

Case 4-3279⁺

SECRETARIA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>207</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>11</u>



389360

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ARILOXI
O BIEN ARILTIOALCANICOS", a favor de la firma suiza
CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

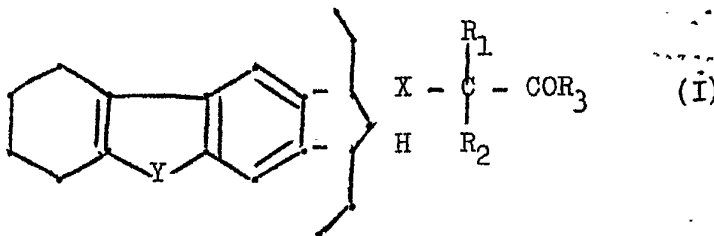
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos ácidos
ariloxi- y ariltio-alcánicos, sus sales y derivados funcio-
nales, al procedimiento para la preparación de los nuevos
compuestos, a los medicamentos, que contienen los nuevos
compuestos y su utilización.

5.

Los compuestos de la fórmula general I



10.

**POOR
QUALITY**



en la que

389360

5. R_1 significa un grupo alquílico con a lo sumo 14 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono,
- R_2 significa hidrógeno o el grupo metílico,
- R_3 significa el grupo hidroxílico, en el que el átomo de hidrógeno puede estar substituido por un átomo de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, un grupo alquiloxi con por lo menos 3 átomos de carbono o el grupo amino y
10. X e Y, independientemente entre sí, significan oxígeno o azufre,

no se conocían hasta el presente.

15. Los compuestos de la fórmula general I, como por ejemplo el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)octánico,
20. el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico y el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico, poseen propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico elevado. En la administración
- 25.

389360

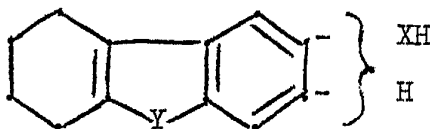


- peroral muestran en especial actividad hipolipémica, que se puede mostrar por ejemplo en el descenso del nivel de coles-
terina y de triglicéridos en la sangre y en hígado, en la
administración repetida, en dosis de dos veces 10 mg/kg por
5. día en ratas macho según los métodos estandar. La coleste-
rina total se determina directamente en el suero según R.
Richerich y K. Lauber [véase Klin. Wochenschrift 40, 1252-
1256 (1.962)]. Además, según J. Folch et al. [véase J. Biol.
Chem. 226, 497 (1.957)] se extraen lípidos del suero así
10. como del hígado y se determinan los triglicéridos y la co-
lesterina total con el autoanalizador según G. Kessler y
H. Lederer [véase Automation in der Analytischen Chemie
(1.965), Technicon GmbH, Frankfurt/Main, páginas 863-872,
o bien W.D. Block et al. ibid. páginas 970-971].
15. Los nuevos compuestos se caracterizan por una acción
hepatomélaga solamente escasa en comparación a la activi-
dad hipolipémica.
- En los compuestos de la fórmula general I, R₁ en cali-
dad de grupo alquílico con a lo sumo 14 átomos de carbono
20. es por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, butí-
lico, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetil-
propílico, hexílico, isohexílico, 3,3-dimetil-butílico,
heptílico, monílico, decílico, undecílico, dodecílico, tri-
decílico o tetradecílico y en calidad de grupo cicloalquí-
25. lico con 5-7 átomos de carbono, por ejemplo el grupo ciclo-
pentílico, ciclohexílico o cicloheptílico.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I, se pre-
paran según la invención en la forma que una sal de metal

alcalino de un fenol o bien tiofenol de la fórmula general

II



(II)

5.

en la que

X o Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

10. III



en la que

15. R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula general I y,

A significa halógeno, un grupo alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo.

20. La reacción se realiza de preferencia en un disolvente o diluente. Tales disolventes o diluentes son por ejemplo, los alcoholes inferiores, como etanol, o los disolventes exentos de grupos hidroxílicos, como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetil-acetamida o la triamida de ácido N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosfórico.

25. Las temperaturas reaccionales se encuentran entre 50 y 150°, de preferencia en el punto de ebullición del disol-

389360



- vente utilizado. La temperatura de ebullición del disolvente alcanzable bajo las condiciones normales puede elevarse eventualmente al trabajar en recipiente cerrado. La formación de las sales alcalinas de fenoles o bien tiofenoles de la fórmula general II así como las sales alcalinas de los ácidos carboxílicos abarcados por la fórmula general III, utilizados como material de partida se efectua de preferencia in situ, por ejemplo con ayuda de un alcoholato, hidróxido o hidruro de metal alcalino, según se utilice en calidad de medio reaccional o un alcanol exento de agua o un disolvente exento de grupos hidroxílicos. En lugar de un hidruro de metal alcalino puede utilizarse asimismo una amida correspondiente, por ejemplo amida sódica.
5. 10.

- Los fenoles o bien los tiofenoles que se utilizan según la invención como materiales de partida de la fórmula general II, a saber el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-o, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-o, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol pueden obtenerse según métodos diferentes. Por ejemplo se puede obtener en forma sencilla el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol, al hacer reaccionar 1-morfolino-ciclohexeno-(1) y p-benzoquinona a temperatura ambiente en cloruro metilénico y el 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-hexahidro-5a-morfolino-dibenzofuran-2-ol primeramente obtenido se desdobra mediante ebullición en ácido clorhídrico acuoso para
15. 20. 25.

389360



formar 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y clorhidrato de morfina. [véase G. Domschke, J. Prakt.Chem. 32, 144-157 (1.966)].

- Otra posibilidad para la preparación del 6,7,8,9-
5. tetrahidro-dibenzofuran-2-ol, que incluye simultáneamente la preparación de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol, consiste en que se hace reaccionar 2-cloro-ciclohexanona o bien 2-bromociclohexanona con una sal de metal alcalino del éter monometílico de hidroquinona o bien del éter monometílico de resorcina y la 2-(4-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona o bien la 2-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona primeramente obtenida se transforma a continuación en presencia de un catalizador ácido, como por ejemplo ácido fosfórico o ácido sulfúrico, en el 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano o bien en el 3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano y a continuación se desdobla el grupo metílico. El desdoblamiento del grupo metílico puede realizarse por ejemplo mediante ebullición de la substancia en una mezcla de ácido bromhídrico concentrado y ácido acético glacial y mediante calentamiento con clorhidrato de piridina.

- El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol, así como el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol pueden obtenerse en forma sencilla partiendo de los compuestos 2- o bien 3-hidroxílicos correspondientes, al hacer reaccionar éstos
25. con un cloruro de ácido N,N-dialquil-tiocarbámico y el grupo N,N-dialquil-tiocarbamoxílico presente en posición 2 ó bien 3 se transforma en el grupo N,N-dialquil-carbamoyltio y a continuación se hidroliza. La transformación se realiza

=7=
389360

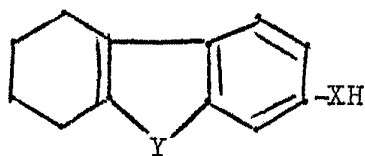


convenientemente mediante calentamiento durante varias horas de las sustancias a temperaturas de 250-300° [véase también M.S. Newman y H.A. Karnes, J. Org. Chem. 31, 3980-3984, (1966)]

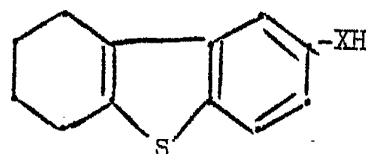
- Para la preparación del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol se hace reaccionar por ejemplo 2-cloro- o bien 2-bromo-ciclohexanona con una sal alcalina del 4-metoxi- o bien 3-metoxi-tiofenol para formar la 2-(4-metoxi-feniltio)-ciclohexanona o bien la 2-(3-metoxi-feniltio)-ciclohexanona y estos compuestos se transforman mediante subsiguiente cierre de anillo con ácido fosfórico y desdoblamiento de éter con clorhidrato de piridina, en el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2- o bien-3-ol. A partir de estos compuestos pueden obtenerse por último el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzo-tiofen-3-tiol de nuevo mediante reacción con cloruro de ácido N,N-dialquil-tiocarbámico, transformación del grupo N,N-dialquil-tiocarbomoxílico presente en posición 2 ó 3 en el grupo N,N-dialquil-carbamoyltio y a continuación hidrólisis. [véase M.S. Newman y H.S. Karnes, J. org. Chem. 31, 3980-3984 (1966)].

Los fenoles y tiofenoles necesarios como materia de partida abarcados por la fórmula general II, de las fórmulas generales IIa y IIb,

25.



(IIa)



(IIb)

en las que

= 8 =
389360

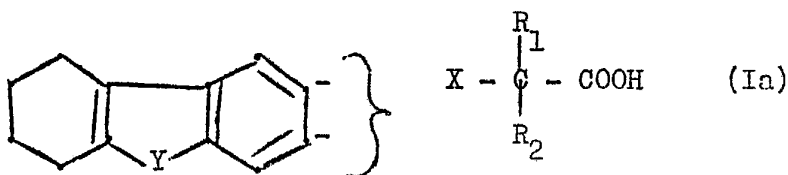


X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

así como el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol no se conocían hasta el presente.

5. Las materias de partida de la fórmula general III, que abarcan cloruros y bromuros derivados de ácidos 2-hidroxi-alcánicos, ésteres de ácidos 2-hidroxi-alcánicos y amidas de ácidos 2-hidroxi-alcánicos, pueden prepararse en forma análoga como el éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico
10. [véase Ann. 197, 13 (1879)]. Los ésteres de los ácidos alquil- o bien aril-sulfónicos abarcados asimismo por la fórmula general III pueden obtenerse partiendo de los bromuros así obtenidos mediante reacción con sales de ácidos sulfónicos correspondientes mediante reacción de ácidos 2-hidroxi-alcánicos, ésteres o amidas de ácidos 2-hidroxi-alcánicos con un cloruro de ácido alquil- o aril-sulfónico en presencia de alcali. Además los ácidos alfa-halogenocarboxílicos pueden prepararse mediante la alfa-halogenación en general conocida de los ácidos carboxílicos. Partiendo de éstos
15. son fácilmente accesibles en forma de por sí conocida los ésteres alquílicos inferiores correspondientes y las amidas asimismo abarcadas por la fórmula general III.
- 20.

25. Los ácidos ariloxi- o bien ariltioalcánicos abarcados por la fórmula general I, de la fórmula general Ia,





389360

en la que

R_1 , R_2 , X e Y tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,

y sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos pueden prepararse según un segundo procedimiento de acuerdo con la invención, al hidrolizar un derivado funcional de uno de tales ácidos.

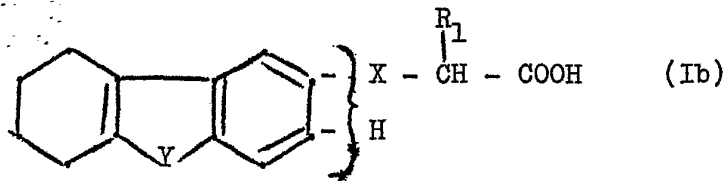
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Como derivados funcionales de ácidos ariloxi- o bien ariltio-alcánicos de la fórmula general Ia pueden entrar en consideración sus ésteres, por ejemplo los ésteres alquílicos inferiores o el éster ciclohexílico, fenílico o bencílico, así como los nitrilos, las amidas y los ésteres imidoalquílicos inferiores. Estos derivados funcionales de los ácidos carboxílicos de la fórmula general Ia pueden hidrolizarse mediante calentamiento en un ácido mineral acuoso, por ejemplo mediante ebullición en ácido sulfúrico al 60-70% o en una mezcla de por ejemplo ácido clorhídrico 6-N y ácido acético glacial. Los ácidos carboxílicos libres obtenidos en esta forma de trabajo, de la fórmula general Ia pueden transformarse, si se desea, en una sal alcalina o bien alcalino térrea. En la realización del procedimiento con ácidos minerales diluidos debe adicionarse un intermediario de dilución a causa de la difícil solubilidad de los materiales de partida en agua. Como tales pueden entrar en consideración disolventes orgánicos miscibles con agua, como por ejemplo los alcanoles inferiores, el tetrahidrofurano o, como ya se citó, el ácido acético glacial. Sin embargo, la hidrólisis también puede realizarse en medio alcalino,

389360



- por ejemplo mediante calentamiento en soluciones de hidróxido alcalino, alcanólicas o acuoso-alcanólicas a temperaturas entre unos 50° y la temperatura de ebullición del medio reaccional utilizado. A partir de las sales de metales alcalinos obtenidos directamente en esta forma de trabajo pueden obtenerse, si se desea, los ácidos libres de la fórmula general Ia, al disolver por ejemplo las sales alcalinas en agua y adicionar un ácido mineral. Los derivados funcionales necesarios como materias de partida, de ácidos carboxílicos de la fórmula general Ia pueden obtenerse análogamente al primer procedimiento, al hacer reaccionar una sal alcalina de un fenol o bien de un tiofenol de la fórmula general II con ésteres, amidas y nitrilos de ácidos 2-bromoalcanóicos correspondientes. Partiendo de los nitrilos obtenidos de esta forma pueden prepararse además los ésteres imidoalquílicos asimismo utilizables como materiales de partida, mediante reacción con un alcohol en presencia de ácido clorhídrico. Otro método de preparación de derivados funcionales de los ácidos carboxílicos de la fórmula general Ia, consiste en que se descarboxila un monoéster o monoamida de ácidos ariloxi- o bien ariltiomalónicos substituidos correspondientes o de ácidos ariloxi- o bien ariltiocianoacéticos substituidos correspondientes.
- Según un tercer procedimiento según la invención se
25. obtiene ácidos ariloxi- o bien ariltio-alcanóicos de la fórmula general Ib,

389360



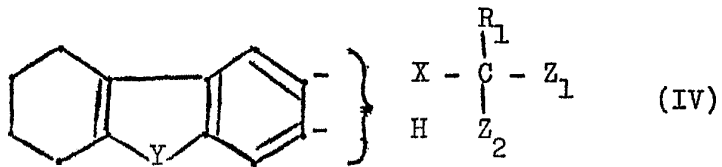
5.

en la que

R_1 , X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y sus sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, al calentar bajo condiciones hidrolizantes compuestos de la fórmula general IV,

10.



15.

en la que

R_1 , X o Y tienen la significación indicada bajo la fórmula general I y

Z_1 y Z_2 significan, independientemente entre sí, grupos alcóxicarbonílicos o nitrílicos inferiores,

20.

hasta que se hidroliza totalmente uno de los grupos Z_1 ó Z_2 y en lugar del otro se presenta hidrógeno.

25.

Según una forma de realización de este procedimiento según la invención se calientan compuestos de la fórmula general IV en un ácido mineral acuoso, por ejemplo ácido sulfúrico del 60-70% o ácido clorhídrico concentrado y el áci-

389360



- do carboxílico de la fórmula general Ib obtenido se transforma, si se desea, en una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. En caso necesario, la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, que se utiliza como intermediario de solución para
5. las materias de partida difícilmente solubles en agua. Como tales disolventes pueden utilizarse por ejemplo los alcoholes inferiores, el tetrahidrofurano, el ácido acético glacial, etc.
 10. Según otra forma de realización de este procedimiento según la invención se calienta compuestos de la fórmula general IV con hidróxido alcalino alcanólico, por ejemplo lejía potásica metanólica o en un hidróxido alcalino acuoso-alcanólico y las sales alcalinas obtenidas de esta forma,
 15. de ácidos carboxílicos de la fórmula general Ib se transforman si se desea en los ácidos libres. En la realización del procedimiento en medio alcalino se obtienen a veces mezclas en las que junto al producto final deseado todavía no totalmente saponificado se presentan etapas intermedias no totalmente descarboxiladas. Estas pueden transformarse mediante calentamiento subsiguiente con un ácido mineral conteniendo agua, eventualmente en presencia de un disolvente orgánico miscible con agua que corresponde a la primera forma de realización del procedimiento en ácidos ariloxi- o bien
 20. ariltio-alcánicos unitarios de la fórmula general Ib. Para
 - 25.

389360



- la realización del procedimiento se hierve a reflujo durante algunas horas en los medios reaccionales citados, éster dialquílico de ácido malónico substituido de la fórmula general IV. Los dinitrilos de ácido malónico que caen asimismo
5. bajo la fórmula general IV y los ésteres cianoacéticos correspondientes se hacen reaccionar análogamente, pero en general se precisan condiciones reaccionales más enérgicas y tiempos de reacción más largos. En este caso puede realizarse la reacción según la invención, si es necesario, en
10. un recipiente reaccional cerrado y bajo presión.

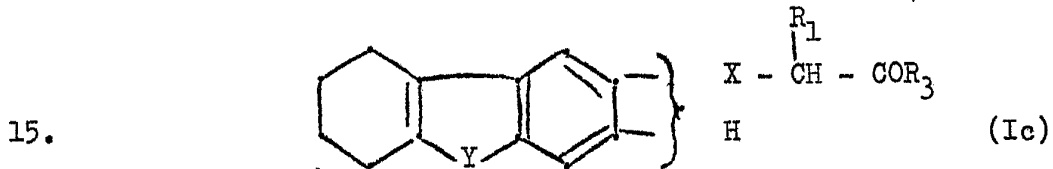
- Los ésteres, nitrilos y los ésteres alquílicos de los ácidos 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi-, 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzo-furan-3-iloxi-, 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio-, 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio-, 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi-, 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi-, 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio-, y 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio-malónico, y -cianoacético son por su parte compuestos nuevos. Por ejemplo pueden obtenerse mediante reacción de
15. sales alcalinas del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol, del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol, del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol, del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzo-furan-3-tiol, del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol, del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol, del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol o bien del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol, con ésteres dialquílicos de ácido bromomalónico R₁-substituidos, ésteres alquílicos de ácido bromo-cianoacético o de nitrilos de ácido bromomalónico.
- 20.
- 25.



389360

Algunos de los compuestos de bromo citados son conocidos, por ejemplo el éster dietílico del ácido bromopropil-malónico véase A.W. Dox. y L. Joder, J. Am. Chem. Soc. 44, 1578-1581 (1922). Otros compuestos de este tipo pueden prepararse análogamente.

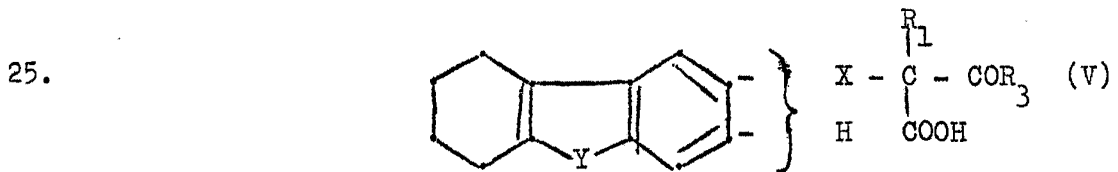
Según un cuarto procedimiento según la invención pueden obtenerse los ácidos ariloxi- o bien ariltio-alcánicos que caen bajo la fórmula general I, sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, sus ésteres alquílicos inferiores y amidas de la fórmula general Ic,



en la que

R_1 , R_3 , X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

al calentar hasta el desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico, un compuesto de la fórmula general V,



en la que

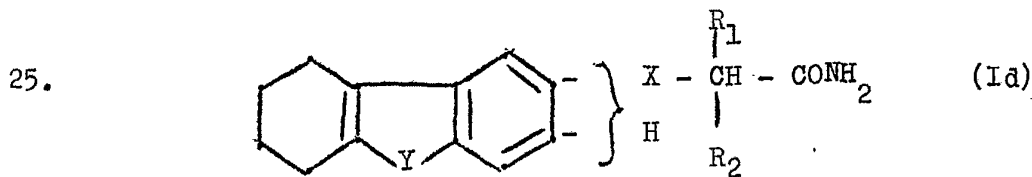
= 15 =

389360



R_1 , R_2 , X e Y tienen la significación indicada
bajo la fórmula general I.

- Los compuestos de la fórmula general V pueden calentarse a temperaturas de 100-150° para el desdoblamiento del anhídrido carbónico o en substancia o también en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o xileno. Los compuestos de la fórmula general V pueden obtenerse por ejemplo al saponificar total o parcialmente un éster del ácido malónico o del ácido malonamínico. El ácido malonamínico puede obtenerse mediante adición de agua en el grupo nitrílico del éster del ácido cianoacético correspondiente e inmediatamente saponificación subsiguiente del grupo de éster. Para la preparación de sales alcalinas de los ácidos carboxílicos de la fórmula general Ic se parte de preferencia de sales ácidas de los ácidos malónicos que caen bajo la fórmula general V, estas se calientan hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico y si se desea de la sal obtenida se libera el ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general Ic.
5. Los compuestos de la fórmula general V pueden calentarse a temperaturas de 100-150° para el desdoblamiento del anhídrido carbónico o en substancia o también en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o xileno. Los compuestos de la fórmula general V pueden obtenerse por ejemplo al saponificar total o parcialmente un éster del ácido malónico o del ácido malonamínico. El ácido malonamínico puede obtenerse mediante adición de agua en el grupo nitrílico del éster del ácido cianoacético correspondiente e inmediatamente saponificación subsiguiente del grupo de éster. Para la preparación de sales alcalinas de los ácidos carboxílicos de la fórmula general Ic se parte de preferencia de sales ácidas de los ácidos malónicos que caen bajo la fórmula general V, estas se calientan hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico y si se desea de la sal obtenida se libera el ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general Ic.
10. Los compuestos de la fórmula general V pueden calentarse a temperaturas de 100-150° para el desdoblamiento del anhídrido carbónico o en substancia o también en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o xileno. Los compuestos de la fórmula general V pueden obtenerse por ejemplo al saponificar total o parcialmente un éster del ácido malónico o del ácido malonamínico. El ácido malonamínico puede obtenerse mediante adición de agua en el grupo nitrílico del éster del ácido cianoacético correspondiente e inmediatamente saponificación subsiguiente del grupo de éster. Para la preparación de sales alcalinas de los ácidos carboxílicos de la fórmula general Ic se parte de preferencia de sales ácidas de los ácidos malónicos que caen bajo la fórmula general V, estas se calientan hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico y si se desea de la sal obtenida se libera el ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general Ic.
15. Los compuestos de la fórmula general V pueden calentarse a temperaturas de 100-150° para el desdoblamiento del anhídrido carbónico o en substancia o también en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o xileno. Los compuestos de la fórmula general V pueden obtenerse por ejemplo al saponificar total o parcialmente un éster del ácido malónico o del ácido malonamínico. El ácido malonamínico puede obtenerse mediante adición de agua en el grupo nitrílico del éster del ácido cianoacético correspondiente e inmediatamente saponificación subsiguiente del grupo de éster. Para la preparación de sales alcalinas de los ácidos carboxílicos de la fórmula general Ic se parte de preferencia de sales ácidas de los ácidos malónicos que caen bajo la fórmula general V, estas se calientan hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico y si se desea de la sal obtenida se libera el ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general Ic.
20. Las amidas de ácido ariloxi- o bien ariltio-alcénico que caen bajo la fórmula general I de la fórmula general Id,



on la que

389360

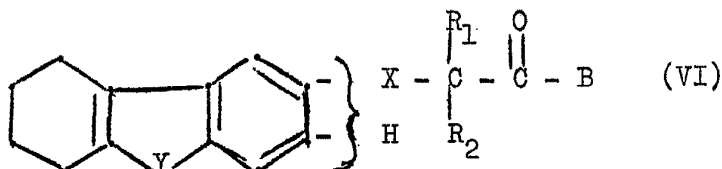


R₁, R₂, X e Y tienen la significación indicada
bajo la fórmula general I,

pueden prepararse según un quinto procedimiento de acuerdo
con la invención en el que un derivado de ácido ariloxi- o
bien ariltio-alcánico de la fórmula general VI,

5.

10.



en la que

R₁, R₂, X e Y tienen la significación indicada
bajo la fórmula general I y

15.

B significa halógeno o un grupo alcoxílico,
se hace reaccionar con amoniaco. Para la realizaci3n de la
reacci3n seg3n la invenci3n se disuelve de preferencia un
compuesto de la fórmula general VI en un disolvente inerte
y se hace pasar amoniaco. Con ello los haluros de 3cido reac-

20.

cionan ya a temperatura ambiente, mientras que la amonolisis
del 3ster precisa en general temperaturas m3s elevadas. En
calidad de disolvente pueden entrar en consideraci3n, en

25.

la reacci3n de los haluros de 3cidos que caen bajo la f3r-
mula general VI con amoniaco, l3quidos et3reos, como por
ejemplo 3ter diet3lico, tetrahidrofurano, o hidrocarburos,
como por ejemplo benceno, tolueno, etc., o hidrocarburos
clorados, como cloroformo y cloruro metil3nico. En la reac-
ci3n de los 3steres que caen asimismo bajo la fórmula gene-
ral VI, con amoniaco son apropiados en calidad de disolven-



389360

tos, además de los éteres e hidrocarburos superiores ya citados, asimismo los alcoholes inferiores, como por ejemplo metanol o etanol. La reacción se efectúa por ejemplo mediante calentamiento de las soluciones de los éteres saturados

5. con amoníaco en los disolventes bajo reflujo o si es necesario bajo presión en recipiente cerrado.

Los haluros de ácido de la fórmula general VI utiliza-

10. dos como materiales de partida pueden obtenerse partiendo de los ácidos carboxílicos correspondientes mediante reacción con cloruro de tionilo y pentacloruro de fósforo, tricl

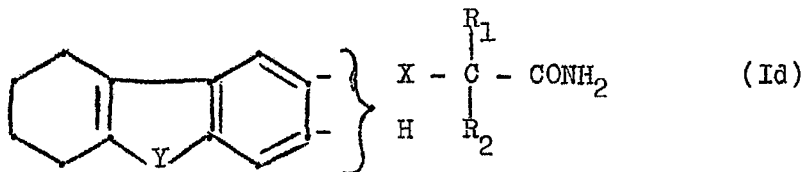
loruro de fósforo o bien oxiclорuro de fósforo. Los ácidos carboxílicos libres que sirven de base a los compuestos de la fórmula general VI, así como los ésteres abarcados por esta fórmula pueden prepararse por su parte análogamente al

15. primer procedimiento mediante reacción de sales alcalinas de los fenoles o bien tiofenoles correspondientes con alfa-haluros de ácidos alcánicos correspondientes o bien sus ésteres alquílicos inferiores.

Las amidas de ácido ariloxi- o bien ariltio-alcánico

20. abarcados por la fórmula general I, de la fórmula general Id,

25.



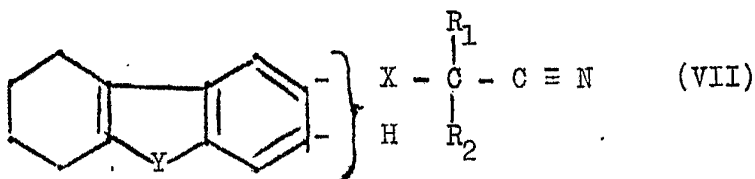
en la que



R₁, R₂, X o Y tienen la significación indicada
bajo la fórmula general I

5. pueden obtenerse según un sexto procedimiento de acuerdo
con la invención, en el que se adiciona agua a un nitrilo
de la fórmula general VII,

10.



en la que

R₁, R₂, X e Y tienen la significación indicada
bajo la fórmula I.

15.

Este procedimiento puede realizarse en forma que se
disuelve el nitrilo de la fórmula general VII, utilizado
como material de partida, en un ácido mineral fuerte, por
ejemplo ácido sulfúrico, que contiene una dosis de agua su-
ficiente para la formación de la amida, y la solución se
20. agita luego durante de media a una hora a temperaturas en-
tre 20 y 60°. Esta reacción puede realizarse si se desea
asimismo en presencia de un disolvente, por ejemplo éter o
tetrahidrofurano. Otra posibilidad para la realización de
la reacción según la invención consiste en que un nitrilo
25. de la fórmula general VII se disuelve en éter húmedo y se
hace pasar ácido clorhídrico en forma de gas. Según otra
variante del procedimiento según la invención se hace reac-
cionar un nitrilo de la fórmula general VII en medio alcal-

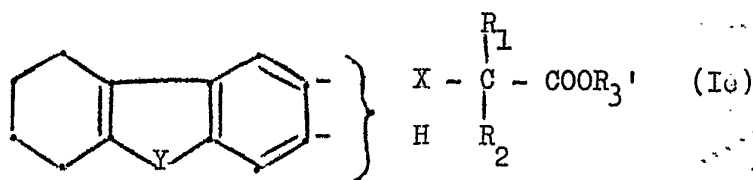


lino con peróxido de hidrógeno, La reacción se realiza en medio acuoso, para lo cual se considera que este contiene una dosis suficiente de un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo un alcohol inferior, que garantiza la

- 5. solubilidad de un nitrilo de la fórmula general VII. Según otra variante del procedimiento según la invención se transforma un nitrilo de la fórmula general VII mediante dilución en un alcohol inferior, exento de agua y paso de ácido clorhídrico primero en el clorhidrato de éster imidoalquí-
- 10. lico y a continuación mediante calentamiento a temperatura de 80-130°, de preferencia 90-100°, se desdobra en una amida de la fórmula general Id y cloruro alquílico.

Los ésteres de ácidos ariloxi- o bien ariltio-alcánico abarcados por la fórmula general I, de la fórmula general

- 15. Ie,

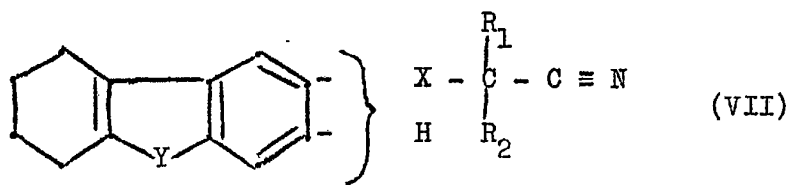


on la que

R₁ , R₂ , X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula general I y

R₃' significa un radical alquílico inferior con 1-3 átomos de carbono,

- 25. pueden prepararse según la invención al hacer reaccionar un nitrilo de la fórmula general VII



5. en la que
- R₁ , R₂ , X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula general I,
- con un alcohol inferior en presencia de agua y de ácido mineral. Para la realización del procedimiento según la invención son posibles varias variantes. Se puede por ejemplo hervir a reflujo el nitrilo de la fórmula general VII en presencia de la dosis equimolar de ácido sulfúrico y agua con un exceso de alcohol inferior. El aislado del producto final se efectúa mediante dilución de la mezcla reaccional con agua, con lo que el éster de la fórmula general Ia difícilmente soluble en este medio precipita como producto bruto.
- 10.
- 15.
20. Según otra forma de realización del procedimiento según la invención el nitrilo de la fórmula general VII puede transformarse primero mediante reacción con un alcohol inferior en presencia de ácido clorhídrico, en el clorhidrato de éster imídico y éste a continuación se hidroliza para formar un éster de la fórmula general Ic. La transformación del nitrilo en el clorhidrato de éster imídico se realiza ventajosamente en un disolvente. Como tal puede utilizarse por ejemplo alcohol en exceso, éteres o cloroformo.
25. Por último en un nitrilo de la fórmula general VII también puede adicionarse primeramente agua y la amida obtenida se

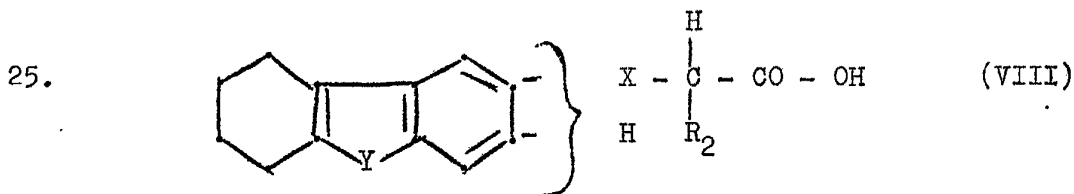


somete a la alcoholisis on presencia de un ácido mineral. Para ello se realiza la adición de agua en el nitrilo convenientemente en ácido sulfúrico al 80-95% y a la solución obtenida de la amida en ácido sulfúrico se añade un exceso

5. en alcohol y la mezcla se hierve a reflujo. El aislado del producto final también se efectúa aquí en forma sencilla mediante dilución de la mezcla reaccional con agua, con lo que precipita el éster deseado como producto bruto.

10. El nitrilo de la fórmula general VII utilizado como material de partida puede obtenerse asimismo análogamente al primer procedimiento mediante reacción de una sal alcalina de un fenol o bien tiofenol correspondiente con un nitrilo de ácido alfa-halogenoalcánico.

15. Los ácidos ariloxi- o bien ariltio-alcánicos abarcados conjuntamente por la fórmula general I, de la fórmula general Ia arriba indicada, en la que R₁, R₂, X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos se preparan según un octavo procedimiento al hacer reaccionar un compuesto 20. bis-alcalinometálico o bis-halogenomagnésico de un ácido carboxílico de la fórmula general VIII,



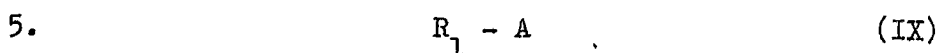
en la que

389360



X, Y y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con la dosis esencialmente equimolar de un compuesto de la fórmula general IX,



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I y

10. A significa halógeno, un grupo alquilsulfonilo-xílico o arilsulfonilo-xílico,

de la sal obtenida de un ácido carboxílico de la fórmula general Ia se libera eventualmente este último y si se desea se transforma de nuevo en una sal de metal alcalino o alcalinotérreo. En calidad de compuestos bis-alcalinometá-

15. licos pueden entrar en consideración en especial los compuestos bis-líticos, además asimismo los compuestos bis-sódicos. Por ejemplo se forma primero la diisopropilamida lítica a aproximadamente de menos 10 a 0% a partir de diisopropilamina y butil-litio en mezcla de tetrahidrofurano-hexano, a continuación se adiciona el ácido carboxílico de la fórmula general VIII, luego una dosis por lo menos equimolar de triamida de ácido hexametil-fosfórico y por

20. último el compuesto de la fórmula general IX y la reacción se conduce hasta el final a continuación a temperatura ambiente. La adición de triamida de ácido hexametilfosfórico puede eventualmente no realizarse, en especial al utilizar materias de partida con un grupo metílico en calidad de R_2 . Según otra forma de realización del procedimiento se forma

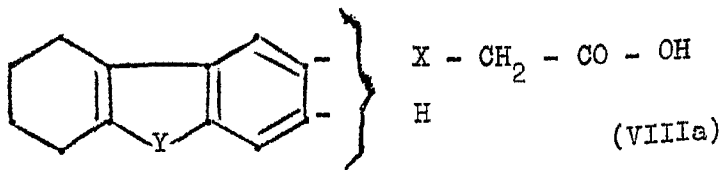
25.

389360



- a partir de suspensiones de amida sódica en amoniaco líquido, que por su parte se obtuvo in situ a partir de soluciones sódicas amoniacaes mediante adición de dosis catalítica de nitrato de hierro (III) y agitación hasta la desaparición del color azul de la solución metálica, y ácidos carboxílicos de la fórmula general VIII, los compuestos bis-sódicos de estos últimos y estos se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general IX, que se adicionan disueltos en éter o tetrahidrofurano.
- 5.
10. Los compuestos bis-halogenomagnésicos de ácidos carboxílicos de la fórmula general VII se obtienen por ejemplo mediante reacción de estos ácidos con la dosis doble molar de bromuro isopropilmagnésico o cloruro isopropilmagnésico en solución etérica a temperatura ambiente y una duración reaccional de unas 4-15 horas. A continuación se efectúa la
15. reacción con los compuestos de la fórmula general IX de preferencia asimismo en éter u otro disolvente etéreo, como por ejemplo tetrahidrofurano, de temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del medio reaccional.
20. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general VIII necesarios como materias de partida, en los que R_2 es un grupo metílico, son nuevas materias, que están abarcadas por la fórmula general I y son preparables según los procedimientos arriba citados, de preferencia según el primero y
25. segundo procedimientos.
- Los ácidos carboxílicos necesarios como materias de partida, abarcados por la fórmula general VIII, de la fórmula general VIIIa,

389360



5. en la que

X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

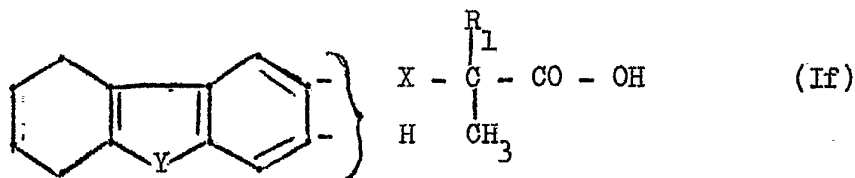
son asimismo nuevas materias. Se preparan al hacer reaccionar por ejemplo análogamente al primer procedimiento una

10. sal de metal alcalino de un compuesto de la fórmula general II con un ácido halogenoacético o un éster alquílico inferiores de ácido halogenoacético y el éster alquílico inferior obtenido primeramente en el último caso se hidroliza análogamente al segundo procedimiento.

15. En los compuestos de la fórmula general IX, A es en calidad de halógeno de preferencia bromo, además también yodo o cloro, en calidad de grupo alquilsulfoniloxílico, por ejemplo el grupo metansulfoniloxílico, y en calidad de grupo arilsulfoniloxílico, por ejemplo el grupo p-toluensulfoniloxílico.

20. Según un noveno procedimiento se prepara los ácidos ariloxi- o bien ariltio-alcánicos, abarcados por la fórmula general I, de la fórmula general If,

25.



38936989360

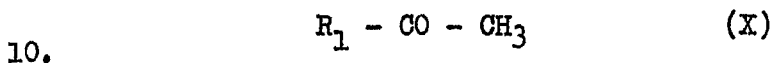


en la que

X, Y y R₁ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, al

- 5. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II arriba indicada, en la que X e Y tienen la significación ya indicada, con un metano tri- o tetrasustituido mediante cloro y/o bromo y una cetona de la fórmula general X,



en la que

R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

- 15. o con el producto reaccional de los dos últimos componentes, un compuesto de la fórmula general XI,



20.

en la que

R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I y

Hal significa cloro o bromo,

- 25. en presencia de por lo menos cuatro veces la dosis molar de una base fuerte, de la sal obtenida de un ácido carboxílico de la fórmula general I_f se libera eventualmente este último y si se desea se transforma de nuevo en una sal de metal

389360



- alcalino o de metal alcalinotérreo. La reacción se realiza de preferencia en un exceso de cetona de la fórmula general X en calidad de medio reaccional. Asimismo al utilizar materias de partida de la fórmula general XI se utiliza de preferencia la cetona correspondiente en calidad de disolvente. La temperatura reaccional se encuentra de preferencia entre 0° y la temperatura de ebullición de la cetona utilizada. Esta última es de preferencia acetona, mientras que en calidad de derivado de metano halógeno substituido puede entrar en consideración de preferencia cloroformo, en calidad de compuesto de la fórmula XI, de preferencia 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol y en calidad de base fuerte un hidróxido de metal alcalino, como hidróxido sódico o potásico. Ya que en presencia de estas bases fuertes como es sabido la acetona y otras metilcetonas se hacen reaccionar con cloroformo como también con otros tri- y tetrahalogenometanos, como bromoformo, tetracloruro de carbono y tetrabromuro de carbono para formar los compuestos de la fórmula general XI, se utilizan ambas variantes de procedimiento de finalmente la misma reacción.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- En calidad de sales de metal alcalino y de metal alcalinotérreo de ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I pueden entrar en consideración por ejemplo sus sales de sodio, potasio, litio, magnesio y calcio. La preparación de estas sales se efectúa por ejemplo mediante unión de ácido y base en un disolvente apropiado, como por ejemplo metanol, etanol o acetona-agua. Las sales que se originan, solubles en forma relativamente difícil, pueden aislarse mediante filtración, fácilmente solubles por evaporación
- 25.

= 27
389360



del disolvente. Además las sales que son solubles en forma relativamente difícil en los disolventes utilizados, también pueden prepararse mediante doble reacción de otra sal del ácido con la base o una sal apropiada de la misma.

5. Los compuestos de la fórmula general I y las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos de los ácidos carboxílicos libres que caen bajo esta fórmula se administran, como ya se citó previamente, peroral o parentéricamente. La dosis diarias oscilan entre 0,5 y 10 mg/kg para
10. animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios y cápsulas, contienen en calidad de materia activa de preferencia 10-250 mg, por ejemplo 50 ó 100 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de un ácido carboxílico libre abarcado por la fórmula general I.
- 15.

- Las formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen en calidad de materia activa de preferencia entre 10 y 90% de un compuesto de la fórmula general I.
20. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar
25. tabletas o núcleos de gragea. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar,

389360



- que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
- 5.

- En calidad de otras formas de dosis orales unitarias son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas, de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas partidas contienen la materia de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como almidón de maíz y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa está disuelta o suspendida de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos.
- 10.
- 15.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas, grageas, supositorios y cápsulas:

20. a) 1.000 gramos de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico o de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60
25. gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000

389360



tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que eventualmente pueden estar provistas con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

- b) 100 gramos de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzo-furan-2-iloxi)-octánico o de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de celulosa etílica y 6 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph.Helv. V). El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se sacude por un tamiz II-IIIa. Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábica, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan cada una 260 mg y contienen cada una 100 mg de materia activa.

- c) Para preparar 1.000 cápsulas con 75 mg de contenido de materia activa cada una, se mezclan 75 gramos de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico o de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico con 198,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 20 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III

389360



según Ph. Helv. V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maiz seco y 15,0 gramos de talco y se llenan homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

5. Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados celsius. El término mMol significa milimol = 0,001 mol. En la denominación de los compuestos preparados se distinguen los radicales alquílicos, que se apartan de las cadenas normales, no ramificadas, mediante designaciones como alquilo secundario, alquilo terciario o iso-alquilo. Si estas denominaciones faltan, se alude siempre al radical normal, no ramificado.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 1

20. En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 4,0 gramos (21,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol para formar una solución de 0,48 gramos (21,0 mMol) de sodio en 50 cc de etanol absoluto. A la solución
25. así obtenida del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-olato sódico se adiciona a gotas bajo agitación 4,98 gramos (21,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-heptánico y se hierve a reflujo durante 4 horas. Tras el secado se concen-



389360

tra la mezcla reaccional en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. Tras el lavado con agua hasta un pH = 7 y secado con sulfato magnésico se concentra la solución de éter, con lo que se obtiene un aceite amarillo claro. El

5. éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico bruto, que está todavía impurificado con 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol, se purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo neutro 0,05-0,2 mm Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas
10. que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Tras secado en alto vacío se obtiene el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico puro, un aceite ligeramente amarillento, n_D^{23} : 1,5248.

Análogamente se obtienen:

15. A partir de 4,0 gramos (21,0 mmol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 3,8 gramos (21,0 mmol) del éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico, n_D^{20} : 1,5408.
20. A partir de 1,88 gramos (10,0 mmol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 1,95 gramos (10,0 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-propiónico, n_D^{23} : 1,5361;
25. A partir de 3,76 gramos (20,0 mmol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 4,18 gramos (20,0 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromo-pentánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-pentánico,

389360



n_D^{20} : 1,5324;

A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,23 gramos (10,0 mMol) de éster metílico del ácido 2-bromo-heptánico, el éster metílico del

5. ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico, n_D^{20} : 1,5320;

A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,6 gramos (10,0 mMol) de éster propílico del ácido 2-bromo-heptánico, el éster propílico

10. del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico, n_D^{20} : 1,5220;

A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,37 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-isohéptánico, el éster etílico

15. del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-isohéptánico, n_D^{20} : 1,5241;

A partir de 3,76 gramos (20,0 mMol) de 5,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 5,0 gramos (20,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo octánico, el éster etílico del ácido

20. 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, n_D^{20} : 1,5219;

A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,79 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-decánico, el éster etílico del

25. ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-decánico, n_D^{20} : 1,5262;

A partir de 3,0 gramos (16,0 mMol) de 6,7,8,9-tetra

389360



dro-dibenzofuran-2-ol y 4,91 gramos (16,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-dodecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico, n_D^{22} : 1,5133;

5. A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 3,35 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-tetradecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-tetradecánico, n_D^{20} : 1,5098;

10. A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 3,63 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-hexadecánico, n_D^{20} : 1,5062;

15. A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,35 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido alfa-bromo-ciclopentanacético, el éster etílico del ácido alfa-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-ciclopentanacético, n_D^{20} : 1,5423;

20. A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,49 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido alfa-bromo-ciclohexanacético, el éster etílico del ácido alfa-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-ciclohexanacético, n_D^{20} : 1,5422;

25. A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 1,95 gramos (10,0 mMol) de éster

389360



etílico del ácido 2-bromo-butírico, el ester etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-butírico, n_D^{20} : 1,5372.

5. El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol utilizado como material de partida puede prepararse de la forma siguiente:

10. a) En un balón de fondo redondo de tres cuellos con termómetro, agitador y refrigerador por reflujo se introducen 36,7 gramos (0,25 moles) de la sal sódica del éter monometílico de hidroquinona en forma de porciones y una solución de 46,6 gramos (0,264 moles) de 2-bromo-ciclohexanona en 130 cc de tolueno absoluto, con lo que la temperatura se eleva de 25 a 50°. La papilla amarilla así obtenida se calienta luego a reflujo durante dos horas, con lo que se disuelve paulatinamente la sal sódica del éter monometílico de hidroquinona y simultáneamente precipita bromuro sódico. 15. Tras el enfriado se fija en 700 cc de éter y la solución etérica se lava cuatro veces con en total 200 cc de lejía potásica al 15% y agua, se fija sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. Así se obtiene la 2-(4-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona como aceite amarillo. Tras recristalizar dos veces en éter-hexano se obtiene la 2-(4-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona pura en forma de agujas de color amarillo pálido de punto de fusión 77-79°.

25. b) En un balón de fondo redondo con agitador se introducen en forma de porciones 4,0 gramos (18,0 mMol) de 2-(4-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona en 40 cc de ácido fosfórico

389360



- ($d = 1,71$), con lo que se origina una solución de color verde, que a continuación se calienta a 105° durante dos y media horas. Con ello cambia el color de la solución de verde a pardo rojizo y precipita simultáneamente un aceite casi incoloro. Tras el enfriado se vierte la mezcla reaccional sobre hielo y se extrae dos veces/^{con} en total 200 cc de éter. La solución etérica se lava con lejía de sosa l-n y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. Se obtiene el 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano como aceite pardo, que se destila dos veces en el tubo de bolas a 0,05 torr entre 80 y 100° . El 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano puro, así obtenido, es un aceite incoloro, n_D^{20} : 1,5783.

- c) En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo y tubo desecador con hidróxido potásico se calienta a 170° durante dos horas y tres cuartos bajo agitación 3,0 gramos (14,85 mMol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano con 20,0 gramos de clorhidrato de piridina. Luego la mezcla reaccional todavía caliente se vierte sobre una mezcla de 200 gramos de hielo y 100 cc de ácido clorhídrico l-n y se agita todavía durante media hora.

- El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol que precipita en forma de cristales blancos se filtra por succión y se lava con agua fría hasta que el agua de lavado es neutra. Tras el secado en vacío se obtiene el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol puro como polvo blanco, punto de fusión



389360

106-107^a.

EJEMPLO 2

5. En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adicionan bajo nitrógeno 3,76 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidrodibenzofuran-3-ol a una solución de 0,46^g (20,0 mMol) de sodio en 80 cc de etanol absoluto. A la solución así obtenida del 6,7,8,9-tetrahidrodibenzofuran-3-olato sódico se adiciona a gotas bajo agitación 5,0 gramos (20,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-octánico y se hierve a reflujo durante 10 horas. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. La fase de éter se separa y tras lavado con agua hasta un pH = 7 y secado con sulfato magnésico se concentra en vacío, con lo que se obtiene un aceite amarillo claro. El éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidrodibenzofuran-3-iloxi)-octánico bruto, que todavía está impurificado con 6,7,8,9-tetrahidrodibenzofuran-3-ol, se purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo neutro 0,05-0,2 mm Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Tras el secado en alto vacío se obtiene el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidrodibenzofuran-3-iloxi)-octánico puro, un aceite ligeramente amarillento,

389360



n_D^{20} : 1,5233.

Análogamente se obtienen:

- A partir de 2,82 gramos (15,0 mMol) de 6,7,8,9-tetra-
hidro-dibenzofuran-3-ol y 2,8 gramos (15,0 mMol) de éster
5. etílico del ácido 2-bromo-propiónico, el éster etílico del
ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-propióni-
co, n_D^{20} : 1,5426;
A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi-
dro-dibenzofuran-3-ol y 1,95 gramos (10,0 mMol) de éster
10. etílico del ácido 2-bromo-butírico, el éster etílico del
ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-butírico,
 n_D^{20} : 1,5376;
A partir de 2,82 gramos (15,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi-
dro-dibenzofuran-3-ol y 2,92 gramos (15,0 mMol) de éster
15. etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etí-
lico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-
2-metil-propiónico, n_D^{20} : 1,5366;
A partir de 2,82 gramos (15,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi-
dro-dibenzofuran-3-ol y 3,56 gramos de éster etílico del
20. ácido 2-bromo-isoheptánico, el éster etílico del ácido 2-
(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-isoheptánico,
 n_D^{20} : 1,5260;
A partir de 3,76 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi-
dro-dibenzofuran-3-ol y 6,14 gramos (20,0 mMol) de éster
25. etílico del ácido 2-bromo dodecánico, el éster etílico del
ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecáni-
co, n_D^{20} : 1,5155;
A partir de 2,82 gramos (15,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi-

389360



dro-dibenzofuran-3-ol y 5,45 gramos (15,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-hexadecánico, n_D^{20} : 1,5075;

5. A partir de 3,76 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 4,99 gramos (20,0 mMol) de éster etílico del ácido alfa-bromo-ciclohexanacético, el éster etílico del ácido alfa-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-ciclohexanacético, n_D^{20} : 1,5445.
10. El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol utilizado como materia de partida puede prepararse de la forma siguiente:
- a) En un matraz de fondo redondo de tres cuellos con termómetro, agitador y refrigerador por reflujo se introducen en forma de porciones 300,0 gramos (2,05 mol) de la sal sódica o éter monometílico de resorcina en una solución de 382,0 gramos (2,16 mol) de 2-bromo-ciclohexanona en 825 cc de tolueno absoluto, con lo que la temperatura se eleva de 25 a 60°. La papilla amarilla así obtenida se calienta luego durante dos horas a reflujo, con lo que la sal sódica del éter monometílico de resorcina se disuelve paulatinamente y simultáneamente precipita bromuro sódico. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se distribuye entre éter y agua, la fase de éter se separa y ésta se lava cuatro veces con
15. en total 2,0 litros de lejía potásica al 15% y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. Así se obtiene la 2-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona bruta como
20. aceite amarillo, tras recristalizar dos veces con éter
- 25.

389360



hexano se obtiene la 2-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona pura en forma de cristales de color amarillo pálido de punto de fusión 72,5-73°. Las aguas madres que no cristalizan se pueden asimismo elaborar ulteriormente según b).

5. b) En un balón de fondo redondo con agitador se introducen en forma de porciones 134,0 gramos (0,61 mol) de 2-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanona en 1340 cc de ácido fosfórico (d = 1,17), con lo que origina una solución verde, que a continuación se calienta durante dos horas a 105°.
10. La mezcla reaccional tras el enfriado, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. Se lava la solución etérica con lejía de sosa l-n y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. Se obtiene una mezcla de 3- y 1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano en forma de un aceite pardo, que se destila 0,005 Torr entre 99 y 108°. De esta forma
15. se obtiene un aceite incoloro, que además del 3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano contiene según el espectro NMR aproximadamente 8% de 1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano y se elabora ulteriormente sin ulterior purificación.
20. c) En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo y tubo desecador con hidróxido potásico se calienta a 170° durante 2 horas 3/4 bajo agitación, 129,1 gramos (0,64 Mol) de una mezcla obtenida según b) de 3- y 1-metoxi-
25. 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofurano con 401,1 gramos de clorhidrato de piridina. Luego la mezcla reaccional todavía caliente se vierte sobre una mezcla de 800 gramos de hielo y 400 cc de ácido clorhídrico l-n y se agita todavía durante media



389360

- hora. El aceite precipitado se extrae con éter y la solución etérica se concentra, con lo que bajo refrigeración cristaliza el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol bruto. Se suciona y cristaliza todavía dos veces en éter-bencina. Así
5. se obtiene el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol puro en forma de cristales amarillo claros de punto de fusión 105-107°, mientras que el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-1-ol permanece en las aguas madres.

10. EJEMPLO 3

- En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 1,0 (4,9 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol a
15. una solución de 0,112 gramos (4,9 mMol) de sodio en 10 cc de etanol absoluto.

- A la solución así obtenida de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiolato sódico se adiciona a gotas bajo agitación 1,23 gramos (4,9 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-octánico y se hierve a reflujo durante 3 horas, con lo que
20. el nitrógeno presente se hace pasar por la solución. Tras el enfriado, se concentra la mezcla reaccional en vacío y se distribuye el residuo entre agua y éter. Tras el lavado con agua con un pH = 7 y secado con sulfato magnésico, se concentra la solución de éter, con lo que se obtiene un aceite amarillo. El éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-
25. dibenzofuran-2-iltio)-octánico bruto, que está todavía impurificado con 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol, se

389360



purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo neutro 0,05-0,2 mm Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Tras secado al alto vacío se obtiene el éster

5. etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico puro, un aceite incoloro, n_D^{20} : 1,5465.

Análogamente se obtienen:

10. A partir de 1,43 gramos (7,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 1,27 gramos (7,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-propiónico n_D^{20} : 1,5699;

15. A partir de 2,0 gramos (9,78 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 1,92 gramos (9,78 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-metil-propiónico, n_D^{20} : 1,5663;

20. A partir de 1,43 gramos (7,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 1,66 gramos (7,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-isoheptánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-isoheptánico, n_D^{20} : 1,5503;

25. A partir de 0,7 gramos (3,42 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 1,24 gramos (3,42 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-hexadecánico, n_D^{20} : 1,5245.

El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol utilizado

389360



como material de partida puede prepararse como sigue:

- a) En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo, agitador, tubo desecador con hidróxido potásico, termómetro y tubo de entrada de gas, se adiciona bajo nitrógeno y en pequeñas porciones 0,48 gramos (10,0 mMol) de dispersión de hidruro sódico al 50% a una solución de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol en 10 cc de dimetil formamida. Después de media hora finaliza la generación de hidrógeno. La suspensión pardo oscura
5. originada se enfría a 10° y luego se adiciona de una vez 1,65 gramos (13,0 mMol) de cloruro de ácido dimetiltiocarbámico. Con ello la temperatura se eleva en el acto a 19°. A continuación se calienta todavía durante 1 hora a 80° bajo agitación, con lo que en la solución teñida ahora de pardo claro precipita cloruro sódico. Tras el enfriado se concentra en vacío y el aceite pardo que permanece se distribuye
10. entre éter y agua. La fase de éter se lava varias veces con lejía de sosa fría diluida y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra, con lo que permanece el éster
15. O-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ílico) de ácido dimetiltiocarbámico bruto como aceite pardo amarillento, que se purifica mediante cromatografía por columna [gel silíceo 0,005-0,2 mm, Merck, disolvente benceno-acetato de etilo (9:1)]. Tras concentrado de las fracciones puras recristalizan éstas dos veces en metanol acuoso bajo adición de
20. carbón activo. Así se obtiene el éster O-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico puro de punto de fusión 129-131°.
- 25.

389360



b) En un balón de fondo redondo provisto de agitador magnético y tubo de entrada de gas se calienta bajo nitrógeno y agitación durante $3\frac{1}{2}$ horas a $280-285^{\circ}$ 9,6 gramos (35 mMol) de éster Q-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico. El aceite pardo oscuro así originado puede elaborarse directamente según c). Si se desea se purifica mediante cromatografía por columna [gel síliceo 0,05-0,2 mm Merck, disolvente benceno-acetato de etilo (9:1)]. Las fracciones puras se reúnen y concentran. Tras 5. recristalizar dos veces en metanol acuoso se obtiene el 10. éster S-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ílico) de ácido dimetiltiocarbámico puro de punto de fusión $73-74^{\circ}$.

c) En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo, agitador, tubo desecador con hidróxido potásico y 15. tubo de entrada de gas se hierve bajo nitrógeno y agitación durante $3\frac{1}{2}$ horas una solución de 3,0 gramos (11,0 mMol) de éster S-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ílico) de ácido dimetiltiocarbámico (producto bruto) en 18,8 cc de lejía de sosa al 10% y 60 cc de metanol. Tras el enfriado se evapora 20. el metanol en vacío, el residuo se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éter. Tras lavado de la solución etérica con agua hasta un pH = 7 y secado sobre sulfato magnésico se concentra de nuevo. Se obtiene el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol bruto como aceite amarillo, 25. que se purifica mediante cromatografía por columna [gel síliceo 0,05-0,2 mm, Merck, disolvente benceno-acetato de etilo (9:1)]. Las fracciones puras se reúnen y concentran. Tras recristalización del etanol acuoso se obtiene el 6,7,8,9-

389360



tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol en forma de cristales amarillos pálidos de punto de fusión 44,5-46°.

EJEMPLO 4

5. En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 4,08 gramos (20 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol a una solución de 0,46 gramos (20 mMol) de sodio en 100 cc de etanol absoluto.

10. A la solución así obtenida de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiolato sódico se adiciona a gotas bajo agitación 5,0 gramos (20 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromooctánico y se hierve a reflujo durante 3 horas, con lo que el nitrógeno presente se hace pasar por la solución. La mezcla reaccional tras el enfriado se concentra en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. Tras lavado con agua hasta un pH = 7 y secado con sulfato magnésico, se concentra la solución de éter. El éster etílico del ácido
15. (6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico bruto obtenido, que está todavía impurificado con 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol, se purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo neutro 0,05-0,2 mm, Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el
20. éster deseado se reúnen y concentran. Tras secado al alto vacío se obtiene el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico puro, un aceite amarillento, n_D^{20} : 1,5517.
- 25.

389360



Análogamente se obtiene:

5. A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 1,81 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-propiónico, n_D^{20} : 1,5768;

10. A partir de 3,06 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 4,6 gramos (15 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-dodecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-dodecánico, n_D^{20} : 1,5392;

15. A partir de 1,7 gramos (8,35 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 3,03 gramos (8,35 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-hexadecánico, n_D^{20} : 1,5296;

20. A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 1,95 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-metil-propiónico.

El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

25. a) Análogamente al ejemplo 3 a) se obtiene a partir de 22,6 gramos (0,12 Mol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 19,8 gramos (0,16 Mol) de cloruro de ácido dimetiltiocarbámico, el éster O-(6,7,8,9-tetrahidrodibenzofuran-3-ílico)- del

389360



ácido dimetiltiocarbámico, punto de fusión 158-159° (en acetato de etilo).

5. b) Análogamente al ejemplo 3 b) se obtienen a partir de 19,0 gramos (69,0 mMol) de éster O-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico, el éster S-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico, punto de fusión 102-103° (en etanol-agua).

10. c) Análogamente al ejemplo 3 c) se obtiene a partir de 11,75 gramos (42,0 mMol) de éster S-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol, punto de fusión 73-74° (en metanol-agua).

EJEMPLO 5

15. A una solución de 0,23 gramos (10,0 mMol) en sodio en 23 cc de etanol absoluto se adiciona 2,043 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol. Bajo paso de nitrógeno se trata la solución en forma de gotas con 2,51 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-octánico y la mezcla reaccional se calienta a reflujo durante dos horas. Tras el enfriado se evapora el etanol en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. El extracto de éter lavado hasta neutralidad con agua se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. La purificación

20. del producto bruto se efectúa mediante cromatografía por columna en gel silíceo 0,05-0,2 mm Merck, elución con benceno. Se obtiene el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico en forma de un

25.

389360



aceite incoloro, n_D^{20} : 1,5498. [Con benceno-acetato de etilo (9:1) se eluye todavía un poco de fenol de partida].

Análogamente se obtiene:

5. A partir de 1,40 gramos (6,85 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y 2,12 gramos (6,85 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-dodecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-dodecánico, n_D^{20} : 1,5323;

10. A partir de 2,50 gramos (12,24 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y 4,45 gramos (12,2 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-hexadecánico, n_D^{20} : 1,5271;

15. A partir de 2,50 gramos (12,24 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y 2,21 gramos (12,2 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-propiónico, punto de fusión 71-72° (en hexano);

20. A partir de 2,50 gramos (12,24 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y 2,38 gramos (12,2 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-metil-propiónico, punto de fusión 62-63,5° (en hexano);

25. A partir de 2,50 gramos (12,24 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y 2,56 gramos (12,2 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-3-metil-butírico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-3-metil-butírico, punto de fusión 59-60° (en hexano).

389360



El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

- a) 12 gramos (50,78 mMol) de 2-(p-metoxi-feniltio)-ciclohexanona se adicionan bajo adición y paso de nitrógeno
5. a 120 cc de ácido fosfórico concentrado ($d = 1,71$). La mezcla reaccional se calienta a 85° y a esa temperatura se agita durante 14 horas. Tras el enfriado a temperatura ambiente se vierte sobre hielo y se extrae con éter. Las fases de éter reunidas se lavan con lejía de sosa 2-n y agua, se
10. seca sobre sodio y se concentra en vacío. La purificación del producto bruto cristalino que precipita se efectúa mediante cromatografía por columna en gel silíceo 0,05-0,2 mm Merck, eluyente benceno-hexano [3:2]. Así se obtiene el 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofeno puro, punto de
15. fusión 85° (en hexano).
- b) 3,5 gramos (16,03 mMol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofeno se tratan con 28 gramos (0,24 mol) de clorhidrato de piridina fundido. La mezcla reaccional que se encuentra bajo nitrógeno, se agita durante dos ho-
20. ras a $160-165^{\circ}$ y tras el enfriado se distribuye entre ácido clorhídrico 2-n y éter. Los extractos de éter reunidos se lavan hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El producto bruto cristalino que precipita se purifica mediante cromatografía por columna en gel
25. silíceo 0,02-0,5 mm Merck. [elución con benceno y bencono-acetato de etilo (9:1)]. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran y recrystalizan en cloruro metilénico-hexano. El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-

389360



ol obtenido funde a 113-114°.

EJEMPLO 6

Análogamente al ejemplo 5 se obtiene:

5. A partir de 4,08 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 5,02 gramos (20,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, n_D^{20} : 1,5482;
10. A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 1,81 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-propiónico, punto de fusión 41-43° (en hexano);
15. A partir de 1,02 gramos (5,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 1,82 gramos (5,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-hexadecánico, punto de fusión 34-37° (en hexano);
20. A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 1,95 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-2-metil-propiónico.
25. El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol utilizado como material de partida, se prepara como sigue:
- a) A una solución de 23,0 gramos (1,0 mol) de sodio en 700 cc de etanol absoluto se adiciona bajo agitación y



- paso de nitrógeno, 140,2 gramos (1,0 mol) de m-metoxi-tiofenol. En el transcurso de quince minutos se adiciona a gotas a continuación 177,0 gramos (1,0 mol) de 2-bromo-ciclohexanona, con lo cual la mezcla reaccional se calienta. A
5. continuación se hierve todavía durante una hora y media a reflujo. El etanol se evapora seguidamente en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. El extracto de éter lavado hasta neutralidad con agua y secado sobre sulfato sódico, se concentra. Para la purificación se frac-
10. ciona el producto bruto en alto vacío (columna Vigreux de 20 centímetros). Se obtiene la 2-(m-metoxi-feniltio)-ciclohexanona de punto de ebullición 146-147°/0,15 Torr, en forma de un aceite de color amarillo, n_D : 1,5786;
- b) 118,5 gramos (0,5 Mol) de 2- m-metoxi-feniltio -
15. ciclohexanona, se adicionan bajo agitación y paso de nitrógeno a 1200 cc de ácido fosfórico concentrado ($d = 1,71$). La mezcla reaccional se calienta a 105° y se agita durante 5 horas a esta temperatura. Tras el enfriado a temperatura ambiente se vierte sobre hielo y se extrae con éter. Las
20. fases de éter reunidas se lavan con lejía de sosa 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. La purificación del producto bruto se efectúa mediante cromatografía en gel silíceo [Merck, 0,05-0,2 milímetros, elución con benceno-hexano (1:3)]. Se obtiene el 2-metoxi-6,7,
25. 8,9-tetrahidro-dibenzotiofeno de punto de fusión 46-46,5° (en metanol).

Como subproducto se aísla todavía 1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofeno, punto de fusión 57-58° (en me-

389360



tanol).

- c) 54,57 gramos (0,25 mol) de 3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofeno se adicionan bajo agitación y paso de nitrógeno a una masa fundida de 150 gramos (0,77 mol) de clorhidrato de piridina recién destilado, la mezcla se calienta durante 1,25 horas a 220° y luego la masa fundida se introduce en una mezcla de 400 cc de ácido clorhídrico 2-n y 200 gramos de hielo. El producto bruto cristalino resultante tras extracción con éter-cloruro metilénico (3:1) y lavado de la fase orgánica con agua, secado sobre sulfato sódico y concentrado en vacío, se filtra sobre gel silíceo [Merck, 0,05-02 milímetros, elución con benceno-acetato etílico (9:1)] y recristaliza en cloruro metilénico-hexano. Se obtiene el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol de punto de fusión 117-118° (en metanol).

EJEMPLO 7

- A una solución de 0,11 gramos (4,78 mMol) de sodio en 20 cc de etanol absoluto, se adiciona 1,0 gramos (4,54 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol. Bajo agitación y paso de nitrógeno se adiciona a gotas y rápidamente a esta solución 0,86 gramos (4,78 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromopropiónico. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 3 horas. Tras el enfriado se evapora el etanol en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. El extracto de éter lavado hasta neutralidad con agua y secado sobre sulfato sódico se concentra en vacío y el aceite de color amarillo que permanece se purifica

389360



mediante cromatografía por columna en gel silíceo Merck, elución con benceno-hexano (2:1). Se obtiene el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-propiónico en forma de un aceite incoloro, n_D^{20} : 1,6023.

5. Análogamente se obtiene:

A partir de 1,40 gramos (6,36 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 1,64 gramos (6,53 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5728;

10.

A partir de 1,0 gramos (4,54 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 1,47 gramos (4,80 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-dodecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-dodecánico, n_D^{20} : 1,5561;

15.

A partir de 1,0 gramos (4,54 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 1,73 gramos (4,78mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-hexadecánico, n_D^{20} : 1,5439;

20.

A partir de 1,0 gramos (4,54 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 0,94 gramos (4,82 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-2-metil-propiónico.

25.

El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

a) A la solución enfriada a unos 5°, de 10,0 gramos



- (49,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol en 50 cc de dimetilformamida absoluta se adiciona en forma de porciones bajo agitación y paso de nitrógeno, 2,35 gramos (49,0 mMol) de dispersión de hidruro sódico al 50%. Después
5. de media hora de agitación a temperatura ambiente y cinco minutos a 80° finaliza el desarrollo de hidrógeno. Luego se adiciona a gotas en el término de unos dos minutos a 5-10°, 8,07 gramos (65,4 mMol) de cloruro del ácido dimetiltiocarbámico en 10 cc de dimetilformamida absoluta y la
10. mezcla reaccional se agita todavía durante dos horas a 80°. Tras el enfriado se concentra en vacío, el residuo se fija en agua y se extrae a fondo con éter y cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se concentra y el residuo se purifica mediante
15. cromatografía por columna en gel silíceo 0,05-0,2 milímetros, [elución con benceno-acetato de etilo [9:1].

Se obtiene el éster O-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico de punto de fusión 154-155°. (metanol o acetato de etilo).

20. b) En una atmósfera de nitrógeno se llevan a fusión a 250°, 9,0 gramos (30,9 mMol) de éster O-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico y a continuación se calienta durante 3 minutos a 250°. Tras el enfriado (mediante corriente de aire) se purifica el residuo de color amarillo mediante cromatografía por columna
25. en gel silíceo Merck [elución con benceno-acetato de etilo (19:1)]. Las fracciones que contienen el producto deseado se reúnen y recristalizan en metanol. Así se obtiene el



389360

éster S-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-2-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico de punto de fusión 98-99° (en metanol).

- c) Bajo agitación y paso de nitrógeno se hierve a reflujo durante 3 horas 5,1 gramos (16,5 mMol) de éster S-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-2-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico en 100 cc de metanol y 80 cc de lejía de sosa al 10%. El disolvente orgánico se evapora luego en vacío, el residuo se acidifica con ácido clorhídrico 1-n y se extrae con éter. La fase de éter lavada con agua y secada sobre sulfato magnésico se concentra en vacío y el residuo se cromatografía en gel silíceo Merck, elución con benceno y benceno-acetato de etilo (19:1). Tras recristalización en cloruro metilénico-hexano se obtiene el 6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-2-tiol de punto de fusión 64-65°.

EJEMPLO 8

Análogamente al ejemplo 7 se obtiene:

- A partir de 1,30 gramos (5,90 mMol) de 6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-3-tiol y 1,48 gramos (5,90 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5754;

- A partir de 2,20 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-3-tiol y 3,07 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-dodecánico, 3,70 gramos de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-3-iltio)-dodecánico, n_D^{20} : 1,5594;



5. A partir de 2,20 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol y 8,81 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-propiónico;

10. A partir de 2,20 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol y 1,95 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-2-metil-propiónico.

El 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol utilizado como material de partida puede prepararse análogamente a la serie reaccional descrita en el ejemplo 7 a), b) y c):

15. a) Análogamente al ejemplo 7 a) se obtiene a partir de 16,0 gramos (78,3 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 12,95 gramos (104,9 mMol) de cloruro de ácido dimetiltiocarbámico, el éster O-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico de punto de fusión 139,5-140° (en metanol).

20. b) Análogamente al ejemplo 7 b), sin embargo a una temperatura reaccional de 260° y una duración de reacción de 5 horas, se obtiene a partir de 12,10 gramos (41,5 mMol) de éster O-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico, el éster S-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico de punto de fusión 98-99° (en metanol).

25. c) Análogamente al ejemplo 7 c) se obtiene a partir de 8,74 gramos (30,0 mMol) de éster S-(6,7,8,9-tetrahidro-



dibenzotiofen-3-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico, el 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol de punto de fusión 36-36,5° (en hexano).

EJEMPLO 9

5.

En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 2,82 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol a una solución de 0,345 gramos (15 mMol) de sodio en 25 cc de etanol absoluto. A la solución así obtenida de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-olato sódico se adiciona a gotas bajo agitación una solución etanólica evaporada en igual forma de la sal sódica del ácido 2-bromoheptánico [a partir de 3,14 gramos (15 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, 0,345 gramos (15 mMol) de sodio, 60 cc de etanol absoluto] y se hierve a reflujo durante 8 horas. Tras el enfriado de la mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo que permanece se suspende en agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El aceite con ello precipitado se fija en éter. La solución etérica se lava con agua se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora en vacío. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)heptánico bruto, que permanece como aceite, que está impurificado principalmente todavía con 6,7,8,9-tetrahidrodibenzofuran-2-ol, se purifica cromatográficamente por columna en gel silíceo 0,05-0,2 milímetros, Merck, disolvente benceno-acetato de etilo (85:15). El residuo sólido, obte-

389360



nido tras concentrado de las fracciones puras, recristaliza dos veces en metanol-agua. Así se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico puro de punto de fusión 123-124°.

5. Análogamente se obtiene:

A partir de 2,82 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,30 gramos (15 mMol) de ácido 2-bromo-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico de punto de fusión 128-129° (en metanol-agua);

10.

A partir de 2,82 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 3,34 gramos (15 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 99-100° (en metanol-agua);

15.

A partir de 2,82 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 4,19 gramos (15 mMol) de ácido 2-bromo-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico de punto de fusión 75-76° (en pentano);

20.

A partir de 2,82 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 3,335 gramos (15 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 78-79° (en hexano);

25.

A partir de 2,82 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 4,19 gramos (15 mMol) de ácido 2-bromo-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecánico de punto de fusión 87-87,5° (en



389360

hexano);

5. A partir de 3,06 gramos (15 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 3,35 gramos (15 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico de punto de fusión 86,5-88° (en hexano);

A partir de 6,12 gramos (30 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 6,69 gramos (30 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico de punto de fusión 62-63° (en hexano);

10. A partir de 6,12 gramos (30 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 8,37 gramos (30 mMol) de ácido 2-bromo-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-dodecánico de punto de fusión 73,5-74,5° (en hexano).

15.

EJEMPLO 10

20. A una solución de 2,3 gramos (100 mMol) de sodio en 100 cc de etanol absoluto se adiciona 10,20 gramos (50 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol. Bajo agitación y paso de nitrógeno se adiciona a gotas rápidamente, seguidamente una solución de 11,15 gramos (50 mMol) de ácido 2-bromo-octánico en 60 cc de etanol absoluto. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 4 horas, luego se concentra en vacío y el residuo se fija en agua. Tras acidificar
25. con ácido clorhídrico concentrado se extrae con éter. El extracto lavado hasta neutralidad con agua y secado sobre sodio se concentra en vacío y el aceite de color amarillo, que permanece se purifica mediante cromatografía por colum-

389360



na en gel silíceo 0,05-0,2 milímetros, Merck, elución con benceno-acetato de etilo (9:1) y benceno-ácido acético glacial (19:1). Tras recristalización de las fracciones puras en hexano se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 90-91°.

5.

Análogamente se obtiene:

A partir de 10,20 gramos (50 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 11,15 gramos (50 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 106-107° (en hexano);

10.

A partir de 11,0 gramos (50 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 10,45 gramos (50 mMol) de ácido 2-bromo-heptánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico de punto de fusión 101° (en hexano);

15.

A partir de 11,0 gramos (50 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 11,15 gramos (50 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico de punto de fusión 91-92° (en hexano);

20.

A partir de 11,0 gramos (50 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol y 11,15 gramos (50 mMol) de ácido 2-bromo-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5848, tras purificación mediante cromatografía en gel silíceo Merck 0,05-0,2 milímetros bajo elución con benceno y benceno-ácido acético glacial (41:1).

25.

EJEMPLO 11

389360



- En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 4,0 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol a una solución de 0,48 gramos (21 mMol) de sodio en 50 cc de etanol absoluto. A la solución así obtenida de
5. 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-olato sódico se adiciona a gotas bajo agitación una solución de 3,43 gramos (21 mMol) de 2-cloro-heptanamida en 50 cc de etanol absoluto y se hierve a reflujo durante 6 horas. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío y se distribuye el residuo entre agua y éter. Tras lavado con agua con un pH = 7 y secado con sulfato magnésico, la solución etérica se concentra en vacío y cristaliza el residuo dos veces en etanol.
10. Así se obtiene la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptanamida pura de punto de fusión 145-146°:
- Análogamente se obtiene:
- A partir de 4,0 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 3,72 gramos (21 mMol) de 2-cloro-octanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)octanamida de punto de fusión 130-131° (en etanol-agua);
20. A partir de 4,0 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,25 gramos (21 mMol) de ácido 2-cloropropionamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propionamida;
25. A partir de 4,0 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 4,90 gramos (21 mMol) de 2-cloro-dodecanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-do-

389360



decanamida de punto de fusión 112-112,5°(en etanol);

A partir de 4,0 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetra-
hidro-dibenzofuran-3-ol y 3,72 gramos (21 mMol) de 2-cloro-oc-
tanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octa-
5. namida de punto de fusión 140-141° (en etanol);

A partir de 4,0 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetra-
hidro-dibenzofuran-3-ol y 4,90 gramos (21 mMol) de 2-cloro-do-
decanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-
10. -dodecanamida de punto de fusión 131,5-132,5° (en acetato de
etilo).

A partir de 4,34 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetra-
hidro-dibenzofuran-2-tiol y 3,72 gramos (21 mMol) de 2-cloro-
-octanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-
-octanamida de punto de fusión 135-136° (en etanol);

15. A partir de 4,34 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetra-
hidro-dibenzofuran-3-tiol y 3,72 gramos (21 mMol) de 2-clo-
ro-octanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-
octanamida de punto de fusión 107,5-109° (en etanol-agua);

A partir de 4,34 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetra-
20. hidro-dibenzotiofen-2-ol y 3,72 gramos (21 mMol) de 2-cloro-
octanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-
octanamida de punto de fusión 142-143° (en acetona-hexano);

A partir de 4,34 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetra-
hidro-dibenzotiofen-3-ol y 3,72 gramos (21 mMol) de 2-cloro-
25. octanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-
octanamida de punto de fusión 116-117° (en metanol);

A partir de 4,68 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-te-
trahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 3,43 gramos (21 mMol) de 2-

389360



-cloro-heptanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptanamida de punto de fusión 150-150,5° (en metanol);

5. A partir de 4,68 gramos (21 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol y 3,72 gramos (21 mMol) de 2-cloro-octanamida, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octanamida.

EJEMPLO 12

10. En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo se hierven bajo reflujo durante 4 horas 6,2 gramos (18 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico en una solución de 2,02 gramos (36 mMol) de hidróxido potásico en 60 cc de metanol y 6 cc de agua. Tras el enfriado, la mezcla reaccional
15. se concentra en vacío, el residuo se distribuye entre ácido clorhídrico diluido y éter y se agota con éter, Las soluciones de éter reunidas se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra de nuevo. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzo-
20. furan-2-iloxi)-octánico bruto como aceite incoloro. En metanol acuoso cristaliza el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico puro de punto de fusión 123-124°.

25. Análogamente y en igual condición se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico a partir del éster metílico o bien propílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico.

Análogamente se obtiene:

389360



A partir de 4,6 gramos (16 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico, punto de fusión 128-129° (en metanol-agua);

5. A partir de 1,25 gramos (4 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-propiónico, punto de fusión 136,5-138° (en metanol-agua);
10. A partir de 4,0 gramos (13 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-pentánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-pentánico, punto de fusión 98-100° (en pentano);
- A partir de 3,0 gramos (9 mMol) de éster etílico del
15. ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-isohéptánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-isohéptánico, punto de fusión 66-69° (en hexano);
- A partir de 11,6 gramos (35 mMol) de éster etílico del
20. ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, punto de fusión 99-100° (en hexano);
- A partir de 2,3 gramos (6 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-decánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-decánico, punto de fusión 70-71° (en hexano);
25. A partir de 4,0 gramos (10 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-



2-iloxi)-dodecánico, punto de fusión 65-66° (en pentano);

A partir de 2,5 gramos (6 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-tetradecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-

5. iloxi)-tetradecánico, punto de fusión 52,5-55° (en hexano);

A partir de 2,8 gramos (6 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-hexadecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-hexadecánico, punto de fusión 55-56° (en hexano);

10. A partir de 1,0 gramos (3 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-ciclopentanacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-ciclopentanacético, punto de fusión 103-104° (en hexano);

15. A partir de 1,7 gramos (5 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-ciclohexanacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-ciclohexanacético, punto de fusión 133-134° (en metanol-agua);

20. A partir de 1,51 gramos (5 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-decílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-decílico, punto de fusión 95,5-97°.

EJEMPLO 13

25. En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo se hierven a reflujo durante 5 horas 5,7 gramos (16 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico en una solución de 2,0 gra-

389360



mos (35 mMol) de hidróxido potásico en 50 cc de metanol y 5 cc de agua. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo se distribuye entre ácido clorhídrico diluido y éter y se agota con éter. Las soluciones de éter reunidas se lavan hasta neutralidad con agua, se secan sobre sulfato magnésico y de nuevo se concentra, con lo que permanece el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico bruto como aceite amarillo. Tras cristalizar dos veces en hexano se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico puro en forma de cristales de color amarillo pálido de punto de fusión 78-79°.

Análogamente se obtiene:

A partir de 3,1 gramos (10,7 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-propiónico, punto de fusión 144° (en benceno-hexano).

A partir de 2,1 gramos (7 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-decílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-decílico, punto de fusión 106-107° (en hexano);

A partir de 2,4 gramos (8 mMol) del éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-metilpropiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-metilpropiónico, punto de fusión 78-80° (en hexano);

A partir de 3,9 gramos (11,3 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-isooeptánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-

389360



isooeptánico, punto de fusión 104-105° (en hexano);

A partir de 6,0 gramos (14,5 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecánico, punto de fusión 87-87,5° (en hexano);

5.

A partir de 5,6 gramos (12,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-hexadecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-hexadecánico, punto de fusión 77,5-78,5° (en metanol-agua);

10.

A partir de 2,8 gramos (7,8 mMol) de éster etílico del ácido alfa-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-ciclohexanacético, el ácido alfa-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-ciclohexanacético, punto de fusión 118-120° (en hexano);

15.

EJEMPLO 14

En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo se hierven a reflujo durante 5½ horas 1,4 gramos (3,73 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico en una solución de 0,414 gramos (7,4 mMol) de hidróxido potásico en 20 cc de metanol y 1 cc de agua. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo se distribuye entre agua y éter, la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se agota con éter. Las soluciones de éter reunidas se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra de nuevo. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico bruto como

20.

25.



aceite incoloro. En hexano cristaliza el ácido 2-(tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico puro en forma de cristales blancos de punto de fusión 92-93°.

Análogamente se obtiene:

5. A partir de 1,6 gramos (5,2 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-propiónico, punto de fusión 95° (en hexano);

10. A partir de 2,7 gramos (8,47 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-metil-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-metil-propiónico, punto de fusión 146-147° (en éter-hexano);

15. A partir de 2,1 gramos (5,8 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-isooeptánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-isooeptánico, punto de fusión 71,5-73° (en hexano);

20. A partir de 0,8 gramos (1,645 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-hexadecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-hexadecánico, punto de fusión 72-74° (en pentano).

EJEMPLO 15

25. En un balón de fondo redondo, se hierve a reflujo durante 4 horas 6,35 gramos (17 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico en una solución de 2,6 gramos (46 mMol) de hidróxido potásico en 60 cc de metanol y 6 cc de agua. Tras el enfriado, la



389360

mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo oleoso se suspende en agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se agota con éter varias veces. Los extractos de éter se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra de nuevo. Mediante cristalización del residuo oleoso en hexano se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico en forma de cristales blancos de punto de fusión 62-63°.

Análogamente se obtiene:

10. A partir de 2,1 gramos (6,9 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-propiónico, punto de fusión 133-134° (en metanol-agua);

15. A partir de 5,45 gramos (12,7 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-dodecánico, punto de fusión 73,5-74,5° (en hexano);

20. A partir de 3,6 gramos (7,4 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-hexadecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-hexadecánico, punto de fusión 69-70° (en metanol).

EJEMPLO 16

25. A una solución de 2,1 gramos (5,607 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico en 25 cc de metanol se adiciona una solución de 0,65 gramos (9,96 mMol) de hidróxido potásico (86%) en 5 cc de agua. La mezcla se hierve a reflujo durante 1½ hora y se concentra en vacío. El residuo se distribuye en-

389360



- tre ácido clorhídrico diluido y éter. La fase de éter se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Tras recristalización del producto bruto en cloruro metilénico-hexano se obtiene el ácido
5. 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico, de punto de fusión 90-91°.
- Análogamente se obtiene:
- A partir de 1,92 gramos (4,46 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-
10. dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-dodecánico, punto de fusión 74-76° (en cloruro metilénico-hexano);
- A partir de 2,56 gramos (8,42 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-
15. propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-propiónico, punto de fusión 156-157° (en cloruro metilénico-hexano);
- A partir de 1,76 gramos (5,53 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-
20. metil-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-metil-propiónico, punto de fusión 121-122° (en cloruro metilénico-hexano);
- A partir de 1,80 gramos (5,42 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-
25. 3-metil-decílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-3-metil-decílico, punto de fusión 91-93° (en cloruro metilénico-hexano);
- A partir de 1,94 gramos (3,99 mMol) de éster etílico

389360



del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-hexadecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-hexadecánico, punto de fusión 89-91° (en metanol);

EJEMPLO 17

5.

Análogamente al ejemplo 16 se obtiene:

A partir de 3,10 gramos (8,28 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, punto de fusión 106-107° (en hexano);

10.

A partir de 3,04 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-propiónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-propiónico, punto de fusión 146-147° (hexano);

15.

A partir de 2,43 gramos (5,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-hexadecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-hexadecánico, punto de fusión 71-72° (hexano).

EJEMPLO 18

20.

1,0 gramos (3,12 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-propiónico se disuelven en 20 cc de metanol, se trata con 0,75 gramos de hidróxido potásico y 2 cc de agua y se hierve a reflujo durante 1½ hora bajo paso de nitrógeno. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo se distribuye entre ácido clorhídrico diluido y éter. La fase de éter se separa, se lava hasta neutralidad con agua, se seca

25.

389360



sobre sulfato sódico y se concentra. El ácido bruto con el precipitado recristaliza en cloruro metilénico-hexano. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-propiónico, punto de fusión 106-107°.

5. Análogamente se obtiene :

A partir de 2,15 gramos (5,51 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico, punto de fusión 91-92° (hexano);

10. A partir de 1,65 gramos (3,70 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-dodecánico, punto de fusión 57-58° (hexano);

A partir de 1,92 gramos (3,83 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-hexadecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-hexadecánico, punto de fusión 68-70° (hexano);

A partir de 1,20 gramos (3,07 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico como aceite, n_D^{20} : 1,5848;

A partir de 3,20 gramos (7,17 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-dodecánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-dodecánico como aceite, n_D^{20} : 1,5718;

25. La purificación de los dos ácidos ultimamente citados, que no cristalizan, puede efectuarse mediante cromatografía en gel silíceo Merck 0,05-0,2 mm bajo elución con benceno y



389360

benceno-ácido acético glacial (49:1).

EJEMPLO 19

- En balón de fondo redondo con refrigerador de-reflujo se hierven a reflujo durante 20 horas, 3,15 gramos (10 mMol) de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptanamida en una solución de 3 gramos (50 mMol) de hidróxido potásico en 70 cc de etanol y 7 cc de agua. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se acidifica con ácido clorhídrico 2-n, el etanol se concentra en vacío, la fase acuosa, que permanece, se agota con éter y la solución de éter se lava dos veces con agua. Tras secado con sulfato sódico se concentra la fase de éter. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico bruto, que permanece, recristaliza dos veces en metanol-agua. Punto de fusión del ácido puro 123-124°.

Análogamente se obtiene:

- A partir de 3,28 gramos (10 mMol) de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octanamida, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, de punto de fusión 99-100° (en hexano);

A partir de 3,44 gramos de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octanamida el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico de punto de fusión 62-63° (en hexano).

25.

EJEMPLO 20

1,60 gramos (4,60 mMol) de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptanamida se disuelven en 40 cc de eta-

389360



- nol, se trata con una solución de 2,3 gramos (41 mMol) de hidróxido potásico en 40 cc de agua y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 45 horas. Tras el evaporado del etanol en vacío, el residuo se distribuye entre ácido clorhídrico l-n y éter. La fase de éter separada, lavada con agua y secada sobre sulfato sódico se concentra y el producto bruto recristaliza en hexano. Así se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico de punto de fusión 101°.
- 5.
10. Análogamente se obtiene:
A partir de 1,38 gramos (4,0 mMol) de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octanamida, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 90-91° (en hexano);
15. A partir de 1,38 gramos (4,0 mMol) de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octanamida, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, de punto de fusión 106-107° (en hexano).

EJEMPLO 21

20. En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo y agitador se hierve a reflujo durante 5 horas 2,4 gramos (7 mMol) de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octanamida en una mezcla de 30 cc de ácido clorhídrico 6-n y 50 cc de ácido acético glacial. Tras el enfriado la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo que permanece, se fija en éter. La solución etérica se lava primero con agua, luego se aclara con lojía de sosa 2-n, el ex-
- 25.

389360



tracto alcalino se separa y se lava con éter.

A continuación, la solución alcalina se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (pH = 1) y el aceite con ello precipitado se fija en éter. La solución etérica así obtenida se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío, con lo que se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico bruto, como aceite amarillo. Tras recristalizar dos veces en hexano se obtiene el ácido puro en forma de cristales blancos de punto de fusión 99-100°.

EJEMPLO 22

En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo se hierven a reflujo durante 20 horas 0,3 gramos (1 mMol) de nitrilo de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico en una solución de 0,3 gramos (5 mMCl) de hidróxido potásico en 20 cc de etanol y 2 cc de agua. Tras el enfriado, la solución reaccional se acidifica con ácido clorhídrico 2-n, el etanol se evapora en vacío, la fase acuosa, que permanece, se agota con éter y la solución de éter se lava dos veces con agua. Tras secado con sulfato sódico, la fase de éter se concentra. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico bruto, que permanece, recristaliza en metanol-agua, con lo que se obtiene el ácido puro de punto de fusión 123-124°.

Análogamente se obtiene:

A partir de 3,12 gramos (10 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, el

389360

389360



ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 99-100° (en hexano);

5. A partir de 3,12 gramos (10 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 78-79° (en hexano);

10. A partir de 3,28 gramos (10 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico de punto de fusión 86,5-88° (en hexano);

A partir de 3,28 gramos (10 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico de punto de fusión 62-63° (en hexano);

15. El nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico utilizado como material de partida puede prepararse como sigue :

20. a) En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 3,76 gramos (20 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol a una solución de 0,46 gramos (20 mMol) de sodio y 30 cc de etanol absoluto. A la solución así obtenida del 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-olato sódico se adicio
25. na a gotas bajo agitación 3,8 gramos (20 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-heptánico y se hierve a reflujo durante 3 horas. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter.

389360



- Tras lavado con agua hasta un pH = 7 y secado con sulfato magnésico, se concentra la solución de éter, con lo que se obtiene 6,0 gramos de un aceite pardo. El nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico bruto,
5. que está impurificado principalmente todavía con 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol, purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo neutro 0,05-0,2 milímetros, Merck, disolvente benceno) . Las fracciones bencénicas que contienen el nitrilo descado se reúnen y concentran. Tras
10. secado al alto vacío se obtiene el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico puro, un aceite amarillo, n_D^{20} : 1,5395.
- Análogamente se obtiene:
15. A partir de 15,1 gramos (80 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 16,32 gramos (80 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-octánico, el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, n_D^{23} : 1,5355;
- A partir de 7,52 gramos (40 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 8,16 gramos (40 mMol) de nitrilo
20. del ácido 2-bromo-octánico, el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico, n_D^{20} : 1,5366;
- A partir de 6,92 gramos (33,8 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 6,9 gramos (33,8 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-octánico, el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5645;
25. A partir de 4,08 gramos (20 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 4,1 gramos (20 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-octánico, el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-

389360

389380



tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5704

EJEMPLO 23

5. A 3,28 gramos (10 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico en 70 cc de etanol se adiciona una solución de 5,0 gramos (89 mMol) de hidróxido potásico en 15 cc de agua y la mezcla se hierve a reflujo durante 24 horas. El etanol se concentra luego en vacío, el residuo se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éter. El extracto lavado hasta neutralidad con agua y secado sobre sulfato sódico se concentra en vacío. El producto de hidrólisis bruto, que permanece, recristaliza en hexano. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 90-91°.
10. Análogamente se obtiene :
15. A partir de 3,28 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)octánico de punto de fusión 105-107° (en hexano);
20. A partir de 3,30 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico de punto de fusión 101° (en hexano);
25. A partir de 3,44 gramos (0,010 Mol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico como aceite, n_D^{20} : 1,5848, tras purificación cromatográfica en gel silíceo bajo elución con benceno y benceno-

13-9-78

389360



ácido acético glacial (49:1).

El nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico utilizado como material de partida se puede preparar como sigue:

5. a) A una solución de 1,47 gramos (63,7 mMol) de sodio en 120 cc de etanol absoluto se adiciona 13,0 gramos (63,7 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol. Bajo agitación y paso de nitrógeno se adiciona a gotas rápidamente 13,0 gramos (63,7 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-octánico
10. en 50 cc de etanol absoluto. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 5 horas y luego se concentra en vacío. El residuo fijado en agua se extrae con éter. La fase de éter se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Para la purificación
15. el producto bruto se cromatografía en gel silíceo, Merck 0,05-0,2 milímetros, elución con benceno-hexano (2:1). Se obtiene el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico como aceite de color ligeramente amarillo, n_D^{20} : 1,5657.
20. Análogamente se obtiene:
A partir de 6,13 gramos (30,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 6,13 gramos (30,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-octánico, el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico, n_D^{20} : 1,5657;
25. A partir de 2,20 (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tiol y 1,90 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-heptánico, el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico, n_D^{20} : 1,6017;



A partir de 2,20 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-tiol y 2,04 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-bromo-octánico, el nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5972.

5.

EJEMPLO 24

- Una solución de 3,11 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico en 50 cc de cloroformo absoluto y 5 cc de etanol absoluto
10. se satura de 0 a 5° con gas clorhídrico seco, luego se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra a 30° en vacío. El clorhidrato del éster imidoetílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico bruto que permanece, se hierve a reflujo durante 24 horas con una solución de 2,0 gramos (unos 30 mMol)
15. de hidróxido potásico en 40 cc de etanol y 5 cc de agua. Luego, la mezcla reaccional se concentra primero, se trata con agua y el etanol restante se evapora en vacío. La solución acuosa alcalina obtenida se sacude con éter y a continuación se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. El ácido
20. bruto, que precipita, se fija en éter, la solución de éter se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Mediante cristalización del residuo en hexano se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 99-100°.
- 25.

EJEMPLO 25

En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflu

134973

389360



- jo y agitador se hierve a reflujo durante 20 horas 4,0 gramos (9,3 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico en una mezcla de 10 cc de ácido sulfúrico 5-n y 50 cc de ácido acético glacial. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo oleoso que permanece se distribuye entre éter y agua. Tras separado de la fase de éter se lava ésta primero con agua, luego se extrae con 100 cc de lejía potásica al 2%.
- 5.
10. La solución alcalina se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (pH = 1) y el aceite con ello precipitado se fija en éter. La solución etérea así obtenida se lava hasta neutralidad con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra en vacío, con lo que se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico bruto como aceite amarillo. Tras recristalizar dos veces en hexano se obtiene el ácido puro en forma de cristales blancos de punto de fusión 99-100°.
- 15.
- Análogamente se obtiene:
20. A partir de 1,80 gramos (5,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico de punto de fusión 128-129° (en metanol-agua);
25. A partir de 2,71 gramos (5,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-tetradecil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-hexadecánico de punto de fusión 55-56° (en

= 81 =
389360



hexano);

5. A partir de 0,8 gramos (2,2 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-metil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-propiónico de punto de fusión 144° (en benceno-hexano);

10. A partir de 1,0 gramos (2,33 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 78-79° (en hexano);

15. A partir de 2,16 gramos (6 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-tetradecil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-hexadecánico de punto de fusión 77,5-78,5° (en metanol-agua);

20. A partir de 1,34 gramos (3,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico de punto de fusión 92-93° (en hexano);

20. A partir de 2,26 gramos (6,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-metil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-propiónico de punto de fusión 133-134° (en metanol-agua);

25. A partir de 3,57 gramos (8,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico de punto de fusión 62-63° (en hexano);

389360



5. A partir de 3,02 gramos (6,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-tetradecil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-hexadecánico de punto de fusión 69-70° (en metanol).

El éster dietílico del ácido 2-bromo-2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico utilizado como materia de partida puede prepararse, partiendo de éster dietílico del ácido 2-hexil-malónico, como sigue:

10. a) A partir de 152,7 gramos (0,6 Mol) de éster dietílico del ácido 2-hexil-malónico, se obtiene mediante bromación con 96,0 gramos (1,2 Mol) de bromo, el éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico como aceite incoloro, punto de ebullición $0,3^{107,5-108^{\circ}}$; $n_D^{20^{\circ}}$: 1,4552.

15. Análogamente se prepara el éster dietílico del ácido 2-bromo-2-metil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-bromo-2-decil-malónico y el éster dietílico del ácido 2-bromo-2-tetradecil-malónico.

20. b) En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo, tubo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 18,83 gramos (0,1 Mol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol a una solución de 2,3 gramos (0,1 Mol) de sodio en 200 cc de etanol absoluto. A la solución pardo
25. clara así obtenida del fenolato sódico se adiciona a gotas bajo agitación 32,3 gramos (0,1 Mol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico y se hierve a reflujo durante 12 horas. Tras el enfriado, el bromuro sódico precipita-

389360



- do se filtra por succión y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo oleoso pardo así obtenido se fija en éter, la solución etérica se lava hasta neutralidad con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra de nuevo, con lo que
5. se obtiene un aceite amarillo. Este aceite purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo 0,05-0,2 milímetros, Merck, disolvente benceno). Las fracciones que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Tras secado al
- alto vacío se obtiene el éster dietílico puro del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico
10. como aceite amarillo pálido; n_D^{22} : 1,5114.

Análogamente se obtiene:

- A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 2,53 gramos (10,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-metil-malónico el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-malónico, n_D^{20} : 1,5285;
- 15.

- A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 4,35 gramos (10,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-tetradecil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-tetradecil-malónico, n_D^{20} : 1,5033;
- 20.

- A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 2,53 gramos (0,01 Mol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-metil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-metil-malónico, n_D^{20} : 1,5310;
- 25.

A partir de 3,76 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetra



hidro-dibenzofuran-3-ol y 6,46 gramos (0,02 Mol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-hexil-malónico, n_D^{20} : 1,5181;

5. A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 4,35 gramos (10 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-tetradecílico-malónico, de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-tetradecil-malónico, n_D^{20} : 1,5053;

10. A partir de 1,02 gramos (5,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 1,61 gramos (5,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-hexil-malónico, n_D^{20} : 1,5359;

15. A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 2,53 gramos (10,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-metil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-metil-malónico, n_D^{20} : 1,5592;

20. A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 3,22 gramos (10,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-hexil-malónico, n_D^{20} : 1,5412;

25. A partir de 2,04 gramos (10 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 3,79 gramos (10 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-décil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-

389360



2-decil-malónico;

5. A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 4,35 gramos (10,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-tetradecil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-tetradecil-malónico, n_D^{20} : 1,5420.

EJEMPLO 26

10. En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo y agitador se calienta a reflujo durante 20 horas 3,0 gramos (6,9 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico en 30 cc de lejía de sosa l-n. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se acidifica con ácido clorhídrico l-n y se
15. extrae con éter. La solución etérica se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra.

20. Del residuo oleoso así obtenido, se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico deseado mediante cristalización en hexano. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico puro, funde a 99-100°.

EJEMPLO 27

25. Una solución de 1,34 gramos (3,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico en 15 cc de ácido acético glacial se tratan con 3 cc de ácido sulfúrico 5-n y se hierve a reflujo duran-

389360



te 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reaccional se concentra luego en vacío y el residuo oleoso se distribuye entre agua y éter. Tras lavado de la fase de éter con agua, secado sobre sulfato sódico y concentrado en vacío se obtiene un aceite de color pardo, que se purifica mediante cromatografía por columna en gel silíceo, Merck [elución con benceno y benceno-ácido acético glacial (20:1)]. Las fracciones que contienen el producto deseado se reúnen y recristalizan en hexano. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 90-91°.

Análogamente se obtiene:

A partir de 2,68 gramos (60 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 105-106°.

A partir de 1,30 gramos (2,81 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico de punto de fusión 91-92° (en hexano).

A partir de 1,85 gramos (4,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5848 tras purificación cromatográfica en gel silíceo, elución con benceno y benceno-ácido acético glacial (49:1).

El éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico utilizado como ma-

389360



teria de partida se prepara como sigue:

- a) A una solución de 0,258 gramos (11,2 mMol) de sodio en 15 cc de etanol absoluto se adiciona 2,29 gramos (11,2 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol. Bajo agitación y paso de nitrógeno, la solución se trata en forma de gotas con 3,62 gramos (11,2 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico en 15 cc de etanol absoluto y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 4 horas. Tras el enfriado, el etanol se evapora en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. La fase de éter separada y lavada con agua se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. La purificación del producto bruto se efectúa mediante cromatografía por columna en gel silíceo [elución con benceno-hexano (2:1)]. Se obtiene el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico, n_D^{20} : 1,5383.
- 5.
- 10.
- 15.

Análogamente se obtiene:

- A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol y 3,23 gramos (10,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-2-hexil-malónico, n_D^{20} : 1,5361.
- 20.

- A partir de 1,0 gramos (4,54 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-tio y 1,47 gramos (4,54 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hexil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-il-tio)-2-hexil-malónico, n_D^{20} : 1,5598.
- 25.

A partir de 2,20 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi



389360

dro-dibenzotiofen-3-tiol y 3,23 gramos (10,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-hoxil-malónico, el éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-2-hexil-malónico, n_D^{20} : 1,5601.

5. EJEMPLO 28

10. A 2,68 gramos (6,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico en 20 cc de metanol se adiciona una solución de 0,92 gramos de hidróxido potásico en 3 cc de agua. Bajo agitación y paso de nitrógeno se hierve la mezcla reaccional a reflujo durante 24 horas. Tras la evaporación del disolvente, se distribuye el residuo entre éter y ácido clorhídrico l-n. La fase de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. La mezcla bruta con ello precipitada se separa mediante cromatografía por columna en gel silíceo [elución con benceno y benceno:ácido acético glacial (50:1)]. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico, punto de fusión 90-91° (en hexano) y además todavía un poco de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico (inicio de descomposición a 119°).

15. EJEMPLO 29

25. En un balón de fondo redondo con refrigerador por reflujo y agitador se hierve a reflujo durante 20 horas 3,0 gramos (7,8 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-cianoacético en una



389360

- solución de 50 cc de ácido acético glacial y 10 cc de ácido sulfúrico 5-n. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo que permanece se distribuye entre éter y agua. La fase de éter se separa, se lava hasta neutralidad con agua, se seca con sulfato magnésico y luego se concentra en vacío. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo 0,05-0,2 milímetros, Merck, disolvente benceno-ácido acético glacial
5. 85:15). Las fracciones que contienen el ácido deseado se reúnen, se concentran en vacío y el residuo oleoso así obtenido cristaliza dos veces en hexano, con lo que se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico puro de punto de fusión 99-100°.
10. Análogamente se obtiene:
A partir de 1,15 gramos (3,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-hexil-cianoacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 78-79° (en hexano);
15. A partir de 1,20 gramos (3,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-hexil-cianoacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico de punto de fusión 92-93° (en hexano);
20. A partir de 4,00 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-hexil-cianoacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico de punto de fusión 62-63° (en hexano).
- 25.

389360



El éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-cianoacético utilizado como materia de partida puede prepararse como sigue:

- a) En un balón de fondo redondo con refrigerador de
5. reflujo, embudo goteador, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona bajo nitrógeno 18,8 gramos (0,1 Mol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol a una solución de 2,3 gramos (0,1 Mol) de sodio en 80 cc de etanol absoluto. A la solución parda así obtenida del fenolato sódico se adiciona a gotas bajo agitación
10. 27,6 gramos (0,1 Mol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-hexil-cianoacético y se calienta durante períodos de una hora a 40, 50 y 70°. Luego se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se distribuye entre agua y éter, la fase de
15. éter se separa y se lava con agua. Tras secado de la solución etérica con sulfato magnésico se concentra de nuevo en vacío. El residuo oleoso se purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo 0,05-0,2 milímetros, Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster
20. deseado se reúnen y concentran. Se obtiene el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-cianoacético puro como aceite amarillo higroscópico.

Análogamente se obtiene:

- A partir de 1,88 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetra
25. hidro-dibenzofuran-3-ol y 2,76 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-hexil-cianoacético, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-hexil-cianoacético, n_D^{20} : 1,5245;

389360



- A partir de 6,12 gramos (30,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol y 8,28 gramos (5,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-hexil-cianoacético, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-hexil-cianoacético, n_D^{20} : 1,5505;
- 5.

- A partir de 6,12 gramos (30,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 8,28 gramos (5,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-hexil-cianoacético, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-hexil-cianoacético, n_D^{20} : 1,5553.
- 10.

EJEMPLO 30

- En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo y agitador se hierve a reflujo durante 20 horas 2,11 gramos (5 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-cianoacético en una solución de 1,0 gramos de hidróxido potásico en 25 cc de etanol y 2,5 cc de agua, Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo se suspende en unos 30 cc de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la sustancia sólida con ello precipitada se extrae a fondo con éter, por lo que solo una parte escasa va en solución. Los extractos de éter se reúnen, se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo sólido así obtenido (1,6 gramos) se purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo neutro, 0,05-0,2 milímetros, Merck, disolvente benceno-ácido acético glacial 85:15). Las fracciones que contienen el ácido deseado se reu-
- 15.
- 20.
- 25.

389360

nen y concentran. Tras recristalizar dos veces en hexano se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico puro de punto de fusión 99-100°.

EJEMPLO 31

5.

En un balón de fondo con refrigerador de reflujo y agitador se calienta a reflujo durante 22 horas 1,0 gramos (2,6 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-cianoacético en 20 cc de lejía de sosa l-n. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. Las soluciones etéricas se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo sólido así obtenido contiene solamente muy poco ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico. Se extrae con hexano caliente, con lo que solo una escasa parte del residuo entra en solución. Tras el evaporado de extracto de hexano recristaliza el residuo con ello obtenido en hexano. Así se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico puro de punto de fusión 99-100°.

10.

15.

20.

EJEMPLO 32

Bajo agitación y paso de nitrógeno se hierve a reflujo durante 48 horas 2,31 gramos (6,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-2-pentil-cianoacético en una solución de 35 cc de ácido acético glacial y 7 cc de ácido sulfúrico 5-n. La mezcla reaccio-

25.

389360



- nal se concentra en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. La fase de éter lavada con agua y secada sobre sulfato sódico se concentra de nuevo y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel silíceo [elución con benceno-ácido acético glacial (19:1)]. Tras recristalización
5. de las fracciones puras en hexano se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-heptánico de punto de fusión 84-84,5°.
- Análogamente se obtiene:
10. A partir de 1,80 gramos (4,51 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-cianoacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico de punto de fusión 90-91° (en hexano).
15. El éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-2-pentil-cianoacético utilizado como material de partida se prepara como sigue:
- a) Bajo agitación y paso de nitrógeno se adiciona 0,588 gramos (12,25 mMol) de hidruro de sodio (50%, aceite mineral) a una solución de 2,50 gramos (12,25 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol en 40 cc de dimetilformamida absoluta. Tras la extinción de la generación de hidrógeno se calienta todavía durante 5 minutos a 90° y a continuación se adiciona a gotas rápidamente al medio reaccional
20. enfriado de nuevo a temperatura ambiente, una solución de 3,21 gramos (12,25 mMol) de éter etílico del ácido 2-bromo-2-pentil-cianoacético. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 2½ horas, tras el enfriado se concentra en va-
- 25.



cio y el residuo se distribuye entre agua y éter. La fase de éter lavada con agua y secada sobre sulfato sódico se concentra de nuevo. El producto bruto que permanece purificado mediante cromatografía en gel silíceo [elución con benceno-hexano (2:1)], con lo que se obtiene el éster etílico puro del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-2-pentil-cianoacético, n_D^{20} : 1,5504.

5.

Análogamente se obtiene:

A partir de 2,04 gramos (10,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y 2,62 gramos (10,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-heptil-cianoacético, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-heptil-cianoacético.

10.

15. EJEMPLO 33

3,4 gramos (9,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico se hierven a reflujo durante media hora en 34 cc de xileno. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra totalmente en vacío. El residuo oleoso así obtenido recristaliza dos veces en hexano. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico puro en forma de agujas blancas de punto de fusión 99-100°.

20.

Análogamente se obtiene:

25.

A partir de 1,20 gramos (unos 4,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico de punto de fusión 128-129° (en metanol-agua);



A partir de 1,45 gramos (unos 3,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-tetradecil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-hexadecánico de punto de fusión 55-56° (en hexano);

5. A partir de 2,25 gramos (6,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 78-79° (en hexano);

10. A partir de 1,95 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico de punto de fusión 92-93° (en hexano);

15. A partir de 1,95 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-hexil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico de punto de fusión 62-63° (en hexano);

20. A partir de 2,23 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-decil-malónico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-dodecánico de punto de fusión 73,5-74,5° (en hexano).

El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico utilizado como material de partida puede obtenerse como sigue:

25. a) 4,0 gramos (9,3 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico se hierven a reflujo durante 20 horas en una solución de 2,5 gramos de hidróxido potásico en 10 cc de metanol y 1 cc de agua. Luego la mezcla reaccional se diluye con 100 cc de



389360

agua, se lava dos veces con un poco de éter, la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado enfriado con hielo y el aceite que con ello precipita se extrae con éter. La solución etérica así obtenida se lava hasta neutralidad

5. con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra cuidadosamente en vacío. Tras secado al alto vacío se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-hexil-malónico bruto que está impurificado con muy poco (aproximadamente 2%) ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico. El ácido malónico se obtiene como aceite amarillo correoso, que no cristaliza y se hace reaccionar sin ulterior purificación.

Análogamente se obtiene a partir de los ésteres dietílicos correspondientes:

15. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-malónico,
el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-tetradecil-malónico,
el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-hexil-malónico,
20. el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-hexil-malónico,
el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-hexil-malónico y
25. el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-decil-malónico,
que pueden utilizarse ulteriormente como productos brutos.



389360

EJEMPLO 34

Análogamente al ejemplo 33 se obtiene:

5. A partir de 0,80 gramos (unos 2 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-2-hexil-malónico bruto, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibentiofen-2-iltio)-octánico de punto de fusión 91-92° (en hexano);

10. A partir de 1,20 gramos (unos 3 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-2-hexil-malónico bruto, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5718 tras purificación cromatográfica en gel silíceo, elución con benceno y benceno-ácido acético glacial (49:1).

15. Las materias de partida se obtienen sin embargo análogamente al ejemplo 33 a), pero con solamente 2 horas de ebullición a partir de:

0,924 (2,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-2-hexil-malónico o bien

20. 1,386 gramos (3,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-2-hexil-malónico.

EJEMPLO 35

25. 0,78 gramos (unos 2 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico bruto se calientan a 150° bajo nitrógeno durante media hora. El producto descarboxilado se purifica mediante cromatografía en gel

389360



silíceo [elución con benceno y benceno-ácido acético glacial (19:1)]. Tras recristalización de las fracciones puras en hexano se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico, punto de fusión 90-91°.

5. A partir de 1,78 gramos (unos 2 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico se obtiene mediante calentamiento a 240-250° durante 5 minutos y elaboración como anteriormente, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 106-107° (en hexano).

Las materias de partida se obtienen análogamente al ejemplo 33 a) sin embargo solamente con 2 horas de ebullición a partir de:

15. 0,892 gramos (2,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-hexil-malónico o bien.

0,892 gramos (2,0 mMol) de éster dietílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-2-hexil-malónico.

20.

EJEMPLO 36

25. En un balón de fondo redondo con refrigerador de reflujo, tubo desecador con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se disponen 100 cc de benceno absoluto, 12,0 gramos (99 mMol) de cloruro de tionilo y 0,5 cc de dimetilformamida y luego se introducen 9,4 gramos (28 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico. Después que se ha disuelto todo el ácido, se hierve

389360



- todavía durante 2 horas a reflujo. Tras enfriado se concentra en vacío la solución amarilla, clara y el residuo oleoso que permanece se concentra varias veces con benceno. El cloruro del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico bruto, así obtenido se fija en 150 cc de éter absoluto y la solución etérica así obtenida se adiciona a gotas a 500 cc de éter saturado con amoniaco, con lo cual se origina una papilla espesa. En la mezcla reaccional se introduce todavía durante unos 3 minutos amoniaco, se
5. agita todavía durante 10 minutos y luego la mezcla reaccional se lava hasta neutralidad con agua. La fase de éter se seca con sulfato magnésico y se concentra, con lo que se obtiene en forma sólida la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octanamida bruta. A partir de etanol-agua cristaliza la amida pura de punto de fusión 130-131°.
10. 15.

Análogamente a la prescripción arriba indicada se obtiene:

- A partir de 1,38 gramos (3,5 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecanamida de punto de fusión 112-112,5° (en etanol);
- 20.

A partir de 1,04 gramos (4,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propionamida;

- A partir de 1,57 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptanamida de punto de fusión 145-146° (en etanol);
- 25.

= 100 =
389360



A partir de 1,65 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octanamida de punto de fusión 140-141° (en etanol);

5. A partir de 1,93 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecanamida, punto de fusión 131,5-132,5° (en acetato de etilo);

10. A partir de 1,73 gramos (15,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octanamida, punto de fusión 135-136° (en etanol);

15. A partir de 2,77 gramos (8,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octanamida, punto de fusión 107,5-109° (en etanol-agua).

EJEMPLO 37

20. Una solución de 3 gramos (7,24 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecánico en 10 cc de etanol se calienta a 100° durante 40 horas a una presión máxima de 45 bares con 20 gramos de amoníaco. Tras el concentrado y la recristalización del residuo así obtenido se alcanza la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecanamida pura de punto de fusión
25. 131,5-132,5°.



389360

EJEMPLO 38

5. Se adiciona a gotas bajo agitación 1,19 gramos (10,0 mMol) de cloruro de tionilo a una solución de 1,73 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico en 25 cc de benceno absoluto y 0,1 cc de dimetilformamida. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 1½ hora y a continuación se concentra en vacío. El cloruro de tionilo en exceso se elimina mediante adición en varias veces de benceno absoluto y concentrado en vacío.
10. El residuo oleoso, el cloruro bruto del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, se fija en 100 cc de éter absoluto y la solución etérica se satura con gas amoniac. Se agita todavía durante 20 minutos y luego la mezcla reaccional se lava con agua. Tras secado de la fase de éter sobre sulfato magnésico y concentrado en vacío, el producto bruto cristalino recristaliza en acetona-hexano. Se obtiene la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octanamida de punto de fusión 142-143°.
15. Análogamente se obtiene:
20. A partir de 1,73 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octanamida, punto de fusión 116-117° (en metanol);
25. A partir de 1,74 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptanamida de punto de fusión 150-150,5° (en metanol);

389360



A partir de 1,81 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octanamida de punto de fusión 106-109° (en metanol).

5.

EJEMPLO 39

En un balón de fondo redondo con agitador, tubo desecador con hidróxido potásico, tubo de entrada de gas y termómetro se satura bajo agitación a 5-8° durante 10 minutos con ácido clorhídrico seco, una solución de 1,1 gramos (4,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico en 40 cc de cloroformo absoluto y 2 cc de metanol absoluto y a continuación se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego, la solución reaccional se concentra en vacío y el residuo oleoso que permanece se calienta a 90° durante unos 30 minutos en vacío para la eliminación del cloruro metílico formado. El residuo sólido así obtenido recristaliza dos veces en etanol bajo adición de carbón activo. Así se obtiene la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptanamida pura en forma de agujas blancas de punto de fusión 145-146°.

10.

15.

20.

Análogamente se obtiene:

A partir de 3,11 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octanamida, punto de fusión 130-131° (en etanol-agua);

25.

A partir de 1,21 gramos (5,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico,

389360



- la 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iloxi)-propionamida;
A partir de 1,84 gramos (5,0 mMol) de nitrilo del
ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico,
la 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecanamida
5. de punto de fusión 112-112,5° (en etanol);
A partir de 3,11 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del
ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico,
la 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-iloxi)-octanamida,
punto de fusión 140-141° (en etanol);
10. A partir de 1,84 gramos (5,0 mMol) de nitrilo del
ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecánico,
la 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-iloxi)-dodecanamida
de punto de fusión 131,5-132,5° (en acetato de etilo);
A partir de 1,64 gramos (5,0 mMol) de nitrilo del
15. ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico, la
2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-2-iltio)-octanamida de
punto de fusión 135-136° (en etanol);
A partir de 1,64 gramos (5,0 mMol) de nitrilo del
ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico,
20. la 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-iltio)-octanamida de
punto de fusión 107,5-109° (en etanol-agua).

EJEMPLO 40

- Se hace pasar gas clorhídrico seco por la solución
enfriada con hielo de 1,40 gramos (4,28 mMol) de nitrilo
25. de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octá-

389360



- nico en 80 cc de cloroformo absoluto y 4 cc de metanol absoluto hasta la saturación, con lo que se estima que la temperatura no rebasa por encima de 5°. La mezcla reaccional se deja reposar todavía durante 4 horas bajo agitación a temperatura ambiente y por último se concentra en vacío. El residuo oleoso se calienta todavía durante 10 minutos a 90° en vacío de trompa de agua. Con ello se desdobla cloruro metílico bajo formación de espuma. El producto deseado precipita directamente en forma cristalina. Tras recristalización en metanol se obtiene la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octanamida de punto de fusión 116-117° (en metanol).

5. Análogamente se obtiene:
A partir de 1,50 gramos (4,58 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octanamida de punto de fusión 142-143° (en acetona-hexano);

15. A partir de 1,25 gramos (3,80 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptanamida de punto de fusión 150-150,5° (en metanol);

20. A partir de 1,72 gramos (5,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octanamida de punto de fusión 106-109° (en metanol).

25. EJEMPLO 41

En un balón de fondo redondo con agitador, tubo de secador con hidróxido potásico, tubo de entrada de gas y termómetro

389360



- metro se satura a 0-5° con ácido clorhídrico seco una solución de 3,11 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico en 50 cc de cloroformo absoluto y 5 cc de etanol absoluto, luego se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra en vacío a 30°. El residuo se fija en 40 cc de dioxano, se adiciona 4 cc de agua y la solución así obtenida se agita durante 3 horas a 40°. Luego se concentra de nuevo, el residuo se fija en benceno, la solución bencénica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra de nuevo. Después de 1 hora de secado a 100° y 0,1 Torr se obtiene el éster etílico bruto del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, que se purifica mediante cromatografía por columna (gel silíceo 0,05-0,2 milímetros, Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Tras secado al alto vacío se obtiene el éster etílico puro del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico como aceite amarillo pálido, n_D^{23} : 1,5227.
5. 10. 15. 20. Análogamente se obtiene:
A partir de 2,41 gramos (10,0 mMol) de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propionitrilo, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-propiónico, n_D^{20} : 1,5408;
25. A partir de 2,97 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico, n_D^{20} : 1,5241;

389360



A partir de 3,67 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-dodecánico, n_D^{22} : 1,5133;

5. A partir de 4,23 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-hexadecánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-hexadecánico, n_D^{20} : 1,5062;

10. A partir de 3,11 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico, n_D^{20} : 1,5233;

15. A partir de 3,27 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5465;

20. A partir de 3,27 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5517;

25. Asimismo se obtiene análogamente a partir de 2,97 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico bajo utilización de 5 cc de metanol absoluto en lugar del etanol, el éster metílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico, n_D^{20} : 1,5320.

EJEMPLO 42

3,11 gramos (10,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,



389360

- 8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico se tratan en la mezcla de 50 cc de etanol con 5 cc de agua y 3 cc de solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, a 20º, con 1,0 cc de lejía de sosa 2-n. Tras la extinción de la generación de oxígeno, la solución reaccional se calienta todavía durante 30 minutos a 50º y a continuación se concentra fuertemente en vacío. El concentrado se distribuye entre cloroformo y agua, la fase de cloroformo se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y el disolvente se evapora. El residuo cristaliza en etanol-agua, con lo que se obtiene la 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octanamida de punto de fusión 130-131º.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 43

15. Una solución de 1,50 gramos (4,58 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico en 50 cc de cloroformo absoluto y 5 cc de etanol absoluto se satura a 0-5º con ácido clorhídrico seco, se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra en vacío a 30º. El residuo se fija en 20 cc de dioxano y 4 cc de agua y la mezcla reaccional se agita todavía durante 5 horas a 40º. Tras el concentrado en vacío, el producto reaccional se fija en benceno, la solución bencénica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra de nuevo. La purificación del producto bruto se efectúa mediante cromatografía en gel silíceo [elución con benceno-hexano (2:1)], con lo que se obtiene el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico,
- 20.
- 25.

389360



n_D^{20} : 1,5498.

Análogamente se obtiene:

5. A partir de 2,62 gramos (8,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, n_D^{20} : 1,5481;

10. A partir de 1,0 gramos (3,04 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-heptánico, n_D^{20} : 1,5787;

15. A partir de 1,72 gramos (5,0 mMol) de nitrilo del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5754.

EJEMPLO 44

20. A una solución de 1,1 gramos (11,0 mMol) de diisopropilamina en 8 cc de tetrahidrofurano absoluto se adiciona bajo nitrógeno y agitación butil-litio en hexano (5,2 cc de una solución 2,12 molar, que corresponde a 11,0 mMol) y la temperatura se mantiene por debajo de 0°. A la solución básica fría, así obtenida, se adiciona en pequeñas porciones 1,23 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-acético y se agita de nuevo por debajo de 0°.

25. Después de otros 15 minutos se adiciona a gotas a la solución teñida ahora de amarillo, a 5°, 2,03 cc (11,5 mMol) de triamida del ácido hexametilfosfórico y a continuación se agita una vez más durante 15 minutos, con lo que el color de la solución, cambia bruscamente a pardo. A continua-

389360



- ción se enfría a 0° y se adiciona 0,745 cc (5,3 mMol) de bromuro n-hexílico, con lo que la temperatura asciende a 10°. Se agita todavía durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se acidifica a 0° con ácido clorhídrico 2-n se adiciona 50 cc de agua y se agita con éter. La solución
5. etérica así obtenida se extrae con aproximadamente 40 cc de lejía de sosa 0,5-n, el extracto alcalino se acidifica de nuevo con ácido clorhídrico y se extrae una vez más con éter.
10. Tras el secado sobre sulfato magnésico se concentra la solución bencénica en vacío. Así se obtiene un aceite pardo, que además del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico deseado contiene junto a otras impurezas todavía el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-
15. 2-iloxi)-acético utilizado como material de partida. El aceite se purifica mediante cromatografía por columna [gel silíceo neutro 0,05-0,2 milímetros Merck, disolvente benceno-ácido acético glacial (9:1)]. Las fracciones que contienen el ácido deseado se reúnen, se concentra y el residuo sólido así obtenido recristaliza dos veces en hexano. Se obtiene
20. ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico puro de punto de fusión 99-100°.
- Análogamente se obtiene:
- A partir de 1,23 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,
25. 8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-acético y 0,745 cc (5,3 mMol) de bromuro hexílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 78-79° (en hexano).

389360



El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-acético utilizado como materia de partida se obtiene como sigue:

5. a) A una solución de 1,15 gramos (50,0 mMol) de sodio en 20 cc de etanol absoluto se adiciona bajo nitrógeno 9,40 gramos (50,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol. Luego se adiciona a gotas bajo agitación 9,2 gramos (55,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromoacético y se hierve a reflujo durante 4 horas. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo se distribuye entre agua y éter. La fase de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se concentra y el producto bruto que permanece se purifica de un poco de la materia de partida mediante cromatografía por columna en gel silíceo neutro
10. (0,05-0,2 milímetros Merck, disolvente benceno). El éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-acético obtenido cristaliza en etanol, punto de fusión 75-76°.
- 15.

Análogamente se obtiene:

20. A partir de 3,76 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y 3,67 gramos (22,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-bromoacético, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-acético de punto de fusión 54-55° (en hexano).
25. b) 8,22 gramos (30,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-acético se hierven a reflujo durante 4 horas en una solución de 3,36 gramos (60,0 mMol) de hidróxido potásico en 100 cc de metanol y 10 cc de agua. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se con

389360



- centra, el residuo se distribuye entre ácido clorhídrico diluido y éter, la fase de éter se separa y la fase de ácido clorhídrico se extrae con éter. Las soluciones de éter reunidas se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi) bruto, que permanece, recristaliza en etanol, punto de fusión 185-186°.

Análogamente se obtiene:

10. A partir de 4,0 gramos (14,6 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-acético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-acético de punto de fusión 163-165° (en etanol-agua).

EJEMPLO 45

15. Análogamente al ejemplo 44 se obtiene:

20. A partir de 1,31 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-acético y 0,745 cc (5,3 mMol) de bromuro hexílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-octánico de punto de fusión 92-93° (en hexano).

Asimismo análogamente al ejemplo 44 se obtiene:

25. A partir de 1,31 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-acético y 0,745 cc (5,3 mMol) de bromuro hexílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-octánico de punto de fusión 62-63° (en hexano);

- A partir de 1,31 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-acético y 1,042 gramos (5,3 mMol) de bromuro decílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahi-

389360



dro-dibenzofuran-3-iltio)-dodecánico de punto de fusión 73,5-74,5° (en hexano).

El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-acético utilizado como materia de partida se obtiene como

5. sigue:

a) A una solución de 0,45 gramos (20,0 mMol) de sodio en 40 cc de etanol absoluto se adicionan 4,08 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol. A la solución de sal sódica así obtenida se adiciona una solución

10. elaborada en igual forma de la sal sódica de 2,78 gramos (20,0 mMol) de ácido 2-bromoacético en 80 cc de etanol absoluto, y la mezcla se hierve durante 4 horas bajo reflujo.

Tras el enfriado, la mezcla reaccional se filtra por succión y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo se disuelve junto con el género del mucho en agua. La solución acuosa se decolora con carbón activo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El producto bruto que precipita se filtra por succión y recristaliza en etanol-agua. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-acético obtenido funde a 122-123°.

20.

Análogamente se obtiene:

A partir de 4,08 gramos (20,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol y 2,78 gramos (20,0 mMol) de ácido 2-bromoacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-acético de punto de fusión 103,5-104-5° (en etanol-agua).

25.

EJEMPLO 46

A una solución enfriada a -10° de 1,11 gramos (11,0

389360

- mMol) de diisopropilamina en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto se adiciona a gotas bajo agitación y paso de nitrógeno, 5,2 cc de una solución 2,12 molar de litio en hexano (11,0 mMol). La mezcla reacciona a temperatura ambiente luego en forma de porciones con 1,39 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-acético, con lo que se previene que la temperatura no suba por encima de -5° . Se agita durante 30 minutos a 0° , a continuación se adiciona a gotas 2,06 gramos (11,5 mMol) de triamida de ácido hexametilfosfórico y se agita otros 30 minutos de -5° a 0° . A -5° se adicionan seguidamente 0,875 gramos (5,3 mMol) de bromuro hexílico recién destilado y se agita todavía durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccional se distribuye luego entre ácido clorhídrico diluido y éter.
10. Tras secado del extracto de éter sobre sulfato sódico y concentrado en vacío, se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel silíceo [elución con benceno y benceno-ácido acético glacial (50:1)]. Se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-octánico de punto de fusión $91-92^{\circ}$ (en hexano).
15. Análogamente se obtiene:
20. A partir de 1,39 gramos (5,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-acético y 0,875 gramos (5,3 mMol) de bromuro hexílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-octánico, n_D^{20} : 1,5718 tras purificación cromatográfica en gel silíceo, elución con benceno y benceno-ácido acético glacial (49:1).

25. Las materias de partida se preparan análogamente al ejemplo 45 a). Así se obtiene:

389360



5. A partir de 1,76 gramos (8,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi
dro-dibenzotiofen-2-tiol y 1,112 gramos (8,0 mMol) de ácido
bromoacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-
2-iltio)-acético de punto de fusión 132-134° (en éter-hexa-
no).

A partir de 1,76 gramos (8,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahi
dro-dibenzotiofen-3-tiol y 1,112 gramos (8,0 mMol) de ácido
bromoacético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-
3-iltio)-acético.

10.

EJEMPLO 47

Análogamente al ejemplo 46 se obtiene:

15. A partir de 2,62 gramos (10,0 mMol) de ácido 2-(6,7,
8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-acético y 1,70 gramos
(10,3 mMol) de bromuro hexílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahi-
dro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico de punto de fusión
90-91° (en hexano);

20. A partir de 2,62 gramos (10,0 mMol) de ácido 2-(6,7,
8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-acético y 1,70 gramos
(10,3 mMol) de bromuro hexílico, el ácido 2-(6,7,8,9-tetra-
hidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico de punto de fusión
106-107° (en hexano).

Las materias de partida se preparan análogamente al
ejemplo 44 a) y b).

25. a) A partir de 5,10 gramos (25,0 mMol) de 6,7,8,9-
tetrahidro-dibenzotiofen-2-ol y 4,18 gramos (25,0 mMol)
de éster etílico del ácido bromoacético se obtiene el éster
etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-
iloxi)-acético de punto de fusión 112-113° (en etanol), y

A partir de 5,10 gramos (25,0 mMol) de 6,7,8,9-tetra

389360



hidro-dibenzotiofen-3-ol y 4,18 gramos (35,0 mMol) de éster etílico del ácido bromoacético, el éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-acético.

5. b) A partir de 4,35 gramos (15,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-acético se obtiene el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-acético de punto de fusión 218-220° (en etanol), y

10. A partir de 4,35 gramos (15,0 mMol) de éster etílico del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-acético, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-acético.

EJEMPLO 48

15. 7,52 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-ol y 14,2 gramos (8,0 mMol) de 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol (acetocloroformo) se disuelven en 130 cc de acetona destilada, la solución se enfría a 0° y se trata con 4,27 gramos de hidróxido sódico pulverizado (un tercio del total 12,8 gramos % 320 mMol). La temperatura se deja ascender bajo agitación en el término de 2 horas a 25°.
20. Tras enfriar de nuevo a 0° se adiciona la segunda porción de 4,27 gramos de hidróxido sódico y en igual forma de trabajo después de 2 horas la última porción. Se deja ascender de nuevo la temperatura en el término de 2 horas a 25° . La mezcla se agita todavía durante 5 horas a esta temperatura
25. y luego se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se disuelve en agua, la solución oscura se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. La solución

389360



- de éter se extrae por su parte con solución de bicarbonato sódico 2-n y el extracto alcalino se acidifica. El ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-2-metil-propiónico bruto, precipitado, se deslie dos veces con éter de petróleo y se filtra. El ácido así purificado se disuelve en 100 cc de metanol, la solución se decolora con carbón activo y luego se trata con 90 cc de agua. Los cristales precipitados se filtran y recristalizan una vez más en metanol-agua. Punto de fusión del ácido puro 136,5-138°.
- 5.
10. Análogamente se obtiene bajo utilización de las mismas dosis de 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol, hidróxido sódico y acetona,
- A partir de 7,52 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iloxi)-2-metil-propiónico de punto de fusión 78-80° (en hexano);
- 15.
- A partir de 8,16 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-tiol, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iltio)-2-metil-propiónico de punto de fusión 146-147° (en éter-hexano);
- 20.
- A partir de 8,16 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-tiol, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-iltio)-2-metil-propiónico;
- A partir de 8,16 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-2-metil-propiónico de punto de fusión 121-122° (en cloruro metilénico-hexano);
- 25.
- A partir de 8,16 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-ol, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-

389360



dibenzotiofen-3-iloxi)-2-metil-propiónico;

A partir de 8,80 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetra hidro-dibenzotiofen-2-tiol, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iltio)-2-metil-propiónico;

5. A partir de 8,80 gramos (4,0 mMol) de 6,7,8,9-tetra hidro-dibenzotiofen-3-tiol, el ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iltio)-2-metil-propiónico.

EJEMPLO 49

10. 1,1 gramos (3,5 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-heptánico se disuelven en 20 cc de etanol absoluto. A la solución obtenida se adiciona una solución de 69 mg (3,0 mMol) de sodio en 5 cc de etanol absoluto, se concentra hasta sequedad y el residuo sólido y blanco se deslíe con unos 20 cc de éter. Luego se filtra por succión y se lava con éter. Se obtiene la sal sódica pura como polvo blanco, que funde entre 290-308° bajo descomposición.

EJEMPLO 50

20. Análogamente al ejemplo 49 se obtiene:
A partir de 3,465 gramos (10,0 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico, la sal sódica del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-3-iloxi)-octánico de punto de fusión 320-322°.
- 25.

EJEMPLO 51

110 mg (2,75 mMol) de calcio se descomponen en 10 cc de agua bajo nitrógeno. A la suspensión de hidróxido cálcico

389360



- así obtenida se adicionan 2,05 gramos (6,22 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico en 50 cc de metanol y la mezcla se hierve a reflujo durante 15 minutos. Tras el enfriado, la solución blanca así obtenida
5. se concentra a unos 20 cc, la sal cálcica bruta, que precipita, se succiona y se lava con un poco de éter. A continuación se extrae tres veces con 120 cc de metanol hirviente, cada vez. Los extractos de metanol se reúnen, se filtran y se concentran a unos 20 cc, con lo cual se separa por cristalización la sal cálcica. La fase de metanol se deslía todavía con unos 30 cc de éter, y luego se succiona el cristalizado y se lava con éter. Tras secado al alto vacío se obtiene la sal cálcica pura del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-2-iloxi)-octánico, que funde entre 305-315°
10. bajo descomposición.
- 15.

EJEMPLO 52

- A una suspensión de hidróxido cálcico preparada mediante descomposición de 137 mg (3,42 mMol) de calcio en
20. 15 cc de agua se adiciona bajo agitación y paso de nitrógeno una solución de 2,50 gramos (7,2 mMol) de ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico en 80 cc de metanol. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 15 minutos y se concentra en vacío. La sal cálcica
25. bruta, precipitada se filtra, se lava con éter y recristaliza dos veces en metanol absoluto. Así se obtiene la sal cálcica pura del ácido 2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzotiofen-2-iloxi)-octánico, que se descompone entre 290 y 315° bajo coloración parda.

389360

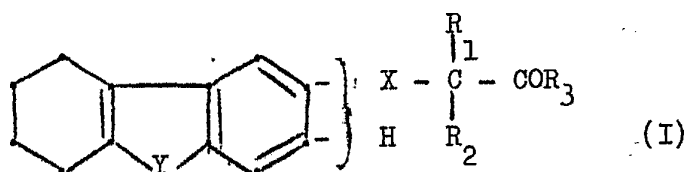


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4256/70 del 20.3.70.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de ácidos ariloxi- o bien ariltioalcanicos, sus sales y derivados funcionales de la fórmula general I

10.



en la que

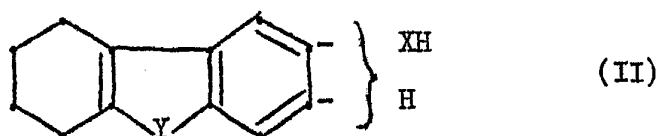
- 15. R_1 significa un grupo alquílico con a lo sumo 14 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono,
- R_2 significa hidrógeno o el grupo metílico,
- 20. R_3 significa el grupo hidroxílico, en el que el átomo de hidrógeno puede estar substituido por un átomo de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, un grupo alcoxi con a lo sumo 3 átomos de carbono o el grupo amino, y



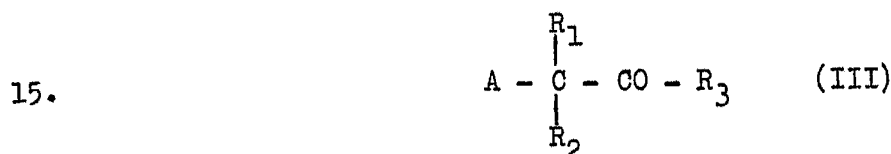
389360



- X e Y significan, independientemente entre si, oxígeno o azufre, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de metal alcalino de un fenol o bien de un tiofenol de la fórmula general II
- 5.



10. en la que X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula general III



- en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I y
20. A significa halógeno, un grupo alquil-sulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi.

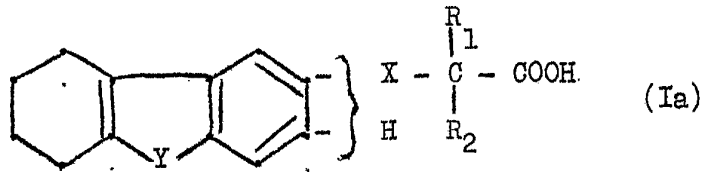
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de ácido ariloxi- o bien ariltioalcáni-



389360



cos de la fórmula general Ia,



en la que

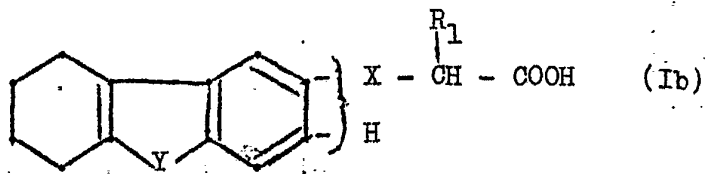
R₁, R₂, X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

y sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, caracterizado porque se hidroliza un derivado funcional de uno de tales ácidos.

10.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácido ariloxi- o bien ariltio-alcánicos de la fórmula general Ib,

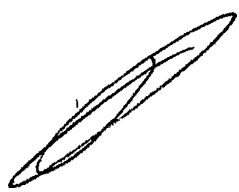
15.



en la que

R₁, X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

20.

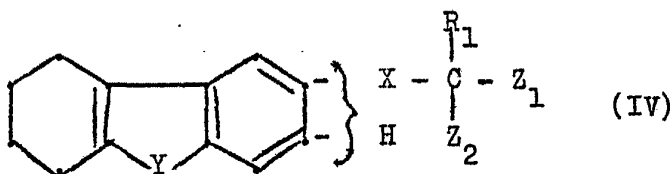


389360



y sus sales con metales alcalinos o alcalinotérreos, caracterizado porque compuestos de la fórmula general IV

5.



en la que

10.

R_1 , X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y Z_1 y Z_2 significan, independientemente entre sí, grupos alcoxicarbonílicos inferiores o de nitrilo,

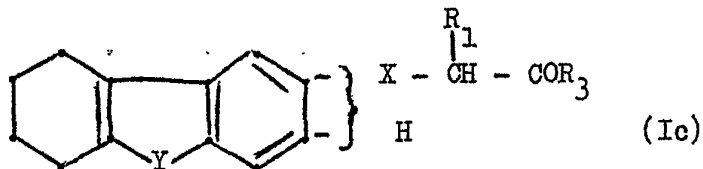
15.

se calientan bajo condiciones hidrolizantes, hasta que uno de los grupos Z_1 o Z_2 está totalmente hidrolizado y en lugar del otro se presenta hidrógeno.

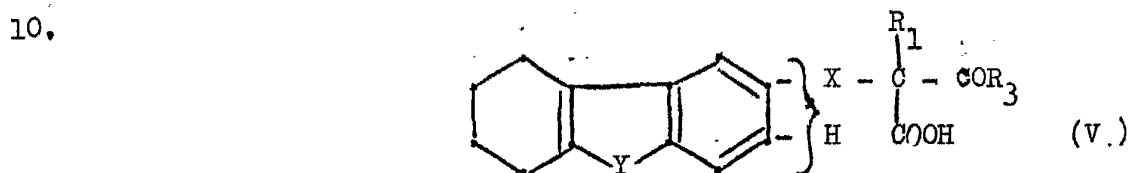
20.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de ácidos ariloxi- o bien ariltioalcoánicos, sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, sus ésteres alquílicos inferiores y amidas de la fórmula general Ic

389360



5. en la que
 R_1, R_3, X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un compuesto de la fórmula general V



15. en la que
 R_1, R_3, X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1, hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico.

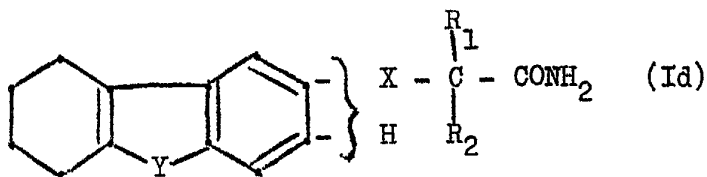
20. 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de amidas de ácidos ariloxi- o bien

389360



ariltioalcánicos de la fórmula general Id

5.



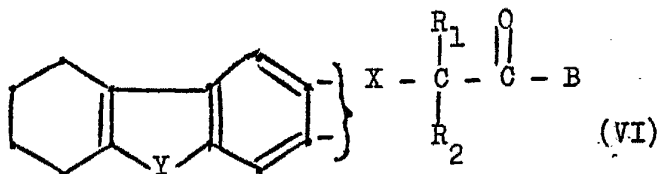
en la que

R_1 , R_2 , X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

caracterizado porque se hace reaccionar con amoníaco,

10. un derivado de ácido ariloxi- o bien ariltioalcánico de la fórmula general VI

15.



en la que

R_1 , R_2 , X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1, y

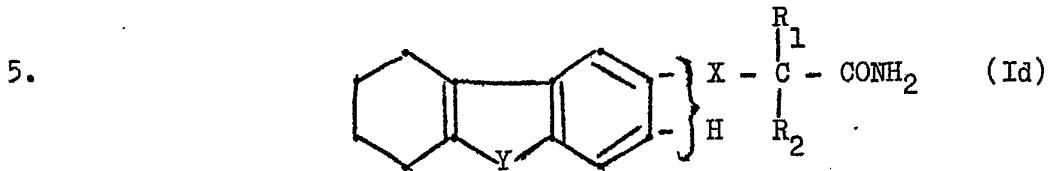
20.

B significa halógeno o un grupo alcoxi.

389360

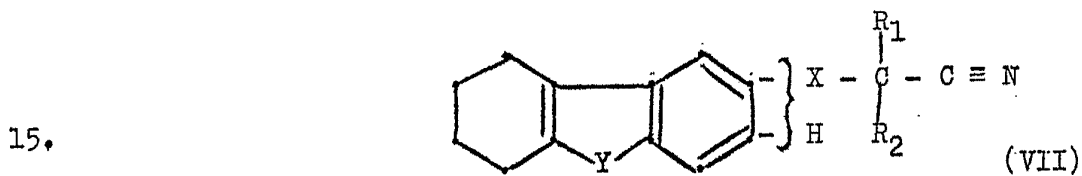


6. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de amidas de ácidos ariloxi- o bien ariltio-alcánicos de la fórmula general Id



en la que

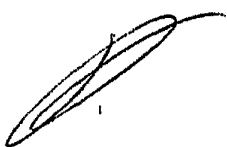
10. $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{X}$ e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1, caracterizado porque se adiciona agua a un nitrilo de la fórmula general VII



en la que

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{X}$ e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1.

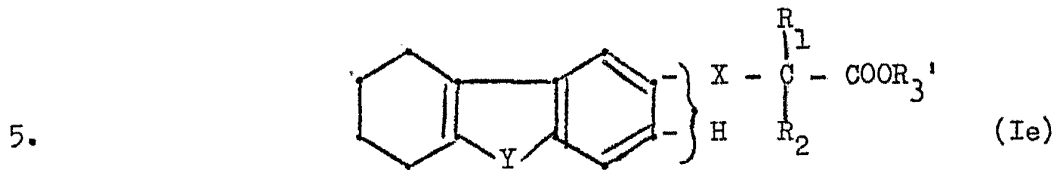
20. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ésteres de ácidos ariloxi- o bien ariltio-



389360



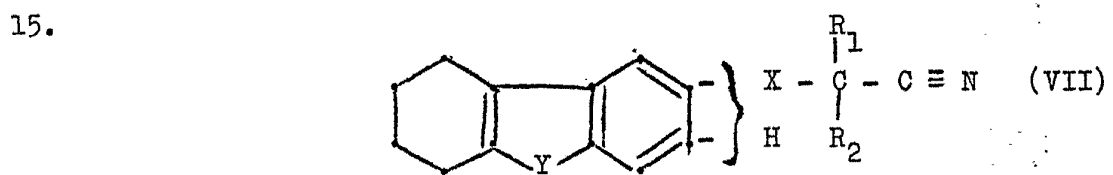
alcánicos de la fórmula general Ie



en la que

R_1 , R_2 , X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y

10. R_3' significa un radical alquílico inferior con 1-3 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un nitrilo de la fórmula general VII



en la que

20. R_1 , R_2 , X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

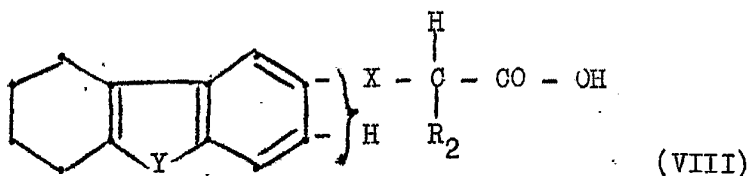
389360



en presencia de agua y de ácido mineral con un alcohol inferior.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de ácidos ariloxi- o bien ariltioalcalínicos de la fórmula general Ia indicada en la reivindicación 2, en la que R₁, R₂, X e Y tienen la significación indicada en la reivindicación 1, y sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto bis-magnésico de metal alcalino o bis-halógenomagnésico de un ácido carboxílico de la fórmula general VIII
- 5.
- 10.

15.



en la que

X, Y y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

- con la dosis esencialmente equimolar de un compuesto de la fórmula general IX,
- 20.





389360

en la que

R₁ tiene la significación indicada en la reivindicación 1 y

A significa halógeno un grupo alquilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi,

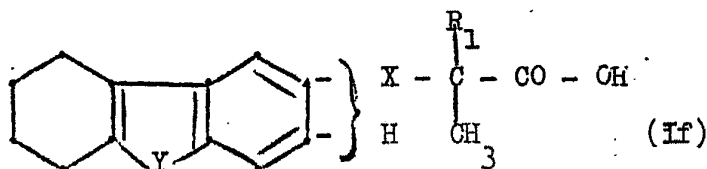
5.

de la sal obtenida de un ácido carboxílico de la fórmula general Ia se libera eventualmente este último y si se desea se transforma de nuevo en una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

10.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácidos ariloxi- o bien ariltioalcánicos de la fórmula general If,

15.

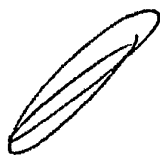


en la que

X, Y y R₁ tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

20.

y sus sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II indicada en la reivindicación 1, en la que X e Y tienen la significación ya indicada, con un metano, tri- o tetrasustituido mediante cloro y/o





389360

bromo y una cetona de la fórmula general X,



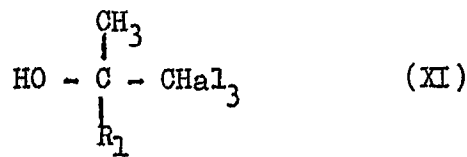
en la que

R_1 tiene la significación indicada en la reivindicación

5.

1,

o con el producto de reacción de estos dos últimos compo-
nentes, de un compuesto de la fórmula general XI,



10.

en la que

Hal significa cloro o bromo y

R_1 tiene la significación indicada en la
reivindicación 1,

15.

en presencia de por lo menos cuatro veces la dosis mo-
lar de una base fuerte, eventualmente se libera de la
sal obtenida de un ácido carboxílico de la fórmula ge-
neral I si este último y si se desea se transforma de nue-
vo en una sal de metal alcalino o de metal alcalinoté-

20.

rreo

10.- Procedimiento para la preparación de áci-
dos arioloxi- o bien ariiltioalcánicos.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 129 hojas foliadas y es-

25.

critas a máquina por una sola cara

Madrid a, 18 de Marzo de 1971.

p.a.

JAIME ISERN

p. p.