

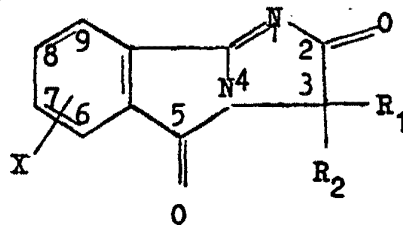


(10) ES	(11) NUMERO	(10) A I
(21)	455.063	
(12)	FECHA DE PRESENTACION	
	14-1-77	

**PATENTE DE INVENCION**

PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(34) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A01N	
(6) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE IMIDAZOISOINDOLIDIONAS.		
(71) SOLICITANTE (S)		
AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.		
(72) INVENTOR (ES)		
MARINUS LOS		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET		

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula:



5 en donde X, es H, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, OCH<sub>3</sub> ó SCH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueni-  
lo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, halofenilo o bencilo; y cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>  
se toman junto con el carbono al cual están fijados pueden formar cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituido con metilo;  
y los isómeros ópticos de los mismos. La numeración del sistema  
10 de anillo de imidazoisoindolona se muestra en la fórmula I precedente. La presente invención se relaciona además con un método para controlar especies de plantas indeseables con los compuestos precedentemente identificados. También se relaciona con un método para regular el crecimiento de plantas, y además, con  
15 métodos para la preparación de los compuestos, incluyendo métodos para la preparación de los isómeros de los mismos.

Compuestos preferidos para uso como agentes herbicidas son aquellos representados por la fórmula I precedente, en donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han descrito precedentemente,  
20 excepto que la suma de los átomos de carbono representados por R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es 2 a 4. Compuestos aún más preferidos, que son útiles como agentes herbicidas, son compuestos de fórmula I en X es H, CH<sub>3</sub> ó Cl; R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo y la suma de los átomos de carbono representados  
25 por R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

Ventajosamente, imidazoisindoldionas de fórmula I pueden prepararse mediante varias vías de síntesis distintas, descritas a continuación.

5 De acuerdo con la presente invención, pueden prepararse imidazoisindoldionas de fórmula I mediante ciclización de una ftalimidocarboxamida o una dioxoisindolinacetamida. La ciclización puede lograrse haciendo reaccionar el derivado de ftalimido o isoindolinacetamida con una base fuerte, a una temperatura elevada en presencia de un solvente orgánico.

10 La reacción de ciclización se realiza preferiblemente a una temperatura de 80°C a 150°C en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o potasio, o un catalizador tal como un ácido aromático sulfónico y un solvente que formará una mezcla azeotrópica con agua, permitiendo virtualmente su  
15 eliminación inmediata de la mezcla de reacción a medida que se forma.

Entre los solventes que pueden emplearse están tolueno, benceno, xilenos y ciclohexano.

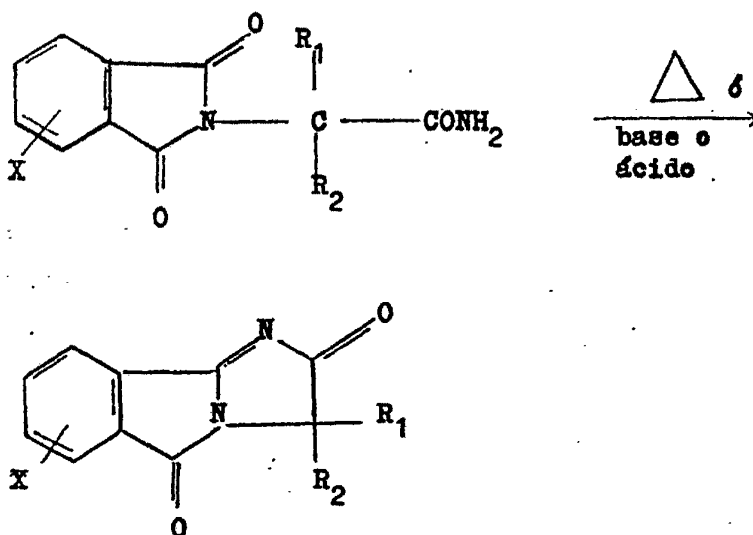
20 Bases que pueden utilizarse incluyen hidróxidos de metales alcalinos, hidruro de metales alcalino, óxidos de metales alcalinos, aminas terciarias tales como diisopropil etilamina, 1,5-diazobicyclo [3.4.0]nonano-5; 1,5-diazobicyclo [5.4.0]undeceno-5; 1,4-diazobicyclo [2.2.2]octano; tetrametilguanidina; fluoruro de potasio e hidróxido de amonio cuaternario tal  
25 como hidróxido de trimetilbencil amonio y resinas de intercambio de iones fuertemente básicas.

Reaccionantes ácidos que pueden emplearse incluyen ácidos aromáticos sulfónicos tales como ácido p-tolueno

sulfónico, ácido  $\beta$ -naftalenosulfónico, ácido naftalenedisulfónico y similares.

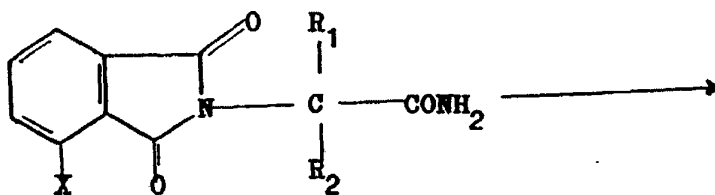
En muchos casos, el cierre de anillo puede también lograrse mediante una simple pirólisis de la ftalimidocarboxamida o dioxoiscoindolinacetamida a una temperatura entre 80°C y 250°C.

La reacción puede ilustrarse como sigue:



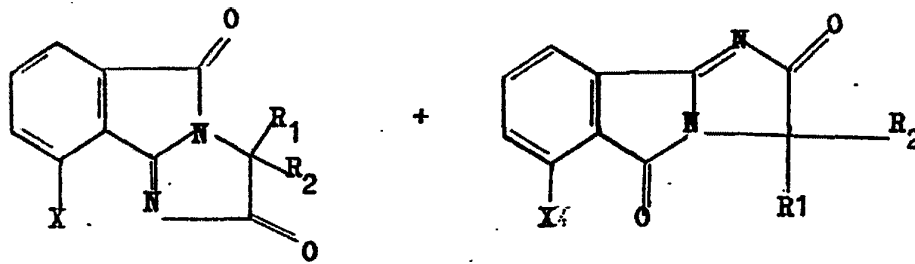
I

Deberá comprenderse que, en la reacción precedente, cuando X no es hidrógeno el producto de la reacción es una mezcla de los dos compuesto isómeros ya que ocurre una ciclización en los dos grupos de imida carbonilo como se ilustra seguidamente.



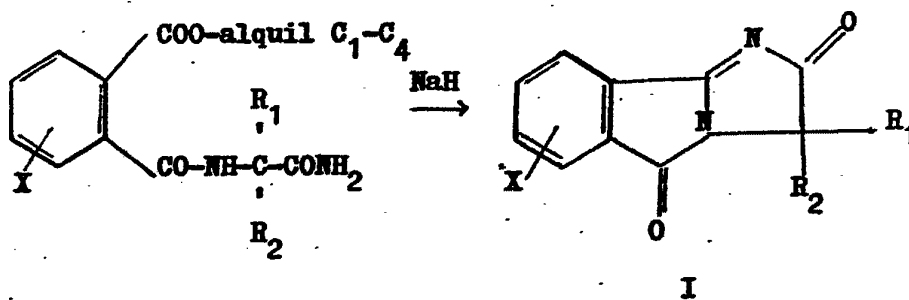
5

10



5 Además, cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos diferentes, el carbono al cual  $R_1$  y  $R_2$  están fijados es un centro asimétrico y los productos (como así también sus intermedios) existen en formas d y l como así también formas dl.

10 Las imidazoisindoldiones de fórmula I también pueden prepararse mediante ciclización del apropiado N-(carbamilalquil)ftalamato con un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o potasio, en presencia de un solvente orgánico inerte tal como tolueno, xileno o benceno a una temperatura elevada de aproximadamente 80°C a 150°C. Esta reacción puede ilustrarse utilizando NaH como representativo del hidruro de metal alcalino, como sigue:



15 en donde X,  $R_1$  y  $R_2$  son como se han descrito precedentemente. Esta reacción es especialmente útil para la preparación de imidazoisindoldiones en donde  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos voluminosos tales como grupos isopropilo o t-butilo.

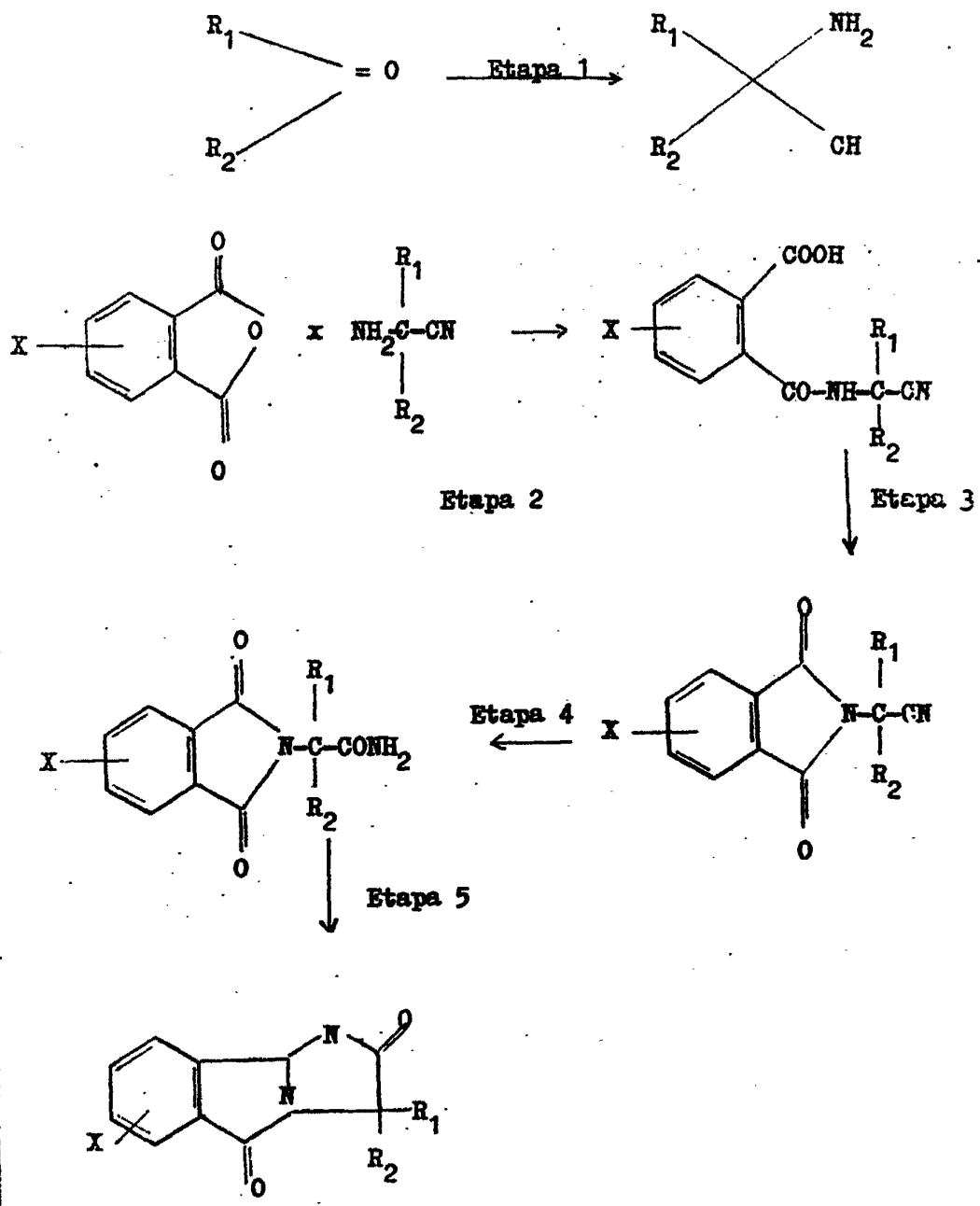
Además, como con el método previamente descrito para la preparación de las imidazoisoindoldionas de fórmula I, cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos diferentes, el átomo de carbono al cual están fijados es un átomo de carbono asimétrico. Per lo tanto, si se comienza con un intermediario ópticamente activo tal como ácido  $\alpha$ -aminocarboxílico ó  $\alpha$ -aminocarboxamida, el intermediario N-(carbomoilalquil)ftalamato y la imidazoisoindoldiona, así preparada, son ópticamente activas.

La ftalimidocarboxamida ó dioxoisoindolinacetamida intermediaria, que es esencial para la preparación de las imidazoisoindoldionas de fórmula I de la presente invención, pueden prepararse haciendo reaccionar una cetona apropiadamente disubstituida con cloruro de amonio, cianuro de sodio e hidróxido de amonio, para obtener el  $\alpha, \alpha$ -disubstituido- $\alpha$ -aminocarbonitrilo. Este  $\alpha$ -aminocarbonitrilo luego se hace reaccionar con un anhídrido ftálico para proporcionar el correspondiente ácido ftálico.

Esta reacción se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente 20°C a 60°C en un solvente inerte tal como éter, tetrahidrofureno, cloroformo, cloruro de metileno, benceno, tolueno y similares. El ácido ftálico así formado luego se cicliza al correspondiente ftalimidocarbonitrilo calentando con un agente deshidrante tal como anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de tionilo o similares, a temperaturas de aproximadamente 0°C a 100°C.

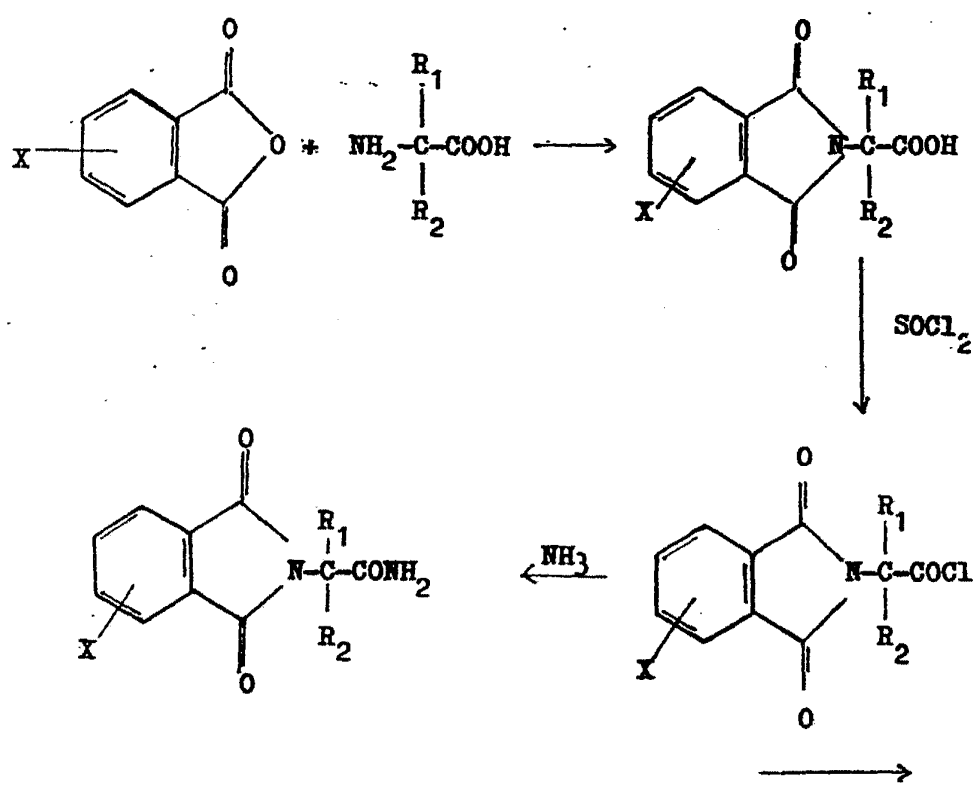
La hidratación del ftalimidocarbonitrilo así formado se lleva a cabo preferiblemente con un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, con o sin la adición de un solvente no miscible tal como cloruro de metileno o cloroformo y similares a temperaturas de aproximadamente -10°C a +30°C.

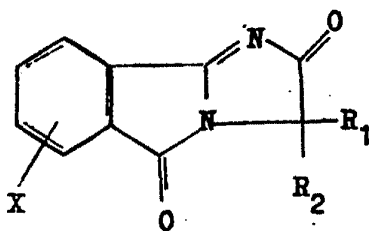
Estas reacciones se ilustran gráficamente utilizando el anhídrido ftálico sustituido como un ejemplo, o incluyendo la ciclización de la ftalimidocarboxamida para formar los compuestos de la presente invención, como sigue:



en donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han descrito precedentemente.

Alternativamente, la ftalimidocarboxamida inter-  
mediaria anteriormente mencionada también puede prepararse  
mediante la reacción de un anhídrido ftálico con un ácido α-ami-  
nocarboxílico sustituido para obtener el ácido ftalimidocarbo-  
xílico que se convierte al correspondiente cloruro de ácido uti-  
lizando cloruro de tionilo. Esta reacción se lleva a cabo ge-  
neralmente en presencia de un solvente orgánico inerte tal como  
tolueno, benceno o similares, a una temperatura elevada. El  
cloruro de ácido luego se convierte fácilmente a la ftalimidocar-  
boxamida intermedia por reacción con amoníaco. Esta reacción  
se lleva a cabo generalmente en presencia de un solvente tal co-  
mo tetrahidrofurano a una temperatura entre aproximadamente -10°C  
y +15°C. Esta vía sintética, incluyendo la ciclización de la  
ftalimidocarboxamida, se ilustra como sigue:

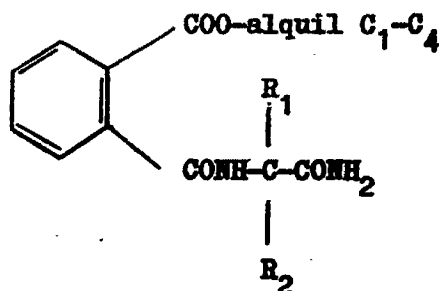




en donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han descrito precedentemente.

5

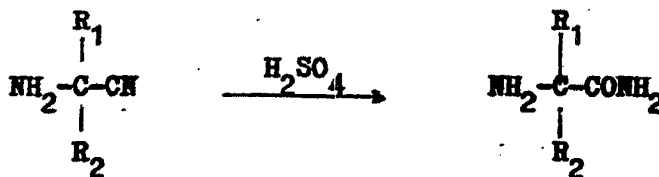
Como se ha indicado previamente, las imidazoi-  
soindolidonas de fórmula I también pueden prepararse mediante  
ciclización de un N-(carbamoilalquil)ftalamato con un hidruro  
de metal alcalino. El N-(carbamoilalquil)ftalamato, que se re-  
presenta por la fórmula:

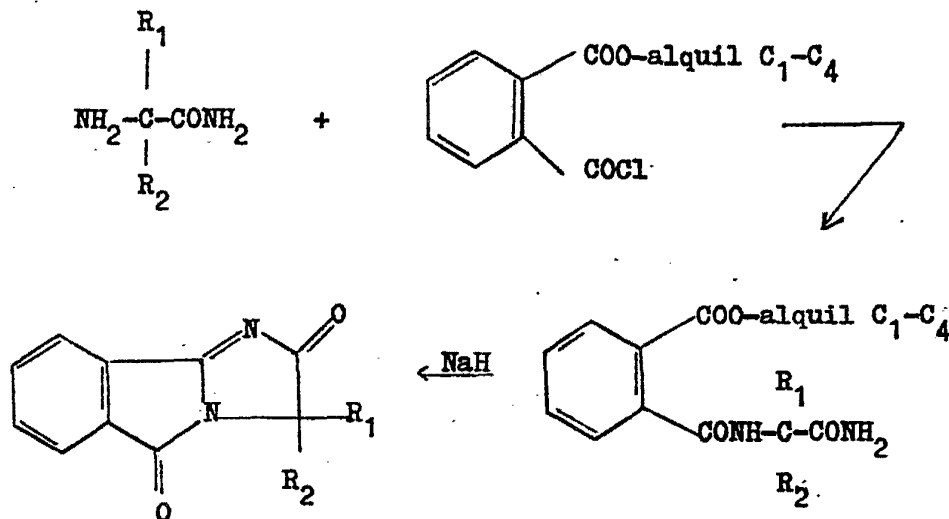


10

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han descrito previamente, pueden  
prepararse haciendo reaccionar un  $\alpha$ -aminocarbonitrilo con  
ácido sulfúrico a una temperatura elevada para proporcionar la  
correspondiente  $\alpha$ -aminocarboxamida. Esta carboxamida luego  
se hace reaccionar con un 2-carboalcoxibenzoil cloruro para  
preparar el N-(carbamoilalquil)ftalamato, anteriormente  
mencionado. Estas reacciones pueden ilustrarse gráficamente  
como sigue:

15





Los compuesto de la presente invención son agentes herbicidas altamente efectivos. Pueden utilizarse eficazmente para el control de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas mediante aplicación de los mismos al follaje de las plantas, o mediante la aplicación a la tierra que contiene semillas u órganos propagadores de las plantas. Como tales, dichos compuestos son útiles como herbicidas de preemergencia y postemergencia. Dado que son muy escasamente solubles en agua, pueden formularse generalmente para tratamientos foliares como polvos humectables, concentrados emulsionables o líquidos fluidos poco costoso para la aplicación al follaje como un rocío líquido. Sin embargo, cuando los compuestos son utilizados como herbicidas de preemergencia donde están involucrados tratamientos de la tierra, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como productos granulares.

Un polvo humectable típico puede prepararse moliendo entre sí aproximadamente 46% en peso de un portador finamente dividido tal como attapulguita, 50% en peso de la imidazoisoundoldiona de la presente invención, 3% en peso de la sal sódica de ácidos naftaleno sulfónicos condensados y 1% en peso de N-metil-N-oleoiltaurato de sodio.

Un líquido fluible típico puede prepararse mezclando aproximadamente 42% en peso de la imidazoisoindolidiona, con aproximadamente 3% en peso de la sal sódica de ácidos saftaleno sulfónicos condensados, 2% en peso de bentonita finamente dividida, y 53% en peso de agua.

5

Puede prepararse un producto granular disolviendo la imidazoisoindolidiona en cloruro de metileno y rociando la solución así preparada sobre un portador granular tal como arena, sílice, caolín, polve de caroso de maíz, attapulguita, o similares.

10

En la práctica, se ha hallado que los compuestos de fórmula I de la presente invención son agentes herbicidas de postemergencia efectivos cuando se aplican al follaje de plantas de hojas anchas o herbáceas, en una cantidad suficiente para proveer de 0,07 a 11,2 Kg/hectárea, y preferiblemente de 0,3 a 4,5 Kg/hectárea del compuesto activo.

15

También se ha hallado que los compuestos son útiles para el control de preemergencia de plantas de hojas anchas y herbáceas indeseables cuando se aplican a tierra que contienen semillas u órganos propagadores de las plantas indeseables a un régimen de entre aproximadamente 0,15 a 11,2 Kg per hectárea, y preferiblemente 0,56 a 4,5 Kg/hectárea del compuesto activo.

20

También, en el método para controlar especies perennes de plantas indeseables se requiere aproximadamente 18 a 27 Kg/Ha y preferiblemente 18 a 22 Kg/Ha del compuesto activo. También se ha hallado que los compuestos de la presente

25

5 invención son únicos en su capacidad para controlar plantas ciperáceas, particularmente juncia de nuez, cuando se aplican a la tierra en donde están presentes o crecen los granos y/o plantas de juncia. Entre las Cyperaceas que pueden controlarse con los compuestos de la presente invención están juncia de nuez púrpura (Cyperus rotundus L.), juncia de nuez amarilla (Cyperus esculentus L.), juncia de nuez falsa (Cycoerys strugosus) y las juncias chatas, plantas de paraguas y kilinga.

10 Los compuestos de la presente invención son también únicos en su actividad, especialmente actividad herbicida de preemergencia, hacia plantas perennes tales como hierbas ocozol, correhuela, vencetósigo, abreje candiense, hierba Johnson y hierba falsa y perennes leñosos tales como rosa salvaje, zarza mora, frambuesa roja y madreSelva.

15 De las evaluaciones herbicidas ejemplificadas más adelante, puede apreciarse que los compuestos de la presente invención son altamente efectivos como herbicidas de preemergencia para controlar plantas leñosas, mostaza, chual, hierba falsa, juncia de nuez, madreSelva, rosa salvaje y abutilón. Como agentes herbicidas de postemergencia, estos compuestos son especialmente efectivos para controlar mostaza, chual, dondiego de día, hierba de corral, garrancuelo, carricera verde, avena salvaje, y ebutilón. Como tales, estos compuestos son particularmente útiles para despejar costados de caminos, costados de vías férreas y áreas de bajo de cables de energía.

25  
30 En la práctica, se ha hallado adicionalmente que, a regímenes inferiores de aplicación, los compuestos de la presente invención exhiben efectos reguladores del crecimiento de plantas, especialmente actividad de enanismo o estimuladora de crecimiento. La actividad, naturalmente, varía de substan-

cia química a sustancia química y de planta a planta, pero con una actividad reguladora de crecimiento de plantas pronunciada especialmente para compuestos en donde la suma de los átomos de carbono representados por  $R_1$  y  $R_2$  es 4 a 7.

5

La presente invención se demuestra adicionalmente mediante los ejemplos proporcionados seguidamente.

EJEMPLO 1

Preparación de 3-isopropil-3-metil-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-2(3H)-5-diona

10

15

20

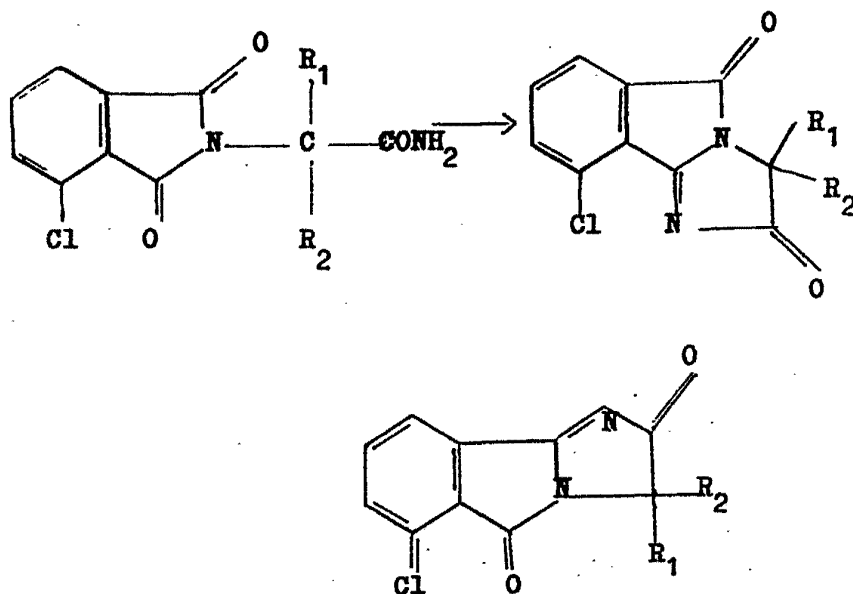
25

Una solución de 130,1 g (0,5 mol) de  $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida en 650 ml de tolueno se calienta con agitación vigorosa bajo un separador de agua Dean-Stark de manera de eliminar vestigios de agua. La solución se calentó a 100°C y se agregó 2,0 g de hidróxido de sodio en la forma de gránulos y la mezcla se calentó rápidamente hasta reflujo. Se recoge agua en el separador de agua. Media hora después de la adición del hidróxido de sodio, se agrega 2 g adicionales y el calentamiento se continúa durante 1 1/4 horas adicionales cuando no se elimina más agua de la mezcla de reacción y el espectro infrarrojo de una alícueta indica que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y los sólidos se lavan con tolueno y el tolueno se elimina en vacío para proporcionar un sólido blanco que se transfiere a un embudo de filtro con hexano y se seca al aire para proporcionar 98,7 g de 3-isopropil-3-metil-3H-imidazo/2,1-a/isoindol-2,5-diona, punto de fusión 96°C. El producto puede purificarse por recristalización con hexano para proporcionar una muestra analíticamente pura, punto de fusión 98-100, 5°C.

Alternativamente, el producto puede aislarse agregando un leve exceso de ácido acético glacial sobre la cantidad de hidróxido de sodio utilizada a la mezcla de reacción de tolueno, agregando agua, separando la fase orgánica, lavando la fase orgánica con agua, separando la fase orgánica, secando la fase orgánica y finalmente eliminando el solvente para proporcionar el producto.

El procedimiento precedente se repite en todo respecto, exceptuando que se altera el reaccionante de base fuerte. En experimentos separados, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, óxido de bario, diisopropiletilamina, 1,5-diazobicyclo[5.4.0]undeceno-5, tetrametilguanidina, hidróxido de tetrametilbencil amonio, Amberlita A21 (Rohm & Haas) una resina de intercambio de iones fuertemente básica y ácido p-toluenosulfónico, se utilizan en lugar de hidróxido de sodio y se proporciona la deseada 3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona. En la práctica del método precedentemente descrito, se prefiere hidróxido de sodio e hidruro de sodio en tolueno en reflujo.

Utilizando el procedimiento descrito precedentemente, pero empleando la ftalimidocarboxamida o dioxoisoindolinacetamida apropiada para  $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida y la base fuerte y el solvente seleccionados para hidróxido de sodio y tolueno, proporcionan las imidazoisoindolindionas registradas en la Tabla I siguiente. La Tabla I también indica el solvente y la base utilizados como así también el punto de fusión de los compuestos obtenidos. Con relación a los compuestos sintetizados y registrados en la Tabla I, se comprenderá cuando  $X \neq H$  el producto es una mezcla de dos compuestos isómeros, dado que ocurre una ciclización de ambos grupos de imidocarbonilo, por ejemplo:



5

En algunos casos, como se indica en la Tabla I, estos se separan ya sea por cristalización fraccionada o cromatografía en columna. En otros casos, la mezcla, indicada por un prefijo número dos antes del sustituyente X, se ensaya con relación a la actividad biológica.

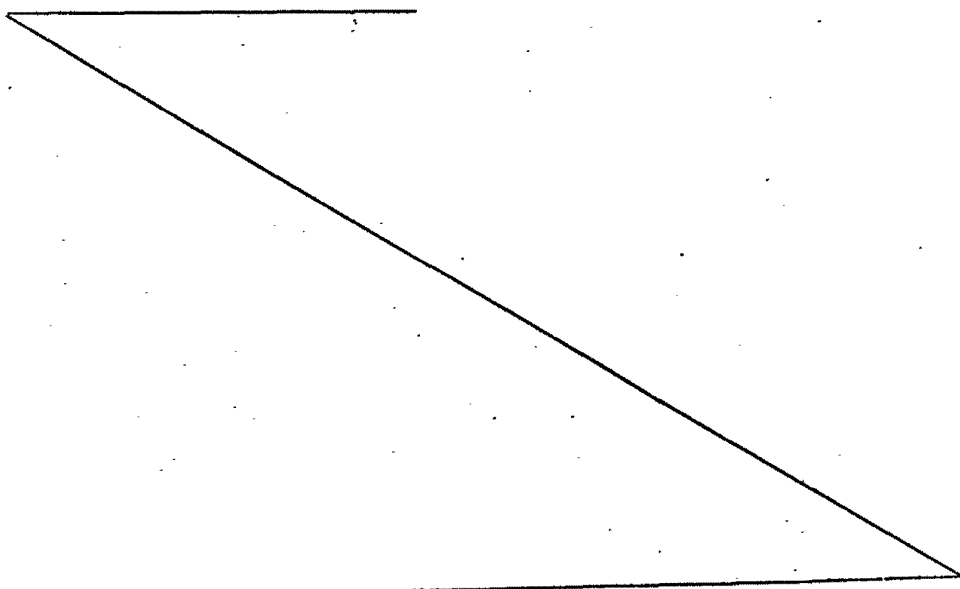
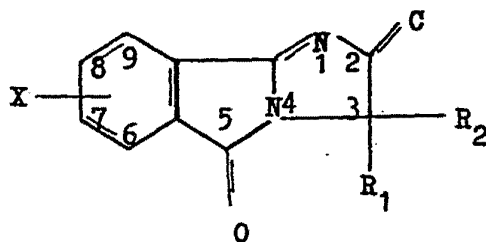


TABLA I




Catalizador	Solvente	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
NaH	xileno	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	162,5-165
NaH	xileno	H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	149-151
NaH	tolueno	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	97-98
NaH	tolueno	H	-CH <sub>3</sub>		116-119
NaH	tolueno	H	-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	99-101
NaH	tolueno	H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	85,5-87,5

TABLA I (continuación)

=====

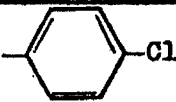
Catalizador o base	Solvente	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
NaH	Tolueno	H	-CH <sub>3</sub>		
NaH	Tolueno	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	153,5-154
NaH	Tolueno	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	112,5-113
NaH	Tolueno	H	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$		133,5-135
NaH	Tolueno	6/9-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	139-142
NaH	Tolueno	7/8-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	99-102
NaH	Tolueno	7/8-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	124-127
NaH	Tolueno	6/9-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	151-183

TABLA I (continuación)

Catalizador o base	Solvente	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
NaH	Tolueno	7/8-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	151,5-153
NaH	Tolueno	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		158-162
NaH	Tolueno	6/9-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	127,5-129,5
NaH	Tolueno	H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	98-100,5
NaH	Tolueno	6/9-SCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		263,5-264
NaH	Tolueno	6-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	122-124
NaH	Tolueno	9-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	152-154
NaH	Tolueno	6/9-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		278-280
NaH	Tolueno	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	98,5-99

**TABLA I (continuación)**

Catalizador o base	Solvente	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
NaH	Tolueno	7/8-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		183-187
NaH	Tolueno	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		185-187
NaH	Tolueno	9-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		251-252
NaH	Tolueno	6-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		156,5-157,5

EJEMPLO 2

Preparación de 3-t-butil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindolin-2(3H),5-diona

5 Se calienta bajo reflujo una suspensión de hidruro de sodio (de 1,92 g de una suspensión al 50% de hidruro de sodio en un aceite mineral) en 150 ml de tolueno. Durante 20 minutos se agrega luego porciones de 6,13 g (0,02 mol) de N-(1-carbamoil-1,2,2-trimetilpropil)ftalamato de metilo a la mezcla en reflujo agitada. El calentamiento se continúa du-  
10 rante 30 minutos luego de la adición, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas, y el solvente se elimina al vacío. El residuo se cristaliza y se recrystaliza en una mezcla de acetona-hexano para proporcionar 3-t-butil-3-metil-3H-imidazo [2,1-a]-2,5-diona, punto de fusión 136,5-137, 5°C.

15 La 3,3-diisopropil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona (punto de fusión 146-148°C) se prepara de la manera descrita precedentemente, excepto que el metil éster de ácido N-(1-carbamoil-1-isopropil-2-metilpropil)ftalámico se emplea en lugar de N-(1-carbamoil-1,2,2-trimetilpropil)ftalamato de metilo, en la reacción precedente.  
20

EJEMPLO 3

Síntesis de cuatro etapas para la preparación de derivados de ftalimidocarboxamida esenciales para la preparación de las imidazoindoldionas de fórmula I

25 Etapas 1. Preparación del  $\alpha$ -iminocarbonitrilo

Una mezcla que contiene 79 g (1,477 moles) de cloruro de amonio y 61,36 g (1,25 moles) de cianuro de sodio en 400 ml de solución de hidróxido de amonio al 28% se agrega gota a gota con agitación y enfriamiento 26,1 g (1 mol) de dietil-  
5 cetona. Luego de agitar durante la noche, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánica y los extractos se combinan, se lavan con agua y se secan. El agente desecante se elimina y el sol-  
10 vente se elimina en vacío para dejar esencialmente 2-amino-2-etilbutironitrilo puro, como se aprecia por la ausencia de una banda de carbonilo ( $1.700 - 1.720 \text{ cm}^{-1}$ ) en el espectro infrarrojo. Los aminonitrilos pueden purificarse si están contaminados con cetona de partida disolviendo el producto crudo en éter, agregando cloruro de hidrógeno anhidro y recogiendo la sal de clorhidrato precipitada. El aminonitrilo libre luego puede regenerarse distribuyendo la sal entre cloruro de metileno y solución  
15 de bicarbonato de sodio acuoso, lavando la fase orgánica con agua, secando la fase orgánica y finalmente eliminando el solvente en vacío.

20 Utilizando este procedimiento, se prepararon los siguientes aminonitrilos, registrados en la Tabla II siguiente, como aceites y caracterizados solamente por sus espectros infrarrojos.

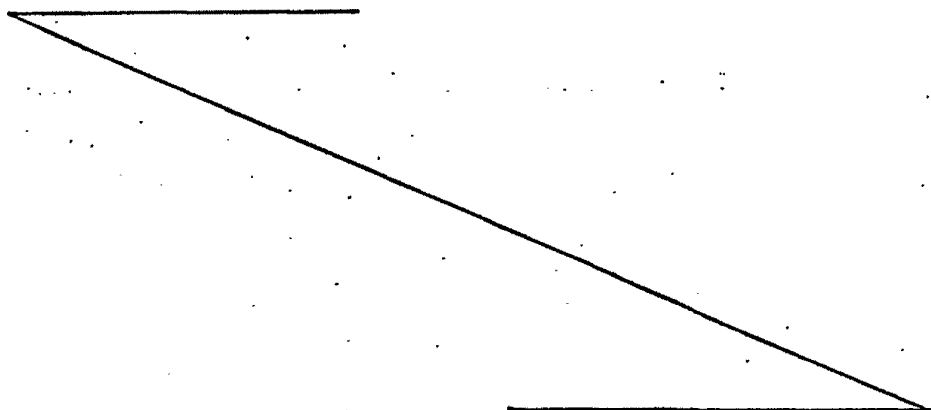
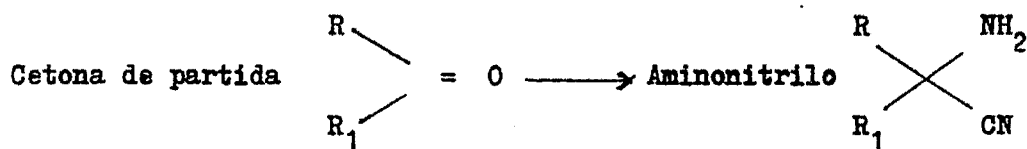

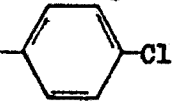


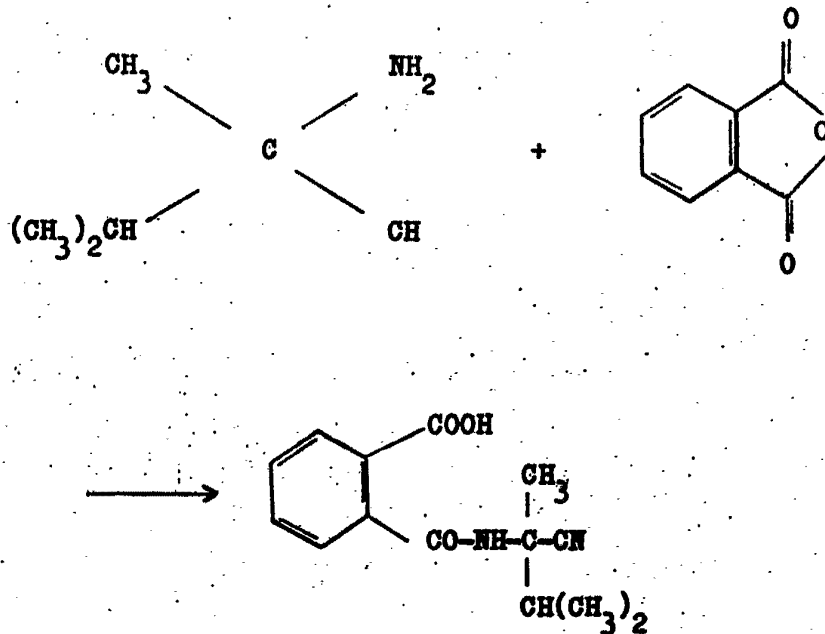
TABLA II



R	R <sub>1</sub>
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> <sup>n</sup>
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -   CH <sub>3</sub>	
-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-CH <sub>3</sub>	
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>

Etapa 2. Preparación de los ácidos ftalámicos

El siguiente es un procedimiento típico:



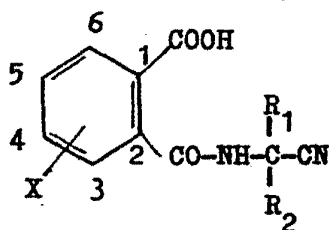
5 A una mezcla hirviente agitada de 28,1 g (0,189 mol) de anhídrido ftálico en 28 ml de cloruro de metileno se agregan por goteo, 23,6 g (0,21 mol) de 2-amino-2,3-dimetilbutironitrilo en 57 ml de cloruro de metileno.

10 Después de la adición, se continúa el calentamiento durante 3 horas. Se enfría la mezcla y se separa el precipitado por filtración, se lava con cloruro de metileno y se seca al aire para dar 44,2 g (90%) de ácido N-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)ftalámico, con un punto de fusión de 154-155°C.

15 Pueden utilizarse otros solventes tales como éter, tetrahidrofurano, cloroformo, benceno y tolueno en lugar de cloruro de metileno. La reacción puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre 0-100°C, pero de preferencia a 20-50°C.

Los ácidos ftalámicos de la Tabla III se preparan por el método general descrito antes usando el anhídrido ftálico apropiado y el aminonitrilo apropiado.

TABLA III



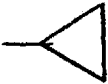
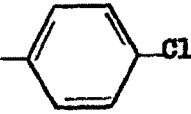
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Punto de fusión °C
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	135,5-136,5
+CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	138-142
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	131-131,5
-CH <sub>3</sub>		H	138-140
-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	109-113
-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>3</sub> )	H	153,5-154,5
-CH <sub>3</sub>		H	166-168

TABLA III (Continuación)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Punto de Fusión °C
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	153-154
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	141,5-142,5
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	175-176,5
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$		H	158-162
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3 y/o 6-CH <sub>3</sub>	109-112
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 y/o 5-CH <sub>3</sub>	123-127
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 y/o 5-Cl	97-100
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3 y/o 6-NO <sub>2</sub>	175-177
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 y/o 5-OCH <sub>3</sub>	89-92

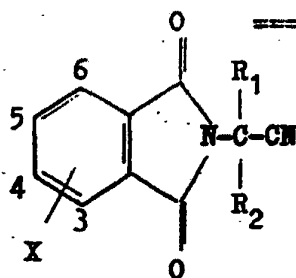
Etapa 3. Preparación de los ftalimido nitrilos


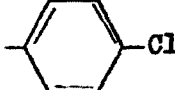
Una suspensión de 26 g (0,1 mol) de ácido N-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)ftalámico en 130 ml de cloruro de metileno se calienta con agitación bajo reflujo. Se agrega gota a gota cloruro de tionilo (8,7 ml, 0,12 mol) y luego de la adición, la mezcla se calienta durante 3 horas adicionales. Se agrega 5,8 ml adicionales (0,08 mol) de cloruro de tionilo y el calentamiento se continúa durante 2,5 horas adicionales. La mezcla se enfría, se filtra y el solvente se elimina en vacío dejando el producto como un aceite de color amarillo pálido que puede cristalizarse en éter-hexano, con un punto de fusión de 48-51°C.

Puede utilizarse en lugar de cloruro de metileno otros solventes tales como cloroformo, benceno, tolueno, dicloruro de etileno y similares. Pueden utilizarse en lugar de cloruro de tionilo otros reaccionantes tales como anhídrido acético y cloruro de acetilo, y la temperatura empleada puede variar de aproximadamente 10-130°C.

La siguiente Tabla IV enumera los ftalimido carbonitrilos preparados esencialmente por el procedimiento precedente.

TABLA IV



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	113-114,5
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	acéite
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	64-65,5
H	-CH <sub>3</sub>		57-59
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	acéite
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	acéite
H	-CH <sub>3</sub>		acéite
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	107,5-109
H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	88,5-89
H	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$		86-87,5
3-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	88-92
4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	53-56
4-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	76-79
3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	116-118
4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60,5-64

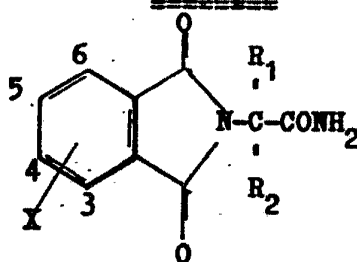
Etapa 4. Preparación de los ftalimidecarboxamidas.

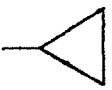
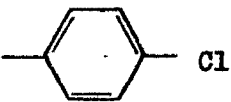
5 A 404 ml de ácido sulfúrico al 85% se agrega, con agitación y enfriamiento para mantener una temperatura de 14-16°C, 242,3 g de  $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinocetonitrilo en 67 ml de cloruro de metileno. Luego de la edición (2 horas), el baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita a 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se vierte en una mezcla agitada de 2 litros de agua y 300 ml de telueno. Luego de 1 hora, el sólido cristalino se elimina por filtración, se lava acabadamente con agua, se suspende en solución de bicarbonato de sodio acuoso y nuevamente se filtra. Luego de lavar el sólido con agua, el producto,  $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida, se seca al aire y tiene un punto de fusión de 165-166,5°C.

15 La concentración del ácido sulfúrico puede variar de aproximadamente 70-100%, y la temperatura de aproximadamente 0-50°C. También pueden utilizarse como solventes tales como cloroformo, y dicloruro de etileno.

20 Los compuestos enumerados en la Tabla V siguiente se preparan utilizando esencialmente el mismo método precedentemente descrito.

TABLA V



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de Fusión °C
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	271-272
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	212-215
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	175-176,5
H	-CH <sub>3</sub>		188-189
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	122,5-124,5
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	129-135
H	-CH <sub>3</sub>		170-173
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	189-190,5
H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	189-190
H	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$		204,5-205,5
3-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	111-114
4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	181-184
4-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	172-174
3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	157-159
4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	151-153

EJEMPLO 4

Síntesis alternativa de tres etapas para la preparación de ftalimidocarboxamidas esenciales para la preparación de las Amida-zoisoindolonas de fórmula I

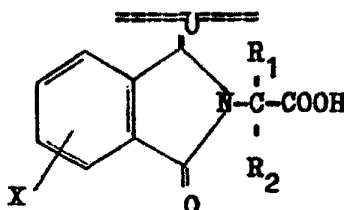
5 Etapa 1. Preparación de los ácidos ftalimidocarboxílicos.

Una mezcla de 444 g (3 moles) de anhídrido ftálico, 430 g (3,0 moles) de ácido 1-aminociclohexanocarboxílico y 39 ml de trietilamina en 4,5 litros de tolueno se calientan bajo reflujo con agitación bajo un separador de agua Dean-Stark durante 21 horas. Durante este tiempo, se recogen 54 ml de agua. La mezcla se enfría lentamente a temperatura ambiente durante cuyo tiempo el producto se cristaliza a partir de la solución. El producto, ácido 1-ftalimidociclohexanocarboxílico, 576,4 g, punto de fusión 176-178°C se recoge, se lava con tolueno y se seca al aire.

Para efectuar esta reacción a temperaturas de aproximadamente 50-250°C pueden utilizarse otros solventes tales como ácido acético, benceno, dimetilformamida, xilenos y similares, como así también fusión directa de los dos reaccionantes.

20 Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla VI se preparan esencialmente por el mismo procedimiento utilizando el apropiado amina ácido y anhídrido ftálico.

TABLA VI



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de Fusión °C
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	159 - 161
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	133 - 135
3-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		193 - 194
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	188 - 191

Etapa 2. Preparación de los cloruros de ftalimidocarbosilo.

5 Una solución agitada de 300 g (1,1 moles) de ácido 1-ftalimidociclohexanocarboxílico en 2,5 litros de benceno que contiene 96 ml (157 g, 1,32 moles) de cloruro de tionilo se calienta bajo reflujo durante 3,25 horas. La solución luego se enfría, se filtra y el solvente se elimina en vacío para dejar cloruro de 1-ftalimidociclohexanocarbonilo como un aceite, caracterizado solamente por su espectro infrarrojo y utilizado directamente para la etapa 4, descrita seguidamente.

10

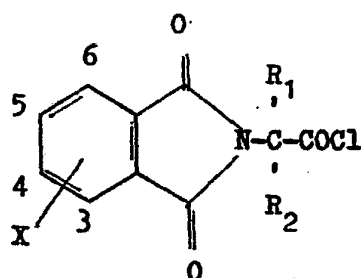
Para esta reacción a temperaturas de aproximadamente 20-100°C pueden utilizarse otros solventes tales como cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetileno, tetraleno, xileno y similares. También, pueden emplearse para preparar el haluro de acilo reactivo otros agentes halogenantes tales como bromuro de tionilo, y oxicloruro de fósforo.

15

Los siguientes compuestos, enumerados en la

Tabla VII y caracterizados solamente por sus espectros infrarrojos, se preparan esencialmente por el mismo procedimiento.

TABLA VII



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Etapa 3. Preparación de las ftalimidocarbexamidas.

5 El cloruro de 1-ftalimidociclohexanocarbanilo  
 10 El cloruro de 1-ftalimidociclohexanocarbanilo  
 crudo preparado precedentemente en la etapa 3 se disuelve en  
 3,5 litros de tetrahidrofureno y la solución se enfría a 5°C.  
 Luego se burbujea amoníaco en la solución con agitación hasta  
 que un análisis de infrarrojo de la fase líquida indica que todo  
 el cloruro de ácido se ha convertido en la amida. La mezcla de  
 reacción se vierte en 8 litros de agua con agitación, el produc-  
 to se elimina por filtración, se lava con agua y se seca al aire  
 para proporcionar 259,1 g de 1-ftalimidociclohexanocarboxamida,

punto de fusión 224-226°C.

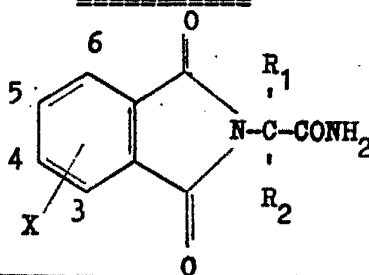
5

Pueden utilizarse en lugar de tetrahidrofurano a temperaturas preferiblemente entre 0-25°C otros solventes tales como dioxano, tolueno y éter. Cuando se utilizan solventes miscibles en agua, la fase orgánica debe separarse, secarse y el solvente eliminarse en vacío y el producto cristalizarse desde un solvente apropiado.

Los compuestos enumerados en la siguiente Tabla VIII se preparan esencialmente per el mismo procedimiento.

10

TABLA VIII



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de Fusión °C
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	168 - 169
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	170 - 171
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		218,5 - 220
3-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		193 - 194
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	159 - 163

EJEMPLO 5

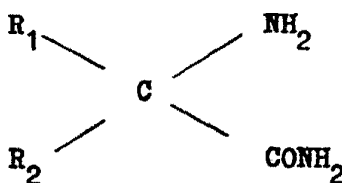
Preparación de ésteres de ácido ftálmico que son intermedios para la preparación de las imidazoimindolonas de fórmula I

5. Etapa 1. Preparación de  $\alpha$ -iminocarboxamidas.

A 20 g de ácido sulfúrico concentrado a 5°C se agrega con agitación 10 g de 1-aminociclohexanocarbonitrilo. Luego de la adición, la mezcla se calienta con agitación a 100°C durante 1 hora. La solución caliente luego se vierte sobre hielo, la solución se hace fuertemente básica con solución de hidróxido de sodio acuoso al 50%, y se extrae tres veces con cloroformo. El extracto se lava con agua, solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se seca, y el solvente se elimina en vacío para dejar el producto, 1-aminociclohexanocarboxamida, como un residuo cristalino, punto de fusión 99-102°C. Este puede recristalizarse ya sea benceno o éter para proporcionar un producto puro, punto de fusión 101-102°C.

Las  $\alpha$ -aminocarboxamidas enumeradas en la Tabla IX siguiente se preparan esencialmente por el mismo procedimiento descrito precedentemente.

TABLA II



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	185 - 186
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	92 - 93,5
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	124,5-125,5
-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	74,5 - 76

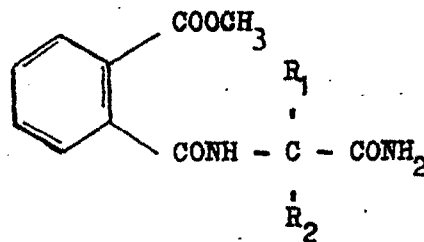
Etapa 2. Preparación de los ésteres de ácido ftalámico.

A una suspensión agitada de 16,3 g (0,113 mol) de 2-amino-2,3,3-trimetilbutiramida en 226 ml de tetrahidrofurano seco que contiene 16,4 ml de trietilamina seca a 5°C se agrega gota a gota una solución que contiene 22,4 g (0,133 mol) de cloruro de 2-carbometoxibenzoilo [Rec. Trav. Chem. 92. 824 (1.972)] disuelto en 56 ml de tetrahidrofurano seco. Luego de la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vierte en 400 ml de agua helada. El producto se extrae con acetato de etilo, el extracto se seca sobre sulfato de sodio, el agente desecante se elimina por filtración y el solvente se elimina en vacío. El aceite residual se cristaliza y el producto, N-(1-carbamoil-1,2,2-trimetilpropil)ftalamato de metilo, se recristaliza en acetano-hexano, punto de fusión 146-147°C.

Pueden utilizarse en lugar de tetrahidrofurano a temperaturas de aproximadamente 0-50°C, pero preferiblemente a 5-25°C otros solventes tales como éter, dióxano, benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo y similares.

Los ésteres ftalámicos indicados seguidamente en la Tabla X se preparan esencialmente por el mismo procedimiento precedentemente descrito.

TABLA X



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	172 - 173,5

EJEMPLO 6

Preparación de ácido (+)-2-acetilamino-2,3-dimetilbutírico.

10 A una suspensión agitada de ácido 2-amino-2,3-dimetilbutírico (13,1 g) en 55 ml de NaOH 2N mantenido a 5°C se agrega simultáneamente pero separadamente gota a gota 17 ml de anhídrido acético y 95 ml de NaOH 2N de manera que el pH de la solución se mantiene a aproximadamente 8,5. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1/2 horas adicional, la mezcla se acidifica con HCl concentrado y el producto, ácido (+)-2-acetilamino-2,3-dimetilbutírico, se separa por filtración, se lava con agua fría y se seca al aire. Una muestra recristalizada en acetonitrilo tiene un punto de fusión de 189-190°C.

15

EJEMPLO 7  
=====

Desdoblamiento de ácido 2-amino-2,3-dimetilbutírico.

5 Una suspensión de 60,6 g de ácido (+)-2-acetilamino-2, 3-dimetilbutírico en 1,5 litro de agua que contiene 600 mg de tetrahidrato de acetato de cobalto se regula a pH 8 mediante la adición de hidróxido de litio acuoso. El volúmen de la solución se regula a 2,4 litros mediante la adición de agua y luego se agrega 4,0 g de una preparación comercial de polvo de acilasa de riñón de cerdo. La mezcla se incuba a 37°C durante 10 24 horas. El pH nuevamente se regula a 8 con hidróxido de litio acuoso, se agrega una muestra de 1 g adicional de encila y la incubación se continúa durante 4 días adicionales.

15 La digestión se termina mediante la adición de 120 ml de ácido acético glacial. La mezcla se calienta a 50°C y se agrega 15 g de carbón vegetal. Luego de 1 hora, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 1 litro y la solución nuevamente se filtra. El filtrado se evapora hasta un volumen de aproximadamente 150 ml y se enfría en un baño de hielo. El precipitado cristalino se recoge, se lava con agua helada y se seca al aire para 20 proporcionar 23,6 g de ácido (-)-2-acetilamino-2,3-dimetilbutírico, punto de fusión 207-208°C.  $[\alpha]_D^{25} = 1,332$  (NoCH, C 0,06).

25 El filtrado se concentra hasta aproximadamente 100 ml y se agrega aproximadamente 500 ml de etanol absoluto, se enfría a 0°C y luego de 16 horas el precipitado cristalino de (-)-amino ácido se elimina por filtración, se lava con etanol y se seca al aire para proporcionar 3,7 g de ácido (-)-2-amino-2,3-dimetilbutírico.

El filtrado se concentra hasta un jarabe ca-  
pezo. El jarabe en agua (100-150 ml) se aplica a la parte superior  
de una columna que contiene 800 ml de resina de intercambio de  
iones Dowex 50W-X8 en su forma ácida. La columna se eluye con  
5 3 litros de agua, y el agua se evapora bajo presión reducida  
hasta un pequeño volumen, la mezcla se enfría en un baño de hielo,  
el sólido cristalino se elimina por filtración, se lava con agua  
fría y se seca al aire para proporcionar 103 g de un material  
de partida predominantemente racémico.

10 Elución de la columna con 4 litros de hidróxi-  
do de amonio 2N seguido por evaporación del solvente a presión  
reducida proporciona 14,95 g adicionales de ácido (-)-2-amino-  
2,3-dimetilbutírico. Una muestra recristalizada en agua tenía  
 $[\alpha]_D^{25} -3,6^{\circ}$  (H<sub>2</sub>O, c 0,06).

15 De manera de preparar el ácido (+)-2-amino-  
2,3-dimetilbutírico, se calienta bajo reflujo 8,65 g de ácido  
(-)-2-acetilamino-2,3-dimetilbutírico con 240 ml de HCl durante  
15 horas. La mezcla se concentra hasta sequedad, el residuo se  
redisuelve en 150 ml de agua y la solución nuevamente se concentra  
20 hasta sequedad. Esto se repite. El residuo luego se disuelve con  
un volumen mínimo (de aproximadamente 35 ml), se enfría en un  
baño de agua helada, y se agrega 9,5 ml de trietilamina con agi-  
tación seguido por 175 ml de acetona. El precipitado se elimi-  
na por filtración, el sólido se lava sucesivamente con 125 ml de  
25 acetona, 3 x 75 ml de cloroformo, 100 ml de éter y se seca al  
aire. Esto proporciona 6,45 g de ácido (+)-2-amino-2,3-dimetil-  
butírico contaminado por una pequeña cantidad de su sal de clor-  
hidrato pero de pureza suficiente para las reacciones descritas  
seguidamente.

EJEMPLO 8

Preparación de ácido (+)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacético

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (etapa 1), pero empleando el ácido (-)-2-amino-2,3-dimetilbutírico en lugar del ácido 1-aminociclohexanocarboxílico, se obtiene el producto ácido (+)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacético, punto de fusión 151-152°C.  $[\alpha]_D^{25} +10,91^{\circ}$  (MeOH, C 0,0976).

10

EJEMPLO 9

Preparación de ácido (-)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacético

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (etapa 1), pero empleando el ácido (+)-2-amino-2,3-dimetilbutírico en lugar del ácido 1-aminociclohexanocarboxílico, se obtiene el producto ácido (-)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacético, punto de fusión 151-153°C.  $[\alpha]_D^{25} -10,57^{\circ}$  (MeOH, C 0,0994).

20

EJEMPLO 10

Preparación de (-)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (etapa 2), pero empleando el ácido (+)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacético en lugar del ácido 1-ftalil-

midociclohexanocarboxílico, se obtiene el producto ópticamente activo cloruro de  $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinaacetilo, que se caracteriza solamente por su espectro infrarrojo.

5 Utilizando directamente el cloruro de ácido precedentemente descrito y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (etapa 3), pero empleando el cloruro de ácido precedentemente descrito en lugar del ácido de 1-ftalimidociclohexanocarbonilo se obtiene el producto (-)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida, punto de fusión 118-119°C.

10  $[\alpha]_D^{25} -7,802$  (THF, C 0,1013).

#### EJEMPLO 11

=====

#### Preparación de (+)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida

15 Siguiendo al procedimiento descrito en el ejemplo 4 (etapa 2), pero empleando el ácido (-)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacético en lugar del ácido 1-ftalimidociclohexanocarboxílico, se obtiene el producto ópticamente activo cloruro de  $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetilo que se caracteriza solamente por su espectro infrarrojo.

20 Utilizando directamente el cloruro de ácido precedentemente descrito y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (etapa 3), pero empleando el cloruro de ácido precedentemente descrito en lugar de cloruro de 1-ftalimidociclohexanocarbonilo, se obtiene el producto (+)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida, punto de fusión 124-127°C.

25  $[\alpha]_D^{25} +7,192$  (THF, C 0,0988).

EJEMPLO 12

Preparación de (+)-3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 e hidruro de sodio como la base, pero empleando (-)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolinacetamida para el compuesto racémico, se obtiene el producto (+)-3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona, punto de fusión 137,5-139°C.

10  $[\alpha]_D^{25} + 64,54$  (THF, C, 0,097).

EJEMPLO 13

Preparación de (-)-3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 e hidruro de sodio como la base, pero empleando (+)- $\alpha$ -isopropil- $\alpha$ -metil-1,3-dioxo-2-isoindolacetamida para el compuesto racémico, se obtiene el producto (-)-3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona, punto de fusión 137,5-139°C.

20  $[\alpha]_D^{25} - 64,75$  (THF, C 0,097).

EJEMPLO 14

25 La actividad herbicida de postemergencia de los compuestos de la presente invención queda demostrada por los siguientes ensayos, en donde una variedad de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas se trataron con compuestos de ensayo dispersados en mezclas acuosas de acetona. En los ensayos, se ha-

5 cen crecer brotes de plantas en semilleros instantáneos durante  
aproximadamente dos semanas. Los compuestos de ensayo se dis-  
persan en mezclas de 50/50 acetona/agua que contienen 0,5% de  
TWEEN <sup>(R)</sup> 20, un agente tensioactivo de monolaurate de polioxi-  
10 etilen sorbitan de Atlas Chemical Industries, en cantidad sufi-  
ciente para proveer el equivalente de aproximadamente 0,14 Kg a  
11,2 Kg por hectárea de compuesto activo cuando se aplica a las  
plantas a través de una boquilla rociadora que opera a 2,81 Kg/cm<sup>2</sup>  
durante un tiempo predeterminado. Luego de rociar, las plantas  
15 se colocan en bancos de invernadero y se cuidan de la manera usual,  
de acuerdo con prácticas convencionales de invernadero. De cua-  
tro a trece semanas después del tratamiento, los brotes, se exa-  
minan y se clasifican de acuerdo con el sistema de clasificación  
proporcionado seguidamente. Los datos obtenidos se registran en  
la Tabla XI siguiente.

Sistema de Clasificación	Diferencia en crecimiento en base a la determinación *
0 - Ningún efecto	0
1 - Posible efecto	1 - 10
2 - Leve efecto	11 - 25
3 - Moderado efecto	26 - 40
5 - Daño definido	41 - 60
6 - Efecto herbicida	61 - 75
7 - Buen efecto herbicida	76 - 90
8 - Caso de exterminación completa	91 - 99
9 - Exterminación completa	100
4 - Crecimiento anormal, es decir, una malformación fisiológica definida pero con un efecto general menor de 5 en la escala de clasificación.	

\* En base a una determinación visual de erección, tamaño, vigor, clorosis, salformación de crecimiento y apariencia general de la planta.

Abreviaciones de plantas

- 5 SE - Seabania (Seabania exaltata)  
MU - Mostaza (Braasica Kaber)  
PI - Chual (Amaranthus retroflexus)  
RW - Ambrosía (Ambrosia artemisiifolis)  
MG - Dengiego de día (Isomosa purpurea)  
10 SA - Hierba de corral (Echinochlea crusgalli)  
CR - Carranchuelo (Digitaria sanguinella)  
FO - Carricera verde (Sataria viridis)  
WO - Avena salvaje (Avena fatua)  
TW - Maleza del té (sida apinosa)  
15 VL - Abutilón (Abutilon theonhrasti)

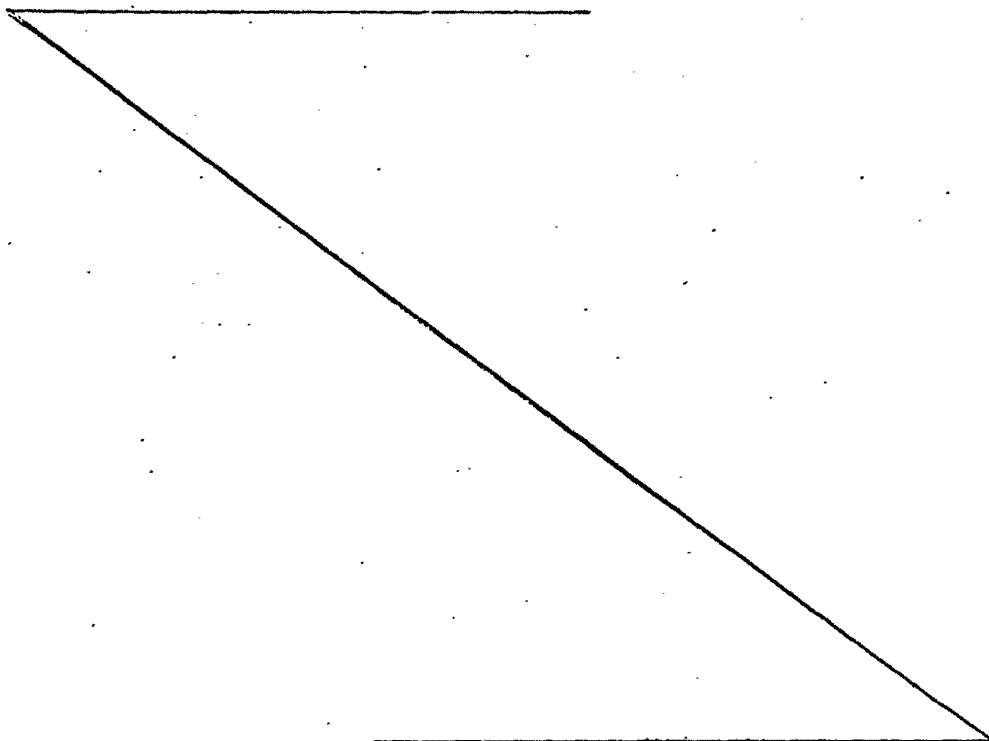
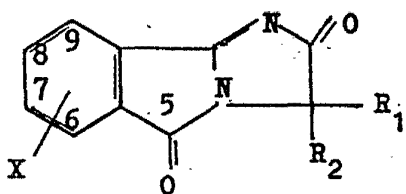


TABLA XI

Actividad herbicida de Postemergencia



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Régimen Kg/hec- tárea	Especie de Planta											
				SE	MU	PI	RW	MG	TW	VL	BA	CR	FO	WO	
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		10,1	-	9	9	3	9	-	6	7	9	9	9	
			4,5	-	9	8	0	9	-	6	5	3	7	9	
			0,56	-	7	1	4	5	-	4	4	2	4	4	
H	CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,5	9	9	9	9	9	8	9	8	8	9	9	
			1,1	9	9	9	9	9	7	9	9	9	8	8	
			0,28	5	9	9	5	9	7	8	7	6	5	7	
			0,14	2	9	9	0	4	6	8	4	2	4	4	
H	CH <sub>3</sub>		11,1	0	9	9	0	4	7	7	0	0	5	1	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	11,1	1	6	1	0	0	1	4	7	7	6	4	
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11,1	6	9	7	4	4	8	9	8	8	6	9	
6/9-Cl	CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11,1	0	8	7	4	4	4	4	4	0	0	4	4

EJEMPLO 15

5 La actividad herbicida de preemergencia de los  
compuestos de la presente invención se ejemplifica mediante los  
siguientes ensayos en donde las semillas de una variedad de  
plantas monocotiledóneas y disotilodóneas se mezclan separada-  
mente con tierra para tiestos y se plantan en la parte superior  
de aproximadamente 2,54 cm de tierra en tiestos separados de  
0,5 dm<sup>3</sup>. Luego de plantar, los tiestos se rocían con la solu-  
ción acuosa de acetona seleccionada que contiene el compuesto  
10 de ensayo en cantidad suficiente para proveer el equivalente  
de aproximadamente 0,14 a 11,2 Kg por hectárea de compuestos  
de ensayo por tieste. Los tiestos tratados luego se colocan en  
bancos de invernadero, se riegan y se cuidan de acuerdo con prác-  
ticas convencionales de invernadero. De cuatro a trece semanas  
15 después del tratamiento, los ensayos se terminan y cada tiesto  
se examina y se clasifica de acuerdo al sistema de clasifica-  
ción señalado anteriormente. La eficacia herbicida de los in-  
gredientes activos de la presente invención es evidente a tra-  
vés de los resultados de ensayo que se registran en la Tabla XII  
siguiente.  
20

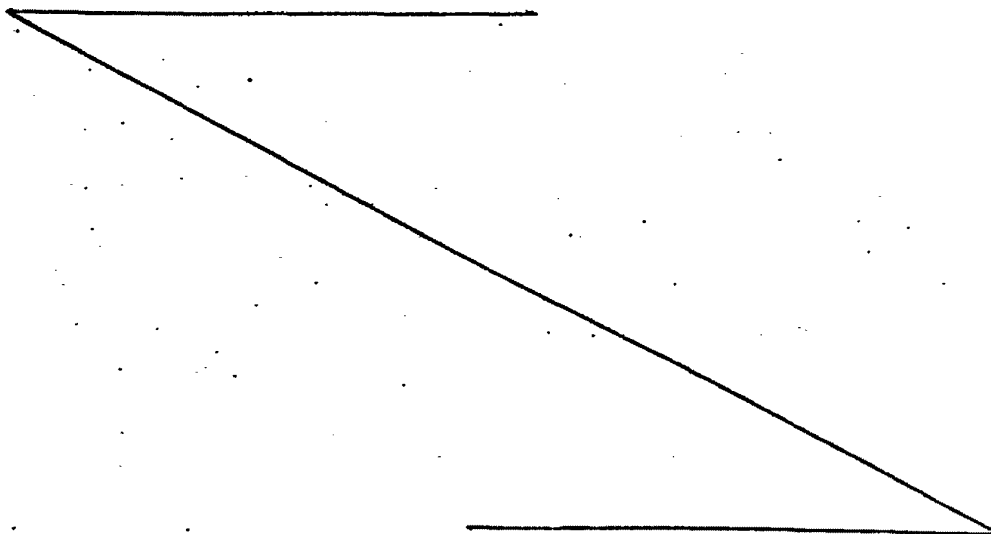
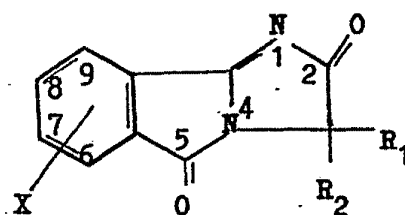


TABLA XII

Actividad herbicida de Preemergencia



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Régimen Kg/hecta rea	Especie de Planta											
				SE	MU	PI	RW	MG	TW	VL	BA	CR	FO	WO	
Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		11,2	-	4	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		11,2	-	8	5	1	4	1	2	4	4	4	4	4
H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11,2	8	9	9	9	8	9	9	9	8	9	8	
			4,5	8	9	9	9	8	9	9	7	7	8	8	
			1,1	6	8	9	7	7	8	8	9	8	8	4	
CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		11,2	0	5	5	0	4	5	4	5	0	0	7	
Cl	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11,2	4	9	9	0	5	5	4	4	4	5	4	
			4,5	0	8	8	1	4	4	7	4	4	1	-	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	11,2	0	8	8	0	5	6	5	7	8	8	4	



EJEMPLO 16

5 La efectividad de los compuestos de la presente invención para el control de plantas perennes indeseables, incluyendo plantas venenosas, juncias, vides, plantas perennes de hojas anchas y hierbas perennes, queda demostrada en los siguientes ensayos.

10 En estos ensayos, arbustos frutales se traen directamente del campo y se colocan en tiestos, otras plantas se hacen crecer a partir de rizomas en tiestos de 15 cm hasta que los sistemas de raíz están bien establecidos. Cuando las plantas están establecidas, la tierra en donde crecen se rocía con una mezcla de acetona acuosa 5050 que contiene suficiente  
15 substancia química de ensayo para proveer de aproximadamente 0,56 a 4,5 Kg/hectárea de la misma. Las plantas tratadas luego se colocan en el invernadero y se cuidan de la manera usual. Luego de cuatro semanas, las plantas se examinan y se clasifican ya sea por el sistema de clasificación señalado en el ejemplo 14, o se mantienen en el invernadero y se examinan y se clasifican en cualquier momento hasta trece semanas después del  
20 tratamiento. Cuando se trata de plantas leñosas, se registran datos de trece semanas. Las especies de plantas empleadas en estos ensayos son:

- 25 AW - Hierba ocozol (Alternanthera philoxeroides)  
BW - Correhuela (Convolvulus arvensis L.)  
CT - Abrojo canadiense (Cirsium arvense L.)  
JG - Hierba Johnson (Sorghum halepense L.)  
QG - Hierba falsa (Agropyron repens L.)  
PN - Juncia de nuez púrpura (Cyperus rotundus L.)  
BB - Zarzamora (Rubus alleghaniensis)

- HS - Madreselva (Diervilla lonicera)
- MW - Vencetósigo (Asclepias ayriaca L.)
- RR - Frambuesa roja (Rubus idaeus L.)
- WR - Rosa salvaje (rosa multiflora)

5

Los datos se registran en la Tabla XIII siguiente.

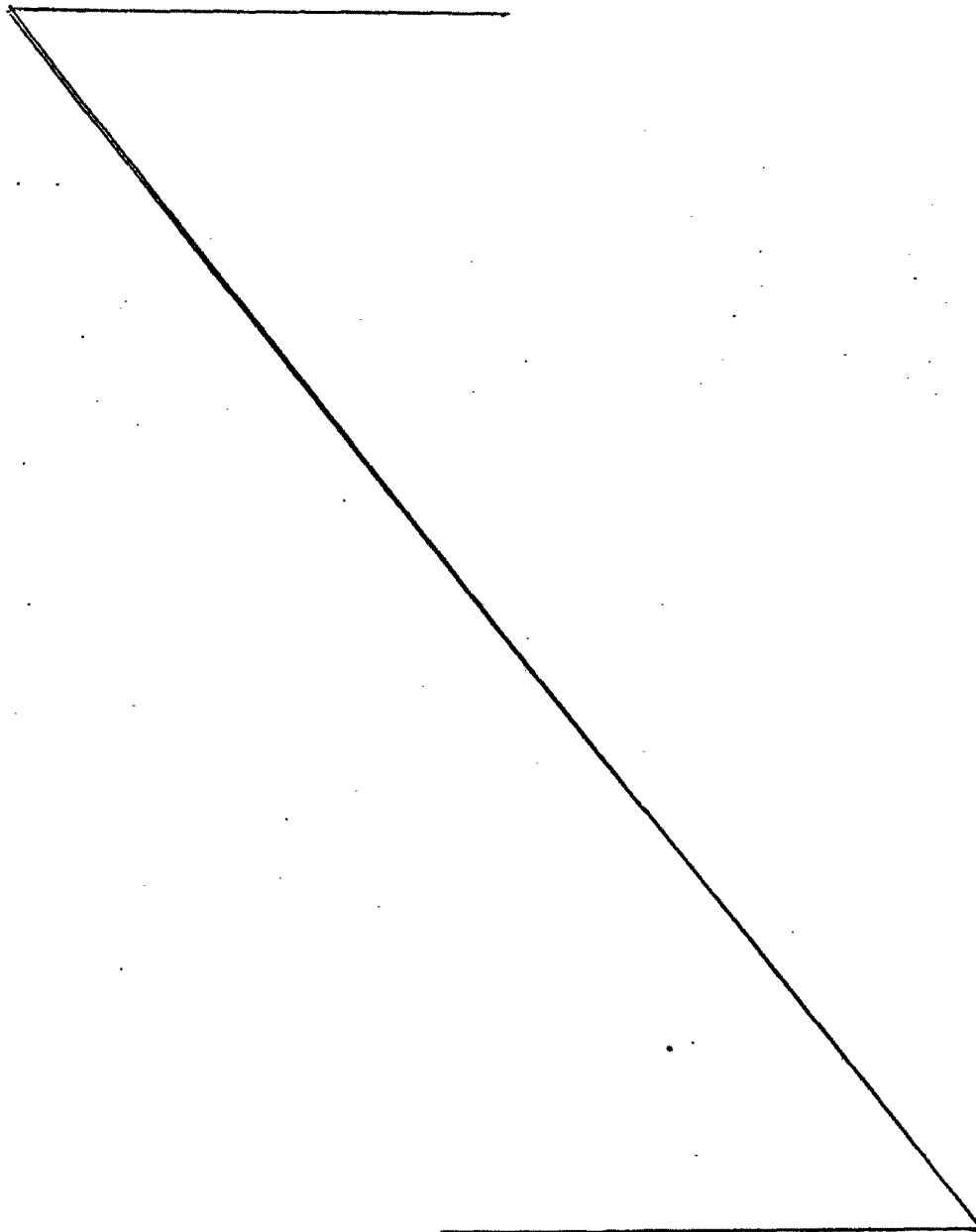
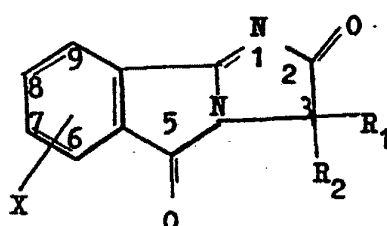


TABLA XIII

Actividad herbicida de Preemergencia



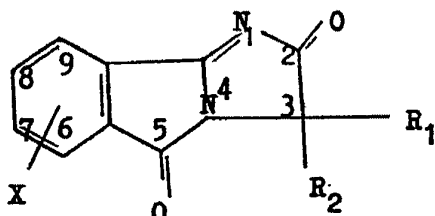
X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Régimen Kg/hec- tárea	Especies de plantas perennes										
				AW	BW	CT	JG	QG	PN	HS	MW	RR	WR	RE
H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,5	9	9	8	7	9	9	9	9	0	7	9
			1,1	7	8	5	2	9	8	9	4	0	9	9
			0,56	6	3	5	2	8	7	8	4	0	8	0

5

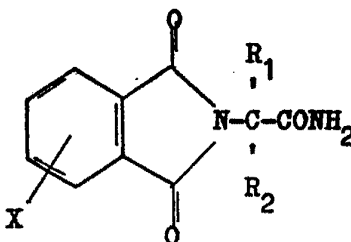
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de imidazoisindoldionas, de efecto herbicida, de fórmula:



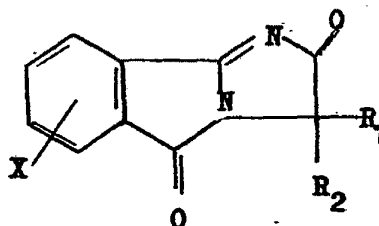
5 en donde X es H, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, OCH<sub>3</sub> ó SCH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, halefenilo o bencilo; y cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos pueden formar cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con metilo, caracterizado porque comprenden efectuar una reacción de ciclización calentando un compuesto de fórmula:



15 en la que X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son según se describen anteriormente, a una temperatura de aproximadamente entre 80 y 150°C, en presencia de un disolvente orgánico inerte y un reactante de hidruros de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, óxidos de metal alcalino, amina terciarias, 1,5-diazobicyclo[3.4.0]noneno-5; 1,5-diazobicyclo[5.4.0]undeceno-5; 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano; tetrametilguanidina, fluoruro potásico, hidróxidos de amonio cuaternarios, resinas de intercambio de ion fuertemente básicas ó ácidos sulfénicos aromáticos; y eliminar cualquier agua, formada durante la ciclización de la italamidocarboxamida arriba detallada, de la mezcla de reacción, así obteniéndose la imidazoisindoldionas.

*[Handwritten signature]*

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando  $R_1$  y  $R_2$  se toman juntos con el átomo de carbono al que están enlazados forman un cicloalquil  $C_3-C_6$ , comprende calentar preferentemente un compuesto de fórmula:



en donde X,  $R_1$  y  $R_2$  son según se definen anteriormente, con un hidruro de metal alcalino a una temperatura de entre 80 y 150°C en presencia de un disolvente orgánico inerte hasta que se haya formado la imidazoindoldiona detallada.

10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidrato de metal alcalino es hidruro sódico y el disolvente es tolueno, benceno o xilenos.

15 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico y el disolvente es tolueno, benceno o xilenos.

20 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el producto final ha de destinarse al control de plantas pereneas, preferentemente X es hidrógeno, metilo ó cloro;  $R_1$  es alquilo  $C_1-C_4$ ;  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_3$  ó ciclopropilo.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la suma de los átomos de carbono representados por  $R_1$  y  $R_2$  es de 2 a 4; así como los isómeros ópticos de estos.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente X es hidrógeno, metilo o cloro, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ó ciclopropilo y la suma de los átomos de carbono representados por R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es de 2 a 4; así como los isómeros ópticos de estos.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se obtiene el compuesto 3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se obtiene el compuesto 3-isopropil-7/8-dimetil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se obtiene el compuesto 7/8-cloro-3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se obtiene el compuesto 6'/9'-clorospiro-[ciclohexano-1,3'-(3H)]imidazo[2,1-a]isoindol-2',5'-diona.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se obtiene el compuesto 7'/8'-metilspiro-[ciclohexano-1,3'-(3H)]imidazo[2,1-a]isoindol-2',5'-diona.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se obtiene el compuesto (+)-3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2(3H),5-diona.

14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se obtiene el compuesto (-)-3-isopropil-3-metil-5H-imidazo[2,1-a]iscindol-3(3H),5-diona.

15. Procedimiento de preparación de imidazoiscindoldionas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 53 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 MAR. 1977

AMERICAN CYANAMID COMPANY

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the company name.A small handwritten mark or signature in the bottom left corner of the page.