudo (VIIa).

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente
de hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, hi-
druro potásico, etóxido sódico o hidróxido de benciltrimetil-
amonio en lugar de metóxido sódico en el ejemplo anterior,
se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 13

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

Se añaden 0,0422 moles de trihidrato de metaperyodato
sódico en 8,5 ml de agua a 0,01 moles de ácido 5-flúor-2-me-
til-1-(p-metiltiobenciliden)indenil-3-acético (VIIa) en 240
ml de metanol y 10 ml de acetona a la temperatura ambiente.
La mezcla se agita durante la noche y después se concentra
hasta pequeño volumen, se diluye con agua y se filtra. El
precipitado se lava con agua y se seca al aire.

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalen-
te de peróxido de hidrógeno, un hipohalito o un perácido orgá-
nico como ácido peracético o ácido monoperftálico en lugar de
metaperyodato sódico en la reacción anterior, se obtienen re-
sultados similares.

EJEMPLO 14

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

A 0,01 moles de ácido 5-flúor-2-metil-ind-1-en-3-acético (VI) y 0,01 moles de p-metilsulfinilbenzaldehido se añaden 2,0 equivalentes de metóxido sódico metanólico al 25 %. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y neutraliza con ácido acético y se diluye con agua. La mezcla de reacción se extrae en acetato de etilo que se lava con agua y se concentra para dar el producto crudo (VII).

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, etóxido sódico o hidróxido de benciltrimetilamonio en lugar de metóxido sódico en el ejemplo anterior, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 15

γ-(p-Fluorbenzoil)-γ-valerolactona (III)

Una mezcla de 50 g (0,51 moles) de lactona de angélica (Ia) y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado se presuriza en un autoclave a 150 atmósferas con monóxido de carbono. La mezcla se agita durante 10 minutos y se introducen gota a gota, a lo largo de un periodo de una hora, 49,0 g (0,51 moles) de fluorbenzeno. Se evacúa el autoclave y el contenido se reparte entre éter dietílico y agua. La capa orgánica (etérea) se lava con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, se seca y se concentra para dar γ-(p-fluorbenzoil)-γ-valerolactona (III).

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico, ácido trifluoracético o ácido tricloro-

1 acético en lugar del ácido sulfúrico, se obtienen resultados similares.

5 Análogamente, cuando se emplea una cantidad catalíticamente efectiva de cloruro de aluminio o bromuro de aluminio en lugar de ácido sulfúrico, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 16

Acido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV)

10 A una solución agitada de 138 g (1,43 moles, 3 equivalentes) de fluorbenceno y 68 g (0,47 moles) de γ -carboxi- γ -valerolactona se añaden poco a poco 106 g (1,55 moles, 3,3 equivalentes) de cloruro de aluminio. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añaden 150 ml de o-diclorobenceno y la mezcla se calienta para destilar el exceso de fluorbenceno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se enfría a la temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 2N. La mezcla de reacción se extrae con éter dietílico. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico 2N, agua y bicarbonato sódico saturado. El extracto acuoso básico que contiene el producto ácido se lava con éter, se neutraliza con ácido clorhídrico 2N, se seca y concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV).

15 Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de bromuro de aluminio en lugar de cloruro de aluminio, se obtienen resultados similares.

20 Análogamente, cuando se emplea una cantidad catalíticamente efectiva de ácido fluorhídrico anhidro, ácido polifosfórico o ácido sulfúrico en lugar de cloruro de aluminio, se obtienen resultados similares.

30

1 Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de nitrobenzeno en lugar de o-diclorobenceno, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 17

5 Acido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV)

Se enfría a 15°C una mezcla de 147 g (0,10 moles, 2,3 equivalentes) de cloruro de aluminio y 138 g (1,43 moles, 3 equivalentes) de fluorobenceno. Se añaden gota a gota 68,8 g (0,478 moles) de γ -cloruro de carbonilo- γ -valerolactona (II) a la suspensión fuertemente agitada mientras se mantiene la temperatura a 10-15°C. Una vez completada la adición, se deja que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se añaden 15 ml de o-diclorobenceno a la mezcla de reacción y el sistema se calienta para destilar el exceso de fluorobenceno. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 10 minutos. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 2N. La mezcla de reacción se extrae con éter dietílico. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico 2N, agua y bicarbonato sódico saturado. El extracto acuoso básico que contiene el producto ácido se lava con éter, se neutraliza con ácido clorhídrico 2N, se seca y se concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV).

25 Análogamente, cuando se utiliza una cantidad equivalente de bromuro de aluminio en lugar de cloruro de aluminio, se obtienen resultados similares.

30 Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de nitrobenzeno en lugar de o-diclorobenceno, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 18

Acido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético (IV)

1
5
10
15
20

Se enfría a 15°C una mezcla de 147 g (1,10 moles, 2,3 equivalentes) de cloruro de aluminio y 138 g (1,43 moles, 3 equivalentes) de fluorbenceno. Se añaden gota a gota 72,9 g (0,27 moles) de anhídrido de γ -carboxi- γ -valerolactona (Ic) a la suspensión fuertemente agitada mientras se mantiene la temperatura a 10-15°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se añaden 150 ml de o-diclorobenceno a la mezcla de reacción y el sistema se calienta para destilar el exceso de fluorbenceno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 2N. La mezcla de reacción se extrae con éter dietílico. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico 2N, agua y bicarbonato sódico saturado. El extracto acuoso básico que contiene el producto ácido se lava con éter, se neutraliza con ácido clorhídrico 2N, se seca y concentra para dar ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético crudo (IV).

25

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de bromuro de aluminio en lugar de cloruro de aluminio, se obtienen resultados similares.

30

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de nitrobenceno en lugar de o-diclorobenceno, se obtienen resultados similares.

EJEMPLO 19

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

Una solución de 0,01 moles de ácido 5-flúor-2-metilindanon-3-acético (IV) en 6 ml de isopropanol se alcaliniza por adición de hidróxido sódico 2,5M (hasta pH 9-10 aproximadamente). A esta solución se añaden 0,015 moles de borohidruro sódico. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 80 minutos y a 60°C durante 45 minutos. La solución se acidula por adición de ácido clorhídrico 6M (hasta pH alrededor de 1-2) y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se deja enfriar la solución y se alcaliniza con hidróxido sódico hasta un pH de 13,0 aproximadamente. A la solución se añaden 0,01 moles de p-metilsulfinilbenzaldehido y 2,0 equivalentes de hidróxido sódico. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría, se neutraliza con ácido acético y se diluye con agua. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo que se lava con agua y se concentra para dar el producto crudo (VII).

Análogamente, cuando se emplea una cantidad equivalente de borohidruro potásico o borohidruro de litio en lugar de borohidruro sódico o se emplea ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico o ácido metanosulfónico en lugar de ácido clorhídrico o se emplea hidróxido potásico en lugar de hidróxido sódico en el ejemplo anterior, se obtienen resultados similares.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de ácido 5-flúor-

1 2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)indenil-3-acético que
comprende las etapas de:

a) deshidratar el ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-
acético al correspondiente ácido inden-3-acético y

5 b) condensar dicho ácido inden-3-acético con p-metil-
tiobenzaldehído, seguido de oxidación o con p-metilsulfinil-
benzaldehído, seguido de acidulación, para obtener el produc-
to deseado.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el ácido 5-flúor-2-metil-inden-3-acético es condensado con
p-metiltiobenzaldehído.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el ácido 5-flúor-2-metil-inden-3-acético es condensado con
p-metilsulfinilbenzaldehído.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el ácido 5-flúor-2-metil-indanol-3-acético es producido por
reducción del correspondiente ácido 5-flúor-2-metil-indanon-
3-acético.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde
el ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético es producido por
un procedimiento que comprende las etapas de:

25 a) acilar fluorbenceno con un agente que forma un com-
puesto capaz de ser ciclado para formar ácido 5-flúor-2-me-
til-indanon-3-acético con objeto de formar un fluorbenceno
acilado y

b) ciclar dicho fluorbenceno acilado para formar áci-
do 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético.

30 6. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde
el ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético es producido por
ciclación de ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico.

1 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde el ácido 4-(p-fluorbenzoil)-3-pentenoico es producido por acilación de fluorbenceno con anhídrido γ -metilglutacónico.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde el ácido 5-flúor-2-metil-indanon-3-acético es producido por ciclación de γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde la γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona es producida por acilación de fluorbenceno con γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona, γ -carboxi- γ -valerolactona o anhídrido de γ -carboxi- γ -valerolactona.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde el fluorbenceno es acilado con γ -carboxi- γ -valerolactona.

15 11. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde el fluorbenceno es acilado con anhídrido de γ -carboxi- γ -valerolactona.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde el fluorbenceno es acilado con γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona.

20 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde la γ -haluro de carbonilo- γ -valerolactona es producida por halogenación de γ -carboxi- γ -valerolactona.

25 14. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde la γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona es producida por un procedimiento que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar monóxido de carbono con lactona de angélica bajo condiciones ácidas para formar un compuesto de valerolactona y

30 b) acilar el fluorbenceno con dicho compuesto de valerolactona para producir γ -(p-fluorbenzoil)- γ -valerolactona.

1

15. 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-(P-METILSULFINILBENCILIDEN) INDENIL-3-ACETICO.

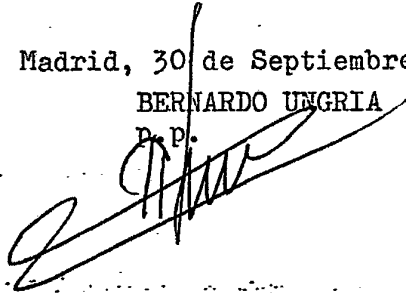
5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 de Septiembre de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25

30