



## ⑫ PATENTSCHRIFT A5

616 152

②1 Gesuchsnummer: 16824/74

⑦3 Inhaber:  
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

②2 Anmeldungsdatum: 18.12.1974

③0 Priorität(en):  
20.12.1973 US 426864  
05.07.1974 US 486031  
30.09.1974 US 509602⑦2 Erfinder:  
Roger James Tull, Metuchen/NJ (US)  
Robert Francis Czaja, Scotch Plains/NJ (US)  
Richard Ferriss Shuman, Westfield/NJ (US)  
Seemon Hayden Pines, Murray Hill/NJ (US)

④4 Patent erteilt: 14.03.1980

⑦4 Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

## ⑤4 Verfahren zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure.

57 Es wird 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure oder deren Salze hergestellt. Die genannte Säure wird erhalten, indem man 5-Fluor-2-methyl-1-R<sub>1</sub>-benzyliden, wobei R<sub>1</sub> p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, mit Glyoxylsäure, deren Salz oder Ester zu der entsprechenden 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthio (oder methylsulfinyl) benzyl)-indenyliden-3-essigsäure, deren Salz oder Ester kondensiert. Falls R<sub>1</sub> p-Methylsulfinyl ist, wird die Indenylidenverbindung zur Indenyl-3-essigsäure isomerisiert. Wenn R<sub>1</sub> Methylthio bedeutet, so isomerisiert man die erhaltene Indenyliden-3-essigsäure zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthio-benzyliden)-indenyl-3-essigsäure und oxydiert dann den p-Methylthio-rest zur p-Methylsulfinylgruppe. Man kann aber auch zuerst die Oxydation ausführen und anschließend die Isomerisierung.

Die genannten Verbindungen können als Wirkstoffe in entzündungshemmenden Arzneimitteln verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure oder deren Salze, gekennzeichnet durch

- a) Kondensation von 5-Fluor-2-methyl-1-R<sub>1</sub>-benzylinden, wobei R<sub>1</sub> p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, mit Glyoxylsäure, deren Salz oder Ester, zu der entsprechenden 5-Fluor-2-methyl-1-[p-methylthio (oder methylsulfinyl)benzyl]-indenyliden-3-essigsäure, deren Salz oder Ester;
- b) Isomerisierung der Indenylidenverbindung unter Bildung der Indenyl-3-essigsäureverbindung, wenn R<sub>1</sub> p-Methylsulfinyl ist; wenn R<sub>1</sub> Methylthio ist, durch Isomerisierung der Indenyliden-3-essigsäure aus Stufe a) zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyllessigsäure und anschliessender Oxydation der 3-Indenyllessigsäure oder, alternativ hierzu, zunächst Oxydation der 3-Indenylidenessigsäure zur 1-p-Methylsulfinylverbindung und anschliessendes Isomerisieren der 1-p-Methylsulfinylverbindung.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure, gekennzeichnet durch

- a) Kondensation in Gegenwart einer Base von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden mit Glyoxylsäure, deren Salz oder Ester zur entsprechenden 3-Indenylidenessigsäureverbindung;
- b) Isomerisieren der 3-Indenylidenessigsäureverbindung in Gegenwart einer Base oder einer Säure zu der 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-indenyl-3-essigsäureverbindung; und
- c) Oxydation der Indenyl-3-essigsäureverbindung zum erwünschten Produkt.

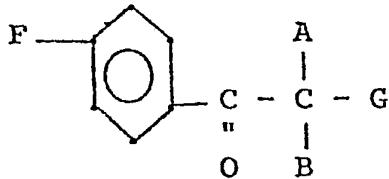
3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Glyoxylsäure verwendet und die Isomerisation in Gegenwart einer Säure durchführt.

4. Verfahren zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure oder deren Salze, gekennzeichnet durch

- a) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer R<sub>1</sub>-Benzylverbindung, in der R<sub>1</sub> p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, wobei man mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und metallischem Magnesium in wasserfreiem Äther oder mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und Triphenylphosphin oder einem substituierten Triphenylphosphin zu 5-Fluor-2-methyl-1-(R<sub>1</sub>-benzyl)-inden umsetzt,
- b) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxylsäure, deren Ester oder Salz zu 5-Fluor-2-methyl-1-R<sub>1</sub>-benzyl-indenyliden-3-essigsäure, deren Ester oder Salz;
- c) wenn R<sub>1</sub> Methylsulfinyl ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) zu dem erwünschten Produkt; oder
- d) wenn R<sub>1</sub> Methylthio ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) und anschliessende Oxydation zu dem gewünschten Produkt; oder zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomeren.

5. Verfahren zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure oder deren Salze, gekennzeichnet durch

- a) Umsetzung eines Ketons der Formel



in der A die Methylgruppe ist oder zusammen mit G Methyliden bildet; B Wasserstoff, eine Methylgruppe oder Halogen ist; G Methylgruppe, CH<sub>2</sub>R-Gruppe ist oder zusammen mit A Methyliden bildet, wobei R Halogen, die Hydroxygruppe, die entsprechenden Äther oder Ester oder die -N(C<sub>1-5</sub>-alkyl)<sub>2</sub>-Gruppe ist und

- 1. wenn A und G zusammen Methyliden sind, ist B eine Methylgruppe;

- 2. wenn A und G jeweils Methylgruppen sind, ist B ein Halogen; und

- 3. wenn A eine Methylgruppe und B Wasserstoff ist, ist G eine CH<sub>2</sub>R-Gruppe;

in Gegenwart von Lewis Säuren zu 5-Fluor-2-methyl-1-indanon;

- 25 b) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer R<sub>1</sub>-Benzylverbindung, in der R<sub>1</sub> ein p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, zu 5-Fluor-2-methyl-1-(R<sub>1</sub>-benzyl)-inden umsetzt;

- 30 c) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxylsäure, deren Ester oder Salz zu 5-Fluor-2-methyl-1-R<sub>1</sub>-benzyl-indenyliden-3-essigsäure, Ester oder Salz;

- d) wenn R<sub>1</sub> Methylsulfinyl ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) zu dem erwünschten Produkt; oder

- 35 e) wenn R<sub>1</sub> Methylthio ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) und anschliessende Oxydation zum erwünschten Produkt; oder zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomeren.

40 6. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure oder deren Salze, gekennzeichnet durch

- a) Umsetzung von 4'-Fluor-2-halogen-2-methylpropiophenon in Gegenwart einer Lewis-Säure zu 5-Fluor-2-methyl-1-indanon;

- 45 b) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer p-Methylthiobenzylverbindung, wobei man mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und metallischem Magnesium in wasserfreiem Äther oder mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und Triphenylphosphin oder einem substituierten Triphenylphosphin zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden umsetzt,

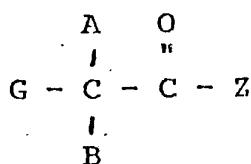
- c) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxylsäure in Gegenwart einer Base zu der entsprechenden 3-Indenylidenessigsäureverbindung;

- d) Isomerisieren der 3-Indenylidenessigsäureverbindung in Gegenwart einer Base oder Säure zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-indenyl-3-essigsäureverbindung; und

- 50 e) Oxydation der Indenyl-3-essigsäureverbindung zum erwünschten Produkt oder bei Bedarf zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomeren.

65 7. Verfahren zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-inden-3-essigsäure oder deren Salze, gekennzeichnet durch

- a) Umsetzung eines Säurehalogenids der Formel



in der A eine Methylgruppe oder zusammen mit G Methyliden bildet; B Wasserstoff, Methylgruppe oder Halogen, G Methylgruppe,  $\text{CH}_2\text{R}$ -Gruppe sind oder zusammen mit A Methyliden bildet, wobei R Halogen, Hydroxygruppe, die entsprechenden Äther oder Ester oder  $\text{-N}(\text{C}_{1-5}\text{-alkyl})_2$ -Gruppe sind, Z Halogen ist und

1. wenn A und G zusammen Methyliden sind, ist B eine Methylgruppe;
2. wenn A und G jeweils Methylgruppen sind, ist B Halogen;
3. wenn A Methylgruppe und B Wasserstoff sind, ist G  $\text{CH}_2\text{R}$ ; mit Fluorbenzol in Gegenwart einer Lewis-Säure zu -Fluor-2-methyl-1-indanon;
- b) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer  $\text{R}_1$ -Benzylverbindung wobei  $\text{R}_1$  p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, wobei man mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und metallischem Magnesium in wasserfreiem Äther oder mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und Triphenylphosphin oder einem substituierten Triphenylphosphin zu 5-Fluor-2-methyl-1-( $\text{R}_1$ -benzyl)-inden umsetzt;
- c) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxalsäure, deren Ester oder Salz zu 5-Fluor-2-methyl-1- $\text{R}_1$ -benzyliden-3-essigsäure, deren Ester oder Salz;
- d) wenn  $\text{R}_1$  Methylsulfinyl ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) zum erwünschten Produkt; oder
- e) wenn  $\text{R}_1$  Methylthio ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) und anschliessender Oxydation zum gewünschten Produkt; oder zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomerisieren.

---

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-inden-3-essigsäure.

Diese Indenyl-3-essigsäure ist gemäss US-PS 3 654 349 bekannt und besitzt entzündungshemmende Aktivität. Sowohl in dieser Patentschrift als auch in der GR-PS 41 736 werden verschiedene Darstellungsweisen für diese Verbindung beschrieben. Bei einer der beschriebenen Verfahrensweise in der griechischen Patentschrift wird 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-inden als Zwischenprodukt beschrieben. Diese Verbindung wird mit einem Glykolsäureester umgesetzt; dann wird das Produkt zum Ester der 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-indenyliden-3-essigsäure oxidiert, der dann zu der erwünschten Verbindung isomerisiert und hydrolysiert wird. Ebenfalls in der griechischen Patentschrift wird die Herstellung eines Indanonzwischenprodukts als Ausgangsmaterial für das Inden beschrieben, wobei die Herstellung des Indanons ganz anders als im erfindungsgemässen Verfahren durchgeführt wird, wobei gemäss der griechischen Patentschrift 3-Nitrobenzaldehyd mit Propionanhydrid zu Nitrozimtsäure angesetzt wird; diese Verbindung wird zu der korrespondierenden Aminoverbindung reduziert und in einer weiteren Reaktion zu der  $\alpha$ -Methyl-3-fluorhydrozimtsäure umgesetzt. Diese Verbindung wiederum wird zum Indanon cyclisiert.

Gegenstand der Erfindung sind neue Verfahren zur Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-

-indenyl-3-essigsäure wobei die Herstellung des Indanonzwischenproduktes auf sehr viel kürzerem Weg und mit höheren Ausbeuten als in dem beschriebenen Verfahren stattfindet.

Das erfindungsgemäss Verfahren zur Herstellung der ge-

- nannten Säure oder deren Salze ist gekennzeichnet durch
- a) Kondensation von 5-Fluor-2-methyl-1- $\text{R}_1$ -benzyliden, wobei  $\text{R}_1$  p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, mit Glyoxalsäure, deren Salz oder Ester zu der entsprechenden 5-Fluor-2-methyl-1-[p-methylthio (oder methylsulfinyl)-benzyl]-indenyliden-3-essigsäure, deren Salz oder Ester; und
  - b) Isomerisierung der Indenylidenverbindung unter Bildung der Indenyl-3-essigsäureverbindung, wenn  $\text{R}_1$  p-Methylsulfinyl ist; wenn  $\text{R}_1$  Methylthio ist, durch Isomerisierung der Indenyliden-3-essigsäure aus Stufe a) zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-3-indenyllessigsäure und anschliessender Oxydation der 3-Indenyllessigsäure oder, alternativ hierzu, zunächst Oxydation der 3-Indenylidenessigsäure zur 1-p-Methylsulfinylverbindung und anschliessendes Isomerisieren der 1-p-Methylsulfinylverbindung.

Eine bevorzugte Ausführungsform dieses Verfahrens ist gekennzeichnet durch

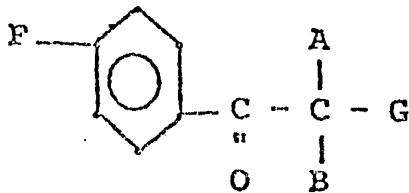
- a) Kondensation in Gegenwart einer Base von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden mit Glyoxalsäure, deren Salz oder Ester zur entsprechenden 3-Indenyliden-essigsäureverbindung;
- b) Isomerisieren der 3-Indenylidenessigsäureverbindung in Gegenwart einer Base oder einer Säure zu der 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-indenyl-3-essigsäureverbindung; und
- c) Oxydation der Indenyl-3-essigsäureverbindung zum erwünschten Produkt.

Bevorzugt verwendet man Glyoxalsäure und die Isomerisierung wird in Gegenwart einer Säure durchgeführt. Ein weiteres Verfahren ist gekennzeichnet durch

- a) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer  $\text{R}_1$ -Benzylverbindung, in der  $\text{R}_1$  p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, wobei man mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und metallischem Magnesium in wasserfreiem Äther oder mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und Triphenylphosphin oder einem substituierten Triphenylphosphin zu 5-Fluor-2-methyl-1-( $\text{R}_1$ -benzyl)-inden umsetzt,
- b) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxalsäure, deren Ester oder Salz zu 5-Fluor-2-methyl-1- $\text{R}_1$ -benzyliden-3-essigsäure, deren Ester oder Salz;
- c) wenn  $\text{R}_1$  Methylsulfinyl ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) zu dem erwünschten Produkt; oder
- d) wenn  $\text{R}_1$  Methylthio ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) und anschliessende Oxydation zu dem gewünschten Produkt; oder zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomerisieren.

Noch ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erwähnten Säure ist gekennzeichnet durch

- a) Umsetzung eines Ketons der Formel



- in der A die Methylgruppe ist oder zusammen mit G Methylen bildet; B Wasserstoff, eine Methylgruppe oder Halogen ist; G Methylgruppe,  $\text{CH}_2\text{R}$ -Gruppe ist oder zusammen mit A Methylen bildet, wobei R Halogen, die Hydroxygruppe, die entsprechenden Äther oder Ester oder die  $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-alkyl})_2$ -Gruppe ist und
1. wenn A und G zusammen Methylen sind, ist B eine Methylgruppe;
  2. wenn A und G jeweils Methylgruppen sind, ist B ein Halogen; und
  3. wenn A eine Methylgruppe und B Wasserstoff ist, ist G eine  $\text{CH}_2\text{R}$ -Gruppe;
- in Gegenwart von Lewis-Säuren zu 5-Fluor-2-methyl-1-indanon;
- b) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer  $\text{R}_1$ -Benzylverbindung, in der  $\text{R}_1$  ein p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, zu 5-Fluor-2-methyl-1-( $\text{R}_1$ -benzyl)-inden umsetzt;
- c) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxalsäure, deren Ester oder Salz zu 5-Fluor-2-methyl-1- $\text{R}_1$ -benzyl-indenyliden-3-essigsäure, Ester oder Salz;
- d) wenn  $\text{R}_1$  Methylsulfinyl ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) zu dem erwünschten Produkt; oder
- e) wenn  $\text{R}_1$  Methylthio ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) u. anschliessende Oxydation zum erwünschten Produkt; oder zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomerisieren. Ebenfalls wird die 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure oder deren Salze erfindungsgemäss durch Durchführung der folgenden Schritte erhalten:
- a) Umsetzung von 4'-Fluor-2-halogen-2-methylpropiophenon in Gegenwart einer Lewis Säure zu 5-Fluor-2-methyl-1-indanon;
- b) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer p-Methylthiobenzylverbindung, wobei man mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und metallischem Magnesium in wasserfreiem Äther oder mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und Triphenylphosphin oder einem substituierten Triphenylphosphin zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden umsetzt,
- c) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxalsäure in Gegenwart einer Base zu der entsprechenden 3-Indenylidenessigsäureverbindung;
- d) Isomerisieren der 3-Indenylidenessigsäureverbindung in Gegenwart einer Base oder Säure zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-indenyl-3-essigsäureverbindung; und
- e) Oxydation der Indenyl-3-essigsäureverbindung zum erwünschten Produkt oder bei Bedarf zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomerisieren.
- Ein weiteres erfindungsgemässes Verfahren umfasst die folgenden Schritte:
- a) Umsetzung eines Säurehalogenids der Formel
- $$\begin{array}{c} \text{A} \quad \text{O} \\ | \quad || \\ \text{G} - \text{C} - \text{C} - \text{Z} \\ | \\ \text{B} \end{array}$$
- in der A eine Methylgruppe oder zusammen mit G Methylen bildet; B Wasserstoff, Methylgruppe oder Halogen, G Methylgruppe,  $\text{CH}_2\text{R}$ -Gruppe sind oder zusammen mit A Methylen bildet, wobei R Halogen, Hydroxy-
- gruppe, die entsprechenden Äther oder Ester oder  $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-alkyl})_2$ -Gruppe sind, Z Halogen ist und
1. wenn A und G zusammen Methylen sind, ist B eine Methylgruppe;
  2. wenn A und G jeweils Methylgruppen sind, ist B Halogen;
  3. wenn A Methylgruppe und B Wasserstoff sind, ist G  $\text{CH}_2\text{R}$ ; mit Fluorbenzol in Gegenwart einer Lewis-Säure zu 5-Fluor-2-methyl-1-indanon;
- 10 b) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer  $\text{R}_1$ -Benzylverbindung, wobei  $\text{R}_1$  p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, wobei man mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und metallischem Magnesium in wasserfreiem Äther oder mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und Triphenylphosphin zu 5-Fluor-2-methyl-1-( $\text{R}_1$ -benzyl)inden umsetzt;
- c) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxalsäure, deren Ester oder Salz zu 5-Fluor-2-methyl-1- $\text{R}_1$ -benzyl-indenyliden-3-essigsäure, deren Ester oder Salz;
- 20 d) wenn  $\text{R}_1$  Methylsulfinyl ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) zum erwünschten Produkt; oder
- e) wenn  $\text{R}_1$  Methylthio ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) und anschliessender Oxydation zum gewünschten Produkt; oder zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomerisieren.
- 25 a) Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer  $\text{R}_1$ -Benzylverbindung, in der  $\text{R}_1$  p-Methylthio oder p-Methylsulfinyl ist, wobei man mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und metallischem Magnesium in wasserfreiem Äther oder mit einem entsprechenden Benzylhalogenid und Triphenylphosphin oder einem substituierten Triphenylphosphin zu 5-Fluor-2-methyl-1-( $\text{R}_1$ -benzyl)-inden umsetzt,
- 30 b) Kondensation der Indenverbindung mit Glyoxalsäure, deren Ester oder Salz zu 5-Fluor-2-methyl-1- $\text{R}_1$ -benzyl-indenyliden-3-essigsäure, deren Ester oder Salz;
- c) wenn  $\text{R}_1$  Methylsulfinyl ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) zu dem erwünschten Produkt; oder
- 40 d) wenn  $\text{R}_1$  Methylthio ist, Isomerisieren der Indenylidenverbindung aus Stufe c) und anschliessende Oxydation zu dem gewünschten Produkt; oder zunächst Oxydation des Produktes aus Stufe c) und anschliessendes Isomerisieren.
- 45 Die erfindungsgemässen Verfahren umfassen also die folgenden Reaktionen:
- Umsetzen von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden mit Glyoxalsäure, deren Ester, Salz oder anderen Derivaten, die unter den Reaktionsbedingungen die freie Säure oder das Salz bilden können, zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-indenyliden-3-essigsäure, Ester oder Salz, Isomerisieren und anschliessendes Oxydieren zu dem erwünschten Produkt (Schritte 4, 6 und 7 im Fliessbild I). Alternativ hierzu wird die Indenyliden-3-essigsäure zunächst oxidiert und dann isomerisiert. In einer anderen erfindungsgemässen Ausführungsform wird 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-inden mit Glyoxalsäure, deren Ester oder Salz, unter direkter Bildung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-indenyliden-3-essigsäure umgesetzt, worauf dann diese Verbindung zu dem erwünschten Produkt isomerisiert wird (Schritte 4 und 5 im Fliessbild I). Die 5-Fluor-2-methyl-1-[p-methylsulfinyl (oder methylthio)-benzyl]-indenyliden-3-essigsäuren sind neue Verbindungen.
- 55 Diese Verbindungen sind geeignete Zwischenprodukte für die Herstellung von 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-indenyl-3-essigsäure; sie sind aber auch geeignete Endprodukte, weil überraschenderweise gefunden wurde, dass

sie ebenfalls eine entzündungshemmende Aktivität aufweisen und für die gleichen Zwecke geeignet sein können wie das Endprodukt der erfundungsgemässen Verfahren.

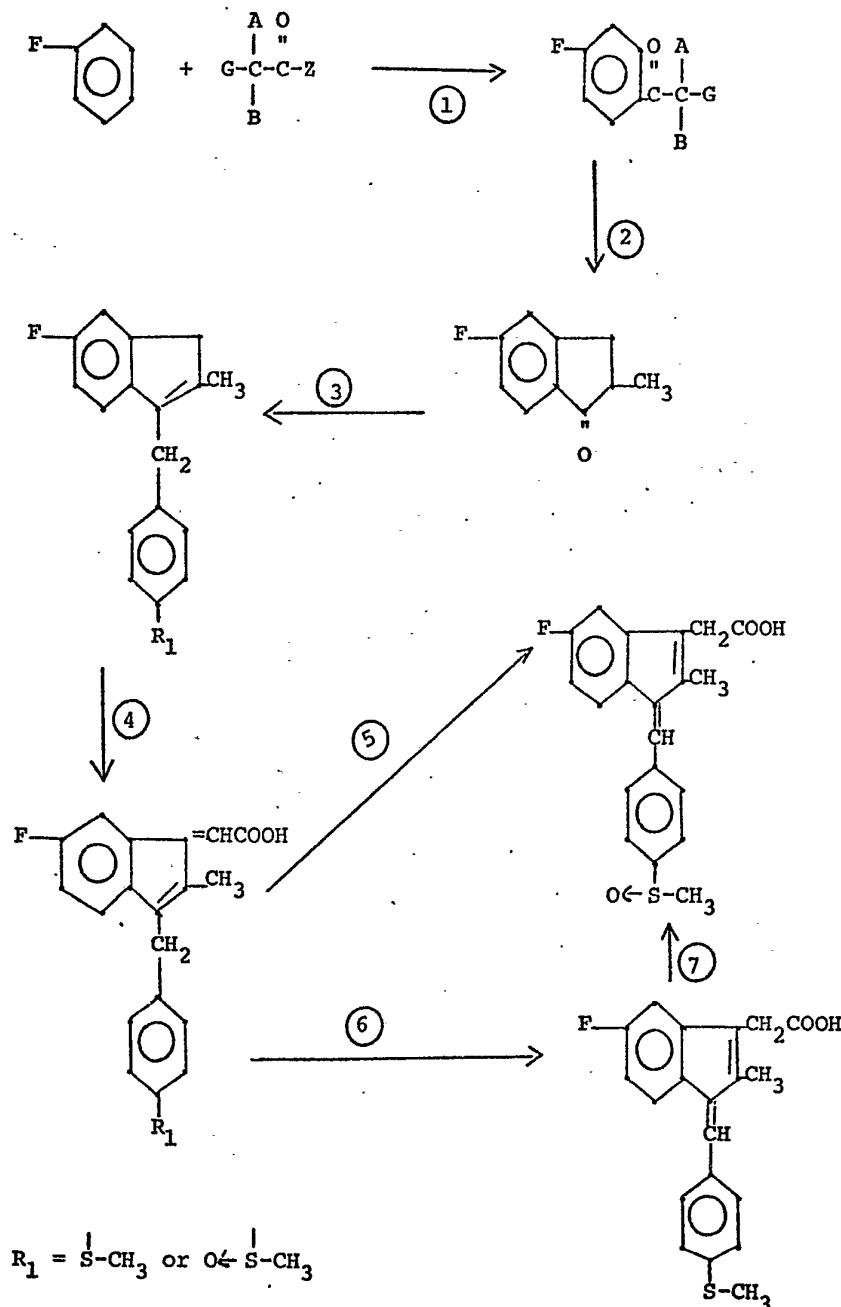
Darüber hinaus wird erfundungsgemäss 5-Fluor-2-methyl-1-[p-methylthiobenzyl (oder p-methylsulfinylbenzyl)-inden] durch Umsetzung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon mit einer p-Methylsulfinylverbindung oder einer p-Methylthiobenzylverbindung unter Grignard- oder Wittig-Bedingungen hergestellt, das dann wie zuvor weiter umgesetzt wird (Schritte 3 bis 5 oder 3, 4, 6 und 7 des Schemas I).

In einer weiteren erfundungsgemässen Ausführungsform

wird 5-Fluor-2-methyl-1-indanon durch Umsetzung eines geeigneten Ketons unter Friedel-Crafts-Bedingungen zu dem erwünschten 5-Fluor-2-methyl-1-indanon umgesetzt, das dann wie zuvor beschrieben weiter umgesetzt wird (Schritte 2 bis 5 oder 2 bis 4, 6 und 7 des Fliessbildes I).

Das genannte Keton wird durch Umsetzung von Fluorbenzol mit einem geeigneten Säurehalogenid unter Friedel-Crafts-Bedingungen hergestellt. Hierbei kann die Friedel-Crafts-Reaktion so weit fortgesetzt werden, dass das als Zwischenprodukt gebildete Keton in situ zu dem 5-Fluor-2-methylindanon cyclisiert. Die erfundungsgemässen Verfahren sind anhand des folgenden Fliessbildes erläutert:

Fliesschema I



Die Kondensationsreaktion zwischen dem 5-Fluor-2-methyl-1-[*p*-methylthio (oder methylsulfinyl)benzyl]-inden und Glyoxylsäure wird bevorzugt in Gegenwart einer starken Base durchgeführt. So können Basen wie Alkali- und Erdalkalihydroxide ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ) insbesondere in Gegenwart eines quaternären Ammoniumhalogenids als Katalysator (wie  $\text{C}_{1-6}$ -Trialkylbenzylammoniumhalogenid oder Tetra- $\text{C}_{1-6}$ -alkylammoniumhalogenid; 0,1 bis 1,0 Mol Halogenid zu Hydroxid), Alkali- oder Erdalkali ( $\text{C}_{1-5}$ )-alkoXId( $\text{NaOCH}_3$ , K-Tertiärbutoxid), Tetra- $\text{C}_{1-6}$ -alkylammoniumhydroxid oder Benzyltri- $\text{C}_{1-5}$ -alkylammoniumhydroxide (Benzyltrimethylammoniumhydroxid) (Triton B) verwendet werden. Als starke Base wird vorzugsweise Trialkylbenzylammoniumhydroxid oder Tetraalkylammoniumhydroxid verwendet. Die Reaktion kann ohne Lösungsmittel durchgeführt werden; vorzugsweise wird jedoch ein Lösungsmittel verwendet, das entweder der Reaktionsmischung zugegeben oder zusammen mit der starken Base verwendet wird.  $\text{C}_{1-5}$ -Alkanole (Methanol, Butanol), aromatische Lösungsmittel wie Benzol, Pyridin und Toluol oder Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Triglym, Dimethylsulfoxid, Wasser und Mischungen von Wasser und organischen Lösungsmitteln können verwendet werden. Tatsächlich kann jedes Lösungsmittel verwendet werden, in dem das Inden und die Glyoxylsäure ausreichend löslich sind. Vorzugsweise wird als Lösungsmittel ein  $\text{C}_{1-5}$ -Alkanol, insbesondere Methanol, verwendet. Das Molverhältnis von Base zu Glyoxylsäure sollte mindestens etwas grösser als 1 : 1 sein; es beträgt vorzugsweise etwa 1,1 bis etwa 4,0 Mol Base zu Glyoxylsäure und insbesondere 1,2 bis 2,5. Das Molverhältnis von Glyoxylsäure zu Inden ist nicht kritisch und kann von etwa 1 bis 3,0 Mole zu einem Mol und vorzugsweise etwa 1,5 bis 1,0 Mol Inden betragen. Alternativ hierzu kann das Alkali- oder Erdalkalisalz oder der Aryl- oder Alkylester, insbesondere die  $\text{C}_{1-5}$ -Alkylderivate wie die Methyl-, Äthyl-, Butylderivate anstelle der freien Glyoxylsäure oder irgendein anderes Säuresalz einer starken Base als Ausgangsmaterial verwendet werden. Unter diesen Umständen braucht die starke Base bei der Reaktion mit Glyoxylsäuresalz oder -ester nicht in grösseren als katalytischen Mengen verwendet werden, obwohl ebenfalls die zuvor angegebenen Verhältnisse verwendet werden können. Die Reihenfolge der Zugabe der Reaktionspartner ist nicht kritisch; bevorzugt wird jedoch, die Glyoxylsäureverbindung der Reaktionsmischung von Inden und Base zugegeben. Die Reaktionszeit ist ebenfalls nicht kritisch, sondern wird bis zu praktisch vollständiger Umsetzung durchgeführt. Vorzugsweise wird jedoch die Reaktion 15 Minuten bis zu 5 Stunden und insbesondere etwa eine halbe bis zu drei Stunden durchgeführt. Die Reaktion kann bei Temperaturen im Bereich von etwa 0°C bis etwa 150°C, vorzugsweise von etwa 10°C bis 80°C und insbesondere von 35°C bis 60°C durchgeführt werden.

Nach vollständiger Kondensationsreaktion kann die Isomerisation der gebildeten 5-Fluor-2-methyl-1-[*p*-methylthio (oder methylsulfinyl)benzyl]-indenyliden-3-essigsäure in Form ihres Säureadditionssalzes oder -esters ohne Isolation durchgeführt werden; das bedeutet, dass die gleiche Reaktionsmischung der Glyoxylsäurereaktion zur Isomerisation verwendet werden kann. Das ist besonders dann möglich, wenn man die Isomerisation unter basischen Bedingungen durchführen will, weil die Reaktionsmischung der vorherigen Stufe bereits basisch ist; der einfache Fortgang der Reaktion führt zum Isomerisationsprodukt. Andererseits kann es möglich sein, dass man zur Isomerisation stärkere Basen verwenden will. Basen, wie sie für die vorhergehende Reaktion beschrieben wurden, können eingesetzt werden. Vorzugsweise wird diese Isomerisation jedoch unter Verwendung von Säure durchgeführt, so dass das Reaktionsprodukt aus der vorhergehenden Stufe vorzugsweise zunächst isoliert wird. Es

können verschiedene organische und/oder anorganische Säuren verwendet werden wie  $\text{C}_{1-5}$ -Alkylsulfonsäuren (Methansulfonsäure), Arylsulfonsäuren (Toluolsulfonsäure), saure Ionenaustauscherharze (z.B. Dowex 50), Arylcarboxylsäuren (*p*-Nitrobenzoësäure), aliphatische Säuren (Alkansäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Trichloressigsäure und Trifluoressigsäure), Mineralsäuren (Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure); vorzugsweise werden jedoch Mineralsäuren oder Mischungen aus Mineralsäuren und organischen Säuren (vorzugsweise  $\text{C}_{2-5}$ -Alkansäuren) wie Salzsäure und Essigsäure, Bromwasserstoff- und Propionsäure verwendet. Das Verhältnis von Säure zu Indenyliden ist nicht kritisch; man kann geeigneterweise katalytische Säremengen verwenden. Es muss lediglich erreicht werden, dass die Reaktionsmischung für den Fall, dass diese basisch ist, sauer gestellt wird. Vorzugsweise werden jedoch etwa 0,1 bis 50 Mol Säure zu Indenyliden und insbesondere 1,0 bis 20 Mole verwendet. Die Reaktion kann mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden; werden Lösungsmittel verwendet, können die, die im Zusammenhang mit der Glyoxylsäurereaktion beschrieben wurden und inert sind, ebenso wie halogenierte Kohlenwasserstoffe wie aliphatische Halogenide (Äthylendichlorid) oder Halogenbenzole verwendet werden. Vorzugsweise wird die Reaktion mit einer Säure oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel durchgeführt. Wird eine schwache Säure als Lösungsmittel verwendet, wird bevorzugt ebenso eine starke Säure wie die Arylsulfonsäuren oder Mineralsäuren eingesetzt. Beispielsweise kann man die unsubstituierten Alkansäuren (zum Beispiel Essigsäure) als Lösungsmittel und die Arylsulfonsäuren (zum Beispiel Toluolsulfonsäure) und insbesondere Mineralsäuren (zum Beispiel Salzsäure) verwenden. Werden halogenierte Kohlenwasserstoffe als Lösungsmittel verwendet, werden bevorzugt Mineralsäuren als Katalysatoren und insbesondere wasserfreie Mineralsäuren wie Chlorwasserstoff eingesetzt. Dauer und Temperatur der Reaktion ist nicht kritisch; je höher die Temperatur ist, desto geringer ist die Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung. Die Reaktion kann bei Temperaturen von etwa 0°C bis etwa 150°C und vorzugsweise von etwa 50°C bis 110°C durchgeführt werden. Die Dauer der Reaktion beträgt vorzugsweise mindestens 30 Minuten und kann bis zu einem oder mehrere Tage betragen. Nach der Isomerisierung kann das Produkt in an sich bekannter Weise wie durch Filtrieren, Extrahieren oder Entfernung des sauren Lösungsmittels durch Verdampfen isoliert werden.

Wird die *p*-Methylthioverbindung als Ausgangsmaterial verwendet, kann die Oxydation der Methylthiogruppe zu der erwünschten Methylsulfinylgruppe in irgendeiner Reaktionsstufe durchgeführt werden, wie unmittelbar nach der Reaktion mit Glyoxylsäure oder nach der Isomerisierung, jedoch vorzugsweise nach der Isomerisierung. Die Oxydation kann in an sich bekannter Weise wie durch Oxydation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ , basischen Perjodaten oder Hypohalogeniden, vorzugsweise den Alkali- oder Erdalkaliperjodaten oder -hypohalogeniden oder organischen Persäuren wie Peressigsäure und Mono-perphthalsäure durchgeführt werden. Das bevorzugte Oxydationsmittel jedoch ist  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Hierzu können  $\text{C}_{1-5}$ -Alkansäuren (z.B. Essigsäure), halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform), Äther (z.B. Dioxan),  $\text{C}_{1-5}$ -Alkanole (z.B. Isopropanol) oder deren Mischungen verwendet werden.

Das Molverhältnis von Oxydationsmittel zur Indenverbindung kann von 0,5 bis 10, jedoch vorzugsweise von 0,8 bis 1,5 betragen. Reaktionsdauer und Temperatur sind nicht kritisch; die Reaktion wird bis zur praktisch vollständigen Umsetzung geführt. Vorzugsweise beträgt jedoch die Reaktions-

dauer 1 bis 18 Stunden und insbesondere 2 bis 6 Stunden bei einer Temperatur von 10°-80°C und insbesondere von 25° bis 50°C.

Wird ein Ester der Glyoxylsäure verwendet, wird die freie Säureverbindung während der Isomerisierung leicht erhalten, insbesondere, wenn etwas Wasser anwesend ist, und wenn die Isomerisierung bei erhöhten Temperaturen durchgeführt wird. Der verwendete Ester selbst ist nicht kritisch; es können aliphatische, aromatische oder heterocyclische Ester wie Alkylester (Methyl-, t-Butyl-, Phenyl-, Alkenylester) oder Arylester (Benzyl-, Phenoxyester) verwendet werden. Ebenso können Glyoxylsäuresalze wie die pharmazeutisch verträglichen Salze ebenso wie andere verwendet werden, die durch Hydrolyse in die freie Säure umgewandelt werden; hierzu zählen die Salze der Alkali- oder Erdalkalimetalle (Na, K, Ca, Li) ebenso wie die Salze der Metalle, die zuvor bei der Friedel-Crafts-Reaktion beschrieben wurden.

Das 5-Fluor-2-methyl-1-[*p*-methylthio (oder methylsulfinyl)-benzyl]-inden kann aus 5-Fluor-2-methyl-1-indanon durch Umsetzung mit einer *p*-Methylthio (oder Methylsulfinyl)benzylverbindung unter Grignard- oder Wittig-Bedingungen hergestellt werden. Dieses Inden enthält die Doppelbindung in der 1- bis 2-Position. Unter bestimmten Bedingungen bei der Bildung sind jedoch auch einige der tautomeren Indenverbindungen anwesend. Werden diese Isomeren in Gegenwart einer Base wie bei der Umsetzung mit Glyoxylsäure umgesetzt, bildet sich das gleiche Indenylanion, das mit Glyoxylsäure in gleicher Weise zu der Indenverbindung reagiert. Beispielsweise wird die Grignard-Verbindung des *p*-Methylthiobenzylchlorids oder die Wittig-Verbindung des *p*-Methylsulfinylbenzyltriphenylphosphoniumchlorids mit 5-Fluor-2-methyl-1-indanon unter Grignard- oder Wittig-Bedingungen umgesetzt. Im Fall der Grignard-Reaktion wird die Benzylindenverbindung direkt erhalten; bei der Wittig-Reaktion erhält man in den meisten Fällen die Benzyliden-indanverbindung. Im letzteren Fall kann das Benzyliden zu der Benzylverbindung unter sauren Bedingungen in an sich bekannter Weise isomerisiert werden.

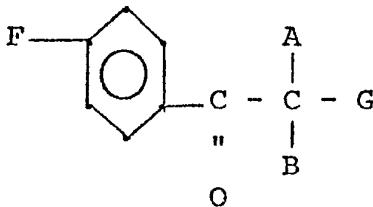
Die Benzylgruppe wird gewöhnlich mit der Indanonverbindung über eine Grignard- oder Wittig-Reaktion unter an sich bekannten Bedingungen verknüpft. Beispielsweise wird bei der Grignard-Reaktion zu metallischem Magnesium in absolutem Äther das entsprechende Benzylhalogenid (Cl, Br, F, J) (*p*-Methylthiobenzylhalogenid oder *p*-Methylsulfinylbenzylhalogenid) zugegeben und die Reaktionsmischung vorzugsweise auf 25 bis 35°C erhitzt. Obwohl mehr oder weniger als äquimolare Mengen Magnesium verwendet werden kann, ist es vorteilhaft, einen 3 bis 6-fachen Überschuss, bezogen auf das Benzylhalogenid, zu verwenden. Obwohl Diäthyläther normalerweise als Lösungsmittel verwendet wird, können andere Äther, wie beispielsweise di-*n*-Butyl-, Diisopentyläther, Anisol, cyclische Äther wie Tetrahydropyran, 4-Methyl-1,3-dioxan, Dihydropyran, Tetrahydrofurfurylmethyläther, Äthyläther, Furan und 2-Äthoxytetrahydrofuran verwendet werden. Ebenso können tertiäre Amine wie Dimethylanilin, Kohlenwasserstoffe wie Benzol und Toluol, ebenso wie viele andere Lösungsmittelarten, die in der Literatur beschrieben sind, verwendet werden. Das auf diese Weise hergestellte Grignard-Reagens ist für die Reaktion mit dem Indanon geeignet. Das Indanon und das Grignard-Reagens werden vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels und vorzugsweise 20 bis 35°C vermischt, wobei vorzugsweise das Indanon dem Grignard zugefügt wird. Die Konzentrationen der Reaktionspartner sind nicht kritisch; für beste Ergebnisse werden jedoch gewöhnlich etwa äquimolare Mengen jeder Verbindung verwendet. Der auf diese Weise gebildete Komplex kann umgesetzt werden, wie es normalerweise bei Grignard-Reak-

tionen mit einer Säure üblich ist. Sowohl anorganische Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure als auch organische oder aliphatische Säuren wie Essigsäure, Propionsäure oder Methansulfinsäure können verwendet werden. Normalerweise wird mindestens ein 5 - 10%iger molarer Überschuss der Säure, bezogen auf den Komplex, verwendet. Vorzugsweise wird die Säure der Reaktionsmischung des Komplexes als verdünnte Lösung in Wasser zugefügt, obwohl andere Lösungsmittel für die Säure wie Alkohole, Äther oder aromatische Kohlenwasserstoffe verwendet werden können. Die Reaktionszeit beträgt normalerweise 0 bis 100°C; bevorzugt sind 20 - 40°C.

Bei der Wittig-Reaktion wird beispielsweise Triphenylphosphin oder ein substituiertes Triphenylphosphin mit dem geeigneten Benzylhalogenid (*p*-Methylthio- oder *p*-Methylsulfinylbenzylhalogenid) in der Schmelze oder in Gegenwart von geeigneten Lösungsmitteln zur Bildung des Phosphoniumsalzes als Zwischenstufe umgesetzt. Zu solchen Lösungsmitteln zählen vor allem aromatische (z.B. Benzol, Nitrobenzol, Xylo), Äther (z.B. Diäthyläther), Acetonitril oder Dimethylformamid, aliphatische Lösungsmittel wie Nitromethan, Ameisensäure, Essigsäure und Äthylacetat, ebenso wie viele andere, in der Literatur beschriebene Lösungsmittel. Die Herstellung des Phosphoniumsalzes wird vorzugsweise bei Temperaturen von 0 bis 200°C und insbesondere 25 bis 75°C bei Normaldruck wie auch bei Unterdruck durchgeführt. Die molare Konzentration des Triphenylphosphins zu Benzylhalogenid kann von 2 Mol zu 1 Mol und vorzugsweise von 1,2 Mol zu 1 Mol variieren. Das Phosphoniumsalz wird nicht notwendigerweise isoliert und kann in die Wittig-Verbindung entweder durch die Organometall-Methode oder Alkoxid-Methode umgewandelt werden. Bei der ersten Verfahrensweise wird als üblicher Protonenakzeptor Phenyllithium oder *n*-Butyllithium und als Lösungsmittel Diäthyläther oder Tetrahydrofuran verwendet. Bei der letzteren Verfahrensweise kann ein Alkalimetallalkoxid als Protonenakzeptor und die korrespondierenden Alkohole als Lösungsmittel verwendet werden.

Das Wittig-Reagens wird normalerweise nicht isoliert, sondern im gleichen Reaktionsgefäß weiter umgesetzt. Die Reaktion der Basen mit dem Phosphoniumsalz wird geeigneterweise in etwa äquimolaren Mengen durchgeführt, obwohl ein Basenüberschuss vorteilhaft sein kann. Die Reaktion kann bei Temperaturen von etwa 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels und vorzugsweise im Bereich von 25-50°C durchgeführt werden. Nach Zugabe der Base wird dann gewöhnlich die Indanonverbindung zugegeben, geeigneterweise in etwa äquimolaren Mengen mit dem Wittig-Reagens, obwohl ebenso mehr oder weniger verwendet werden kann. Die Umsetzung kann bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, jedoch vorzugsweise im Bereich von 25 bis 50°C bis zu vollständiger Umsetzung durchgeführt werden. Dann kann das Indenzwischenprodukt in an sich bekannter Weise isoliert werden. In den Fällen, bei denen das Wittig-Reagens zunächst isoliert wird, kann die Umsetzung mit dem Indanon in einer einfachen Weise in einer Vielzahl inerter Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignet sind Lösungsmittel wie Äther, Benzol, Äthylacetat, Hexan oder Petroläther.

Das 5-Fluor-2-methyl-1-indanon wird aus einem Keton der allgemeinen Formel



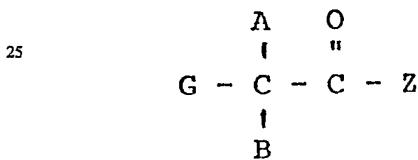
hergestellt, in der A eine Methylgruppe oder mit G zusammen eine Methylidengruppe ist; B ist Wasserstoff, Methylgruppe oder Halogen (Cl, Br, F, J); G ist eine Methylgruppe,  $\text{CH}_2\text{R}$  oder zusammen mit A eine Methylidengruppe, wobei R Halogen (Cl, Br, F, J), Hydroxygruppe, dessen Äther oder Ester (wie beispielsweise von Alkanolen, insbesondere von Alkanolen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkansäuren (insbesondere Alkansäuren mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen), aromatische Säuren (insbesondere aromatische Säuren mit 7 bis 9 Kohlenstoffatomen), Mineralsäuren, Methanol, Propanol, Essigsäure, Propionsäure, Methansulfonsäure, p-Toluulsulfonsäure, Phosphorsäure und ähnliche) oder  $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-alkyl})_2$ , insbesondere Methyl und Äthyl; und, wenn A und G zusammen Methyliden sind, ist B Methyl; ist A und G jeweils Methyl, ist B Halogen; und wenn A Methyl und B Wasserstoff, ist G  $\text{CH}_2\text{R}$ ; die Reaktion wird unter Friedel-Crafts-Bedingungen unter Bildung von 5-Fluor-2-methyl-1-indanon durchgeführt. Vorzugsweise wird als Ausgangsketon 30 2-Brom-4'-fluor-2-methylpropiophenon (wenn A und G jeweils Methyl sind und B Halogen ist) eingesetzt, ebenso kann als Ausgangsketon auch 4'-Fluor-2-methylacrylophenon, 3-Chlor-4'-fluor-2-methylpropiophenon, 4'-Fluor-3-hydroxy-2-methylpropiophenon oder 3-Dimethylamino-4'-fluor-2-methylpropiophenon verwendet werden. Geeigneterweise wird die Reaktion unter normalen Friedel-Crafts-Bedingungen durchgeführt. Beispielsweise wird das Keton in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren wie Lewis-Säuren, Metallalkylen und Alkoxiden, Bronsted-Säuren, sauren Oxiden und Sulfiden, Kationenaustauscherharz, metathetische kationenbildende Agentien und stabile Carbonium- und verwandte Komplexe umgesetzt. Zu geeigneten Lewis-Säuren zählen Säurehalogenidtypen (Metallhalogenide) wie Aluminiumchlorid oder -bromid,  $\text{BeCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{GaBr}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{TiBr}_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SnBr}_4$ ,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  und  $\text{UCl}_4$ . Ist das Keton das  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Haloisobutyrophenon, können die Metalle selbst als Katalysatoren verwendet werden, weil im Laufe der Reaktion die Halogenverbindung mit dem Metall unter Bildung des korrespondierenden Metallhalogenids reagiert, das dann die weitere Reaktion katalysiert. Diese Klasse der Friedel-Crafts-Katalysatoren ist bevorzugt und insbesondere die Verwendung eines Aluminium- oder Eisenhalogenids. Geeignete Metallalkyle und -alkoxide sind beispielsweise Aluminium- oder Boralkyle (Methyl-, Äthyl-, Propyl) oder Alkoxide (Methoxid, Äthoxid oder Propoxid).

Zu geeigneten Bronsted-Säuren zählen beispielsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Perchloräsure, Chlorsulfosäure, Fluorsulfosäure, Alkyl- und Arylsulfosäuren (z.B. Äthansulfosäuren, p-Toluolsulfosäuren) und verwandte aromatische Sulfosäuren, ebenso wie Chloressigsäuren und Trifluoressigsäuren. Zu den als Katalysatoren geeigneten sauren Oxiden und Sulfiden zählt eine grosse Vielzahl fester Oxide und Sulfide. Besonders geeignet sind Aluminiumoxid und Siliciumoxid und Mischungen aus Aluminiumoxid und Siliciumoxid, obwohl auch andere Katalysatoren verwendet werden können, wie  $\text{BeO}$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,

$\text{TiO}_2$ ,  $\text{ThO}_2$ ,  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x \text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{CoO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MnO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{V}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MoS}_2$  oder  $\text{MoS}_3$ . Zusätzlich sind Kationenaustauscherharze, die feste Säuren sind, als Katalysator ebenso wie Agentien, die metathetische Kationen bilden, wie wasserfreie Silbersalze ( $\text{AgClO}_4$ ,  $\text{AgBF}_4$ ,  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{AgPF}_6$ ,  $\text{AgAsF}_6$  und  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ), geeignet.

Obwohl die Konzentration an Friedel-Crafts-Katalysatoren nicht kritisch ist, werden bevorzugt 1,1 bis 2 Mol Katalysator und vorzugsweise 1,4 bis 1,8 Mol Katalysator je Mol Keton verwendet. Die Umsetzung wird geeigneterweise in einem normalerweise bei Friedel-Crafts-Reaktionen verwendeten Lösungsmittel durchgeführt, zu denen organische Lösungsmittel wie  $\text{CS}_2$ , Fluorbenzol, polyhalogenierte, aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrobenzol, aliphatische Kohlenwasserstoffe, halogenierte, aliphatische Kohlenwasserstoffe und Nitroalkane zählen. Die Reaktion wird gewöhnlich ausreichend lange bis zur vollständigen Umsetzung bei Temperaturen von etwa  $0^\circ\text{C}$  bis etwa  $150^\circ\text{C}$  und vorzugsweise von 20 bis  $100^\circ\text{C}$  durchgeführt.

Das Ausgangsketon wird in einfacher Weise durch Kondensation eines geeigneten Säurehalogenids der Formel



in der A, B und G die ihnen zuvor gegebene Bedeutung besitzen, und Z ist Halogen, mit Fluorbenzol unter Friedel-Crafts-Bedingungen wie zuvor beschrieben hergestellt. Darüber hinaus kann bei Bedarf das Säurehalogenid mit dem 35 Fluorbenzol unter Bildung des Ketons kondensiert werden und in situ direkt zu dem 5-Fluor-2-methyl-1-indanon umgesetzt werden. Soll die Umsetzung in dieser Weise durchgeführt werden, wie vorzugsweise zusätzlicher Friedel-Crafts-Katalysator zur Durchführung der beiden Stufen zugegeben.

40 Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

### Beispiel 1

Eine Mischung aus 45,7 g (0,3 Mol) 4'-Fluor-propiophenon, 9 g (0,3 Mol) Paraformaldehyd, 4 g (0,03 Mol) wasserfreiem Kaliumkarbonat und 200 ml Methylalkohol werden zwei Tage bei  $35^\circ\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsprodukt wird in Wasser eingegeben und mit Salzsäure angereichert und in Benzol extrahiert. Die Benzolschicht wird mit Wasser gewaschen und unter Vakuum eingeengt; es wird 4'-Fluor-3-hydroxy-2-methylpropiophenon erhalten.

### Beispiel 2

Eine Mischung aus 18,2 g (0,1 Mol) 4'-Fluor-3-hydroxy-2-methylpropiophenon und 12 g Phosphorpentoxid in 100 ml Xylol werden eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird abgekühlt und mit Wasser versetzt; die Xylolschicht wird mit wässrigem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird unter Vakuum eingeengt; es wird 5-Fluor-2-methyl-1-indanon erhalten.

### Beispiel 3

Eine Aufschämmung aus 14 g (0,105 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorids in 14,4 g (0,15 Mol) Fluorbenzol und 65 24 ml Schwefelkohlenstoff werden auf  $15^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann werden 23,8 g (0,1 Mol)  $\alpha$ -Bromisobutyrylbromid bei 15 bis  $20^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 10 bis 15 Minuten zugegeben. Die Reaktion wird 5 Minuten bei  $20^\circ\text{C}$  gerührt und dann auf

Eis gegeben. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt; es wird 2-Brom-4'-fluor-2-methylpropiophenon erhalten.

#### Beispiel 4

Zu einer Aufschlammung aus 120,2 g (0,9 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 54 ml Schwefelkohlenstoff werden 122,6 g (0,5 Mol) 2-Brom-4'-fluor-2-methylpropiophenon bei 15 bis 20°C über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben. Die Mischung wird über einen Zeitraum von 1 Stunde auf 50°C erwärmt, bei 50°C drei Stunden gerührt und auf Eis gegeben. Das Produkt wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolschicht wird mit wässrigem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und im Vakuum eingeengt; es wurde 5-Fluor-2-methyl-1-indanon erhalten.

#### Beispiel 5

Eine Aufschlammung von 29,4 g (0,22 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 38,4 g (0,4 Mol) Fluorbenzol unter Stickstoff wird auf 15°C gekühlt. Dann wird tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten bei Temperaturen von 15 bis 20°C Methylacrylchlorid (21,9 g, 0,2 Mol) zugegeben. Die Mischung wird 10 Minuten auf 30°C erwärmt, bei 30°C 10 Minuten gerührt und auf Eis gegeben. Das Produkt wird mit Hexan extrahiert. Die Hexanschicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt; es wurde 4'-Fluor-2-methylacrylophenon erhalten.

#### Beispiel 6

50 g (0,3 Mol) 4'-Fluor-2-methylacrylophenon werden zu einer Aufschlammung von 60,1 g (0,45 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 27 ml Schwefelkohlenstoff bei 20 bis 25°C über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben. Die Mischung wird über einen Zeitraum von einer Stunde auf 45°C erwärmt und bei dieser Temperatur eine Stunde gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsprodukt auf Eis gegeben. Die ölig-wässrige Schicht wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolschicht wird mit wässrigem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und unter Vakuum eingeengt; es wurde 5-Fluor-2-methyl-1-indanon erhalten.

#### Beispiel 7

Zu einer Aufschlammung von 22,7 g (0,17 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 9,6 g (0,1 Mol) Fluorbenzol werden 14,1 g (0,1 Mol) β-Chlorisobutyrylchlorid über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 20 bis 25°C zugegeben. Die Mischung wird bei 20 bis 25°C 30 Minuten sich selbst überlassen und dann auf Eis gegeben. Das Produkt wird mit Hexan extrahiert. Die Hexanschicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt; es wurde 3-Chlor-4'-fluor-2-methylpropiophenon erhalten.

#### Beispiel 8

10 g (0,05 Mol) 3-Chlor-4'-fluor-2-methylpropiophenon werden zu 20 ml konzentrierter Schwefelsäure bei 20 bis 25°C zugegeben und anschliessend auf 50°C erhitzt. Nach dreistündigem Rühren bei 50°C wird das Reaktionsprodukt auf Eis gegeben. Das Produkt wird mit Hexan extrahiert. Die Hexanschicht wird im Vakuum eingeengt; es wird 5-Fluor-2-methyl-1-indanon erhalten.

#### Beispiel 9

Eine Mischung aus 15,2 g (0,1 Mol) 4'-Fluorpropiophenon, 8,2 g (0,1 Mol) Dimethylaminhydrochlorid, 3,6 g (0,12 Mol) Paraformaldehyd in 20 ml absolutem Alkohol wurden bei 95 bis 100°C drei Stunden gerührt. Die Mischung wird

abgekühlt und das abgeschiedene Produkt abgefiltert. Das Produkt wird in Wasser gelöst und mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Die freie Base wird mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt; es wurde 3-Dimethylamino-4'-fluor-2-methylpropiophenon erhalten.

#### Beispiel 10

Eine Mischung aus 42 g (0,2 Mol) 3-Dimethylamino-4'-fluor-2-methylpropiophenon und 100 ml konzentrierter Schwefelsäure wird auf 90°C über einen Zeitraum von einer Stunde erwärmt und bei dieser Temperatur zwei Stunden gerührt. Dann wird abgekühlt und auf Eis gegeben; das Produkt wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolschicht wird mit wässrigem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und unter Vakuum eingeengt; es wurde 5-Fluor-2-methyl-1-indanon erhalten.

#### Beispiel 11

Einer Aufschlammung aus 120,2 g (0,9 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 54 ml Schwefelkohlenstoff und 51,4 g (0,535 Mol) Fluorbenzol unter Stickstoff werden 115 g (0,5 Mol) -Brom-isobutyrylbromid zugegeben. Die Zugabe wird über einen Zeitraum von 75 Minuten bei Temperaturen von 15 bis 20°C durchgeführt. Dann wird über einen Zeitraum von 75 Minuten auf 50°C erwärmt, bei dieser Temperatur 3½ Stunden gerührt und dann das Produkt auf Eis gegeben. Das Produkt wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolschicht wird mit wässrigem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und unter Vakuum eingeengt; es wurden 79 g (96%) 5-Fluor-2-methyl-1-indanon erhalten.

#### Beispiel 12

25 g (1,04 Mol) Magnesiumspäne wurden in einen trocknen Kolben unter Stickstoff mit 400 ml Äther eingebracht. Dann werden 10 ml einer 0,05 molaren p-Methylthiobenzylmagnesiumchloridlösung in Äther zugeben; die Mischung wird auf 30°C erwärmt. Dann werden etwa 2 bis 3% von 39,7 g (0,23 Mol) p-Methylthiobenzylchlorid in 75 ml Toluol zugegeben. Nach 3 bis 5minütigem Rühren wird ein Temperaturanstieg auf 32 bis 33°C beobachtet, der anzeigen, dass die Reaktion initiiert ist. Nach 5minütigem Warten wird der Rest des Benzylchlorids tropfenweise über einen Zeitraum von 90 Minuten zugegeben. Anschliessend wird 30 Minuten gerührt. Dann werden 32,6 g (0,199 Mol) 5-Fluor-2-methyl-1-indanon tropfenweise über einen Zeitraum von 45 Minuten zugegeben. Nach 30minütigem Warten wird dann die milchige, überstehende Mischung vom Magnesium dekantiert. Kolben und Magnesium werden mit Toluol gespült. Das Reaktionsprodukt wird dann mit 120 ml 3n-Schwefelsäure versetzt. Die untere Schicht wird abgetrennt, der organischen Schicht werden 80 ml von 1 : 10 konzentrierter Schwefelsäure, Essigsäure zugegeben; die Zweiphasenmischung wird eine Stunde lang heftig gerührt und anschliessend mit 100 ml Wasser versetzt. Die untere Schicht wird abgetrennt und die organische Schicht mit 100 ml Wasser und 200 ml Natriumhydroxid (2n) gewaschen. Nach einer abschliessenden Waschwäsche wird die organische Schicht eingeengt und ergibt 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden. Wird p-Methylsulfinylbenzylchlorid anstelle von p-Methylthiobenzylchlorid in obigem Beispiel verwendet, wird als entsprechendes Inden das p-Methylsulfinylbenzylinden erhalten.

#### Beispiel 13

17,3 g p-Methylthiobenzylchlorid werden zu 28 g Triphenylphosphin in 80 ml Benzol zugegeben. Die Reaktion wird 4 Stunden erwärmt, dann abgekühlt und das Produkt p-Methylthiobenzyltriphenylphosphoniumchlorid durch Filtrieren

gewonnen. Es wurden 19 g mit einem Schmelzpunkt von 257 bis 258°C erhalten.

Bei Verwendung von p-Methylsulfinylbenzylchlorid wird p-Methylsulfinylbenzyltriphenylphosphoniumchlorid erhalten, das unter Gasabgabe bei 258 bis 262°C schmilzt.

#### Beispiel 14

A. 169 mg (1,5 mm) Kaliumtertiärbutoxid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 651 mg (1,5 mm) p-Methylthiobenzyltriphenylphosphoniumchlorid, gelöst in 1 ml DMSO, behandelt. Dieser Lösung werden 270 mg (1,65 mm) 5-Fluor-2-methyl-1-indanon in 2 ml DMSO zugegeben. Die Lösung wird 15,5 Stunden bei 75°C erwärmt. Es werden Benzol und Wasser zugegeben; die Benzolschicht wird 5mal mit Wasser gewaschen. Die Benzolschicht wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und bis zur Trockne unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wiegt 915,6 mg. Das Material wird über 8 g Silicagel mit Benzol zur Entfernung von Triphenylphosphinoxid gegeben. Das Eluat wiegt 372 mg, nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde. Dann wird erneut durch 15 g Silicagel unter Verwendung von Hexan chromatografiert; dabei werden 95,5 mg 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-indan mit einem Schmelzpunkt von 67 bis 70°C isoliert.

B. 50 mg der Benzylidenverbindung von A werden mit 1 ml Essigsäure, die 100 mg Schwefelsäure enthält, gemischt und eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird im Vakuum eingeengt; es wird 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden erhalten.

Bei Verwendung von p-Methylsulfinylbenzyltriphenylphosphoniumchlorid wird das entsprechende p-Methylsulfinylbenzylinden erhalten.

#### Beispiel 15

500 mg (1,755 mm) 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-inden werden in 5 ml Chloroform gelöst. Dieser Lösung werden 30% Wasserstoffperoxid (äquivalent zu 2,645 mm) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Zimmertemperatur eine Stunde sich selbst überlassen und anschließend mit 5 ml Eisessig versetzt und wiederum eine Stunde sich selbst überlassen. Die Reaktionsmischung wird dann mit 25 ml einer 1 : 1-Mischung von Benzol und Äther verdünnt und mit 6mal 25 ml einer 3%igen wässrigen Natriumchloridlösung extrahiert. Die Lösung wird dann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Öl eingeengt. Das Umkristallisieren aus eiskaltem Isopropanol führt zu 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-inden.

#### Beispiel 16

41,8 g (147 mMol) des Indens gemäß Beispiel 12 werden mit 150 ml methanolischer Triton B-Lösung (53,2 g Trockenbasis; 317,5 mMol) versetzt; das Reaktionsprodukt wird unter Stickstoffatmosphäre auf 35°C erwärmt. Dann werden 14,63 g Glyoxalsäure (198 mMol) zugegeben und auf 50 bis 55°C erwärmt. Das Produkt wird bei 50°C eine Stunde sich selbst überlassen. Dann wird mit 250 ml Wasser verdünnt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Das in 90%iger Ausbeute anfallende Produkt wird umkristallisiert und ergibt reine 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-indenyliden-3-essigsäure mit einem Schmelzpunkt von 185,5 bis 188°C.

Wird anstelle von Triton B im obigen Beispiel Natriumhydroxid und Tetramethylammoniumchlorid oder Tetramethylammoniumhydroxid verwendet, wird die Indenyliden-3-essigsäure erhalten.

Wird in obigem Beispiel 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-inden anstelle der entsprechenden Methyl-

thioverbindung verwendet, wird die 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-indenyliden-3-essigsäure erhalten.

#### Beispiel 17

5 Eine Suspension aus 34,2 g 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyl)-indenyliden-3-essigsäure (gemäß Beispiel 16) in 342 ml Eisessig und 137 ml konzentrierter Salzsäure werden 10 Stunden unter Stickstoff bei 90°C gerührt. Die Reaktion wird über einen Zeitraum von 2 bis 3 Stunden auf Zimmertemperatur abgekühlt und bei 20 bis 25°C weitere 3 Stunden sich selbst überlassen. Dann wird filtriert, mit einer Mischung von 70 : 30 Essigsäure : Wasser (etwa 100 ml) gewaschen; anschließend wurde mit Wasser gewaschen, um die überschüssige Säure zu entfernen. In 93%iger Ausbeute 15 wird 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylthiobenzyliden)-inden-3-essigsäure mit einem Schmelzpunkt von 180 bis 183°C erhalten. Wird im vorangegangenen Beispiel 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyl)-indenyliden-3-essigsäure anstelle der entsprechenden Methylthioverbindung verwendet, wird 20 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-inden-3-essigsäure erhalten. Die Reaktion kann in einem aprotischen Lösungsmittel, wie beispielsweise 1,2-Dichloräthan unter einem Druck von 7,03 atü HCl-Gas bei 50 bis 100°C durchgeführt werden.

25

#### Beispiel 18

17 g (50 mMol) des Produktes aus Beispiel 17 wird in 94 ml Chloroform und 40 ml Essigsäure unter Stickstoff gerührt und auf eine Temperatur von 30°C gebracht. Dieser 30 Aufschlammung werden 5,3 ml in einer Minute wässriges Wasserperoxid (9,6 n, 51 mMol) zugefügt. Dann wird die Temperatur auf 35°C gebracht und 6 Stunden bei 35°C Innentemperatur sich selbst überlassen. Dann werden 125 ml Wasser zugefügt und die Chloroformschicht im Vakuum auf 35 kleines Volumen eingeengt. Der Rückstand wird aus 75 ml Äthanol umkristallisiert und die Aufschlemung auf 0 bis 5°C gekühlt und sich selbst überlassen. Das Produkt wird abfiltriert und mit 15 ml kaltem (0 - 5°C) 2BA-Äthanol gewaschen und bei 80°C im Vakuum getrocknet. Es werden mit 40 92%iger Ausbeute 16,3 g 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinylbenzyliden)-inden-3-essigsäure mit einem Schmelzpunkt von 183 bis 185°C erhalten.

Wird anstelle von Wasserstoffperoxid im obigen Beispiel Natriumperjodat oder Kaliumhypochlorit verwendet, wird 45 ebenfalls die erwünschte Verbindung erhalten.

#### Beispiel 19

Eine Aufschlammung von 14 g (0,105 Mol) wasserfreien 50 Aluminiumchlorids in 14,4 g (0,15 Mol) Fluorbenzol und 24 ml Schwefelkohlenstoff wird auf 15°C abgekühlt. Es werden 0,1 Mol  $\alpha$ -(Dimethylaminoäthyl)propionylbromidhydrobromid über 10 bis 15 Minuten bei 15 bis 20°C zugefügt. Es wird 5 Minuten bei 20°C gerührt; dann wird das Produkt auf Eis gegeben. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt; es wird 2-Brom-4'-fluor-2-methylpropiophenon erhalten.

60

#### Beispiel 20

13,44 g (0,56 Mol) Magnesiumspäne werden in einem trocknen Kolben unter Stickstoff zusammen mit 125 ml Äther und einem Jodkristall eingebettet. 6 ml von 65 ml einer Lösung von 24,2 g (0,14 Mol) p-Methylthiobenzylchlorid in Äther werden zugegeben. Nach 3 bis 5minütigem Rühren verschwindet die Jodfärbung und die Reaktion beginnt. Nach 5 Minuten wird der Rest der Benzylchloridlösung trop-

fenweise über einen Zeitraum von 45 Minuten zugegeben. Es wird mit 10 ml Äther eingespült; die Reaktion wird 2 Stunden gerührt. 21 g (0,128 Mol) 5-Fluor-2-methyl-1-indanon, gelöst in 50 ml Äther, werden über 30 Minuten tropfenweise zugefügt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde sich selbst überlassen; dann wird die milchige, überstehende Mischung vom Magnesium in 100 ml Essigsäure dekantiert. Kolben und rückständiges Magnesium werden mit 4mal 50 ml Benzol gespült; die Spülflüssigkeit wird der sauren Lösung zugefügt. 200 ml Wasser werden zugegeben; die Schichten werden getrennt, und die organische Schicht wird mit 5mal 200 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Hexan zu reinem 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methyl-

thiobenzyl)-inden mit einem Schmelzpunkt von 58 bis 59°C umkristallisiert.

*Beispiel 21*

5 Eine Suspension aus 34 g 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methyl-thiobenzyl)-indenyliden-3-essigsäure in 150 ml Äthylendichlorid wird auf 70°C in einem Autoklaven mit Glasinnenfläche erhitzt. Chlorwasserstoff wird bis zu einem Druck von 6,68 atü zugeführt. Unter diesen Bedingungen wird die Reaktion 10 Stunden gerührt; dann wird das überschüssige Gas abgelassen. Dann wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und nach einer Stunde filtriert und mit frischem Äthylendichlorid gewaschen. In 80%iger Ausbeute wird 5-Fluor-2-methyl-1-(p-methyl-thiobenzyliden)-inden-3-essigsäure erhalten.