

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

1973  
**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

(10) ES	(11) NUMERO 455.333	(12) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 25 ENERO 1977	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO	20-12-1973	ESTADOS UNIDOS
426.864	5-7-1974	ESTADOS UNIDOS
486.031	30-9-1974	ESTADOS UNIDOS
509.602		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA Pat. Inv. 432.921 del 13-12-1974
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION  
" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDO 5-FLUOR-2-METIL-1-(P-METILSULFENIL-BENCILIDEN)-INDEN-3-ACETICO O SUS SALES "

(71) SOLICITANTE (S)  
MERCK & CO. INC.,

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, P.O. Box 2000  
ESTADOS UNIDOS.

(72) INVENTOR (ES)  
Roger J. Tull; Robert F. Czaja; Richard D. Shuman y Seeman H. Pines

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-



1       cribe la preparación de la indanona intermedia de esta in-  
vención para la preparación del indeno de partida de aque-  
lla patente. La preparación de dicha indanona, sin embargo,  
5       es bastante diferente de la preparación del presente inven-  
to e implica la reacción de 3-nitrobenzaldehido con anhídri-  
do propiónico para formar el ácido nitrocínámico apropiado,  
reduciendo dicho compuesto al correspondiente compuesto  
amínico y posterior reacción para formar el ácido  $\alpha$ -metil-  
3-fluorhidrocínámico. Este compuesto, a su vez, es ciclado  
10       para formar la indanona.

Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos  
procedimientos para la preparación de ácido 5-flúor-2-me-  
til-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-inden-3-acético. Otro  
objeto es preparar este compuesto por nuevos procedimientos  
15       que presentan ventajas sobre el procedimiento antes descri-  
to. Todavía otro objeto es preparar la indanona intermedia  
siguiendo un camino mucho más corto, con mayores rendimien-  
tos que los descritos anteriormente.

#### DETALLES DE LA INVENCIÓN

20       De acuerdo con un aspecto de esta invención, se ha en-  
contrado que el compuesto objetivo puede ser fácilmente  
preparado mediante una combinación de etapas de reacción,  
a saber: por reacción de 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltioben-  
cil)-indeno con ácido glioxílico, sus ésteres, sales u otros  
25       derivados que pueden formar el ácido libre o la sal en las

1 condiciones de reacción del procedimiento, para formar áci  
do 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-indeniliden-3-acé-  
tico, sus ésteres o sales, cuyo compuesto es después isome-  
5 rizado y posteriormente oxidado para dar el producto dese-  
do (Etapas 4, 5 y 7 del esquema de reacción I). Alternati-  
vamente, el compuesto de ácido indeniliden-3-acético puede  
ser oxidado en primer lugar y después isomerizado. En otro  
aspecto de esta invención, el 5-flúor-2-metil-1-(p-metil-  
sulfinilbencil)-indeno se hace reaccionar con ácido glioxí-  
10 lico, sus ésteres o sales, para formar directamente el áci-  
do 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencil)-indeniliden-  
3-acético que posteriormente es isomerizado al producto de-  
seado (Etapas 4 y 5 del esquema de reacción I). Los ácidos  
5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil(o metiltio)bencil)-inde-  
15 niliden-3-acético son nuevos compuestos y constituyen otro  
aspecto de esta invención. Estos compuestos son útiles co-  
mo intermediarios para la preparación del ácido 5-flúor-2-  
metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-inden-3-acético, así  
como como productos finales, ya que se ha encontrado que  
20 análogamente posee actividad anti-inflamatoria y podría ser  
útil para los mismos fines que se describen para el produc-  
to final de este procedimiento.

Todavía en otro aspecto de esta invención, el 5-flúor-  
2-metil-1-(p-metiltiobencil(o p-metilsulfinilbencil))-indeno  
25 se prepara por reacción de 5-flúor-2-metil-1-indanona con

1 un compuesto p-metiltiobencílico o p-metilsulfinílico, bajo  
condiciones de Grignard o Wittig para formar 5-flúor-2-me-  
til-1-(p-metiltio(o p-metilsulfinil)bencil)-indeno que a su  
vez se hace reaccionar como se ha descrito antes (Etapas 3  
5 a 5 ó 3, 4, 6 y 7 del esquema de reacción I).

Todavía en otro aspecto de esta invención, la 5-flúor-  
2-metil-1-indanona se prepara por reacción de una cetona  
apropiada, bajo condiciones de Friedel Crafts, para formar  
la 5-flúor-2-metil-1-indanona deseada que después se hace  
10 reaccionar como se ha descrito antes (Etapas 2 a 5 ó 2 a 4,  
6 y 7 del esquema de reacción I).

Finalmente, en otro aspecto de esta invención, la ce-  
tona se prepara por reacción de fluorbenceno con un haluro  
de ácido apropiado, bajo condiciones de Friedel Crafts, pa-  
15 ra formar la cetona deseada y después se hace reaccionar  
como se ha descrito antes (Etapas 1 a 5 ó 1 a 4, 6 y 7 del  
esquema de reacción I). En esta etapa, puede dejarse que  
la reacción de Friedel-Crafts prosiga de manera que la ce-  
tona intermedia formada sea ciclada in situ a la 5-flúor-  
20 2-metil-indanona.

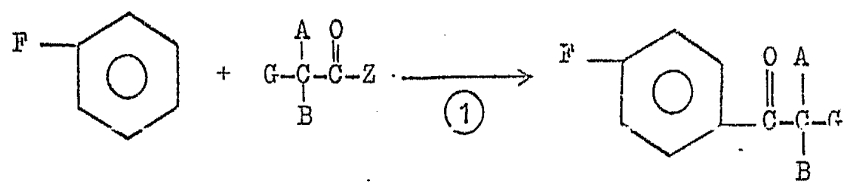
La invención y sus diversos aspectos pueden ser des-  
critos mediante el siguiente esquema de reacción.

25

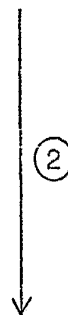
1

ESQUEMA DE REACCION I

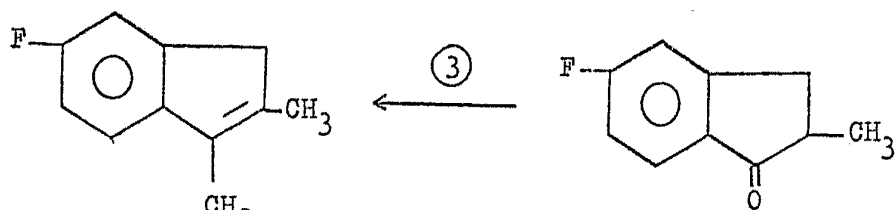
5



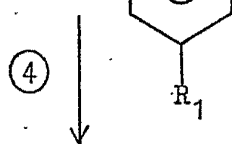
10



15

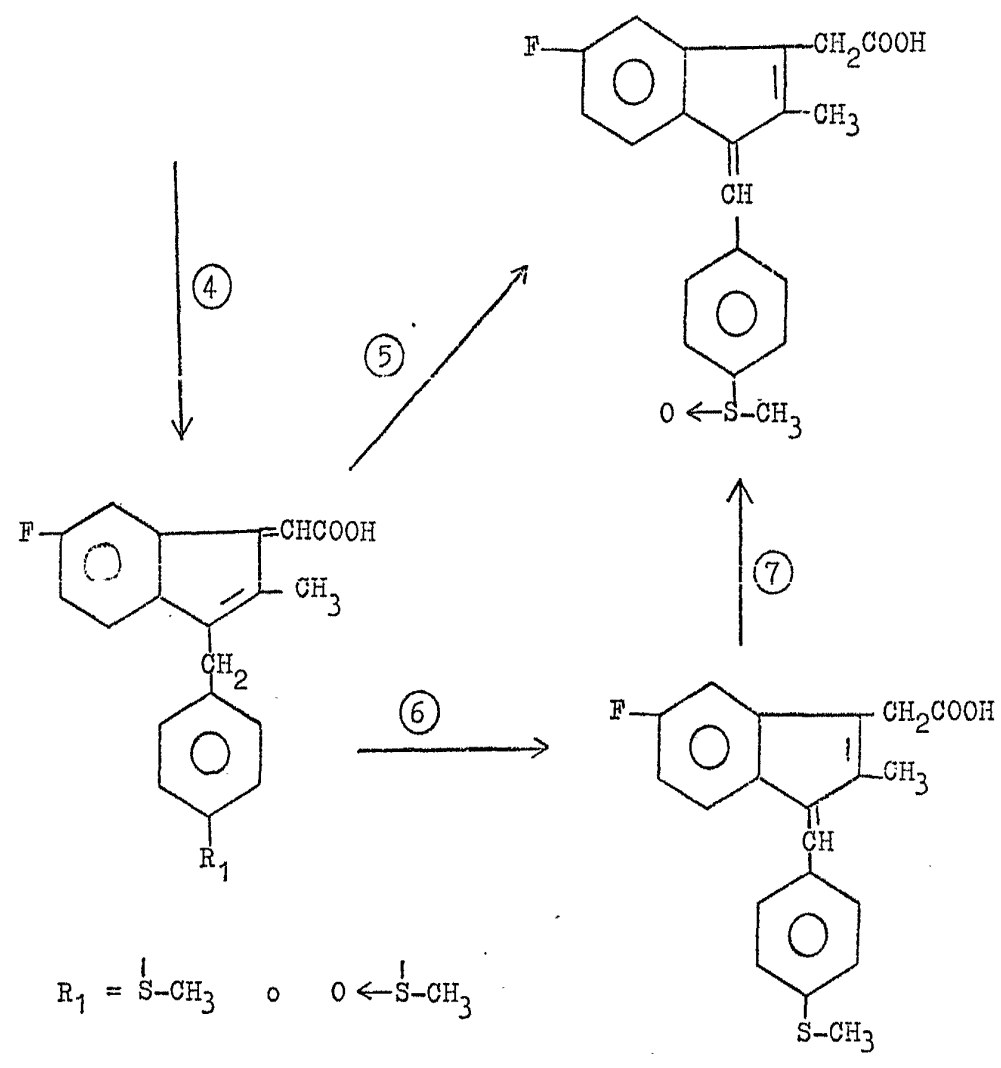


20



25

1  
5  
10  
15  
20



Más específicamente, la reacción de condensación entre el 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltio(o metilsulfinil)benzil)-indeno y el ácido glioxílico se lleva a cabo en presencia de una base fuerte. Por consiguiente, pueden utili-

1 zarse bases como los hidróxidos alcalinos y alcalino-  
térreos (NaOH, KOH), especialmente en presencia de un  
haluro de amonio cuaternario como catalizador (tal como  
5 haluro de trialquil(C<sub>1-6</sub>)bencilamonio o haluro de tetra-  
alquil(C<sub>1-6</sub>)amonio, es decir, 0,1 a 1,0 moles de haluro  
a hidróxido), alcóxidos C<sub>1-5</sub> alcalinos o alcalinotérreos  
(NaOCH<sub>3</sub>, terc-butóxido potásico), hidróxidos de tetra-  
alquil(C<sub>1-6</sub>)amonio o hidróxidos de bencil-trialquil-  
(C<sub>1-5</sub>)amonio (hidróxido de benciltrimetilamonio) (Tri-  
10 tón B). Preferiblemente, se emplea como base fuerte un  
hidróxido de trialquilbencilamonio o un hidróxido de te-  
traalquilamonio. La reacción puede llevarse a cabo sin  
disolvente pero es preferible emplear un disolvente que  
o bien se agrega a la mezcla de reacción o se emplea en  
15 combinación con la base fuerte. Pueden emplearse los al-  
canoles C<sub>1-5</sub>, (metanol, butanol), los disolventes aromá-  
ticos como benceno, piridina y tolueno o dioxano, aceto-  
nitrilo, dimetilformamida, triglima, dimetilsulfóxido,  
agua y mezclas de agua y disolventes orgánicos. De hecho,  
20 puede emplearse cualquier disolvente en el que el indeno  
y el ácido glioxílico sean suficientemente solubles. Pre-  
feriblemente, el disolvente es un alcohol C<sub>1-5</sub>, especial-  
mente metanol. La relación molar de base a ácido glioxí-  
lico debe ser por lo menos ligeramente mayor a 1 mol:1,  
25 pero preferiblemente alrededor de 1,1 a 4,0 moles de base

1 por mol de ácido glioxílico y especialmente 1,2 a 2,5. La  
relación molar de ácido glioxílico al indeno no es crítica  
y puede ser convenientemente desde 1 a 3,0 moles por  
cada mol y preferiblemente de 1,5 a 1,0 moles de indeno.  
5 Alternativamente, se puede utilizar una sal alcalina o al-  
calino-térrea o un éster arílico o alquílico, especialmen-  
te alquílico C<sub>1-5</sub>, es decir, metílico, etílico o butílico,  
en lugar del ácido glioxílico libre o cualquier otra sal  
de ácido de una base fuerte, como material de partida. Bajo  
10 estas circunstancias, la cantidad de base fuerte empleada  
en la reacción con la sal o el éster de ácido glioxílico  
no es necesario que sea superior a una cantidad catalítica,  
aunque también puede emplearse la relación antes indi-  
cada. El orden de adición de las sustancias reaccionantes  
15 no es crítico; sin embargo, se prefiere añadir el ácido  
glioxílico a la mezcla de reacción de indeno y base. El  
tiempo de reacción no es crítico, efectuándose la reacción  
hasta que es prácticamente completa. Sin embargo, es prefe-  
rible llevar a cabo la reacción durante 15 minutos a unas  
20 5 horas y especialmente durante 0,5 a 3 horas aproximadamen-  
te. La reacción puede efectuarse entre unos 0°C y unos  
150°C, preferiblemente alrededor de 10 a 80°C y especial-  
mente, entre 35 y 60°C.

25 Después de que la reacción de condensación es comple-  
ta, la isomerización del ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metil-

1       tio(o metilsulfinil)bencil)-indeniliden-3-acético así forma-  
do, en forma de sus sales de adición de ácido o de sus ésteres, puede llevarse a cabo sin aislarlo; es decir, puede emplearse para la isomerización la misma mezcla de reacción  
5       procedente de la reacción del ácido glioxílico. Esto es especialmente cierto cuando se desea efectuar la isomerización en condiciones básicas, ya que la mezcla de reacción procedente de la etapa anterior es todavía básica y simplemente continuando la reacción se llega al producto de isomerización. Por otra parte, uno puede desear emplear otras bases  
10       fuertes para la isomerización. Pueden emplearse bases como las descritas para la reacción anterior. Sin embargo, es preferible llevar a cabo la isomerización empleando un ácido y, por consiguiente, es preferible aislar primero el producto  
15       de reacción de la etapa anterior. Pueden emplearse diversos ácidos orgánicos y/o inorgánicos tales como los ácidos alquil-(C<sub>1-5</sub>)sulfónicos (metanosulfónico), ácidos arilsulfónicos (ácido toluensulfónico), resinas cambiadoras de ión ácidas (es decir, Dowex 50), ácidos arilcarboxílicos (ácido p-nitrobenzoico),  
20       ácidos alifáticos (ácidos alcanóicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético), ácidos minerales (ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico), pero preferiblemente se emplean ácidos minerales o mezclas de ácidos  
25       minerales y ácidos orgánicos (preferiblemente ácidos alca-

1 noicos (C<sub>2-5</sub>) tal como ácido clorhídrico y acético, ácido  
bromhídrico y propiónico, etc. La relación de ácido a in-  
denilideno no es crítica y, por lo tanto, pueden emplearse  
adecuadamente cantidades catalíticas de ácido. Todo lo que  
5 es necesario es que la mezcla de reacción se acidule en el  
caso de que sea básica. Sin embargo, se prefiere emplear al-  
rededor de 0,1 a 50 moles de ácido por mol de indenilideno  
y especialmente 1,0 a 20 moles de ácido. La reacción puede  
llevarse a cabo con o sin disolvente y cuando se emplean  
10 disolventes, pueden utilizarse los mencionados anteriormen-  
te para la reacción del ácido glioxílico, que son inertes,  
así como los hidrocarburos halogenados tales como los halo-  
ros alifáticos (dicloruro de etileno) o los halobencenos.  
Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con un ácido o  
15 un hidrocarburo halogenado como disolvente. Cuando se em-  
plea un ácido débil como disolvente, se prefiere emplear  
también un ácido fuerte como los ácidos arilsulfónicos o los  
ácidos minerales. Por ejemplo, pueden utilizarse los ácidos  
alcanoicos no sustituidos (v.g. ácido acético) como disol-  
20 vente y los ácidos arilsulfónicos (ácido toluensulfónico)  
y especialmente los ácidos minerales (v.g. ácido clorhídri-  
co). Cuando se emplean hidrocarburos halogenados como disol-  
ventes, se prefiere utilizar ácidos minerales como cataliza-  
dores y especialmente un ácido mineral anhidro tal como clo-  
25 ruro de hidrógeno. El tiempo y la temperatura de reacción

1 no son críticos y cuanto mayor sea la temperatura, menor  
será el tiempo de reacción necesario para completar prác-  
ticamente la reacción. Por consiguiente, la reacción pue-  
de efectuarse a temperaturas de unos 0 a 150°C y preferi-  
5 blemente de unos 50 a 110°C. Análogamente, el tiempo de  
reacción es preferiblemente de 30 minutos como mínimo y  
puede ser de hasta uno o más días. Una vez completada la  
reacción de isomerización, el producto puede ser aislado  
por técnicas normales como filtración, extracción o sepa-  
10 ración del disolvente ácido por evaporación.

Quando se utiliza el compuesto p-metiltio como ma-  
terial de partida, la oxidación del grupo metiltio al gru-  
po metilsulfinilo deseado puede efectuarse en cualquier fase  
del proceso de reacción tal como inmediatamente después de  
15 la reacción con el ácido glioxílico o después de la isomeri-  
zación, pero preferiblemente después de la isomerización.  
La oxidación puede ser realizada por una cualquiera de las  
diversas técnicas conocidas tales como oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  
perodatos básicos o hipohalitos, preferiblemente los per-  
20 yodatos e hipohalitos alcalinos o alcalino-térreos o los  
perácidos orgánicos como el ácido peracético y el ácido  
monoperftálico. Preferiblemente, sin embargo, el agente oxi-  
dante es H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La reacción se lleva a cabo de preferencia  
en presencia de un disolvente. Para estos fines, pueden uti-  
25 lizarse los ácidos alcanóicos C<sub>1-5</sub> (ácido acético), los hi-

1       drocarburos halogenados (cloroformo), los éteres (dioxano),  
los alcoholes C<sub>1-5</sub> (isopropanol) o mezclas de los mismos.

5       La relación molar de agente oxidante a compuesto de  
indeno puede ser de 0,5 a 10 pero preferiblemente de 0,8 a  
1,5. El tiempo y la temperatura de reacción no son críticos,  
llevándose a cabo la reacción hasta que es prácticamente com-  
pleta. Sin embargo, es preferible un tiempo de reacción de  
1 a 18 horas y especialmente de 2 a 6 horas a una tempera-  
tura de 10 a 80°C y especialmente de 25 a 50°C.

10       En el caso de que se desee utilizar un éster del áci-  
do glioxílico, el ácido libre final se obtiene fácilmente  
durante la isomerización, especialmente si hay presente al-  
go de agua y cuando la isomerización se efectúa a temperatu-  
ras elevadas. El tipo de éster empleado no es crítico ya que  
15       fácilmente puede separarse durante la reacción. En conse-  
cuencia, pueden emplearse ésteres alifáticos, aromáticos o  
heterocíclicos tales como los ésteres alquílicos (metílico,  
terc-butílico), fenílicos, alquenílicos o arílicos (benzó-  
lico, fenílico). También pueden emplearse las sales del  
20       ácido glioxílico como las sales farmacéuticamente aceptables  
así como otras que son convertidas en el ácido libre por hi-  
drólisis, tal como las sales de metales alcalinos o alcalino-  
térreos (Na, K, Ca, Li) así como las sales de los metales  
previamente descritos en la reacción de Friedel-Crafts.

25       El 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltio(o metilsulfinil)-

1        bencil)-indeno puede prepararse a partir de la 5-flúor-2-  
metil-1-indanona por reacción con un compuesto p-metiltio  
      (o metilsulfinil)bencílico, bajo condiciones del tipo de  
5        Grignard o Wittig. Este indeno contiene el doble enlace en  
las posiciones 1 ó 2. Sin embargo, bajo ciertas condicio-  
nes, en su formación hay presentes algunos de los compues-  
tos indénicos tautoméricos. Cuando estos isómeros se hacen  
reaccionar en presencia de una base, como en la reacción  
con ácido glioxílico, se forma el mismo anión indenilo que  
10        reacciona con el ácido glioxílico de la misma manera, dando  
el compuesto indénico. Por ejemplo, el reactivo de Grignard  
de cloruro de p-metiltiobencilo o el reactivo de Wittig del  
cloruro de p-metilsulfinilbencil-trifenilfosfonio se hace  
reaccionar con la 5-flúor-2-metil-1-indanona bajo condicio-  
15        nes de Grignard o de Wittig, respectivamente. En el caso de  
la reacción de Grignard el compuesto bencilindénico se  
obtiene directamente mientras que en el caso de la reacción  
de Wittig, se obtiene en su mayor parte el compuesto de  
bencilidenindano. En este último caso, el bencilideno es  
20        isomerizado al compuesto bencílico en condiciones ácidas  
por métodos conocidos de isomerización.

      Más específicamente, el grupo bencilo es unido al  
compuesto de indanona a través de una reacción de Grignard  
o de Wittig bajo condiciones conocidas. Por ejemplo, en la  
25        reacción de Grignard se añade al magnesio metálico en éter

1 absoluto el haluro de bencilo apropiado (Cl, Br, F, I)  
(haluro de p-metiltiobencilo o haluro de p-metilsulfinil-  
bencilo) y la mezcla de reacción se calienta preferible-  
mente entre 25 y 35°C. Aunque puede utilizarse una canti-  
5 dad inferior o superior a la equimolecular de magnesio,  
es ventajoso emplear un exceso de 3 a 6 veces sobre el ha-  
luro de bencilo. Aunque habitualmente se emplea el éter  
dietílico como disolvente, pueden ser empleados análoga-  
mente otros éteres tales como los éteres di-n-butílico y  
10 di-isopentílico, anisol, éteres cíclicos como tetrahidro-  
pirano, 4-metil-1,3-dioxano, dihidropirano, éter metílico  
y éter etílico de tetrahidrofurfurilo, furano y 2-etoxi-  
tetrahidrofurano. También pueden emplearse las aminas ter-  
ciarias como la dimetilanilina, hidrocarburos como bence-  
15 no y tolueno así como otros muchos tipos de disolventes  
descritos en la bibliografía. El reactivo de Grignard así  
preparado puede ser adecuadamente empleado tal como está  
para la reacción con la indanona. La indanona y el reacti-  
vo de Grignard se mezclan (preferiblemente agregando la in-  
20 danona sobre el reactivo de Grignard), a una temperatura  
comprendida entre unos 0°C y el punto de ebullición del di-  
solvente y preferiblemente entre 20 y 35°C. Las concentra-  
ciones de sustancias reaccionantes no son críticas; sin em-  
25 bargo, para obtener los mejores resultados, se emplean can-  
tidades aproximadamente equimoleculares de cada uno de

1           ellos. El complejo así formado se hace reaccionar como es  
habitual en las reacciones de Grignard con un ácido. Pue-  
den emplearse los ácidos minerales inorgánicos como HCl,  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los ácidos fosfóricos así como los ácidos orgáni-  
5           cos o alifáticos tales como el acético, propiónico o meta-  
nosulfónico. Habitualmente, se emplea por lo menos un ex-  
ceso molar del 5-10 % del ácido sobre la cantidad del com-  
plejo. Se prefiere agregar el ácido a la mezcla de reac-  
ción del complejo habitualmente en forma de solución di-  
10           luída en agua, aunque pueden utilizarse también otros di-  
solventes del ácido tales como alcoholes, éteres o hidro-  
carburos aromáticos. La temperatura de reacción es habi-  
tualmente de 0 a 100°C, aunque se prefiere una temperatu-  
ra de 20 a 40°C.

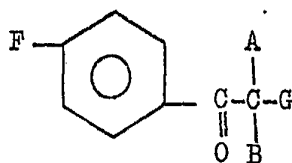
15           En la reacción de Wittig, por ejemplo, se hace reac-  
cionar la trifenilfosfina o una trifenilfosfina sustituí-  
da con el haluro de bencilo apropiado (haluro de p-metil-  
tio- o p-metilsulfinil-bencilo) en estado fundido o en pre-  
sencia de disolventes adecuados, para formar la sal de fos-  
20           fonio intermedia. Pueden utilizarse disolventes como los  
aromáticos (benceno, nitrobenceno, xileno), éteres (éter  
dietílico), acetonitrilo o dimetilformamida, alifáticos  
(nitrometano, ácido fórmico, ácido acético y acetato de  
25           etilo), así como otros muchos descritos en la bibliogra-  
fía. La preparación de la sal de fosfonio se lleva a cabo

1 a temperaturas conocidas en la técnica tales como 0 a 200°C  
y especialmente 25 a 75°C, tanto a la presión atmosférica  
como bajo presión. La concentración molar de la trifenil-  
fosfina a haluro de bencilo puede variar adecuadamente en-  
5 tre 2 moles por cada mol y preferiblemente entre 1,2 moles  
por cada mol. La sal de fosfonio no debe ser necesariamen-  
te aislada y se convierte en el reactivo de Wittig emplean-  
do el método organometálico o con alcóxido. En el primer  
método, el fenil-litio o el n-butil-litio es el acceptor de  
10 protones usual y el éter dietílico o el tetrahydrofurano  
es el disolvente. En el último método, puede emplearse un  
alcóxido de metal alcalino como acceptor de protones y los  
alcoholes correspondientes como disolvente.

15 El reactivo de Wittig habitualmente no es aislado si-  
no que se deja reaccionar en la misma vasiija de reacción.  
La reacción de las bases con la sal de fosfonio se lleva  
a cabo adecuadamente sobre una base aproximadamente equimo-  
lecular, aunque puede ser ventajoso emplear un exceso de  
la base. La reacción puede efectuarse a una temperatura com-  
20 prendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente  
y preferiblemente entre 25 y 50°C. Después de la adición  
de la base, se añade el compuesto de indanona, adecuadamen-  
te en cantidades aproximadamente equimoleculares con respec-  
to al reactivo de Wittig, aunque puede utilizarse una can-  
25 tidad mayor o menor. La reacción puede efectuarse a tem-

1           peraturas comprendidas entre 0°C y el punto de ebullición  
del disolvente pero preferiblemente entre 25 y 50°C has-  
ta que la reacción es prácticamente completa. El indeno  
intermedio puede ser aislado entonces por técnicas corrien-  
5           tes. En los casos en que se aisle primero el reactivo de  
Wittig, la reacción con la indanona puede llevarse a cabo  
fácilmente en diversos disolventes inertes. Pueden em-  
plearse adecuadamente disolventes como éter, benceno, ace-  
tato de etilo, hexano o éter de petróleo.

10           La 5-flúor-2-metil-1-indanona se prepara a partir  
de una cetona de fórmula:



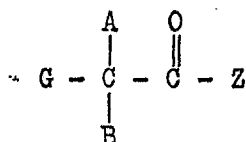
20           donde A es metilo o junto con G forma metilideno; B es  
hidrógeno, metilo o halógeno (Cl, Br, F, I); G es metilo,  
CH<sub>2</sub>R o junto con A forma metilideno, donde R es halógeno  
(Cl, Br, F, I), hidroxilo, sus éteres o ésteres (como los  
25           formados con alcoholes (especialmente alcoholes C<sub>1-5</sub>),  
ácidos alcanoicos (especialmente ácidos alcanoicos C<sub>2-5</sub>),  
ácidos aromáticos (especialmente ácidos aromáticos C<sub>7-9</sub>),  
ácidos minerales, v.g. metanol, propanol, ácido acético,  
ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluen-

1 sulfónico, ácido fosfórico y similares) o  $-N-(\text{alquilo } C_{1-5})_2$ ,  
especialmente metilo y etilo; y cuando A y G unidos represen  
tan metilideno, B es metilo; cuando A y G son ambos metilo,  
B es halógeno; y cuando A es metilo y B es hidrógeno, G es  
5  $CH_2R$ ; se hace reaccionar bajo condiciones de Friedel-Crafts  
para formar la 5-flúor-2-metil-1-indanona. Preferiblemente,  
la cetona de partida es la 2-bromo-4'-flúor-2-metilpropiofe-  
nona (cuando A y G son cada uno de ellos metilo y B es haló-  
geno) pero también puede ser adecuadamente 4'-flúor-2-metil-  
10 acrilofenona, 3-cloro-4'-flúor-2-metilpropiofenona, 4'-flúor-  
3-hidroxi-2-metilpropiofenona o 3-dimetilamino-4'-flúor-2-  
metilpropiofenona. La reacción se lleva a cabo adecuadamente  
en condiciones normales de Friedel-Crafts. Por ejemplo, la  
cetona se hace reaccionar en presencia de catalizadores de  
15 Friedel-Crafts como ácidos de Lewis, alquilos y alcóxidos  
metálicos, ácidos de Brønsted, óxidos y sulfuros ácidos, re-  
sinas cambiadoras de catión, agentes formadores de cationes  
metatéticos y complejos de carbonio estables y afines. Puen-  
den emplearse adecuadamente ácidos de Lewis como los del ti-  
20 po de haluro ácido (haluros metálicos), v.g. cloruro o bro-  
muro de aluminio,  $BeCl_2$ ,  $GdCl_2$ ,  $ZnCl_2$ ,  $BF_3$ ,  $BCl_3$ ,  $BBr_3$ ,  
 $GaCl_3$ ,  $GaBr_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $TiBr_4$ ,  $ZrCl_4$ ,  $SnCl_4$ ,  $SnBr_4$ ,  $SbCl_5$ ,  
 $SbCl_3$ ,  $BiCl_3$ ,  $FeCl_3$  y  $UCl_4$ . Asimismo, cuando la cetona es  
la  $\alpha$ - o  $\beta$ -halobutirofenona, pueden utilizarse los propios  
25 metales como catalizadores, ya que en el transcurso de la

1 reacción el compuesto halogenado reacciona con el metal for-  
mando el correspondiente haluro metálico que a su vez favo-  
rece el progreso de la reacción. Se prefiere esta clase de  
5 catalizadores de Friedel-Crafts y especialmente el uso de  
un haluro de aluminio o de hierro. Los alquilos y los alcóxi-  
dos metálicos que pueden ser adecuadamente empleados son,  
por ejemplo, alquilos (metilo, etilo, propilo) o alcóxidos  
(metóxido, etóxido o propóxido) de aluminio o de boro. Los  
10 ácidos de Brønsted que pueden ser empleados adecuadamente  
son, por ejemplo, los ácidos sulfúrico, fosfórico, polifos-  
fórico, perclórico, clorosulfónico, fluorsulfónico, alquil-  
sulfónicos y arilsulfónicos (etano, p-tolueno) y ácidos sul-  
fónicos aromáticos afines, así como los ácidos cloracético y  
15 trifluoracético. Los óxidos y sulfuros ácidos útiles como  
catalizadores comprenden una gran variedad de óxidos y sul-  
furos sólidos. De especial utilidad son el aluminio, la sí-  
lice y las mezclas de aluminio y sílice, aunque también pue-  
den emplearse catalizadores distintos de las composiciones  
de sílice-aluminio tales como  $\text{BeO}$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ThO}_2$ ,  
20  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{CoO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  
 $\text{MnO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{V}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MoS}_2$  o  $\text{MoS}_3$ . Además, las re-  
sinas cambiadoras de catión que son ácidos sólidos son úti-  
les como catalizador así como los agentes formadores de ca-  
25 tiones metatéticos tales como las sales de plata anhidras  
( $\text{AgClO}_4$ ,  $\text{AgBF}_4$ ,  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{AgPF}_6$ ,  $\text{AgAsF}_6$  y  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ).

1 Aunque la concentración de catalizador de Friedel-  
Crafts no es crítica, se prefiere emplear de 1,1 a 2,0 mo-  
les de catalizador por cada mol de cetona y preferiblemen-  
te de 1,4 a 1,8 moles por mol de cetona. La reacción se  
5 lleva a cabo adecuadamente en un disolvente que sea nor-  
malmente empleado para las reacciones de Friedel-Crafts.  
Por consiguiente, pueden utilizarse disolventes orgánicos  
como CS<sub>2</sub>, fluorbenceno, hidrocarburos aromáticos polihalo-  
genados, nitrobenceno, hidrocarburos alifáticos, hidrocar-  
10 buros alifáticos halogenados y nitroalcanos. La reacción se  
efectúa a una temperatura comprendida aproximadamente entre  
0°C y 150°C y preferiblemente entre 20 y 100°C, durante un  
periodo de tiempo suficiente para completar prácticamente  
la reacción.

15 La cetona de partida se prepara fácilmente condensando  
un haluro de ácido apropiado de fórmula:



20 donde A, B y G son los descritos anteriormente y Z es haló-  
geno, con fluorbenceno en condiciones de Friedel-Crafts, co-  
mo se ha descrito anteriormente. Además, si se desea, el ha-  
luro de ácido puede ser condensado con el fluorbenceno para  
formar la cetona y pasar directamente in situ a la 5-flúor-  
25 2-metil-1-indanona. En el caso de que se desee este procedi-

1 miento, se emplea catalizador de Friedel-Crafts adicional  
en cantidad suficiente para efectuar las dos etapas.

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo.

EJEMPLO 1

5 4'-Fluor-3-hidroxi-2-metilpropiofenona

Se agita a 35°C durante 2 días una mezcla de 45,7 g  
(0,3 moles) de 4'-fluorpropiofenona, 9 g (0,3 moles) de  
paraformaldehído, 4 g (0,03 moles) de carbonato potásico  
anhidro y 200 ml de alcohol metílico. La reacción se apa-  
10 ga en agua y se acidula con ácido clorhídrico. El producto  
se extrae en benceno. La capa bencénica se lava con agua y  
se concentra a vacío para dar 4'-flúor-3-hidroxi-2-metilpro-  
piofenona.

EJEMPLO 2

15 5-Flúor-2-metil-1-indanona a partir de 4'-flúor-3-hidroxi-  
2-metilpropiofenona

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de  
18,2 g (0,10 moles) de 4'-flúor-3-hidroxi-2-metilpropiofeno-  
na y 12 g de pentóxido de fósforo en 100 ml de xileno. Se  
20 enfría la mezcla de reacción, se añade agua y la capa xilé-  
nica se lava con hidróxido sódico acuoso y agua. Después la  
capa orgánica se concentra a vacío para dar 5-flúor-2-metil-  
1-indanona.

25

1

EJEMPLO 3

2-Bromo-4'-flúor-2-metilpropiofenona

5

Se enfría a 15°C una suspensión de 14 g (0,105 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 14,4 g (0,150 moles) de fluorbenceno y 24 ml de disulfuro de carbono. A esta mezcla se añaden 23,8 g (0,100 moles) de bromuro de  $\alpha$ -bromo-isobutirilo, a lo largo de 10-15 minutos, a 15-20°C. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a 20°C y después se apaga sobre hielo. El producto se extrae en cloroformo. La capa clorofórmica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra para dar 2-bromo-4'-flúor-2-metilpropiofenona.

10

EJEMPLO 4

5-Flúor-2-metil-1-indanona a partir de 2-bromo-4'-flúor-2-metilpropiofenona

15

A una suspensión de 120,2 g (0,90 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 54 ml de disulfuro de carbono se añaden 122,6 g (0,50 moles) de 2-bromo-4'-flúor-2-metilpropiofenona a 15-20°C, durante 1 hora. La mezcla se calienta a 50°C durante 1 hora, se agita a 50°C durante 3 horas y se apaga en hielo. El producto se extrae en tolueno. La capa toluénica se lava con solución acuosa de hidróxido sódico y agua y se concentra a vacío para dar 5-flúor-2-metil-1-indanona.

( )

20

25

1

EJEMPLO 5

4'-Flúor-2-metilacrilofenona

5

10

Se enfría a 15°C una suspensión de 29,4 g (0,220 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 38,4 g (0,40 moles) de fluorbenceno bajo nitrógeno. Entonces se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 21,9 g (0,200 moles) de cloruro de metilacrilato, mientras se mantiene la temperatura a 15-20°C. La mezcla se calienta a 30°C durante 10 minutos, se agita a 30°C durante 10 minutos y se apaga en hielo. El producto se extrae en hexano. La capa hexánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío para dar 4'-flúor-2-metilacrilofenona.

EJEMPLO 6

15

5-Flúor-2-metil-1-indanona a partir de 4'-flúor-2-metil-acrilofenona

20

25

Se añaden 50 g (0,30 moles) de 4'-flúor-2-metilacrilofenona a una suspensión de 60,1 g (0,45 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 27 ml de disulfuro de carbono, a 20-25°C, durante 1 hora. La mezcla se calienta a 45°C durante 1 hora y se agita a 45°C durante otra hora. La mezcla de reacción se apaga sobre hielo. La capa acuosa oleosa se extrae con tolueno. La capa toluénica se lava con solución acuosa de hidróxido sódico y agua y se concentra a vacío para dar 5-flúor-2-metil-1-indanona.

1

EJEMPLO 7

3-Cloro-4'-flúor-2-metilpropiofenona

5

A una suspensión de 22,7 g (0,17 moles) de cloruro de aluminio anhidro y 9,6 g (0,10 moles) de fluorbenceno se añaden 14,1 g (0,10 moles) de cloruro de  $\beta$ -cloroisobutirilo, a lo largo de 30 minutos, a 20-25°C. La mezcla se envejece durante 30 minutos a 20-25°C y después se apaga en hielo. El producto se extrae en hexano. La capa hexánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío para dar 3-cloro-4'-flúor-2-metilpropiofenona.

10

EJEMPLO 8

5-Flúor-2-metil-1-indanona a partir de 3-cloro-4'-flúor-2-metilpropiofenona

15

Se añaden 10 g (0,05 moles) de 3-cloro-4'-flúor-2-metilpropiofenona a 20 ml de ácido sulfúrico concentrado a 20-25°C y la mezcla se calienta a 50°C. Después de agitar durante 3 horas a 50°C, la mezcla de reacción se apaga en hielo. El producto se extrae en hexano. La capa hexánica se concentra a vacío para dar 5-flúor-2-metil-1-indanona.

20

EJEMPLO 9

3-Dimetilamino-4'-flúor-2-metilpropiofenona

25

Se agita a 95-100°C durante 3 horas una mezcla de 15,2 g (0,10 moles) de 4'-flúorpropiofenona, 8,2 g (0,10 moles) de hidrocloreuro de dimetilamina, 3,6 g (0,12 moles)

1 de paraformaldehído en 20 ml de alcohol absoluto. La mez-  
cla se enfría y el producto precipitado se filtra. El pro-  
ducto se disuelve en agua y se alcaliniza con hidróxido  
5 sódico. La base libre se extrae en éter. La capa etérea se  
seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío  
para dar 3-dimetilamino-4'-flúor-2-metilpropiofenona.

#### EJEMPLO 10

5-Flúor-2-metil-1-indanona a partir de 3-dimetilamino-4'-  
fluor-2-metilpropiofenona

10 Se calienta a 90°C durante 1 hora una mezcla de 42 g  
(0,20 moles) de 3-dimetilamino-4'-fluor-2-metilpropiofe-  
nona y 100 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita a  
90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se  
15 apaga en hielo y el producto se extrae en tolueno. La capa  
toluénica se lava con solución acuosa de hidróxido sódico  
y agua y se concentra a vacío para dar 5-flúor-2-metil-1-  
indanona.

#### EJEMPLO 11

5-Flúor-2-metil-1-indanona a partir de fluorbenceno y bro-  
muro de  $\alpha$ -bromoisobutirilo

20 A una suspensión de 120,2 g (0,90 moles) de cloruro  
de aluminio anhidro en 54 ml de disulfuro de carbono y  
51,4 g (0,535 moles) de fluorbenceno, bajo nitrógeno, se  
añaden 115 g (0,50 moles) de bromuro de  $\alpha$ -bromoisobutirilo.  
25 La adición se realiza a 15-20°C durante 75 minutos. La mez

1           cla de reacción se calienta a 50°C durante 75 minutos, se  
          agita a 50°C durante 3½ horas y después se apaga sobre  
          hielo. Se añade tolueno para extraer el producto. La capa  
          toluénica se lava con solución acuosa de hidróxido sódico  
5           y agua y se concentra a vacío para dar 79 g (96 %) de  
          5-flúor-2-metil-1-indanona.

EJEMPLO 12

5-Flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-indeno

10           Se introducen 25 g (1,04 moles) de torneaduras de mag-  
          nesio en un matraz secado, bajo nitrógeno, con 400 ml de  
          éter. Se añaden 10 ml de cloruro de p-metiltiobencilmagne-  
          sio 0,05 M en éter y la mezcla se calienta a 30°C. Se añ-  
          de alrededor del 2-3 % de 39,7 g (0,23 moles) de cloruro  
15           de p-metiltiobencilo en 75 ml de tolueno. Al cabo de 3-5  
          minutos de agitación, se produce un calentamiento exotérmi-  
          co hasta 32-33°C que significa que la reacción se ha inicia-  
          do. Después de envejecer durante 5 minutos, se añade gota  
          a gota a lo largo de 90 minutos el resto del cloruro de  
          bencilo. La mezcla de reacción se envejece durante 30 minu-  
20           tos con agitación. Se añaden gota a gota, a lo largo de  
          45 minutos, 32,6 g (0,199 moles) de 5-flúor-2-metil-1-inda-  
          nona. Después de envejecer durante 30 minutos, la mezcla  
          sobrenadante lechosa se separa del magnesio por decanta-  
          ción. El matraz y el magnesio residual se enjuagan con to-  
25           lueno. Después la reacción se apaga por adición de 120 ml

1 de ácido sulfúrico 3 N. Se despreja la capa inferior. A la  
capa orgánica se añaden 80 ml de una mezcla 1:10 de ácido  
sulfúrico concentrado y ácido acético, la mezcla bifásica  
se agita fuertemente durante 1 hora y se añaden 100 ml de  
5 agua. Se despreja la capa inferior y la capa orgánica se  
lava con 100 ml de agua y 200 ml de hidróxido sódico 2 N.  
Después de un lavado final con agua, la capa acuosa se  
concentra para dar 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-  
indeno. Análogamente, cuando se emplea cloruro de p-metil-  
10 sulfínilbencilo en lugar de cloruro de p-metiltiobencilo  
en el ejemplo anterior, se obtiene el correspondiente p-  
metilsulfínilbencilindeno.

#### EJEMPLO 13

##### Cloruro de p-metiltiobenciltrifenilfosfonio

15 Se añaden 17,3 g de cloruro de p-metiltiobencilo a  
28 g de trifenilfosfina en 80 ml de benceno. La mezcla  
de reacción se calienta durante 4 horas, después se enfría  
y el producto, cloruro de p-metiltiobenciltrifenilfosfo-  
nio, se recoge por filtración. Se obtienen 19 g, p.f.  
20 257-258°C.

De forma similar, cuando se utiliza cloruro de  
p-metilsulfínilbencilo, el producto es cloruro de p-metil-  
sulfínilbenciltrifenilfosfonio, p.f. 258-262°C con des-  
prendimiento de gases.

25

1

EJEMPLO 14

5-Flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-indeno

5

A. 5-Flúor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-indano

10

15

20

Se disuelven 169 mg (1,5 milimoles) de terc-butóxido potásico en 2 ml de dimetilsulfóxido y se trata con 651 mg (1,5 milimoles) de cloruro de p-metiltiobenciltrifenilfosfonio disueltos en 1 ml de dimetilsulfóxido. A esta solución se añaden 270 mg (1,65 milimoles) de 5-flúor-2-metil-1-indanona en 2 ml de dimetilsulfóxido. La solución se calienta a 75°C durante 15,5 horas. Se añaden benceno y agua y la capa bencénica se lava cinco veces con agua. La capa bencénica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad bajo vacío. El peso es de 915,6 mg. Este material se eluye a través de 8 g de gel de sílice con benceno para separar el óxido de trifenilfosfina. El eluato pesa 372 mg después de separar el disolvente. Este se recromatografía a través de 15 g de gel de sílice empleando hexano y se aislan 95,9 mg de 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-indano, p.f. 67-70°C.

25

B. 5-Flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-indeno

Se mezclan 50 mg del compuesto bencilidénico obtenido en A con 1 ml de ácido acético conteniendo 100 mg de ácido sulfúrico y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después la mezcla se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto eté-

1 reo se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

Análogamente, cuando se emplea cloruro de p-metilsulfinilbenciltrifenilfosfonio, se obtiene el correspondiente compuesto p-metilsulfinilbencil-indénico.

5

EJEMPLO 15

5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencil)-indeno

Se disuelven 500 mg (1,755 milimoles) de 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-indeno en 5 ml de cloroformo. A esta solución se añade peróxido de hidrógeno al 30 % (equivalente a 2,645 milimoles). La mezcla de reacción se envejece durante 1 hora a la temperatura ambiente seguido de adición de 5 ml de ácido acético glacial y envejecimiento durante otra hora más. Después la mezcla de reacción se diluye con 25 ml de una mezcla 1:1 de benceno y éter y se extrae seis veces con 25 ml cada vez de una solución acuosa de cloruro sódico al 3 %. Después la solución se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar un aceite. Por recristalización en isopropanol enfriado con hielo se obtiene el 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencil)-indeno.

10

15

20

EJEMPLO 16

Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-indeniliden-3-acético

A 41,8 g (147 milimoles) del indeno precedente (del Ejemplo 12) se añaden 150 ml de solución metanólica de Tritón B (53,2 g en seco; 317,5 milimoles) y la mezcla,

25



1 más a 20-25°C. Se filtra la mezcla, se lava con una mezcla  
70:30 de ácido acético y agua (alrededor de 100 ml) y des-  
pués se lava con agua para separar el exceso de ácido. Se  
obtiene un 93 % del producto, p.f. 180-183°C.

5 Análogamente, cuando se emplea en el ejemplo ante-  
rior el ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencil)-in-  
deniliden-3-acético en lugar del correspondiente compuesto  
metiltio, se obtiene el ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metil-  
sulfinilbenciliden)-inden-3-acético. La reacción puede efec-  
10 tuarse en un disolvente aprótico tal como 1,2-dicloroetano  
bajo una presión de 100 psig (7 kg/cm<sup>2</sup> manométricos) de HCl  
gaseoso, a 50-100°C.

#### EJEMPLO 18

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

Se agitan 17 g (50 milimoles) del producto del Ejem-  
plo 17 en 94 ml de cloroformo y 40 ml de ácido acético, ba-  
jo nitrógeno y la temperatura se lleva a 30°C. A esta sus-  
pensión se añaden 5,3 ml (51 milimoles) de solución acuosa  
20 de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 9,6 N, a lo largo de 1 minuto. La temperatura se  
lleva a 35°C. La mezcla se envejece durante un total de  
6 horas, manteniendo una temperatura interna de 35°C. Des-  
pués del periodo de envejecimiento, se añaden 125 ml de agua  
y la capa de CHCl<sub>3</sub> se concentra hasta pequeño volumen a  
25 vacío. El residuo se cristaliza en 75 ml de etanol y la sus-

1            pensión se enfría a 0-5°C y se envejece a 0-5°C. Se filtra el producto y se lava con 15 ml de etanol 2BA frío (0-5°C) y se seca a vacío a 80°C. El producto pesa 16,3 g (92 %), p.f. 183-185°C.

5            Análogamente, cuando se emplea peryodato sódico o hipoclorito potásico en lugar de peróxido de hidrógeno en el ejemplo anterior, se obtiene el compuesto deseado.

#### EJEMPLO 19

##### 2-Dimetilaminometil-4'-fluorpropiofenona

10           Se enfría a 15°C una suspensión de 14 g (0,105 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 14,4 g de flucrbenceno y 24 ml de disulfuro de carbono. A la mezcla se añaden 0,100 moles de hidrobromuro de bromuro de  $\alpha$ -(dimetilaminometil)propionilo durante 10-15 minutos, a 15-20°C. La  
15           mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a 20°C y después se apaga sobre hielo. El producto se extrae en cloroforno. La capa clorofórmica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra para dar 2-bromo-4'-flúor-2-metilpropiofenona.

20

#### EJEMPLO 20

##### 5-Flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)indeno

25           En un matraz seco, bajo nitrógeno, se introducen 13,44 g (0,56 moles) de torneaduras de magnesio con 125 ml de éter y un cristal de yodo. Se añaden 6 ml de 65 ml de una solución que contiene 24,2 g (0,14 moles) de cloruro

1 de p-metiltiobencilo en éter. Al cabo de 3 a 5 minutos de  
agitación, desaparece el color del yodo y se inicia la  
reacción. Después de envejecer durante 5 minutos, se aña-  
de gota a gota el resto del cloruro de bencilo, a lo lar-  
5 go de 45 minutos. El residuo se enjuaga sobre la mezcla  
con 10 ml de éter y la mezcla de reacción se envejece du-  
rante 2 horas con agitación. Se añaden gota a gota, a lo  
largo de 30 minutos, 21 g (0,128 moles) de 5-flúor-2-metil-  
1-indanona disueltos en 50 ml de éter. Después de enveje-  
cer durante 1 hora, la mezcla sobrenadante lechosa se sepa-  
10 ra del magnesio por decantación vertiéndola sobre 100 ml  
de ácido acético. El matraz y el magnesio residual se en-  
juagan en la solución ácida con cuatro porciones de 50 ml  
de benceno. Se añaden 200 ml de agua, se separan las capas  
15 y la capa orgánica se lava cinco veces con 200 ml de agua  
cada vez. Se destila a sequedad después de secar sobre sul-  
fato sódico. El producto de reacción crudo se cristaliza  
en hexano para dar 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobencil)-  
indeno puro, p.f. 58-59°C.

20

EJEMPLO 21

Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-inden-3-  
acético

25

Se calienta a 70°C, en un autoclave forrado de vi-  
drio, una suspensión de 34 g de ácido 5-flúor-2-metil-1-  
(p-metiltiobencil)-indeniliden-3-acético en 150 ml de di-

1 cloruro de etileno. Se admite cloruro de hidrógeno anhidro  
hasta que la presión alcanza las 95 psi (6,95 kg/cm<sup>2</sup>). La  
reacción se agita bajo estas condiciones durante 10 horas  
y después se evacúa el exceso de gas. El producto suspen-  
5 dido se enfría a 0-5°C y al cabo de 1 hora se filtra y se  
lava con dicloruro de etileno limpio. El rendimiento de  
producto es del 80 %.

En resumen la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes

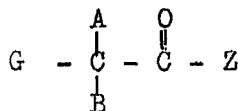
10

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de preparación de ácido  
5-fluor-2-metil-1(p-metilsulfonilbenciliden)-inden-3-acético  
o sus sales, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un haluro de ácido de fórmula:

15



donde

20

A es metilo o junto con G forma un grupo metilideno;

B es hidrógeno, metilo o halógeno;

G es metilo, CH<sub>2</sub>R o junto con A forma un grupo meti-  
tideo, donde R es halógeno, hidroxilo, sus éteres o  
ésteres o -N-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>2</sub>;

Z es halógeno y

25

(1) cuando A y G unidos representan metilideno, B

1

es metilo;

(2) cuando A y G son ambos metilo, B es halógeno y

(3) cuando A es metilo y B es hidrógeno, G es



5

con fluorobenceno, en condiciones de Friedel-Crafts, para formar 5-fluor-2-metil-1-indanona;

(b) hacer reaccionar dicha 5-fluor-2-metil-1-indanona con un compuesto  $\text{R}_1$ -benzílico, donde  $\text{R}_1$  es p-metiltio o p-metilsulfinilo, bajo condiciones de Grignard o de Wittig, para formar 5-fluor-2-metil-1-( $\text{R}_1$ -bencil)-indeno;

10

(c) condensar dicho compuesto de indeno con ácido glioxílico, sus ésteres o sales, para formar ácido 5-fluor-2-metil-1- $\text{R}_1$ -bencil-indeniliden-3-acético, sus ésteres o sales;

15

(d) cuando  $\text{R}_1$  es metilsulfinilo, isomerizar dicho compuesto de indenilideno de la etapa (c) para formar el producto deseado o

(e) cuando  $\text{R}_1$  es metiltio, en cualquier orden, isomerizar dicho compuesto de indenilideno de la etapa (c) y oxidar para formar el producto deseado;

20

25

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el haluro de ácido es un haluro de  $\alpha$ -haloisobutirilo,  $\text{R}_1$  es un compuesto p-metiltio y la etapa (c) se efectúa en condiciones de Grignard.

1                    3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa (c), se emplea ácido glioxílico y después de la etapa (c), se realiza primero la isomerización.

5                    4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el haluro de ácido de la etapa (a) es haluro de  $\alpha$ -haloisobutirilo; el compuesto  $R_1$ -bencílico de la etapa (b) es un compuesto p-metiltiobencílico; la condensación de la etapa (c) se realiza con ácido glioxílico en presencia de una base; y la etapa de isomerización se efectúa en presencia de una base o de un ácido.

10                   5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, donde se emplea bromuro de  $\alpha$ -bromoisobutirilo y la isomerización se lleva a cabo en presencia de un ácido.

15                   6.- 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)-INDEN-3-ACETICO O SUS SALES.

20                   Todo conforme queda descrito y reivindicado

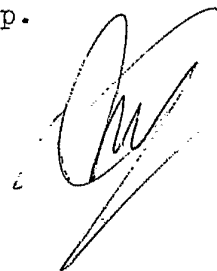
25

1 en la presente memoria descriptiva que consta de treinta  
y ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 de Enero de 1977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

