

IN.-



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	432.124	19	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	20-11-1.974		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
417.807	21-11-1.973	Estados Unidos
511.026	30--9-1.974	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, C08K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS ISOINDOLES.

71 SOLICITANTE (S)

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

WILMINGTON, Delaware, Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

Engelbert Ciganek, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la Cia. solicitante.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

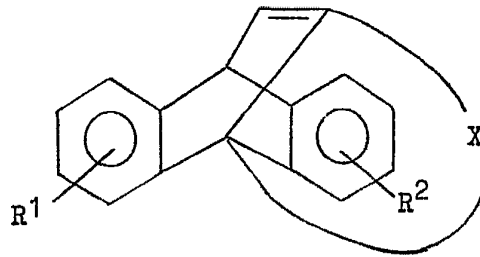
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula:

5



10

donde  $R^1$  y  $R^2$  son diversos sustituyentes y X es un puente con una cadena de tres átomos, que contiene N, se preparan por reacción interna de Diels-Alder de alquinil-antracenos.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

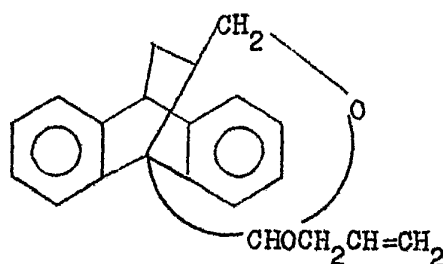
Esta invención se refiere a nuevos etenoantracenos 9,12-punteados que contienen N en el grupo que forma el puente y a los métodos de preparación de los compuestos mencionados.

25

1      Descripción de la técnica anterior

Los 9,10-etanoantracenos sin puentear son muy conocidos en la técnica y se han descrito ciertos etanoantracenos 9,12-puenteados (Meek y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 74, 761 (1952); ibid, 78, 5413 (1956); ibid, 82, 2566 (1960); Alder y Heimbach, Chem. Ber., 86, 1312 (1953); patente inglesa 1.266.890). Se obtiene un pequeño rendimiento de etanoantraceno 9,12-puenteadado,

10



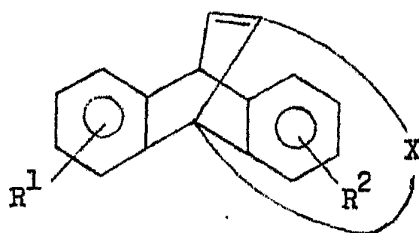
15

por una reacción intramolecular de Diels-Alder (Meek y Dann, J. Org. Chem., 21, 968 (1956)).

DESCRIPCION DEL INVENTO

Los compuestos de esta invención tienen la siguiente estructura:

20



25

1 donde X es una cadena lineal de 3 átomos que contiene no  
más de un átomo central de nitrógeno, siendo los restan-  
tes átomos de carbono sustituido con hidrógeno o hasta un  
átomo de oxígeno para formar carbonilo y donde N está sus-  
5 tituida con H, alquilo de hasta 12 átomos de carbono, al-  
quenilo inferior unido a N por un átomo de carbono saturado,  
cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono, cicloalquenilo,  
cicloalquil-alquilo(inferior), cicloalquenilo-alquilo(infe-  
rior), fenil-alquilo(inferior), cicloalquilmétilo de 4 a -  
10 átomos de carbono, adamantilmétilo, bencilo,  $\alpha$ -fúrilmeti-  
lo,  $\alpha$ -tiofenilmétilo o  $\beta$ -feniletilo, con la condición de -  
que X está exento de insaturación carbono-carbono.

Los ligandos X preferidos son



15 donde  $R^5$  es H, alquilo de hasta 12 átomos de carbono (en  
el caso más preferido alquilo inferior), cicloalquilmétilo  
de 4 a 10 átomos de carbono o bencilo.

$R^1$  y  $R^2$ , iguales o diferentes, puedan ser hidrógeno,  
alquilo inferior, perfluoralquilo(inferior), halógeno, al-  
20 coxi inferior, alquil(inferior)tio, perfluoralquil(infe-  
rior)tio, acilo inferior, alquil(inferior)sulfonilo, per-  
fluoralquil(inferior)sulfonilo, dialquil(inferior)aminosul-  
fonilo, sulfamilo, amino, alquil(inferior)amino y dialquil-  
(inferior)amino, con la condición de que por lo menos uno  
25 de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno. Preferiblemente, uno

1 de los grupos R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es cloro y el R restante es hidró-  
geno.

El término "inferior" en el sentido utilizado aquí  
significa de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Algunos de los compuestos de esta invención, v.g.  
las aminas, cuando se calientan con un catalizador ácido  
experimentan una transposición a dihidrometanodibenzociclo-  
heptapirroles que, por reducción, dan derivados tetrahidro  
como se describe en la solicitud de patente estadouniden-  
10 se número de serie 448.686, presentada el 6 de Marzo de  
1974. Las amidas o lactamas de esta invención pueden ser  
transpuestas por la acción del bromo en un disolvente, v.g.  
cloruro de metileno, para dar dibromodihidrometanodibenzo-  
cicloheptapirrolonas. Después se separa el bromo y la lacta  
15 ma se reduce para dar los derivados tetrahidro antes men-  
cionados. Muchos de estos últimos compuestos son agentes  
tranquilizantes en los animales de sangre caliente.

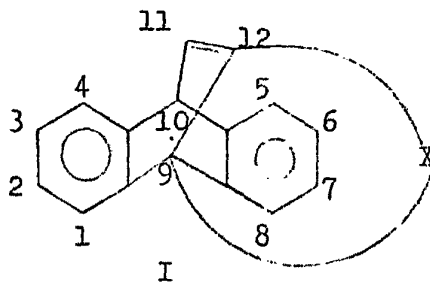
20 Todos los compuestos de la invención son útiles como  
inhibidores de la polimerización vinílica por radicales li-  
bres.

Los etenoantrácenos 9,12-punteados, I, son numera-  
dos como sigue:

25

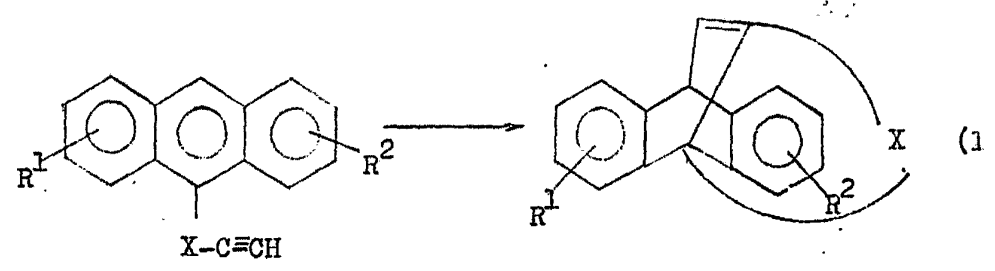
1

5



10

Estos compuestos se preparan por una reacción interna de Diels-Alder de los correspondientes alquinil-antra-  
cenos como indica la siguiente ecuación (1):



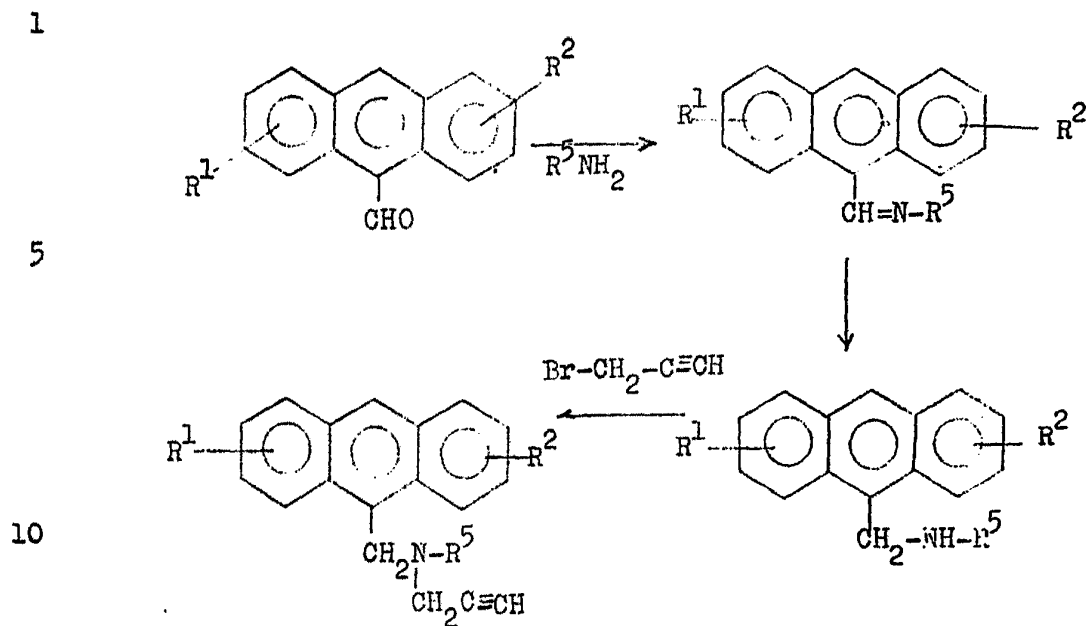
15

20

Este procedimiento puede ser llevado a cabo calen-  
tando el alquinilanthraceno, puro o en un disolvente inerte  
adecuado, preferiblemente un hidrocarburo aromático, a una  
temperatura de 80-250°C, según los átomos particulares en  
la cadena X y los valores de los sustituyentes R. La reac-  
ción se lleva a cabo durante un tiempo suficiente para  
efectuar la ciclación; preferiblemente de 1 a 48 horas.

25

Las siguientes reacciones pueden ser utilizadas para  
preparar los alquinilanthracenos requeridos empleados como  
materiales de partida.



15

20

El compuesto 9-antraldehido se hace reaccionar con una amina adecuada a 25-450°C, en un disolvente alcohólico, para formar una imina. Después la imina es reducida con un hidruro metálico como agente reductor, por ejemplo borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un alcohol como metanol, etanol o isopropanol que puede ser el mismo disolvente empleado para formar la imina, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C.

25

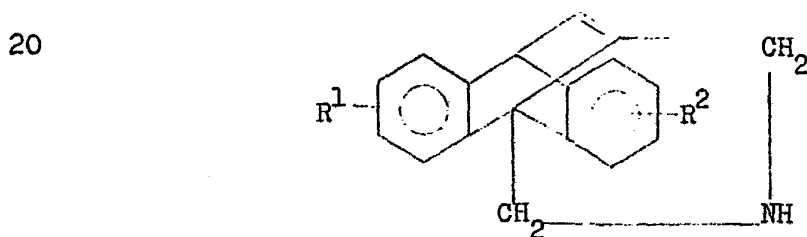
La amina secundaria resultante se condensa después con un haluro de propargilo, preferiblemente bromuro de propargilo, en presencia de una base inorgánica tal como una solución acuosa de un carbonato metálico alcalino o

1 de una base orgánica que no reaccione esencialmente con el  
bromuro de propargilo, v.g. ciertas aminas con impedimento  
estérico entre las que se encuentran la di-isopropiletil-  
amina, a una temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente a  
5 la temperatura ambiente.

Los alquinilantracenos son después ciclados a los  
compuestos de Fórmula I descritos anteriormente.

Un procedimiento para preparar los compuestos que  
contienen un átomo N de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es H, consiste  
10 en hacer reaccionar la propargilamina con un 9-antraldehi-  
do en alcohol a 25-150°C para formar la imina. Después la  
imina puede ser ciclada como se ha descrito antes y a con-  
tinuación reducida con cianoborohidruro sódico en solución  
alcohólica a 0-100°C. Alternativamente, la reducción puede  
15 ser realizada antes de la ciclación.

El procedimiento anterior da lugar a compuestos de  
fórmula:



1 que pueden ser alquilados o acilados para introducir varios  
sustituyentes  $R^5$  en el átomo de nitrógeno. Los sustituyen-  
tes acílicos pueden ser después reducidos a la amina corres-  
pondiente.

5 Todavía otro método consiste en hacer reaccionar un  
9-halometilantraceno, preferiblemente clorometilantraceno,  
con  $R^5NH_2$  en un disolvente inerte, a temperaturas compren-  
didas entre la ambiente y  $150^\circ C$ , para formar un antraceno  
10 sustituido con amina secundaria que después se hace reac-  
cionar con un haluro de propargilo, preferiblemente bromu-  
ro, como se ha descrito antes.

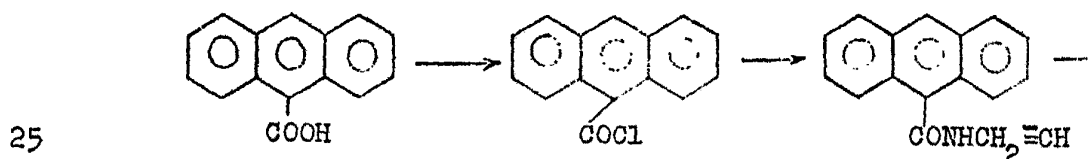
Pueden emplearse otros métodos para preparar diver-  
sos compuestos específicos como resultará evidente en los  
ejemplos de esta memoria.

15 REALIZACIONES DE LA INVENCION

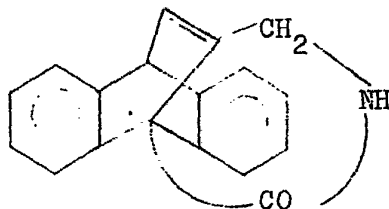
Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones espe-  
cíficas de esta invención, pero, sin embargo, no deben ser  
considerados como totalmente limitativos del alcance del  
descubrimiento.

20 EJEMPLO 1

3,5-Dihidro-5,9b-o-bencenobenzo [e] isoindol-1(2H)-ona



1



5

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 18,85 g de ácido 9-antraico y 60 ml de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se separa a vacío (30 mm, temperatura del baño 90°); se añaden 50 ml de tolueno y la mezcla se concentra de nuevo. Esta operación se repite una vez más para dar 20,6 g de cloruro de 9-antraílo en forma de un sólido amarillo muy sensible a la humedad.

10

Se añade a 10-15° una solución de 13,68 g de cloruro de 9-antraílo en 30 ml de tetrahidrofurano a otra solución de 10 g de propargilamina en 60 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 4 horas, se separa el disolvente y el residuo se agita con cloruro de metileno y solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. La capa de cloruro de metileno se seca y concentra para dar 14,54 g de N-propargil-9-antramida cruda en forma sólida. Una muestra analítica (etanol) tiene un punto de fusión de 201-202°; espectro RMN H:  $\tau$  1,5-2,8 (m, 9); 3,7 (ancho, 1); 5,7 (d de d, 2) y 7,7 (t, 2,5 Hz, 1).

15

20

25

Análisis para  $C_{18}H_{13}NO$ :

1

Calculado : C, 83,37; H, 5,05; N, 5,40

Encontrado: C, 83,50; H, 5,08; N, 5,29.

5

Se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 10 g de N-propargil-9-antramida cruda y 200 ml de p-xileno. Se separa el disolvente y el residuo se sublima a una temperatura del baño de 200-210° (0,5 micras). Por cristalización del sublimado en 110 ml de acetonitrilo se obtienen 4,7 g de 3,5-dihidro-5,9b-o-bencenobenzo [e] - isoindol-1(2H)-ona, p.f. 264-265°, inalterado por recristalización; espectro RMN:  $\tau$  2,3-3,3 (m, 10); 4,8 (d, J = 6 Hz, 1) y 5,9 (d, J = 2 Hz, 2).

10

Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO:

Calculado : C, 83,37; H, 5,05; N, 5,40

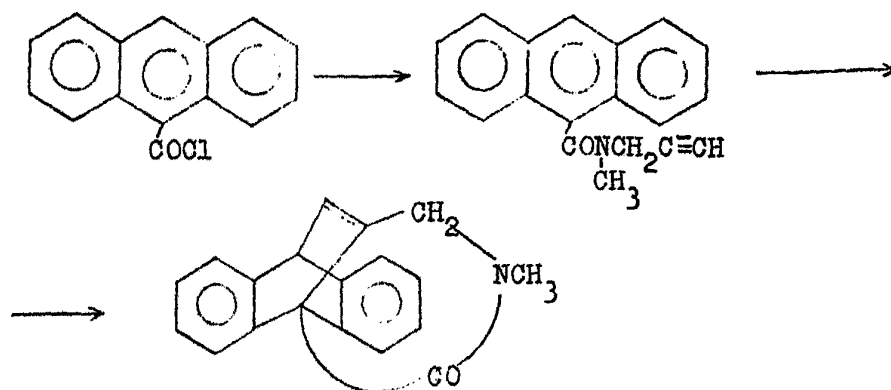
Encontrado: C, 83,19; H, 5,11; N, 5,40.

15

EJEMPLO 2

2-Metil-3,5-dihidro-5,9b-o-bencenobenzo [e] isoindol-1(2H)-on

20



25

1 Siguiendo el procedimiento dado en el Ejemplo 1,  
pero empleando N-metilpropargilamina en lugar de propar-  
gilamina, se obtienen, sucesivamente;

5 N-metil-N-propargil-9-antramida en forma de aceite;  
espectro RMN H:  $\tau$  1,7-2,9 (m, 9); 5,4 (d, 2,5 Hz, 1,3);  
6,4 (d, 2,5 Hz, 0,7); 6,7 (s, 0,9); 7,4 (s, 2,1); 7,7  
(t, 2,5 Hz, 0,7) y 8,0 (t, 0,3). El espectro indica la  
presencia de dos rotámeros.

10 2-Metil-3,5-dihidro-5,9b-o-bencenobenzo [e] isoindol-  
1(2H)-ona, p.f. 250-255°; espectro RMN:  $\tau$  2,3-3,3 (m, 9);  
4,8 (d, J = 6 Hz, 1); 5,9 (d, J = 2 Hz, 2) y 6,9 (s, 3).

Análisis para  $C_{19}H_{15}NO$ :

Calculado : C, 83,49; H, 5,53; N, 5,13

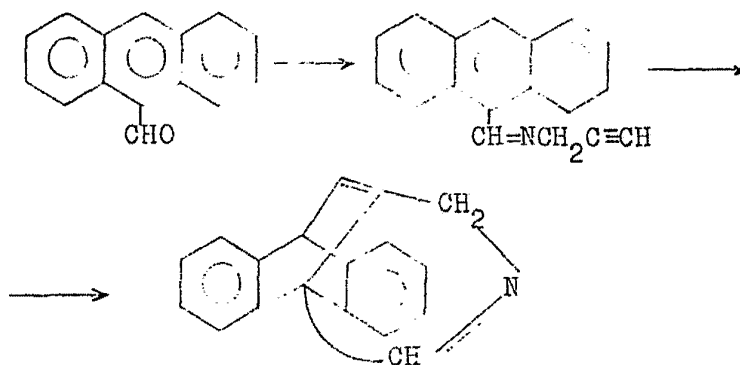
Encontrado: C, 83,84; H, 5,66; N, 5,10.

15

EJEMPLO 3

3,5-Dihidro-5,9b-o-bencenobenzo [e] isoindol

20



25

1            Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de  
16,7 g de 9-antraldehido, 5 g de propargilamina y 100 ml  
de etanol. Se separa el disolvente y el residuo se cris-  
taliza en 100 ml de acetonitrilo para dar 16,1 g (82 %)  
5 de N-propargil-9-antracenmetilenimina, p.f. 143-144°;  
espectro RMN:  $\tau$  0,2 (t, 2 Hz, 1); 1,7-3,0 (m, 9); 5,1  
(t, 2 Hz, 2) y 7,3 (t, 2 Hz, 1).

Análisis para  $C_{18}H_{13}N$ :

Calculado : C, 88,86; H, 5,39; N, 5,76

10            Encontrado: C, 88,83; H, 5,56; N, 5,87.

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla  
de 19,4 g de N-propargil-9-antracenmetilenimina cruda y  
200 ml de p-xileno. Al enfriar, precipitan 14,6 g de  
3,5-dihidro-5,9b-o-bencenobenzo[e]isoindol, p.f. 212-  
15 214°. Se obtienen otros 1,4 g de producto separando el di-  
solvente de las aguas madres y cristalizando el residuo  
en 50 ml de acetonitrilo; espectro RMN:  $\tau$  1,1 (m, 1),  
2,5-3,5 (m, 9), 4,8 (d, J = 6 Hz, 1) y 5,4 (t, J = 2 Hz,  
2).

20            Análisis para  $C_{18}H_{13}N$ :

Calculado : C, 88,86; H, 5,39; N, 5,76

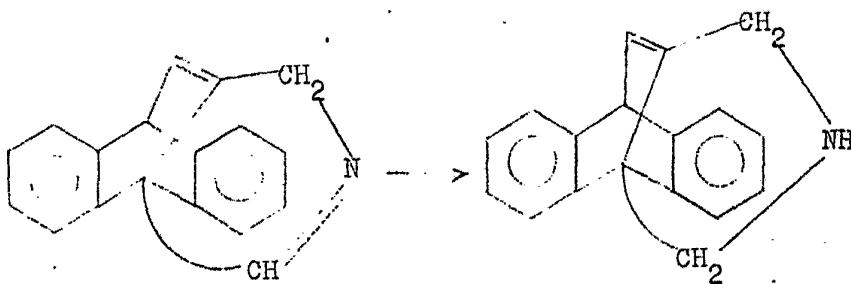
Encontrado: C, 89,10; H, 5,58; N, 5,66.

El 3,5-dihidro-5,9b-o-bencenobenzo[e]isoindol tam-  
bién puede ser preparado directamente calentando el 9-  
25 antraldehido con propargilamina en p-xileno.

1

EJEMPLO 41,2,3,5-Tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzo [e]isoindol

5



10

A una suspensión de 10,19 g de 3,5-dihidro-5,9b-o-bencenobenzo [e]isoindol en 50 ml de metanol y 10 ml de ácido acético se añaden lentamente, con enfriamiento, 4,70 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche, se destruye el exceso de hidruro con ácido clorhídrico concentrado (baño de hielo) y la mezcla se alcaliniza y se extrae con cloruro de metileno. Separando el disolvente del extracto seco se obtienen 10,49 g de 1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-bencenobenzo [e]isoindol en forma de un aceite que solidifica lentamente; espectro RMN:  $\tau$  2,6-3,7 (m, 9), 4,9 (d, 6 Hz, 1), 6,0 (s, 2), 6,5 (d, 2 Hz, 2) y 7,5 (s, 1). El hidrocloreto funde a 273° (desc.) después de recristalizar en alcohol isopropílico.

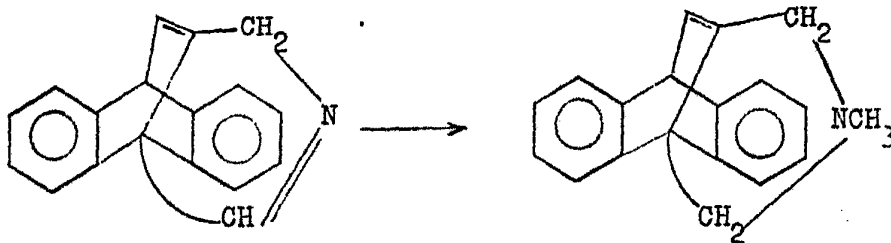
25

1

## EJEMPLO 5

2-Metil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzo[e]isoindol

5



10

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 8,19 g de 3,5-dihidro-5,9b-o-bencenobenzo [e] isoindol, 25 ml de ácido fórmico y 25 ml de una solución acuosa de formaldehído. Se añaden 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se separan las sustancias volátiles. El residuo se agita con una solución acuosa de hidróxido sódico y cloruro de metileno. Por separación del disolvente de los extractos secos en cloruro de metileno y cristalización del residuo en acetonitrilo se obtiene, en dos cosechas, 5,04 g (58 %) de 2-metil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzo [e] isoindol, p.f. 196-197°; espectro RMN:  $\tau$  2,4-3,1 (m, 8), 3,3 (d, de, t,  $J = 6/2$  Hz, 1), 4,8 (d, 6 Hz, 1), 6,1 (s, 2), 6,6 (d, 2 Hz, 2) y 7,3 (s, 3).

15

20

25

Análisis para  $C_{19}H_{17}N$ :

Calculado : C, 87,99; H, 6,61; N, 5,40

Encontrado: C, 88,05; H, 6,91; N, 5,32.

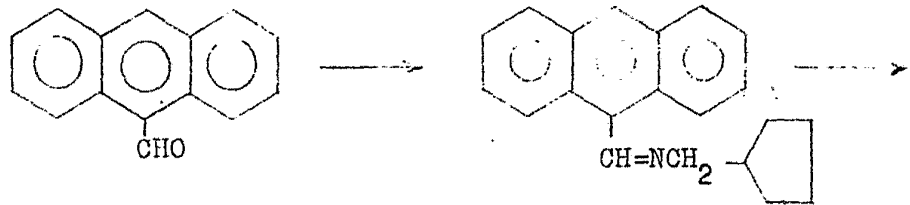
1 El compuesto N-metílico de este ejemplo también se  
 obtiene por reacción de 1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-benceno-  
 benzo[e]isoindol con formaldehído y ácido fórmico, en condi-  
 ciones de reacción similares.

5

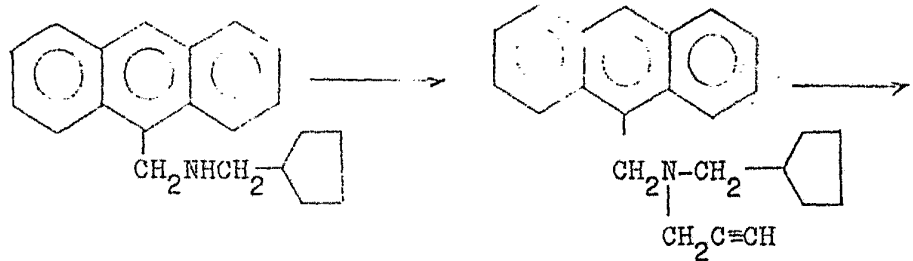
EJEMPLO 6

2-Ciclopentilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzo-  
e]isoindol

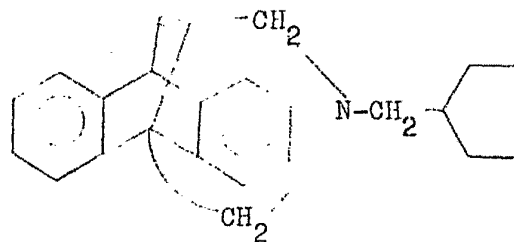
10



15



20



25

1                    Se calienta a reflujo durante hora y media una mez-  
cla de 43,5 g de 9-antraldehido, 20,97 g de ciclopentilme-  
tilamina y 150 ml de etanol. La solución caliente de N-ci-  
clopentilmetil-9-antracenmetilenimina así obtenida se deja  
5                    enfriar a 60° y se añaden poco a poco y agitando 8,2 g de  
borohidruro sódico mientras la temperatura se mantiene a  
55-60°. Después la mezcla se agita durante otra hora y me-  
dia, se añaden 35 ml de ácido clorhídrico concentrado con  
enfriamiento y se continúa agitando durante media hora. Des-  
10                    pués la mezcla se alcaliniza y se extrae con cloruro de me-  
tileno. Separando el disolvente de los extractos secos se  
obtienen 59,1 g de N-ciclopentilmetil-9-antracenmetilamina  
en forma de aceite; espectro RMN:  $\tau$  1,8-3,1 (m, 9), 5,6  
(s, 2), 7,5 (d, 7 Hz, 2) y 7,8-9,3 (m, 10).

15                    Se agita fuertemente bajo nitrógeno, durante 2 ho-  
ras, una mezcla de 63,5 g de N-ciclopentilmetil-9-antracen-  
metilamina, 50 g de bromuro de propargilo, 200 ml de cloru-  
ro de metileno y 200 ml de una solución acuosa de carbonato  
potásico al 10 %. Se separan las capas y la capa acuosa se  
20                    extrae una vez con cloruro de metileno. Separando el disol-  
vente del extracto seco se obtienen 63,5 g de N-ciclopen-  
tilmetil-N-propargil-9-antracenmetilamina en forma de acei-  
te; espectro RMN:  $\tau$  2,3-3,0 (m, 9), 5,5 (s, 2), 6,8 (d, 2,5  
Hz, 2), 7,5 (m, 2), 7,7 (t, 2,5 Hz, 1) y 7,5-9,2 (m, 9).

25                    Este producto se cicla calentando a reflujo en 200 ml de

1           tolueno durante hora y cuarto. Separando el disolvente y  
          cristalizando el residuo en 150 ml de alcohol isopropílico,  
          se obtienen 44,4 g de 2-ciclopentilmetil-1,2,3,5-tetra-  
5           hidro-5,9b-o-bencenobenz[e]isoindol, idéntico por espec-  
          troscopía infrarroja y RMN a la muestra preparada por aci-  
          lación de 1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenz[e]isoindol  
          con cloruro de ciclopentanocarbonilo seguido de reduc-  
          ción.

          Siguiendo este mismo procedimiento, pero sustituyendo  
10           la ciclopentilmetilamina por la amina apropiada y  
          el 9-antraldehído sustituido, se preparan los siguientes  
          1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenz[e]isoindoles 2-sus-  
          tituidos:

          2-Ciclopropil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-benceno-  
15           benzo [e]isoindol, p.f. 109-110<sup>o</sup>; análisis para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N:  
          calculado: C, 88,38; H, 6,71; N, 4,91. Encontrado:  
          C, 88,21; H, 6,68; N, 5,06.

          2-Ciclohexil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-benceno-  
20           benzo [e]isoindol, p.f. 152-154<sup>o</sup>; análisis para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N:  
          calculado: C, 88,03; H, 7,70; N, 4,28. Encontrado:  
          C, 87,82; H, 7,77; N, 4,35.

          2-Bencil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenz-  
          [e]isoindol, idéntico por espectroscopía RMN a una mues-  
25           tra preparada por benzoilación del 1,2,3,5-tetrahidro-  
          5,9b-o-bencenobenz[e]isoindol, seguido de reducción.



1 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade lentamente una  
solución de 2,4 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo en  
5 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a la temperatu-  
5 ra ambiente durante 5 horas, se filtra la mezcla y el fil-  
trado se concentra a sequedad. El residuo se recoge en clo-  
ruro de metileno, se lava con una solución de bicarbonato  
sódico y se seca. Separando el disolvente se obtienen  
4,07 g de 2-ciclopropilcarbonil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-  
o-bencenobenzo [e]isoindol que se emplea en la siguiente  
10 etapa sin más purificación. Una muestra cristalizada dos  
veces en alcohol isopropílico tiene un punto de fusión de  
171-173°.

Análisis para  $C_{22}H_{19}NO$ :

Calculado : C, 84,31; H, 6,11; N, 4,47

15 Encontrado: C, 84,41; H, 6,31; N, 4,88.

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla  
de 9,87 g de 2-ciclopropilcarbonil-1,2,3,5-tetrahidro-  
5,9b-o-bencenobenzo [e]isoindol, 4,83 g de hidruro de li-  
tio y aluminio y 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla en-  
20 friada se trata sucesivamente con 4,8 ml de agua, 4,8 ml  
de una solución de hidróxido sódico al 15 % y 14,4 ml de  
agua. Concentrando la mezcla filtrada se obtienen 9,29 g  
de 2-ciclopropilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenoben-  
zo [e]isoindol, que, después de una cristalización en al-  
25 cokol isopropílico, funde a 109-110°. Espectro RMN:  $\tau$  2,5-

- 1 3,5 (m, 9), 4,8 (d, 6 Hz, 1), 6,1 (s, 2), 6,5 (d, 2 Hz, 2),  
7,3 (d, 6 Hz, 2), y 8,7-9,8 (m, 5).
- Análisis para  $C_{22}H_{21}N$ :  
Calculado : C, 88,25; H, 7,07; N, 4,68  
5 Encontrado: C, 87,87; H, 7,35; N, 4,70.
- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 pero sustituyendo el cloruro de ciclopropanocarbonilo por el cloruro de carbonilo sustituido apropiado, se obtiene el siguiente sistema de 1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzó [e] -isoindoles 2-sustituídos: todos los compuestos muestran la característica de diseño espectral RMN del sistema 1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzó [e] isoindol  $\delta$  2,6-3,2 (m, 8), 3,4-3,5 (d/t, 6/2 Hz, 1), 4,6-5,0 (d, 6 Hz, 1), 6,0-6,3 (s, 2) y 6,6-6,8 (d, 2 Hz, 2) con pequeñas variaciones de los desplazamientos químicos que dependen del 2-sustituyente. Las señales adicionales derivadas del 2-sustituyente están indicadas separadamente con cada compuesto.
- 10
- 15 2-Etil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzó [e] -isoindol; espectro RMN:  $\delta$  7,3 (q, 7 Hz, 2), 8,7 (t, 7 Hz, 3).
- 20 2-Isobutil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzó [e] -isoindol; espectro RMN:  $\delta$  7,6 (d, 7 Hz, 2), 7,7-8,5 (m, 1), 9,0 (d, 7 Hz, 6).
- 25 2-Neopentil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzó [e] isoindol; espectro RMN:  $\delta$  7,5 (s, 2), 9,0 (s, 9).
- 2-Ciclobutilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzó [e] isoindol; espectro RMN:  $\delta$  7,1-8,5 (m, 9).

1                   2-Ciclopentilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-ben-  
cenobenzo [e]isoindol; p.f. 110-111°C; espectro RMN:  $\tau$  7,3-  
9,0 (m, 11).

Análisis para  $C_{24}H_{25}N$ :

5                   Calculado : C, 88,03; H, 7,70; N, 4,28

Encontrado: C, 87,68; H, 7,75; N, 4,43.

5-Metil-2-ciclohexilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-  
o-benzenobenzó [e]isoindol; espectro RMN:  $\tau$  3,9 (t, 2 Hz, 1)  
(protón en C-4; falta la respuesta a 4,6-5,0), 7,6 (d, 6 Hz,  
10 2), 7,9 (s, 3), 8,0-9,5 (m, 11).

2-(2-Ciclohexiletil)-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-  
benzenobenzó [e]isoindol; espectro RMN:  $\tau$  7,1-9,5 (m, 15).

2-( $\Delta^3$ -ciclohexenilmetil)-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-  
o-benzenobenzó [e]isoindol; espectro RMN:  $\tau$  4,3 (m, 2), 7,5-  
15 9,0 (m, 9).

2-Cicloheptilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-ben-  
cenobenzó [e]isoindol; espectro RMN:  $\tau$  7,5-9,2 (m, 15).

2-Bencil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-benzenobenzó  
[e]isoindol; espectro RMN:  $\tau$  2,4-3,0 (m, 5), 6,3 (s, 2).

20 2-(1-Adamantilmetil)-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-  
benzenobenzó [e]isoindol; espectro RMN:  $\tau$  7,6 (s, 2), 7,5-  
8,5 (m, 15).

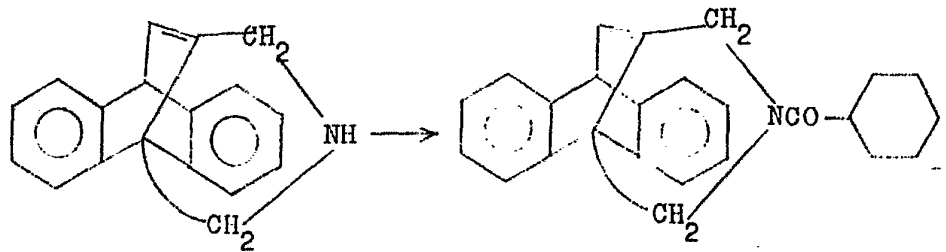
25 2-(2-Feniletil)-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-benzeno-  
benzó [e]isoindol; espectro RMN:  $\tau$  2,6-3,1 (m, 5), 7,0 (s,  
4).

1

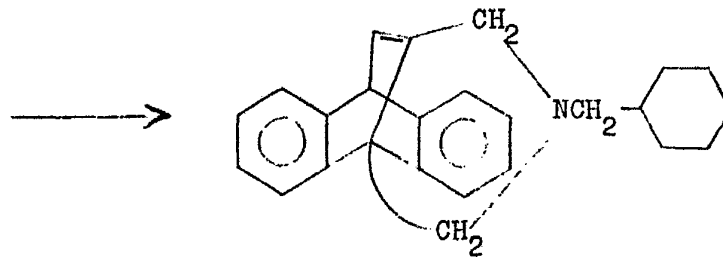
## EJEMPLO 8

2-Ciclohexilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzo-  
[e]isoindol

5



10



15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 pero em-  
pleando cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de clo-  
ruro de ciclopropanocarbonilo, se obtienen sucesivamente:

20

2-Ciclohexanocarbonil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-  
bencenobenzo [e]isoindol, p.f. 215-217°.

Análisis para  $C_{25}H_{25}NO$ :

Calculado : C, 84,47; H, 7,09; N, 3,94

Encontrado: C, 84,36; H, 7,05; N, 4,00.

25

1                    2-Ciclohexilmetil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-benceno-  
benzo [e]isoindol, p.f. 157-158<sup>o</sup>. Espectro RMN:  $\tau$  2,5-3,5  
(m, 9), 4,9 (d, 2 Hz, 2), 7,5 (d, 6 Hz, 2) y 7,7-9,5 (m, 11).

Análisis para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N:

5                    Calculado : C, 87,93; H, 7,97; N, 4,10

Encontrado: C, 87,80; H, 7,66; N, 4,29.

Pueden emplearse como materiales de partida el  
2-cloro-9-antraldehído y el 2,6-dimetoxi-9-antraldehído, ci-  
tados en la literatura, de acuerdo con el procedimiento ge-  
neral de los Ejemplos 3 y 6 para obtener los etenoantracenos  
10 9,12-punteados correspondientemente sustituidos (I) como  
productos de reacción.

Los siguientes ácidos 9-antraicos sustituidos, des-  
critos en la literatura, pueden emplearse como materiales de  
15 partida de acuerdo con los procedimientos generales de los  
Ejemplos 1 y 2 para obtener los nuevos etenoantracenos  
9,12-punteados correspondientemente sustituidos (I) como  
productos de reacción:

20 ácido 1-cloro-9-antraico,

ácido 2-cloro-9-antraico,

ácido 1,5-dicloro-9-antraico,

ácido 2-metil-9-antraico,

ácido 3-cloro-9-antraico,

25 ácido 1,4-dicloro-9-antraico,

ácido 2,5-dicloro-9-antraico,

ácido 4,5-dicloro-9-antraico.

1                    Los compuestos de esta invención son todos útiles  
como inhibidores de la polimerización en la polimerización  
por radicales libres de los compuestos vinílicos. Esta uti-  
lidad se demuestra en la inhibición de la polimerización  
5 del acrilonitrilo.

EJEMPLO A

En un tubo de Carius se introducen 0,5 ml de acri-  
lonitrilo destilado, 2 ml de tolueno, 20 mg del iniciador  
azo-bis(isobutironitrilo) y 70 mg de 2-metil-3,5-dihidro-  
10 5,9b-o-bencenobenzó [e] isoindol-1(2H)-ona (Ejemplo 2). Se  
desgasifica el tubo, se cierra herméticamente a vacío y se  
sacude a la temperatura ambiente durante la noche. No se  
forma poliacrilonitrilo. En un experimento de control en el  
que se omite el compuesto del Ejemplo 2, se separa de la  
15 solución el poliacrilonitrilo sólido.

Cuando el siguiente compuesto se emplea de forma si-  
milar como inhibidor, no ocurre la polimerización del acri-  
lonitrilo:

20 2-Metil-1,2,3,5-tetrahidro-5,9b-o-bencenobenzó [e] -  
isoindol (Ejemplo 5).

En resumen la Patente de Invención que se solici-  
ta recaerá sobre las siguientes:

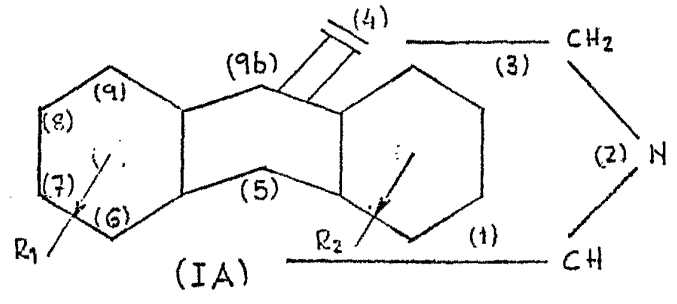
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos  
25 derivados isoindoles de fórmula general:



**POOR  
QUALITY**

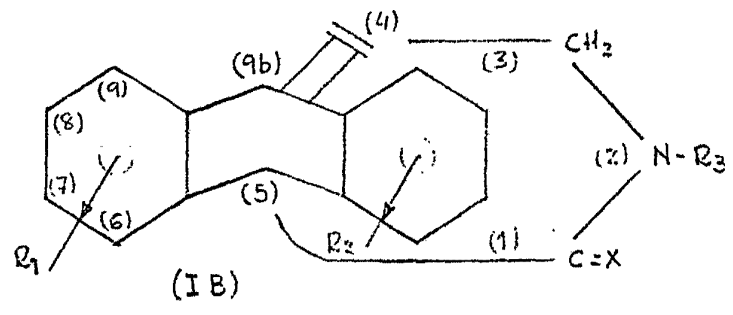
1



5

$\sigma$

10



15

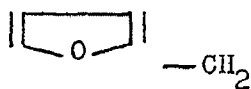
20

25

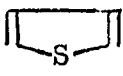
donde  $R^1$  y  $R^2$ , iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de 1-12 átomos de carbono, perfluoroalquilo inferior, halogeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, perfluoroalquiltio inferior, acilo inferior, alquilsulfonilo inferior, perfluoralquilsulfonilo inferior, di(alquilo inferior) aminosulfonilo, sulfamilo, amino, alquilamino inferior y di(alquilo inferior)amino; X es un átomo de oxígeno o 2 átomos de hidrógeno y  $R^3$  es H, alquilo de hasta 12 átomos de carbono, alquilonilo inferior unido a N por un átomo de carbono saturado, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, alquilo inferior cicloalquilo, especialmente cicloalquilmetilo de 4-10 átomos de car



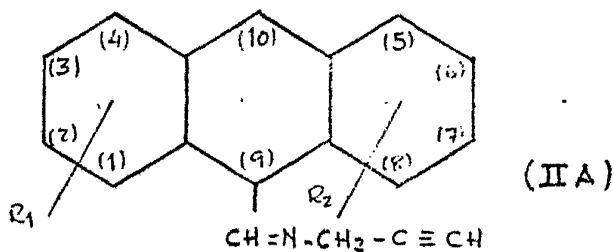
1 bono, adamantilmetilo,  $\alpha$ -furilmetilo de fórmula:



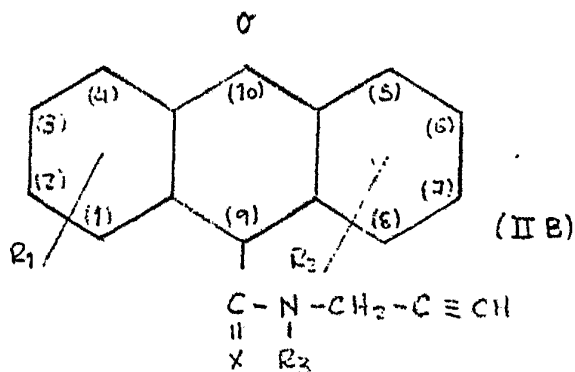
5

$\alpha$ -tiofenilmetilo de fórmula  -CH<sub>2</sub>-, cicloalqueno, alquilo cicloalqueno inferior, alquilo fenilo inferior, especialmente  $\beta$ -feniletilo, caracterizado por someter, mediante calor, compuestos de fórmula general:

10



15



20

25

donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado antes mencionado, a una reacción interna de Diels-Alder y opcionalmente reducir, los compuestos de fórmula (IA) o (IB) así obtenidos; - el enlace doble en la posición 1,2- o reducir un átomo de oxígeno X a 2 átomos de hidrógeno X, respectivamente, y/o -



1            convertir un átomo de hidrógeno R<sup>3</sup> en una o más etapas a  
otro residuo R<sup>3</sup> .

2. Un procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque se utiliza un compuesto de fórmula  
5            general (IIB) donde X representa 2 átomos de hidrógeno y R<sup>3</sup>  
es hidrógeno, alquilo de hasta 12 átomos de carbono, cicloal-  
quilmétilo de 4-10 átomos de carbono, especialmente ciclobuti-  
lmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptil-  
metilo, o bencilo.

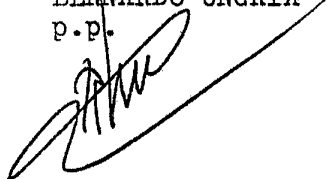
10            3. Un procedimiento según la reivindicación  
1 ó 2, caracterizado porque se utiliza un compuesto de fór-  
mula general (IIA) o (IIB) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidróge-  
no.

15            4. Se reivindica por último como objeto so-  
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-  
DOS ISOINDOLES.

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

Madrid, 20 de Noviembre de 1.974

BERNARDO UNGRIA  
p.p.



25

