

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

Síntesis y reactividad de aciliminas cíclicas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ignacio Jesús Alonso Silva

DIRECTOR:

Mercedes Pardo Criado

Madrid, 2015

T 547.

ALO

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

BIBLIOTECA UCM



5303529464

**SINTESIS Y REACTIVIDAD DE
ACILIMINAS CICLICAS**

x-53-044127-5

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

BIBLIOTECA

N.º Registro 13.359

Ignacio J. Alonso Silva

Madrid, 1988

Colección Tesis Doctorales. N.º 141/88

© Ignacio J. Alonso Silva

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado. 3 - 28015 Madrid
Madrid, 1988
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-5504-1988

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica

SINTESIS Y REACTIVIDAD DE
ACILIMINAS CICLICAS

Director : Prof. Dra. D^a MERCEDES PARDO CRIADO
Profesor Titular de Química Orgánica

MEMORIA que para optar al GRADO DE DOCTOR
en CIENCIAS QUIMICAS presenta
IGNACIO J. ALONSO SILVA
MADRID, 1986

A Mercedes e Ignacio

A Maribel

III

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Profesora Dra. D^a Mercedes Pardo Criado, bajo cuya dirección se ha realizado el presente trabajo y a quien debo mi formación investigadora. Gracias por su dedicación, constante interés, ayuda y asesoramiento durante todos estos años.

Agradezco, asimismo, al Profesor Dr. D. Jose Luis Soto Cámara la supervisión, las orientaciones y el interés que ha puesto en el desarrollo de este trabajo, así como sus enseñanzas y la confianza que me ha dispensado.

A todos mis compañeros de laboratorio de estos años, Beatriz, Antonio, Fernando, Juan Antonio, Javier, Paco, Chusa, Belén y Nazario, y a M^a Dolores Rabasco Muñoz, que ha colaborado directamente en este trabajo de investigación, gracias por su apoyo y amistad.

Mi agradecimiento al Profesor Dr. D. Rafael Perez Alvarez-Ossorio por su acogida en el Departamento, a los responsables del servicio de resonancia magnética nuclear y en particular a la Profesora Dra. D^a M^a Luz Lopez por el registro de los espectros de ^{13}C -RMN y al I.N.A.P.E. y al Ministerio de Universidades e Investigación por la concesión de sendas becas.

Finalmente, mi agradecimiento a Luis, Victor y Pedro y a todos aquellos que de un modo u otro me han ayudado durante todo este tiempo.

INDICE

	<u>Pág.</u>
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	4
A. Cicloadiciones Diels-Alder	5
B. Cicloadiciones 1,3-dipolares	20
C. Cicloadiciones [2+2] con cetenas	21
3. DISCUSION DE RESULTADOS	25
1. Isoquinolein-1,4-dionas	27
1.1. Preparación de 3-acetoxi-2,3-dihidroisoquino- lein-1,4-dionas	30
1.2. Síntesis de 3-alcoxi-2,3-dihidroisoquinolein- -1,4-dionas	33
1.3. Obtención de isoquinolein-1,4-dionas	36
1.4. Cicloadiciones Diels-Alder de la 3-metoxicar- bonilisoquinolein-1,4-diona	37
1.5. Ensayos de generación y captura "in situ" de la 3-benzoilisoquinolein-1,4-diona	41
2. 1-Isoindolonas	43
2.1. Preparación de 1-isoindolonas	44
2.1.1. 3-Fenil-1-isoindolona	44
2.1.2. 3-Metoxycarbonil-1-isoindolona	46
2.1.3. 3-Metil-1-isoindolona	48
2.1.4. 1-isoindolona	49

	<u>Pág.</u>
2.2. Cicloadiciones Diels-Alder	50
2.2.1. Reactividad de aductos de 1-isoindolonas	65
2.3. Ensayos de cicloadición 1,3-dipolar	67
3. 3-Indolonas	69
3.1. Preparación de 3-indolonas 2-sustituidas	69
3.1.1. 2-Fenil-3-indolona	69
3.1.2. 2-Etoxicarbonil-3-indolona	71
3.2. Cicloadiciones Diels-Alder	72
3.3. Cicloadiciones 1,3-dipolares	87
3.4. Cicloadiciones [2+2] con cetenas	92
4. PARTE EXPERIMENTAL	95
1. Isoquinolein-1,4-dionas	97
1.1. 3-Metoxicarbonilisoquinolein-1,4-diona	97
Preparación de	97
1.1.1. Cicloadiciones Diels-Alder.	
Obtención de 11a-metoxicarbonil-11a H-	
-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoquinolein-	
-6,11-dionas	101
1.2. 3-Benzoilisoquinolein-1,4-diona	105
Preparación de	105
1.2.1. Ensayos de cicloadición Diels-Alder ...	108
2. 1-Isoindolonas	111
2.1. 3-Fenil-1-isoindolona	111
Preparación de	111

	<u>Pág.</u>
2.1.1. Cicloadiciones Diels-Alder.	
Obtención de 10b-fenil-10b H-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-onas y de 3-fenil-3-dienil-1-isoindolonas.....	114
2.1.1.1. Hidrogenación de aductos	121
2.1.1.2. Ensayos de isomerización	123
2.1.2. Ensayos de cicloadición 1,3-dipolar ...	125
2.2. 3-Metoxycarbonil-1-isoindolona	126
Preparación de	126
2.2.1. Cicloadiciones Diels-Alder .	
Obtención de 10b-metoxycarbonil-10b H-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-onas y de 3-metoxycarbonil-3-dienil-1-isoindolonas	129
2.3. 3-Metil-1-isoindolona	133
Preparación de	133
2.3.1. Cicloadiciones Diels-Alder.	
Obtención de 10b-metil-10b H-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-onas	134
2.4. 1-Isoindolona	134
Preparación de	134
2.4.1. Cicloadiciones Diels-Alder.	
Obtención de 10b H-1,4-dihidropirido [1,2-b]isoindol-6-onas	136

VII

	<u>Páq.</u>
3. 3-Indolonas	138
3.1. 2-Fenil-3-indolona	138
Preparación de	138
3.1.1. Cicloadiciones Diels-Alder.	
Obtención de 10a-fenil-10a H-1,4-dihidropirido[1,2-a]indol-10-onas	140
3.1.2. Cicloadiciones 1,3-dipolares.	
Obtención de 3-aril-9a-fenil-1,2,4-oxadiazolo[4,5-a]indol-9-onas y de 1,3,9a-trifenil-1,2,4-triazolo[4,5-a]indol-9-ona	145
3.1.3. Cicloadiciones [2+2] con cetenas .	
Obtención de 8a-fenilazetidino[1,2-a]indol-2,8-dionas	147
3.1.3.1. Tratamiento en medio básico ..	150
3.2. 2-Etoxicarbonil-3-indolona	150
Preparación de	150
3.2.1. Cicloadiciones Diels-Alder.	
Obtención de 10a-etoxicarbonil-10a H-1,4-dihidropirido[1,2-a]indol-10-onas.	153
3.2.2. Cicloadiciones 1,3-dipolares .	
Obtención de 3-aril-9a-etoxicarbonil-1,2,4-oxadiazolo[4,5-a]indol-9-onas ..	157
5. CONCLUSIONES	160
6. BIBLIOGRAFIA	164

1. INTRODUCCION

Una de las líneas de trabajo del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid pretende la síntesis de sistemas heterocíclicos condensados mediante reacciones de cicloadición.

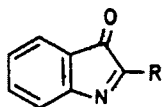
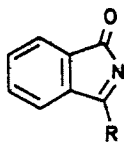
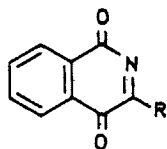
Hasta ahora, se ha dedicado una especial atención a las reacciones de cicloadición Diels-Alder entre dienos conjugados y heterofilodienos con dobles enlaces nitrógeno-nitrógeno activados por uno o dos grupos carbonilo, tales como diazaquinonas¹, pirazolonas e indazolonas^{2,3}, pirazolin- y triazolin-3,5-dionas^{4,5}, cuya reactividad es tres o cuatro veces superior a la de los correspondientes compuestos carbonados⁶.

Sin embargo, los compuestos referibles a los anteriores con un doble enlace carbono-nitrógeno han sido mucho menos estudiados debido a las dificultades que presenta su preparación y a su relativa inestabilidad. Por ello, en la presente Memoria se pretende la síntesis y el estudio de la reactividad en reacciones de cicloadición de compuestos cíclicos con un doble enlace carbono-nitrógeno contiguo a uno o dos grupos carbo-

nilo.

El plan de trabajo se puede concretar en los siguientes puntos:

1. Síntesis de mono- y diaciliminas cíclicas, tales como isoquinolein-1,4-dionas 3-sustituidas, 1-isoindolonas 3-sustituidas y 3-indolonas 2-sustituidas.



2. Estudio de su reactividad frente a dienos conjugados, dedicando una especial atención al establecimiento de la regio- y estereoquímica de la reacción.
3. Estudio de su reactividad frente a 1,3-dipolos y cetenas.
4. Estudio del comportamiento químico de los aductos obtenidos en comparación con el de los aductos diazaquinónicos?

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Como ya se ha indicado en la Introducción, las reacciones de cicloadición sobre el doble enlace carbono-nitrógeno han sido menos estudiadas y, por tanto, menos aplicadas en síntesis que las de los dobles enlaces carbono-carbono y nitrógeno-nitrógeno.

Teniendo en cuenta la naturaleza de la cicloadición los datos bibliográficos existentes pueden clasificarse en tres grupos:

A. Cicloadiciones Diels-Alder.

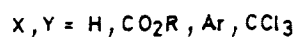
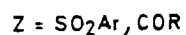
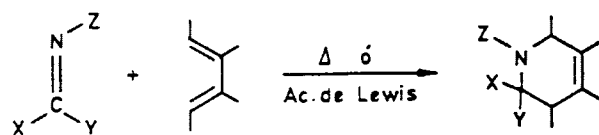
El primer ejemplo de cicloadición Diels-Alder sobre un enlace imínico fué publicado en 1943 por el propio Alder¹⁰, si bien sin datos experimentales. Desde esta fecha, los datos existentes sobre la intervención de compuestos imínicos en reacciones de cicloadición han sido recogidos por Hamer⁷ y Weinreb^{10,11}.

Como en el caso de compuestos con dobles enlaces carbo-

no-carbono, las alquiliminas son compuestos muy poco reactivos, mientras que las iminas con sustituyentes aceptores de electrones presentan una reactividad mucho mayor frente a dienos conjugados. Las reacciones de cicloadición tienen lugar tanto en condiciones térmicas como en presencia de un ácido de Lewis como catalizador.

En estas reacciones, la posición del sustituyente ejerce una marcada influencia sobre la reactividad del enlace imínico.

Así, las N-sulfonil- y las N-aciliminas acíclicas reaccionan fácilmente con dienos conjugados para dar las correspondientes tetrahidropiridinas con buen rendimiento.

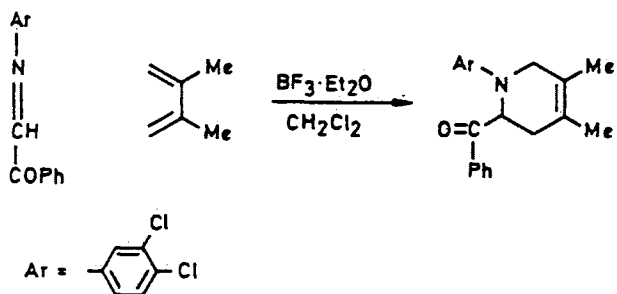


Esquema 1

Por el contrario, las C-aciliminas acíclicas poseen una menor capacidad filodienética.

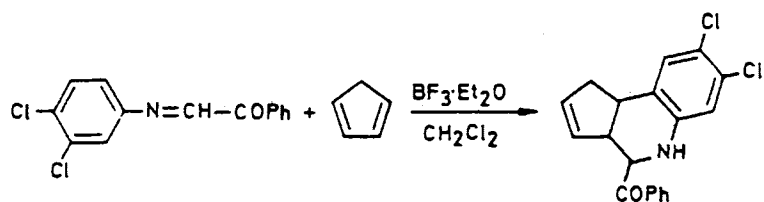
Proctor y colaboradores¹⁸ han descrito la intervención de monoiminas del fenilglicoxal en reacciones Diels-Alder cata-

lizadas por el complejo trifluoruro de boro-éter, como se indica en el esquema 2.



Esquema 2

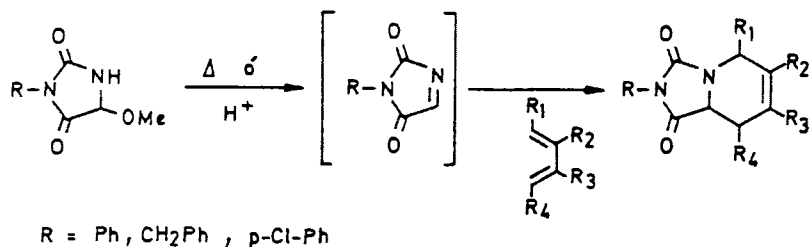
Esta reacción no tiene carácter general, ya que no ocurre con iminas derivadas de aminas alifáticas y además otros autores¹² han puesto de manifiesto que el empleo de otros dienos, tales como el ciclopentadieno, no conduce al aducto esperado, sino a una tetrahidroisoquinoleína resultante de la actuación del iminocompuesto como dieno.



Esquema 3

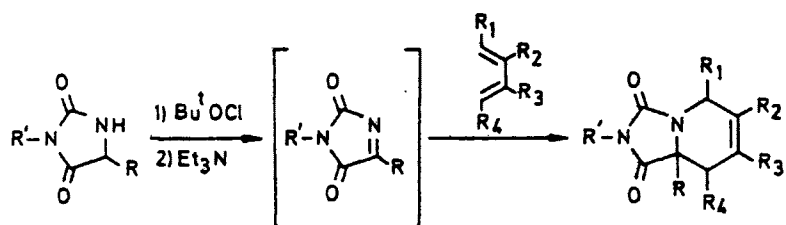
Por otra parte, las diaciliminas ciclicas son mucho más reactivas.

Así, en 1969, Ben-Ishai y colaboradores^{14,15,16} pusieron de manifiesto el carácter filodiénico de las imidazolin-2,4-dionas o deshidrohidantoinas (preparadas "in situ" por calificación o tratamiento con ácidos de los metoxiderivados) al obtener los correspondientes aductos por reacción con diversos dienos.



Esquema 4

De manera independiente, Evin y colaboradores¹⁷ describieron la preparación "in situ" de sustratos análogos por cloración y deshidrocloración de hidantoinas y su posterior reacción con diferentes dienos (Esquema 5).

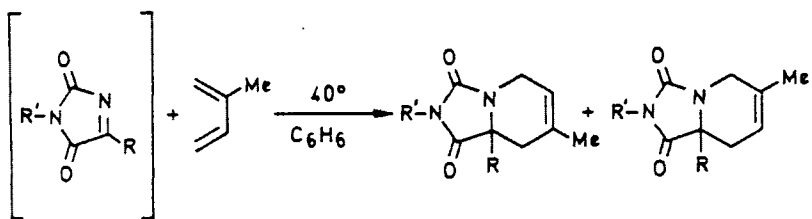


R = H , Ph , CO₂Me

R' = Me , CH₂Ph

Esquema 5

Las cicloadiciones sobre estos sustratos poseen una elevada regioselectividad, obteniéndose siempre el aducto procedente de la unión del extremo más sustituido del dieno al átomo de nitrógeno, excepto en el caso del isopreno, en el que se llega a la mezcla equimolecular de los dos posibles aductos regioisómeros.



R' = Ar , Me

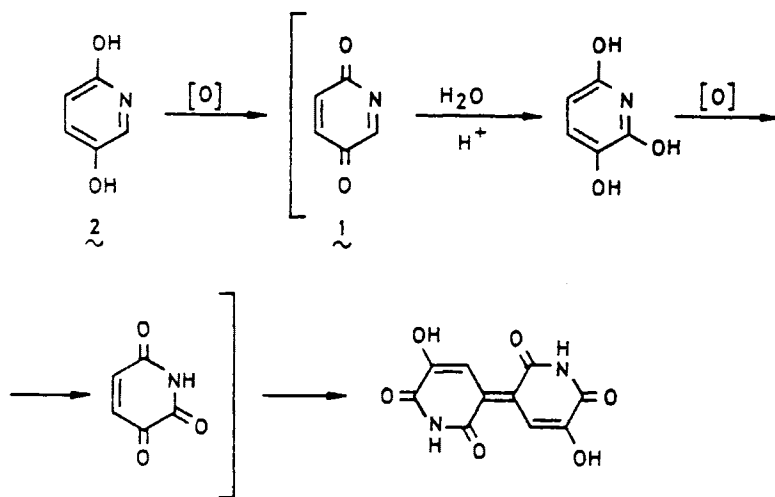
R = H , Ph

Esquema 6

Así mismo, la reacción es también estereoselectiva, habiéndose detectado sólo la formación del estereoisómero endo¹⁸⁻¹⁷.

En cuanto a la reactividad de diaciliminas cíclicas de seis eslabones, todos los ensayos realizados para la preparación de piridoquinonas sencillas han resultado infructuosos.

Así, Kundernatsch²⁰ afirmó haber obtenido la 2,5-piridoquinona(1) por oxidación de la 2,5-dihidroxipiridina(2) pero trabajos posteriores²¹⁻²² han demostrado que, si bien el primer compuesto formado en la oxidación es la piridoquinona, esta no es estable en el medio de reacción y evoluciona a la correspondiente diazadifenoquinona(3), según el siguiente mecanismo propuesto por Knackmuss²³.

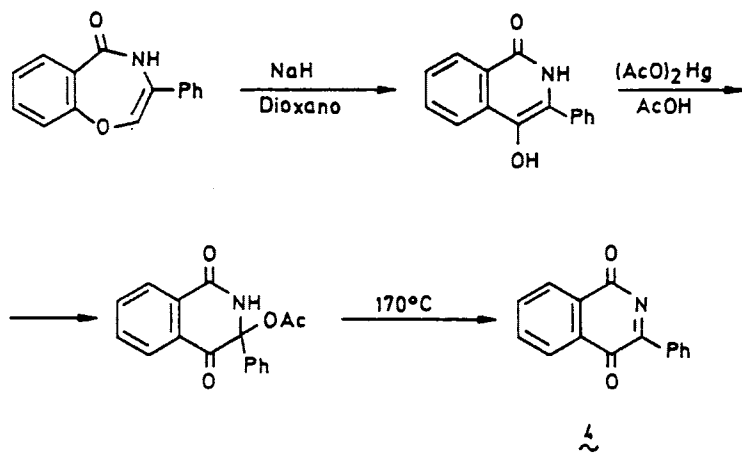


Esquema 7 3

En trabajos realizados en nuestro Departamento²²⁻²⁴, tampoco ha sido posible la obtención de diferentes pirido- y pirimidoquinonas por oxidación de los hidroxiderivados correspondientes, a pesar de haber empleado una amplia gama de oxidantes y de condiciones de reacción.

Por el contrario, los análogos nitrogenados de la 1,4-naftoquinona han resultado ser mucho más asequibles.

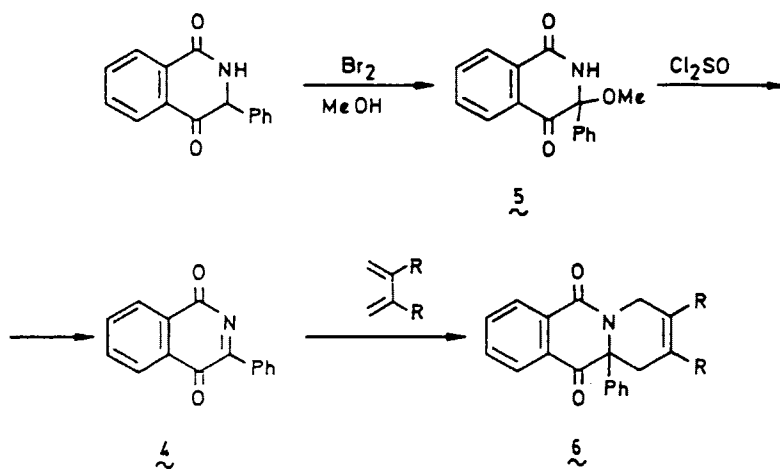
En 1968 Schenker²⁵⁻²⁶ preparó la primera monoazaquinona conocida, la 3-fenilisoquinolein-1,4-diona (4), mediante la siguiente secuencia de reacciones:



Esquema B

Ben-ishi y colaboradores²⁷ prepararon 4 por calefacción del metoxiderivado 5 con cloruro de tionilo, estable-

ciendo además su carácter filodiénico al obtener sus cicloaductos (6) con diversos dienos conjugados.

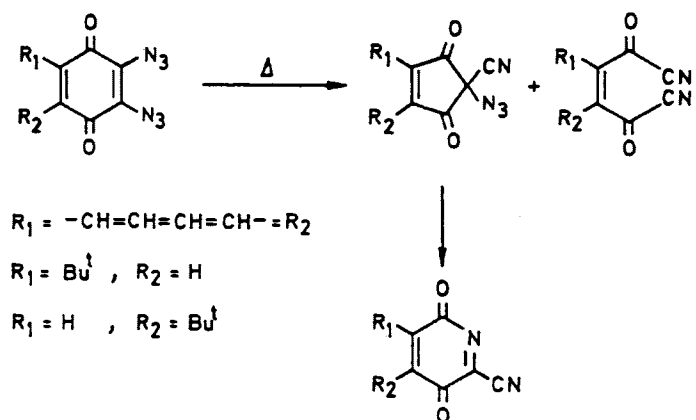


Esquema 9

Sin embargo, todos los intentos de obtención del compuesto cabeza de serie, la isoquinolein-1,4-diona (7) han dado resultados negativos, obteniéndose como producto de reacción la isoquinolein-1,3,4-triona o ftalonimida (8) ^{26,27}.



Posteriormente, Moore y colaboradores^{26,27,28} han preparado algunas cianomonoazaquinonas por descomposición térmica de 2,3-diazidoquinonas.



Esquema 10

Estos autores comprobaron que los compuestos indicados reaccionan a temperatura ambiente con una gran variedad de dienos para dar los correspondientes aductos Diels-Alder con elevado rendimiento, si bien no establecieron ni la regio- ni la estereoquímica de la reacción.

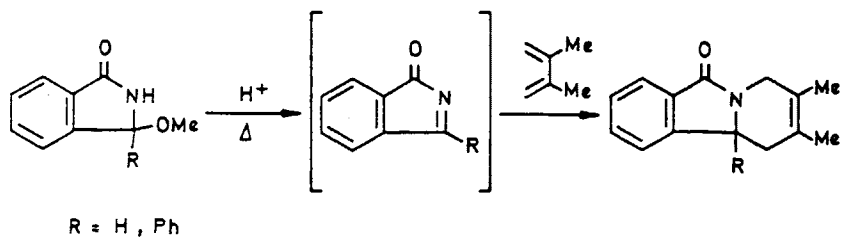
También se han estudiado algunas monoaciliminas cíclicas.

Así, Ben-Ishai y colaboradores^{27,28,29} han preparado diversas N-aciliminas de cinco y seis eslabones, entre las que

son de especial interés la 1-isoindolona(9) y la 3-fenil-1-isoindolona(10).



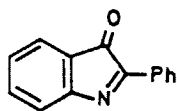
Estos compuestos se generan "in situ" por calefacción en medio ácido del metoxiderivado precursor y su carácter filodiénico se ha comprobado utilizando dienos simétricos, tales como el 2,3-dimetilbutadieno y el 3,4-dimetil-2,4-hexadieno.



Esquema 11

En relación con la intervención de C-aciliminas en reacciones de cicloadición, los antecedentes bibliográficos se refieren exclusivamente a 2-aril-3-indolonas.

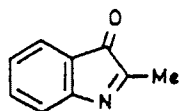
En 1912, Baeyer²⁵ sintetizó por primera vez la 2-fenil-3-indolona (11), compuesto que, a diferencia de su isómero la 3-fenil-1-isoindolona (10), es perfectamente estable.



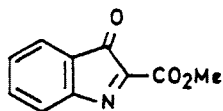
11

En 1969 Hooper y colaboradores²⁶ estudiaron la reacción de 11 con ciclopentadieno, isopreno y 2,4-hexadieno, utilizando tricloruro de aluminio como catalizador en los dos últimos casos. La reacción parece conducir a los correspondientes aductos, si bien los autores no especifican rendimientos ni condiciones experimentales de reacción y los datos espectroscópicos son incompletos.

Por otra parte, algunos autores²⁷⁻²⁹ han publicado la obtención de otras indolonas 2-sustituidas, como la 2-metil-3-indolona (12) y la 2-metoxycarbonil-3-indolona (13),



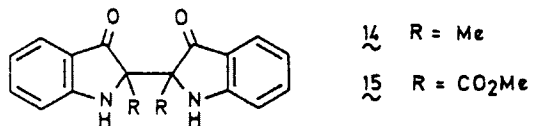
12



13

aunque posteriormente se ha demostrado³⁰⁻³¹ que los compuestos

obtenidos eran los dimeros correspondientes 14 y 15.

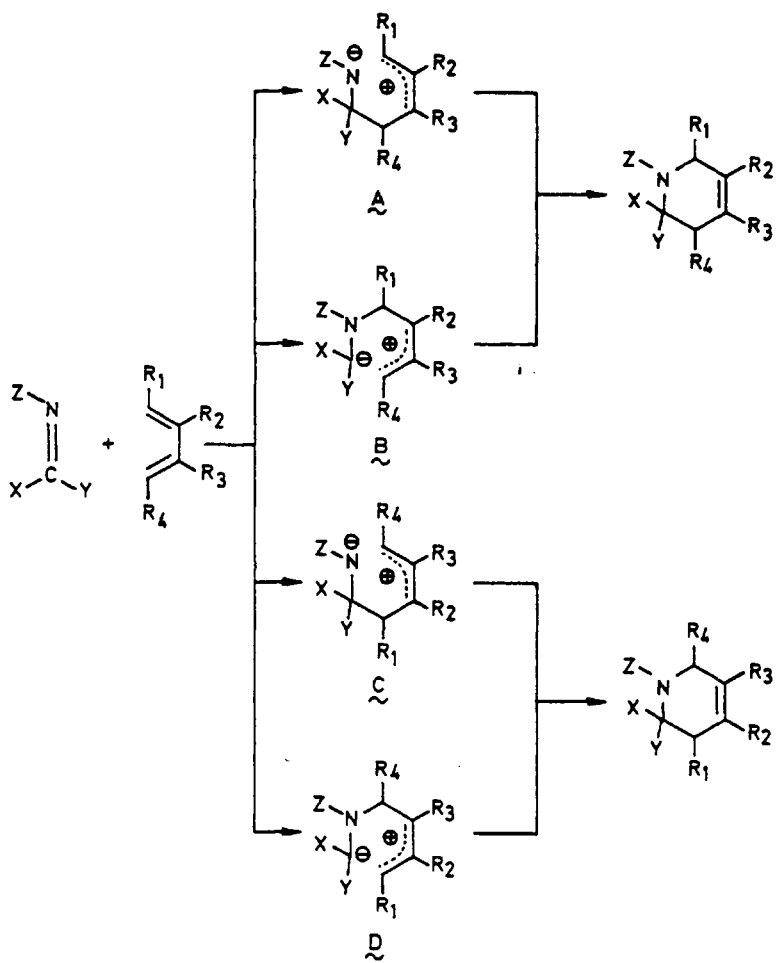


En otros trabajos¹⁷ se ha postulado la intervención de 3-indolonas en diferentes reacciones de oxidación de indoles, pero en ningún caso fueron aisladas o "capturadas" de forma inequívoca.

Debido a la naturaleza intrínsecamente asimétrica del doble enlace imínico, la reacción con dienos asimétricamente sustituidos podría conducir a dos aductos regioisómeros. Sin embargo, los datos experimentales existentes ponen de manifiesto que las cicloadiciones [4+2] sobre enlaces imínicos poseen un alto grado de regioselectividad, obteniéndose, en muchos casos, uno solo de los dos posibles aductos regioisómeros.

Algunos autores^{17,18,20,22,24} han sugerido que la regioquímica observada puede justificarse admitiendo que la cicloadición (ya sea en condiciones térmicas o en presencia de catalizadores de carácter ácido) transcurre a través de un "estado de transición" o "intermedio" dipolar.

Este razonamiento ha llevado a proponer a Weinreb^{19,21}, el modelo empírico que se recoge en el esquema 12 y que permite



Esquema 12

predecir la estructura del regioisómero mayoritario en función de la naturaleza de los sustituyentes del dieno y del azafilodieno.

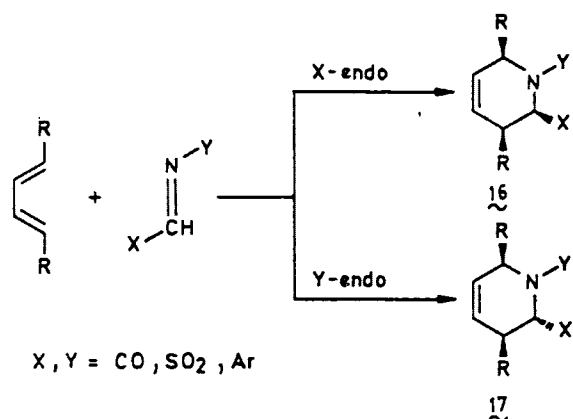
Así, el ión dipolar más estabilizado por los efectos de los sustituyentes será el responsable, en cada caso, de la formación del regioisómero mayoritario. Ahora bien, debido a la falta de datos mecanísticos sobre esta reacción, Weinreb propone este modelo como mera regla mnemotécnica.

La reacción posee también un alto grado de estereoselectividad, aunque existe una marcada diferencia en el comportamiento de los sustratos cíclicos y acíclicos.

En general, los iminocompuestos acíclicos conducen a la mezcla de aductos endo y exo, no pudiéndose predecir cuál de ellos será el mayoritario al no conocerse la geometría reaccionante (E o Z) del filodieno. Este desconocimiento se debe, entre otras razones, a las dificultades que presenta el aislamiento de los iminocompuestos (por lo que en muchos casos se generan "in situ"), a la fácil isomerización térmica Z/E de estos sistemas y a la pérdida de información sobre la geometría de la imina reaccionante que resulta de la inversión, en los aductos, del par de electrones del átomo de nitrógeno.

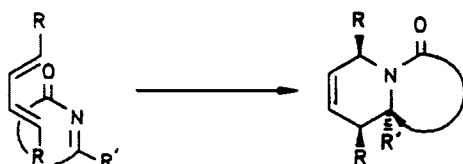
No obstante, los datos existentes parecen indicar que, en la mayoría de los casos, es el isómero E la especie reaccionante⁴⁴⁻⁴⁵.

Si en el estado de transición el sustituyente sobre el nitrógeno (Y) es endo se formará el producto 17. Análogamente, si el sustituyente sobre el carbono (X) es endo se obtendrá el aducto 16. Por lo general, los sustituyentes como carbonilo, sulfonilo o arilo sobre el nitrógeno actúan mejor como directores endo que los mismos sustituyentes sobre el carbono imínico, por lo que normalmente predominarán los aductos del tipo 17.



Esquema 13

Cuando se utilizan iminocompuestos cíclicos, la geometría del filodieno está perfectamente determinada y se puede aplicar la regla de Alder. Puesto que los sustituyentes sobre el carbono y el nitrógeno son endo-directores (Esquema 14) la formación del aducto endo está favorecida, como se ha comprobado experimentalmente^{14-17,44}, (Esquema 14).

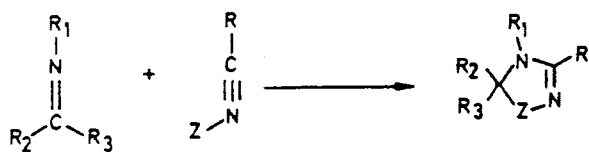


Esquema 14

B. Cicloadiciones 1,3-dipolares

Dentro de este tipo de reacciones, presentan especial interés la cicloadición de óxidos de nitrilo y de nitrilimas.

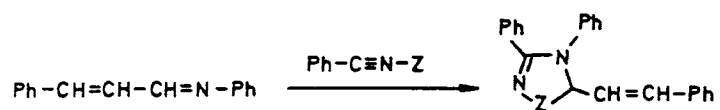
La reacción de estos dipolos con alquilimas conduce, respectivamente, a 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazoles⁷⁻⁸⁰ y a 4,5-dihidro-1,2,4-triazoles^{7-48,81,82}.



Z = O, N-Ar

Esquema 15

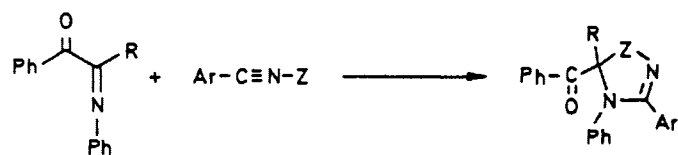
Se ha comprobado que el doble enlace carbono-nitrógeno es un dipolarófilo más reactivo que los dobles enlaces carbono-carbono, carbono-azufre y carbono-oxígeno⁸³⁻⁸⁵. (Esquema 16).



Z = O, N-Ph

Esquema 16

El único antecedente sobre la reactividad de aciliminas en este tipo de reacciones se debe a Pérez-Ossorio y colaboradores que han estudiado la reacción de monodiminas de compuestos 1,2-dicarbonílicos (C-aciliminas acíclicas) con óxidos de nitrilo¹⁰⁻¹¹ y nitriliminas¹², comprobando una vez más que la reacción es totalmente loco- y regioselectiva.



Z = O, N-Ar

Esquema 17

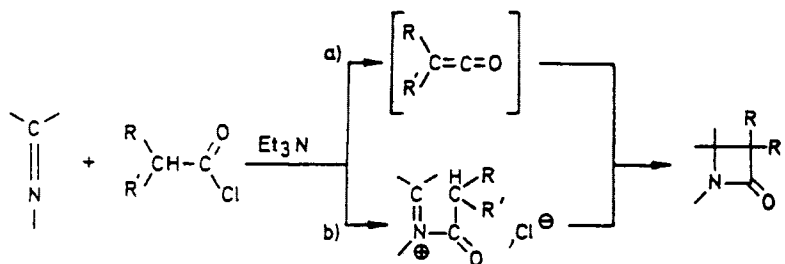
C. Cicloadiciones [2+2] con cetenas

La reacción de iminas con cetenas para dar β-lactamas fue descrita por primera vez, en 1911, por Staudinger¹³⁻¹⁴.

Desde entonces han aparecido en la bibliografía numerosas reacciones de este tipo, en la mayoría de las cuales la cetena se genera "in situ" por deshidrohalogenación del correspondiente cloruro de ácido en presencia de una amina terciaria.

La formación de β -lactamas a partir de los compuestos indicados puede seguir dos mecanismos diferentes²⁴⁻²⁵:

- Generación "in situ" de la cetena por reacción del cloruro de ácido con la amina terciaria y posterior cicloadición concertada al doble enlace carbono-nitrógeno.
- Adición del cloruro de ácido al doble enlace imínico con formación de un cloruro de imonio, que por acción de la amina terciaria se cicla a la β -lactama correspondiente.

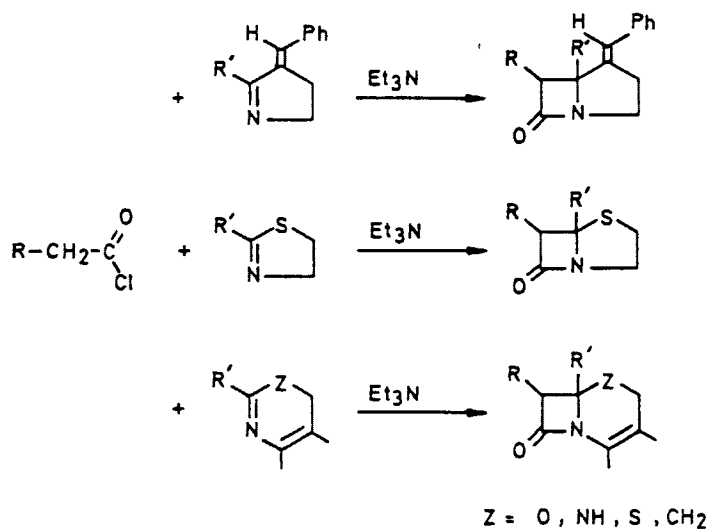


Esquema 18

La proporción relativa de isómeros cis-trans respecto del enlace carbono-3 carbono-4 del anillo de azetidionona, que puede obtenerse en esta reacción, depende de diversos factores, tales como impedimentos estéricos, cambios en la secuencia de

adición de los reactivos y naturaleza de los sustituyentes existentes en ellos**.

Especial interés poseen las cicloadiciones de cetonas o cloruros de ácido a compuestos en los que el grupo imino forma parte de un sistema heterocíclico como Δ^1 -pirrolinas, tiazolinas, Δ^2 -tiazinas, Δ^2 -pirimidinas y 1,2-diazepinas**,**, si bien la reacción sobre sistemas heteroaromáticos no ha sido descrita hasta el momento.

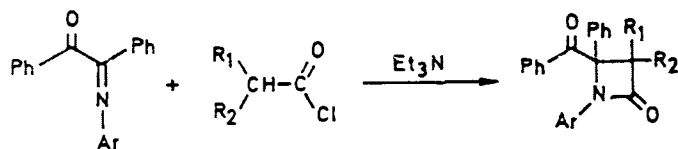


Esquema 19

En estos procesos se observa también una mayor reactividad del enlace imínico en comparación con otros tipos de do-

bles enlaces.

Como en el caso de las cicloadiciones 1,3-dipolares, en la bibliografía se ha estudiado la reacción de cetenas con C-aciliminas acíclicas⁴⁷, si bien no se encuentra recogida la cicloadición sobre aciliminas cíclicas.



Esquema 20

18

3. DISCUSION DE RESULTADOS

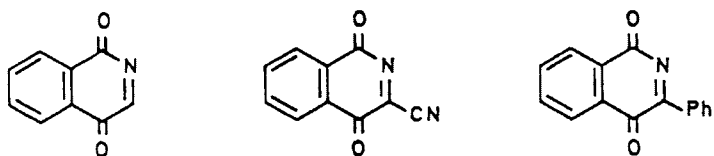
De los antecedentes que han quedado expuestos sobre síntesis y reactividad en reacciones de cicloadición de mono- y diaciliminas cíclicas puede deducirse que, si bien se ha estudiado el carácter filodiénico de este tipo de compuestos frente a dienos sencillos, no se ha realizado un estudio sistemático de la regio- y estereoquímica de la reacción Diels-Alder ni se ha considerado la influencia de los sustituyentes o de la posición del grupo carbonilo sobre la reactividad del enlace imínico.

Por otra parte, tampoco se ha considerado la intervención de estos compuestos en otras reacciones de cicloadición, que darían lugar a nuevos sistemas heterocíclicos condensados.

Por ello, hemos considerado de interés sintetizar nuevas mono- y diaciliminas cíclicas, revisar sus reacciones de cicloadición Diels-Alder y establecer su reactividad frente a 1,3-dipolos y cetenas.

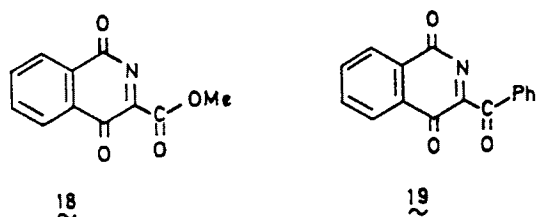
1. Isoquinolein-1,4-dionas.

Como se ha indicado anteriormente, si bien todos los intentos de obtención de la monoazaquinona bicíclica más sencilla, la isoquinolein-1,4-diona han dado resultados negativos²⁴⁻²⁷, si se han obtenido sus derivados 3-ciano-²⁸ y 3-fenilsustituídos^{25,27}.

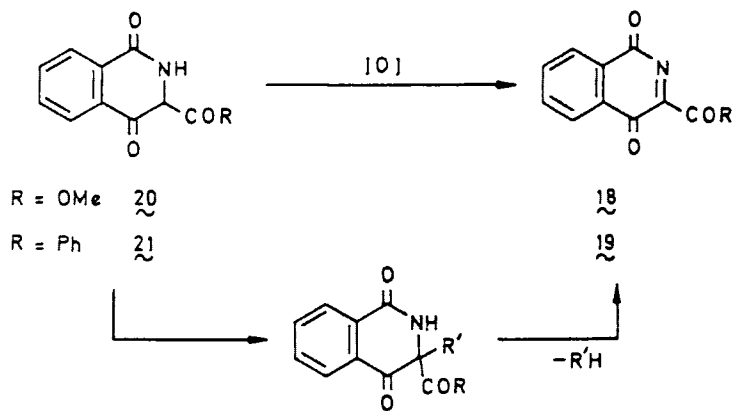


Esta diferencia de resultados puede ser consecuencia de una mayor estabilidad de los derivados sustituidos, debida, de una parte, a la existencia del sustituyente en posición 3, que impediría la oxidación de esta posición (y su posterior evolución a estructuras diazadifenoquinónicas, como ocurre en el caso de las piridoquinonas) y, de otra, a la conjugación existente entre el doble enlace imínico y los enlaces múltiples de los sustituyentes.

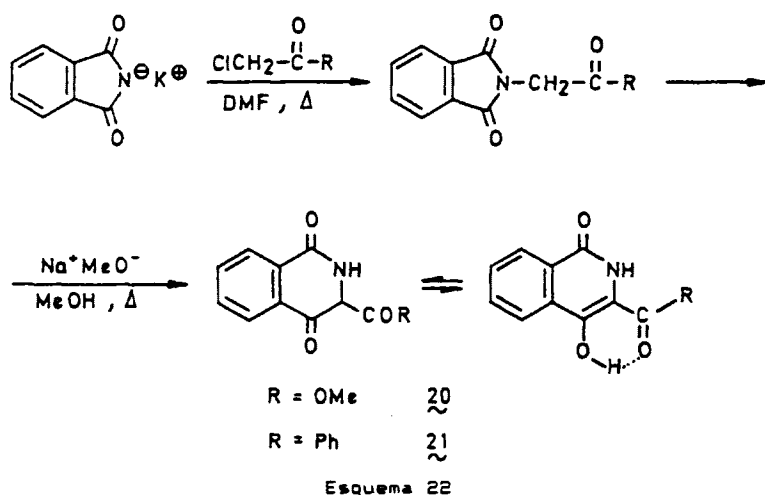
Con el fin de confirmar este punto, nos propusimos la síntesis de compuestos análogos en los que el doble enlace carbono-nitrógeno se encontrara conjugado con un grupo carbonilo, tales como la 3-metoxicarbonilisoquinolein-1,4-diona (18) y la 3-benzoilisoquinolein-1,4-diona (19).



Estos compuestos son, en principio, fácilmente asequibles a partir de los correspondientes derivados hidrogenados 20 y 21, bien por oxidación directa o bien mediante la introducción de sustituyentes adecuados (halógeno, alcoxilo, aciloxilo) que permitan la formación del doble enlace carbono-nitrógeno a través de una reacción de eliminación, como se indica en el esquema 21.



Las dihidroisoquinoleinas de partida 20 y 21 se han preparado según la siguiente secuencia de reacciones: (Esquema 22)



Los α -ftalimidoilderivados se han preparado a partir de ftalimida potásica y el correspondiente derivado halogenado siguiendo el procedimiento de Goedeckmeyer⁶⁶, pero empleando N,N-dimetilformamida como disolvente, lo que supone un notable aumento del rendimiento⁶⁶.

Su isomerización a los correspondientes derivados de isoquinoleina se ha realizado por calefacción a reflujo en presencia de metóxido sódico/metanol, según el método de Caswell y colaboradores⁶⁷⁻⁷⁰, que proporciona mejores rendimientos y es más sencillo que el método inicialmente propuesto por Gabriel y Colman⁷¹.

Los compuestos 20 y 21 se encuentran, preferentemente, en forma enólica, que está estabilizada por formación de un en-

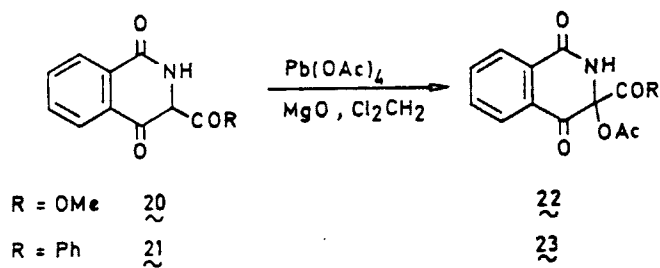
lace de hidrógeno intramolecular con el grupo carbonilo contiguo.

La preparación directa de 18 y 19 por oxidación de sus dihidroderivados precursores, como ocurre en el caso de las di-azaquinonas¹, no ha sido posible, por lo que ha sido necesaria la preparación de precursores convenientemente funcionalizados que permitan la formación del doble enlace carbono-nitrógeno mediante una reacción de eliminación.

Como precursores más adecuados se han elegido los compuestos resultantes de la introducción en posición 3 de un grupo acetoxilo o de un grupo alcoxilo, utilizando el método indicado en cada caso.

1.1. Preparación de 3-acetoxi-2,3-dihidroisoquinoleín-1,4-dio- nas.

La acetoxilación de 20 y 21 se ha realizado utilizando tetraacetato de plomo en cloruro de metileno y en presencia de óxido de magnesio.



Esquema 23

Los ensayos de acetoxilación con acetato mercurico a reflujo de ácido acético, siguiendo el método descrito por Schenker²⁶ para la acetoxilación de la 3-fenil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona, han conducido a la recuperación del compuesto de partida inalterado.

La estructura de los compuestos 22 y 23 ha sido establecida por sus datos analíticos y espectroscópicos, destacando la aparición, en sus espectros IR, de cuatro bandas en la región carbonílica, correspondientes a los distintos tipos de grupos carbonilo existentes en ellos.

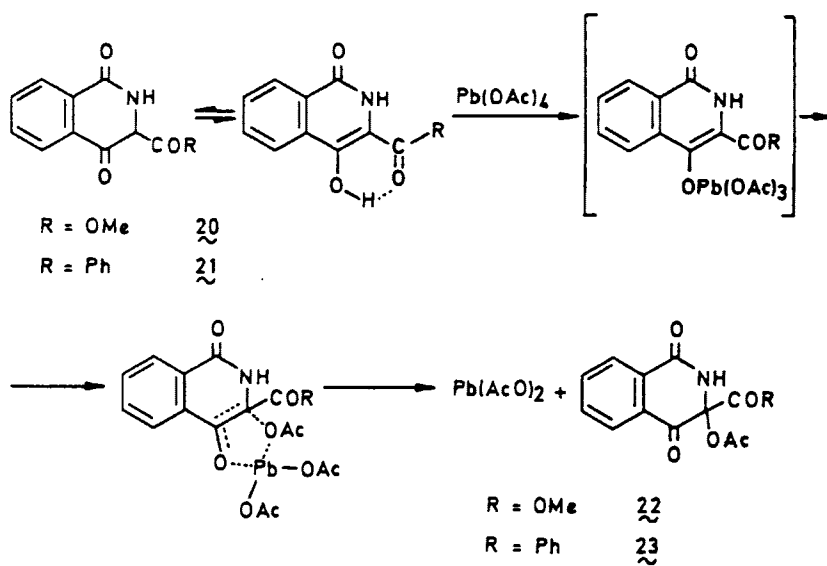
En los espectros de ¹H-RMN de 22 y 23 aparecen, además de las señales características de los sustituyentes, las señales de los protones aromáticos entre 7,5 y 8,3 ppm, comunes a ambos compuestos. El protón del grupo N-H resuena a 9,7 y 11,4 ppm respectivamente, y su señal desaparece al añadir ácido trifluoroacético.

En esta reacción, el tetraacetato de plomo no actúa como agente de oxidación directa, lo que conduciría a la monoazaquinona pretendida, sino como agente acetoxilante en posición α respecto a grupos carbonilo, comportamiento que, según datos bibliográficos⁷²⁻⁷⁴, está favorecido por la enolización de dicho grupo.

En nuestro caso, la acetoxilación de los compuestos 20 y 21 en posición 3 se encuentra especialmente favorecida por la fácil enolización del grupo carbonilo en 4, como se ha indicado

anteriormente.

La reacción puede interpretarse según se indica en el esquema 24.



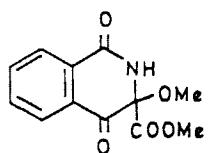
Esquema 24

Por reacción de la forma enólica de 20 y 21 con tetraacetato de plomo se obtiene el ester correspondiente que, por donación intramolecular de un grupo acetoxilo al carbono adyacente (probablemente a través de un intermedio cíclico de cinco eslabones), conduce, respectivamente, a la 3-acetoxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (22) y a la 3-acetoxi-3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (23).

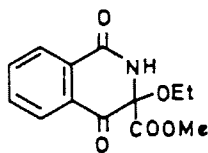
1.2. Síntesis de 3-alcoxi-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-dionas.

La preparación de estos compuestos se ha realizado por diversos métodos en función de la naturaleza del sustituyente presente en posición 3.

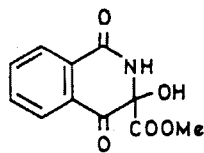
Así, por calefacción a reflujo de 22 con metanol, etanol o agua, se han obtenido la 3-metoxi- (24), la 3-etoxi- (25) y la 3-hidroxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (26).



24



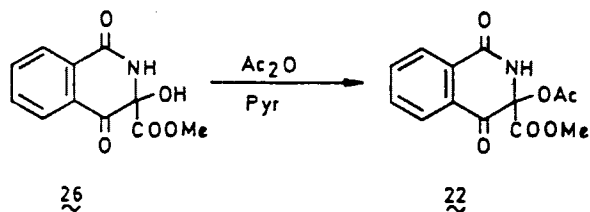
25



26

El compuesto 24 se ha preparado también por tratamiento de 22 con trietilamina y metanol a temperatura ambiente, lo que parece indicar que la formación de estos compuestos supone la previa eliminación de una molécula de ácido acético y la posterior adición del reactivo hidroxilado al enlace imínico.

Por otra parte, la fácil interconversión de 26 en 22 por tratamiento con anhídrido acético en piridina (Esquema 25) pone de manifiesto que en la transformación del derivado acetoxilado en los demás compuestos no se produce ninguna alteración del esqueleto molecular.

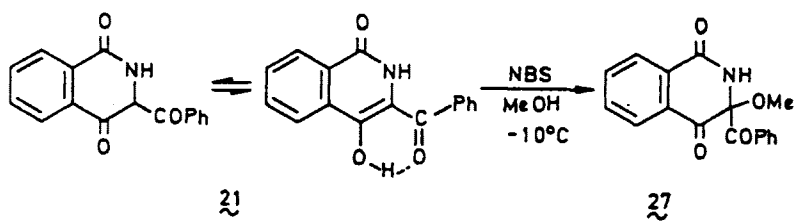


Esquema 25

Los espectros IR de estos compuestos presentan dos bandas entre 3200 y 3100 cm^{-1} debidas a la tensión del enlace N-H asociado y en la región carbonílica tres bandas hacia 1750, 1700 y 1670 cm^{-1} asignables a los grupos metoxicarbonilo, cetónico y amídico respectivamente. En el hidroxiderivado 26 aparece también una banda a 3440 cm^{-1} debida a la tensión del enlace O-H.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se encuentran recogidos en la tabla 1.

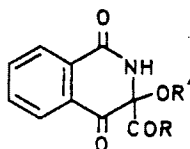
La 3-benzoyl-3-metoxi-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (27) se ha obtenido por tratamiento de 21 con N-bromosuccinimida en metanol a -10°C . Como en la acetoxilación, la reacción está favorecida por la enolización del grupo carbonilo en posición 4. (Esquema 26).



Esquema 26

Es interesante señalar que la estabilidad de los compuestos 23 y 27 es muy inferior a la de sus análogos 22 y 24. Dichos compuestos descomponen con el tiempo, dando lugar, entre otros productos, a ftalonimida(8).

Tabla 1



Comp.	R	R'	Aromáticos	N-H	R'	R
24	COOMe	Me	7,5-8,2(m, 4H)	7,4(s, 1H)	3,38(s, 3H)	3,75(s, 3H)
25	COOMe	Et	7,7-8,3(m, 4H)	7,4(s, 1H)	3,7(q, 2H) 1,2(t, 3H) (J=7 Hz)	5,80(s, 3H)
26*	COOMe	H	7,3-8,0(m, 5H)		11,52(s, 1H)	3,55(s, 3H)
27	Ph	Me	7,0-8,2(m, 9H)	9,4(s, 1H)	3,40(s, 3H)	(a)

* DMSO-d₆

(a) El grupo fenilo aparece con el resto de los protones aromáticos.

1.3 Obtención de isoquinolein-1,4-dionas.

A pesar de disponer de los precursores adecuados, todos los ensayos realizados para preparar y aislar las monoazaquinonas pretendidas 18 y 19 han dado resultados negativos.

Así, la pirólisis de 22, siguiendo el método de Schenker^{22,23} para la preparación de la 3-fenilisoquinolein-1,4-diona(4), ha conducido a la recuperación del compuesto de partida inalterado o a la obtención de productos de descomposición o de polimerización no identificables.

Por otra parte, en el tratamiento de 27 con ácidos (ácido trifluoroacético o ácido p-toluensulfónico)²⁴, se ha obtenido únicamente ftalonimida(8).

Ante estos resultados y teniendo en cuenta la posible reactividad filodiénica de los compuestos pretendidos, nos propusimos su generación y captura "in situ" por reacción con un dieno conjugado.

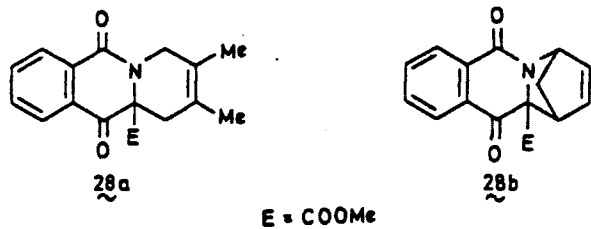
En efecto, cuando la generación de la 3-metoxycarbonilisoquinolein-1,4-diona se ha realizado en presencia de un dieno se ha obtenido el aducto correspondiente, resultado que pone de manifiesto no sólo la formación del compuesto pretendido, sino también su carácter filodiénico.

Por el contrario, en el caso de la 3-benzoilisoquinolein-1,4-diona, todos los ensayos realizados han conducido a productos diferentes del cicloaducto pretendido, como se discutirá más adelante.

1.4. Cicloadiciones Diels-Alder de la 3-metoxicarbonilisoquinolin-1,4-diona.

Como se ha indicado anteriormente, el tratamiento de cualquiera de los precursores de 18 con el catalizador adecuado en presencia de un dieno conjugado conduce a los aductos correspondientes, si bien con bajos rendimientos.

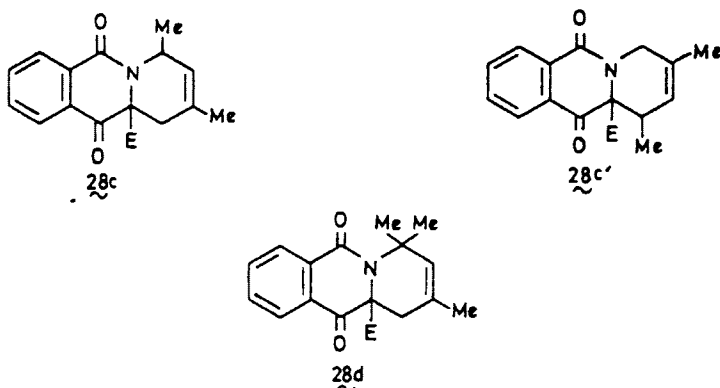
Así, la reacción del acetoxiderivado 22 con trietilamina o del metoxiderivado 24 con ácido p-toluensulfónico a reflujo de benceno y en presencia de 2,3-dimetilbutadieno o ciclopentadieno ha dado lugar a los aductos 28a y 28b respectivamente.



La formación del aducto supone la previa eliminación de ácido acético o de metanol para dar 18, que posteriormente reacciona "in situ" con el dieno.

Con el fin de estudiar la regioquímica de la cicloadición, se han empleado dienos asimétricamente sustituidos, obteniéndose la mezcla de los dos posibles aductos regioisómeros, cuya proporción relativa depende del dieno empleado.

Así, en la reacción con 2-metil-1,3-pentadieno se obtienen los aductos regioisómeros 28c y 28c', separables por cromatografía en columna, en proporción relativa 10:1, mientras que en la reacción con 2,4-dimetil-1,3-pentadieno se aísla únicamente el regioisómero 28d.



Por lo tanto, la reacción es altamente regioselectiva, dando lugar preferentemente al aducto resultante de la unión del extremo más sustituido del dieno al átomo de nitrógeno.

La estructura de los aductos 28 se ha determinado por sus datos analíticos y espectroscópicos.

Así, en los espectros IR se observa claramente la desaparición de la banda de tensión N-H característica de los precursores de la azaquinona, al tiempo que en la región carbónica aparecen tres bandas a 1740, 1690 y 1650 cm^{-1} asignables, respectivamente, a los grupos éster, cetónico y amidico.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se recogen en la tabla 2.

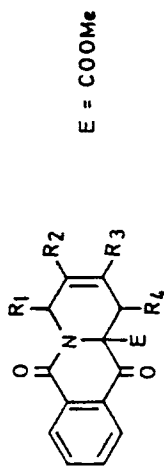
La asignación estructural de los dos aductos regioisó-

meros obtenidos en la reacción con 2-metil-1,3-pentadieno puede realizarse fácilmente teniendo en cuenta la influencia que el grupo amido ejerce sobre el desplazamiento químico de los protones contiguos. Así, en el regioisómero mayoritario 2Bc la señal del protón metínico aparece como un multiplete a 4,8 ppm, mientras que los protones del grupo metileno aparecen como dobletes centrados a 2,6 y 3,3 ppm, de acuerdo con su disposición relativa respecto al grupo carbonilo contiguo. Por el contrario, en el isómero minoritario 2Bc', el multiplete correspondiente al protón metínico aparece a 3,4 ppm y los protones del grupo metileno a 3,7 y 4,8 ppm.

Es también interesante señalar que en el espectro de 2Ba los dos tipos de grupos metileno originan las correspondientes parejas de dobletes a 2,5 y 3,3 ppm y a 3,7 y 4,7 ppm, según el grupo metileno se encuentre contiguo a carbono o contiguo a nitrógeno.

En el espectro de 2Bd los protones del grupo metileno aparecen como dobletes a 2,4 y 3,4 ppm, valores que confirman la regioquímica asignada al aducto.

Tabla 2



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	CH-2,3	R ₅	CH-R ₃	R ₆	R ₇	ε	Asignificos
28a	H	Me	H	H	3,7(d, 1H) (J=18 Hz)	4,7(d, 1H) (J=18 Hz)	2,5(d, 1H) (J=16 Hz)	3,3(d, 1H)	1,7(ss, 4H)	3,70(s, 3H)	7,6-8,9(s, 4H)
28b	(a)	Me	H	H	5,9(s, 1H)	5,9(s, 1H)	4,2(e, 1H)	6,9(s, 1H) ^b	6,7(s, 1H) ^b	3,67(s, 3H)	7,8-8,3(s, 4H)
28c	Me	H	Me	H	1,4(d, 3H) (J= 7 Hz)	4,8(s, 1H)	2,6(d, 1H) (J=16 Hz)	3,3(d, 1H)	5,5(s, 1H)	1,8(m, 3H)	7,4-8,9(s, 4H)
28c'	H	Me	H	Me	3,7(d, 1H) (J=17 Hz)	4,8(d, 1H)	0,9(t, 3H)	3,4(s, 1H) (J=17 Hz)	1,7(m, 3H)	5,7(s, 1H)	7,4-8,5(s, 4H)
28d	(c)	H	Me	H	(c)	2,4(d, 1H)	3,4(d, 1H) (J=17 Hz)	5,3(s, 1H)	1,9(m, 3H)	3,65(s, 3H)	7,4-8,5(s, 4H)

(a) R₁ = R₂ = -CH₂-1 R₃ = R₄ = H. El grupo acetileno aparece a 1,8(ε, 2H) ppm.
 (b) Señales intercambiables.

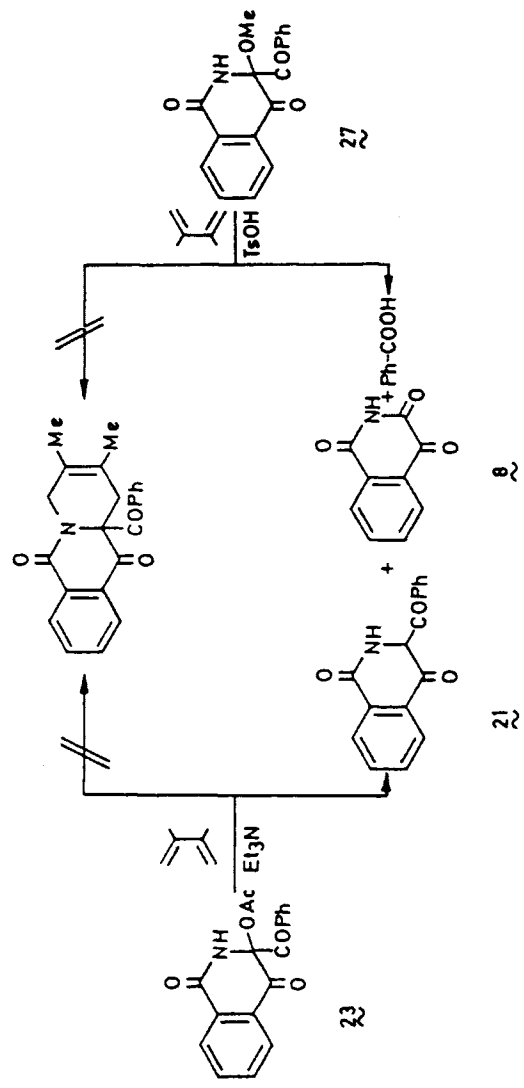
(c) En este compuesto hay dos grupos metilo contiguos al átomo de nitrógeno que aparecen como singletos a 1,66 y 1,67 ppm.

1.5. Ensayos de generación y cicloadición "in situ" de la 3-benzoilisoquinolein-1,4-diona.

Los ensayos realizados para la generación y captura "in situ" por reacción con un dieno de la 3-benzoilisoquinolein-1,4-diona(19) a partir del acetoxiderivado 23 o del metoxiderivado 27, en condiciones análogas a las indicadas en el apartado anterior, no han conducido al aducto esperado, sino a una mezcla de 3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(21), ftalimidida(8) y ácido benzoico, según se indica en el esquema 27.

Los resultados obtenidos podrían explicarse admitiendo la formación de la azaquinona 19, que en el mismo medio de reacción experimenta un proceso de oxidación-reducción más rápidamente que la cicloadición.

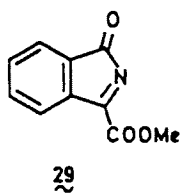
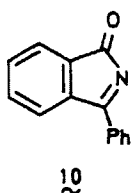
Ante estos resultados, se intentó la obtención de aductos por calefacción directa de 27 con un dieno. Sin embargo, la calefacción del precursor indicado con 2,3-dimetilbutadieno, tanto a reflujo de xileno durante 56 horas como en tubo cerrado a 180º C durante 48 horas, dió lugar a una mezcla compleja de productos de reacción entre los cuales no se encuentra el aducto pretendido.



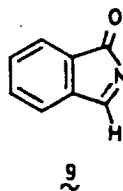
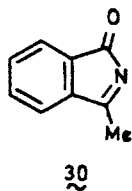
Esquema 27

2. 1-isoindolonas.

Con el fin de establecer la influencia que tanto el tamaño del anillo como la desaparición de un grupo carbonilo pueden ejercer sobre la reactividad del doble enlace carbono-nitrógeno en N-ciliminas cíclicas, así como sobre la regioquímica de la cicloadición, presenta un especial interés el estudio de 1-isoindolonas con sustituyentes en posición 3 análogos a los existentes en la serie de las isoquinoleín-1,4-dionas, por lo que se han elegido como sustratos la 3-fenil-1-isoindolona (10) y la 3-metoxicarbonil-1-isoindolona(29).



Ahora bien, puesto que los sustituyentes indicados poseen dobles enlaces que pueden conjugarse con el doble enlace carbono-nitrógeno e influir así en la reactividad de la correspondiente isoindolona, nos ha parecido conveniente incluir en nuestro estudio sustratos tales como la 3-metil-1-isoindolona (30) y la 1-isoindolona(9) en los que dicha conjugación no es posible.



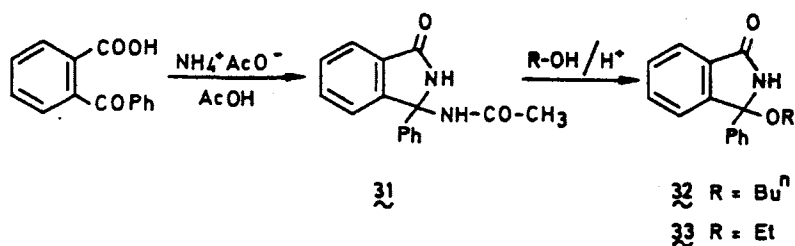
Como método más adecuado para la obtención de estos compuestos se ha elegido la preparación de dihidroisoindolonas 3-alcoxi- o 3-hidroxisustituídas, que dan lugar a la formación del doble enlace carbono-nitrógeno mediante una reacción de eliminación. En general, y debido a la inestabilidad de las isoindolonas resultantes, la reacción de eliminación se realiza en presencia de un dieno.

2.1. Preparación de 1-isoindolonas.

Puesto que no existe un método general para la preparación de este tipo de productos al depender el compuesto de partida de la naturaleza del sustituyente en posición 3, indicaremos el utilizado en cada caso.

2.1.1. 3-Fenil-1-isoindolona (10).

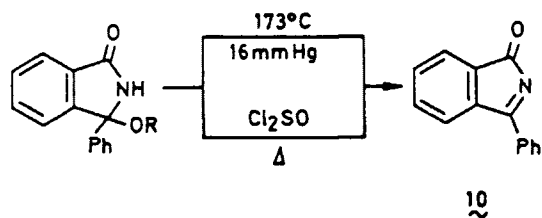
Entre los diversos métodos descritos en la bibliografía²²⁻⁷²⁻⁷⁷ para la preparación de 3-alcoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1-isoindolonas se ha utilizado el de Ben-Ishai y colaboradores²², indicado en el esquema 2B.



Esquema 28

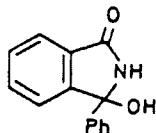
Por tratamiento del ácido o-benzoilbenzoico con acetato amónico y ácido acético se obtiene la amida 31, que por calefacción con 1-butanol o etanol en presencia de ácido p-toluen-sulfónico conduce al alcoxiderivado correspondiente con buen rendimiento.

La 3-fenil-1-isoindolona (10) puede obtenerse a partir de 32 o 33 por pirólisis a presión reducida o por calefacción con cloruro de tionilo y posterior destilación a vacío (Esquema 29), siendo este último procedimiento el que proporciona mejores resultados.



Esquema 29

La 3-fenil-1-isoindolona destila como un aceite amarillo-naranja que solidifica al enfriar y es muy inestable, transformándose en la 3-fenil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-isoindolona (34), sólido blanco cristalino, al estar en contacto con el aire.



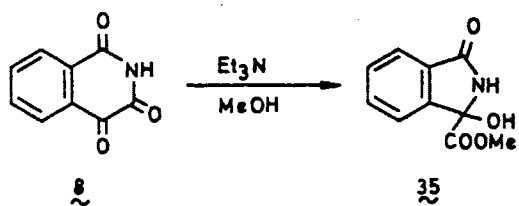
34

Por esta razón, la mayor parte de las cicloadiciones sobre 10 se han llevado a cabo "in situ", generando la isoindolona por tratamiento del butoxiderivado 32 con ácido p-toluen-sulfónico en presencia de un dieno.

2.1.2. 3-Metoxicarbonil-1-isoindolona (29).

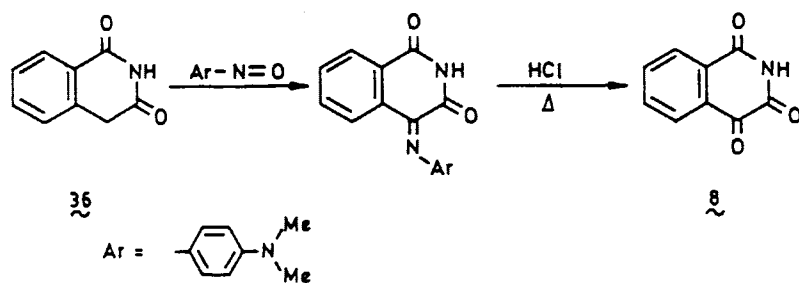
Como precursor de la isoindolona 29 se ha utilizado la 3-hidroxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidro-1-isoindolona (35), obtenida por tratamiento de la ftalonimida (8) con trietilamina y metanol²⁰. (Esquema 30).

La reacción supone la metanolisis del enlace nitrógeno-carbono 3 y la posterior ciclación, con contracción de anillo, del compuesto intermedio.



Esquema 30

La ftalonimida se obtuvo en dos pasos a partir de la isoquinolein-1,3-diona u homoftalimida (36), siguiendo el método de Meyer y Vittenet⁷⁷⁻⁸⁰. (Esquema 31).



Esquema 31

A su vez, 36 se preparó por oxidación crómica del indeno y posterior calefacción del ácido o-carboxifenilacético (ácido homoftálico) así obtenido con amoníaco acuoso⁸¹⁻⁸².

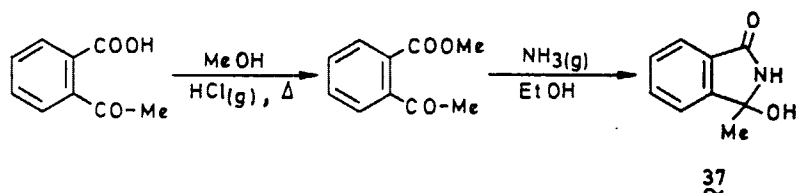
En este caso no se ha realizado ningún intento de aislamiento de 29, sino que siempre se ha generado en presencia de un dieno.

2.1.3. 3-Metil-1-isoindolona (30).

La preparación de este compuesto se planteó siguiendo una secuencia de reacciones análoga a la utilizada en el caso de la 3-fenil-1-isoindolona (10), pero los ensayos realizados dieron resultados negativos al no haberse conseguido la transformación del ácido o-acetilbenzoico en la 3-acetamido-3-metil-2,3-dihidro-1-isoindolona en las condiciones ensayadas:

- a) Calefacción de una mezcla de ácido o-acetilbenzoico, acetato amónico y ácido acético a reflujo de tolueno²⁸.
- b) Calefacción de una mezcla de ácido o-acetilbenzoico y acetamida a 180^o C durante tres horas y media⁷⁸.

Por tanto, ha sido necesario emplear un esquema sintético diferente que conduce a la 3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1-isoindolona (37)²⁸.

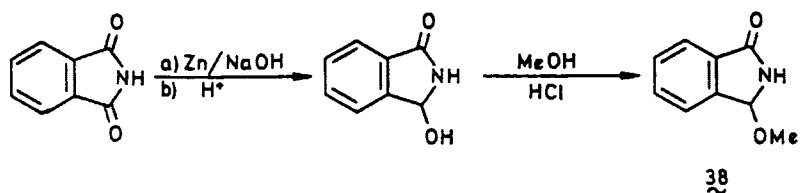


Esquema 32

La generación de la isoindolona 30 se ha llevado a cabo por tratamiento del precursor hidroxilado con ácido p-toluen-sulfónico y en presencia de un dieno.

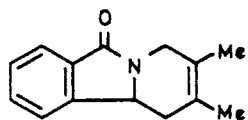
2.1.4. 1-Iscoindolona (9).

Como precursor de este compuesto se ha elegido la 3-metoxi-2,3-dihidro-1-iscoindolona(38), preparada por reducción parcial de ftalimida con cinc en medio básico y posterior tratamiento con metanol y ácido clorhídrico, siguiendo el método de Ben-Ishai y colaboradores²².



Esquema 33

Estos mismos autores generaron la 1-iscoindolona (9) por reacción de 38 con ácido β -naftalensulfónico y establecieron su reactividad filodiénica al obtener sus aductos con dienos simétricos tales como el 2,3-dimetilbutadieno,



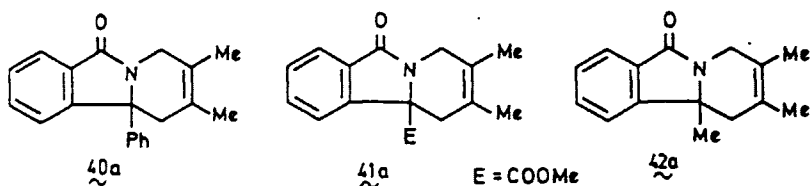
39a

pero no determinaron la regioquímica de la reacción.

2.2. Cicloadiciones Diels-Alder.

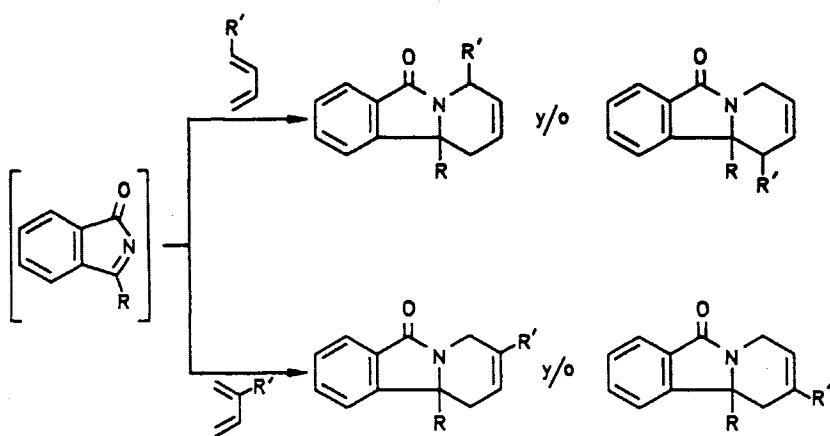
Como se ha indicado en el apartado anterior, las isoindolonas son compuestos muy inestables, por lo que las reacciones de cicloadición se han realizado por generación y captura "in situ" de las mismas. La obtención del aducto correspondiente pone de manifiesto no sólo la formación de la isoindolona sino también su carácter filodienico.

Las condiciones de reacción (calefacción del precursor con ácido p-toluensulfónico en presencia del dieno) se han establecido utilizando un dieno sencillo, el 2,3-dimetilbutadieno, habiéndose obtenido así los aductos 40a, 41a y 42a.



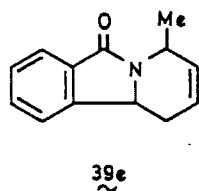
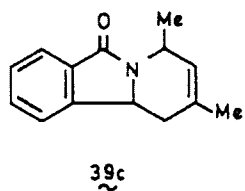
Hay que indicar que el aducto 42a se ha obtenido con un rendimiento de sólo el 2%, por lo que no se ha ensayado la reacción de la 3-metil-1-isoindolona(30) con otros dienos.

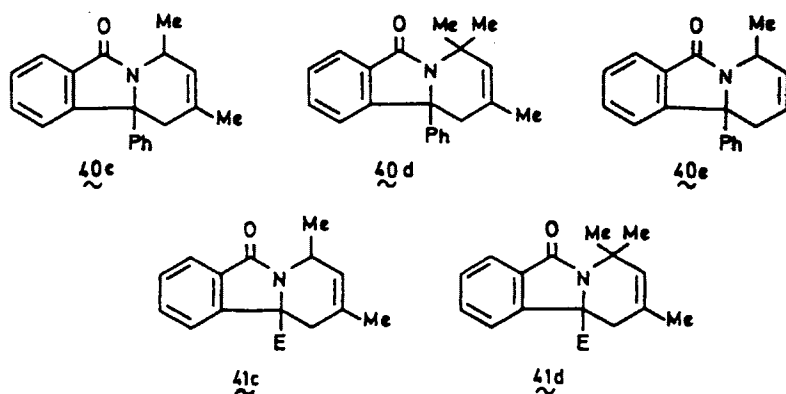
Con el fin de establecer la regioquímica de la cicloadición se han utilizado dienos asimétricamente sustituidos que pueden dar lugar a la formación de dos aductos regioisómeros como se indica en el esquema 34.



Esquema 34

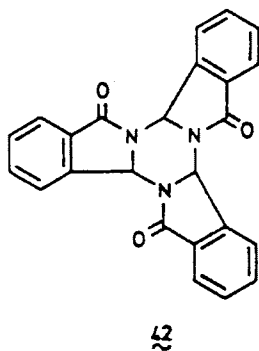
El empleo de dienos que podemos considerar genéricamente 1-sustituídos, tales como 2-metil-1,3-pentadieno, 2,4-dimetil-1,3-pentadieno y 1,3-pentadieno ha conducido a los aductos derivados de 1-isoindolona 39c y 39e, de 3-fenil-1-isoindolona 40c, 40d y 40e y de 3-metoxicarbonil-1-isoindolona 41c y 41d.





Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la cicloadición sobre 1-isoindolonas es totalmente regioselectiva, obteniéndose en cada caso un único aducto que es el resultante de la adición del extremo más sustituido del dieno al átomo de nitrógeno.

El rendimiento en aducto es sensiblemente menor en el caso de la 1-isoindolona, debido a la formación del trimero 42 ya descrito por Ben-Ishai y colaboradores²².

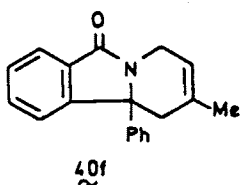


Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (Tabla 3) permiten establecer claramente la regioquímica de los aductos obtenidos debido al desapantallamiento que el grupo amido ejerce sobre los protones del anillo creado en la cicloadición. Así, la aparición del protón metínico existente en los aductos 39c, 39e, 40c, 40e y 41c a valores de δ próximos a 4 ppm y la de los protones del grupo metileno a valores de δ comprendidos entre 2 y 3,5 ppm sólo se justifica si los aductos poseen la regioquímica indicada.

La asignación anterior queda confirmada porque las parejas de dobletes correspondientes a los grupos metileno de los aductos 40a y 41a aparecen hacia 3,5 y 4,5 ppm (contiguo a nitrógeno) y hacia 2,2 y 3,2 ppm (contiguo a carbono).

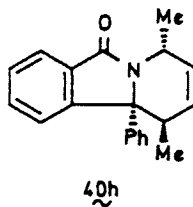
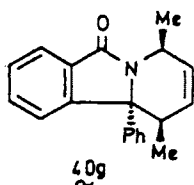
Las condiciones experimentales en que se lleva a cabo la cicloadición no afectan a su regioquímica, ya que se han obtenido exactamente los mismos aductos (si bien con mejor rendimiento) al hacer reaccionar la 3-fenil-1-isoindolona (previamente aislada a partir de 32) con los dienos indicados, tanto si la reacción se lleva a cabo en benceno a temperatura ambiente como si se realiza en benceno a reflujo y en presencia de ácido p-toluensulfónico.

En cuanto al empleo de dienos 2-sustituídos, sólo se ha hecho reaccionar la 3-fenil-1-isoindolona(10) con isopreno, habiéndose obtenido un único producto al que hemos asignado, como más probable, la estructura 40f.

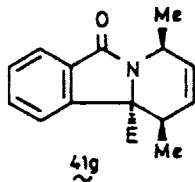


También se han empleado dienos estereoisómeros, tales como el (E,E)-2,4-hexadieno y el (E,Z)-2,4-hexadieno.

En la reacción de 10 con (E,E)-2,4-hexadieno se aisló el aducto esperado 40g mientras que con (E,Z)-2,4-hexadieno no se obtuvo el producto de cicloadición esperado 40h.



Sorprendentemente, en la reacción de 29 con ambos dienos estereoisómeros se obtuvo el mismo aducto 41g, si bien con un rendimiento de sólo el 5% cuando se emplea el (E,Z)-2,4-hexadieno.

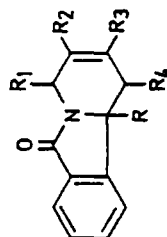


Los espectros de ^1H -RMN de ambos aductos indican claramente que la disposición de los grupos metilo unidos a los carbonos 1 y 4 es la misma.

En cuanto a los espectros de ^{13}C -RMN (Tabla 4), las señales más significativas son la del grupo amidico en torno a 167 ppm y la del carbono cuaternario contiguo a nitrógeno, que aparece en el intervalo 64-68 ppm.

La asignación de los carbonos del anillo aromático condensado se ha realizado teniendo en cuenta la influencia que los grupos amido y aminometilo ejercen sobre el desplazamiento químico de los carbonos del anillo bencénico²². Es interesante señalar que los espectros de los aductos 40 y 41 son perfectamente referibles; únicamente la sustitución del grupo fenilo por el grupo metoxicarbonilo supone un apantallamiento del orden de 8 ppm del carbono 10a.

Table 3



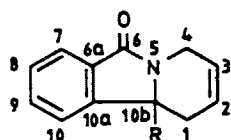
Comp.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	CH ₂ -B ₁	B ₂	CH ₂ -B ₃	B ₄	B ₅	Integration	
37a	H	H	H	H	H	1.71d, 3H (J=7 Hz)	1.0-3.0t, 2H	5.0t, 2H	7.0-8.2t, 4H	6.2t, 1H		
37c	H	H	H	H	H	1.71d, 3H (J=7 Hz)	2.0-2.8t, 2H	5.4t, 1H	1.0t, 2H	7.2-7.9t, 4H	6.1-6.6t, 1H	
40a	Ph	H	H	H	H	3.31d, 1H (J=17 Hz)	2.31d, 1H (J=17 Hz)	3.31d, 1H (J=17 Hz)	1.6t, 3H	7.0-8.1t, 4H	7.31s, 2H	
40c	Ph	H	H	H	H	1.91d, 3H (J=7 Hz)	2.51d, 1H (J=16 Hz)	3.2-3.71dd, 1H (J=16 Hz)	5.51s, 1H	5.81s, 1H	7.0-8.01t, 4H	7.21s, 2H
40e	Ph	H	H	H	H	1.81d, 3H (J=7 Hz)	2.41d, 1H (J=16 Hz)	3.21d, 1H (J=16 Hz)	1.81s, 2H	1.81s, 2H	7.0-8.01t, 4H	7.21s, 2H
40d	Ph	(c)	H	H	H	(c)	2.41d, 1H (J=16 Hz)	3.21d, 1H (J=16 Hz)	5.21s, 1H	2.01s, 2H	6.9-8.01t, 4H	7.11s, 2H

Tabla 3 (continuación)

Comp.	A	B _a	B _b	B _c	CH ₂ B _a	B _a	CH ₂ B _b	B _b	B _c	Resúmenes
<u>40f</u>	Ph	H	H	H	3,4(4, 1H) (J=10 Hz)	4,7(4, 1H) (J=10 Hz)	2,2(4, 1H) (J=16 Hz)	3,2(4, 1H) (J=16 Hz)	5,4(4, 1H)	1,9(4a, 2H) 7,0-8,0(4b, 4H) 7,2(5, 2H)
<u>40g</u>	Ph	Me	H	H	1,9(4, 3H) (J= 7 Hz)	4,1(4, 1H) (J= 7 Hz)	0,8(4, 3H) (J= 7 Hz)	3,6(4, 1H) (J= 7 Hz)	5,4(4d, 1H) 5,9(4c, 1H)	7,0-8,0(4e, 4H) 7,2(5, 2H)
<u>41a</u>	COO ⁻ Me	H	Me	H	3,8(4, 1H) (J=17 Hz)	4,4(4, 1H) (J=17 Hz)	2,1(4, 1H) (J=16 Hz)	3,2(4, 1H) (J=16 Hz)	1,7(4a, 4H)	7,1-7,9(4b, 4H) 3,6(4c, 2H)
<u>41c</u>	COO ⁻ Me	Me	H	H	1,7(4, 3H) (J= 7 Hz)	4,4(4, 1H) (J= 7 Hz)	2,2(4, 1H) (J=16 Hz)	3,2(4, 1H) (J=16 Hz)	5,4(4c, 1H) 1,9(4a, 2H)	7,3-8,0(4d, 4H) 3,6(4e, 2H)
<u>41d</u>	COO ⁻ Me	(e)	H	H	(e)	(e)	2,2(4, 1H) (J=15 Hz)	3,2(4, 1H) (J=15 Hz)	5,3(4c, 1H) 1,9(4b, 2H)	7,3-7,9(4d, 4H) 3,6(4e, 2H)
<u>41e</u>	COO ⁻ Me	Me	H	H	1,8(4, 3H) (J= 7 Hz)	4,5(4, 1H) (J= 7 Hz)	0,8(4, 3H) (J= 7 Hz)	3,6(4, 1H) (J= 7 Hz)	5,5-6,2(4b, 2H) 7,4-8,0(4c, 4H)	3,6(4d, 2H) 3,6(4e, 2H)

- (a) Señales solapadas.
- (b) Señales intercambiables.
- (c) Contiguos al átomo de nitrógeno hay dos grupos metilo que aparecen como singletes a 1,10 y 1,00 ppm.
- (d) Se ha indicado el regioisómero más probable.
- (e) Contiguos al átomo de nitrógeno hay dos grupos metilo que aparecen como singletes a 1,58 y 1,70 ppm.

Tabla 4



Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6	C-6a	C-7	C-8	C-9	C-10	C-10a	C-10b
40a	38,63	122,81	123,30	41,72	166,46	130,38	127,64*	121,38	131,43	123,55	151,69	64,72
40e	31,43	120,79*	131,79*	48,38	167,54	130,84	127,39*	127,79*	131,25*	123,00	150,01	66,17
40c	36,39	128,87	125,93	46,25	168,85	131,23*	127,59	120,91	131,36	123,22	150,02	66,80
40d*	34,98	127,21	131,34*	55,22	167,47	131,51*	127,42	120,84	131,34*	122,84	150,75	66,64
40f*	37,82*	130,10*	121,61	37,82*	167,03	130,62*	128,03*	117,92	131,81	123,81	151,78	64,98
41c	35,57	129,27	125,51	48,09	167,29	132,38	128,75	121,00	131,20	122,91	142,19	68,35
41d*	34,96	129,23	131,16*	55,25	167,41	133,17	128,89	120,75	131,30*	123,21	143,14	68,80

Comp.	R = Ph				R = COOMe				
	Me(C-2)	Me(C-3)	Me(C-4)	C10a	C10b	C=O	-O-Me		
40a	15,54*	18,69*	---	138,56	125,41	128,50	127,36*	---	---
40e	---	---	18,41	139,50	125,04	128,25	126,83*	---	---
40c	22,93	---	18,89 27,98	139,89	124,82	128,48	127,04*	---	---
40d*	22,94	---	y 24,69	140,46	126,03	127,82	126,69*	---	---
40f*	23,21	---	---	138,76	125,65	128,83	127,75*	---	---
41c	22,77	---	19,02 27,45	---	---	---	---	170,53	52,43
41d*	23,13	---	y 24,96	---	---	---	---	171,26	52,41

(*) Señales intercambiables.

(a) Señales solapadas.

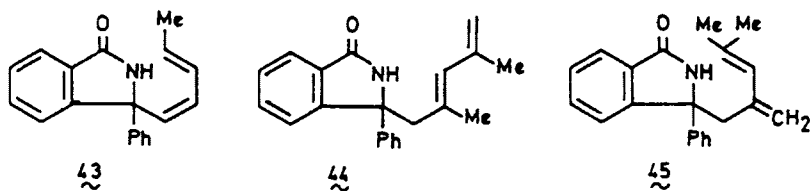
(b) En C-4, contiguo al átomo de nitrógeno, hay dos grupos metilo.

(c) Se indica el regioisomero más probable.

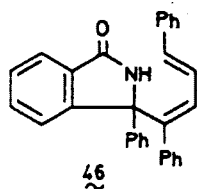
Como se ha expuesto anteriormente, las 1-isoindolonas reaccionan con dienos conjugados para dar lugar al cicloaducto Diels-Alder esperado.

Sin embargo, en alguna de las reacciones realizadas se ha aislado, junto al cicloaducto, un compuesto de adición 1:1 de estructura abierta, como indica la aparición en su espectro IR de dos bandas a 3200 y 3100 cm^{-1} características del N-H del agrupamiento amidico (y que se observan en los espectros IR de los precursores de las isoindolonas) y de una banda a 1700-1690 cm^{-1} del grupo amidico, que en los cicloaductos aparece a 1680-1670 cm^{-1} .

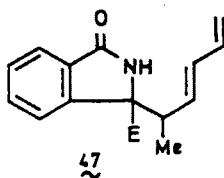
Así, en la reacción de 10 con 1,3-pentadieno se ha obtenido, además de 40e, el compuesto 43, mientras que a partir de 2,4-dimetil-1,3-pentadieno se ha aislado un producto de adición abierto, cuya estructura no ha podido ser inequívocamente asignada, pudiendo ser 44 o 45.



Por otra parte, en la reacción de 10 con 1,4-difenilbutadieno no se ha aislado el correspondiente cicloaducto, sino el producto de cadena abierta 46 como indican sus datos espectroscópicos.



A su vez, en la reacción de 29 con (E,E)- o (E,Z)-2,4-hexadieno se ha obtenido, junto con 41g, el compuesto 47.



E = COOMe

Las estructuras representadas para estos productos no pretenden describir su estereoquímica, puesto que ésta no ha podido ser establecida inequívocamente con los datos existentes.

Los productos de adición 1:1 indicados no proceden de la apertura de los correspondientes cicloaductos, ya que todos los ensayos de apertura realizados, tanto en las condiciones en que se lleva a cabo la reacción como en otras más energéticas o que permitieran la captura del posible intermedio han conducido a la recuperación del cicloaducto de partida inalterado.

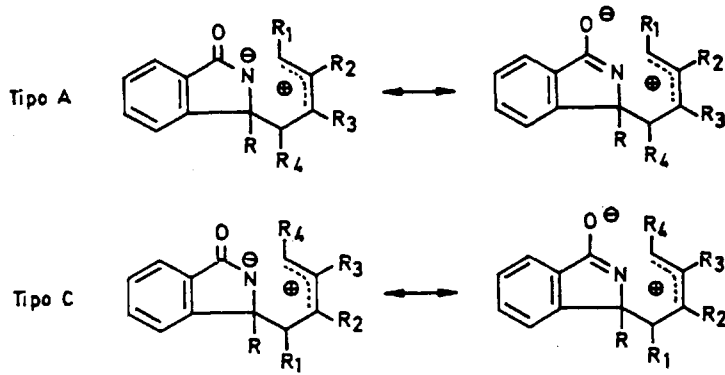
Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la elevada regioselectividad de la reacción de 1-isoindolonas con dienos conjugados. La naturaleza del sustituyente en posición 3 del anillo de isoindolona no influye en la regioquímica de la reacción, pero sí lo hace sobre su rendimiento, que es mucho menor cuando el sustituyente no posee enlaces múltiples que puedan conjugarse con el doble enlace imínico. Este hecho debe ser consecuencia de una mayor inestabilidad de la isoindolona que, como en el caso de 9, puede dar lugar a productos de polimerización. Por otra parte, la presencia de sustituyentes aceptores de electrones aumenta la reactividad del enlace imínico al incrementar su deficiencia electrónica.

Como Weinreb y otros autores^{10,11} han propuesto, la regioquímica de la reacción se explica perfectamente considerando los "intermedios" o "estados de transición" dipolares indicados en el esquema 12.

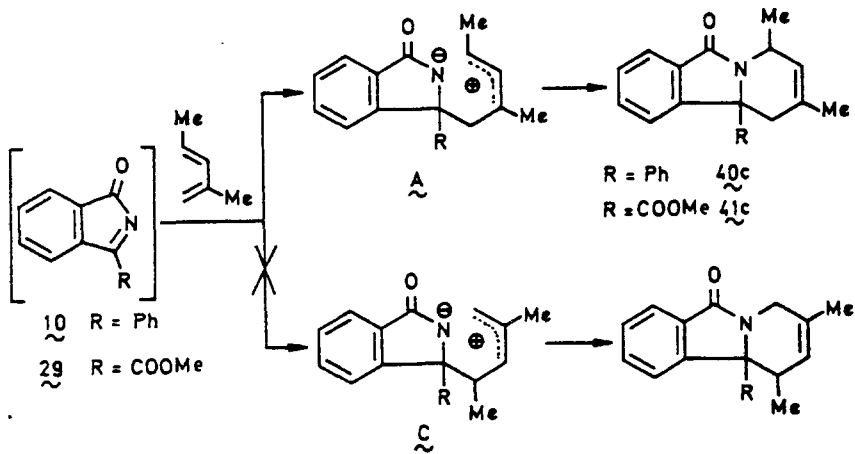
De los cuatro posibles "intermedios" formulados con carácter general, en el caso de las 1-isoindolonas sólo entrarían en juego los correspondientes a los tipos A y C (Esquema 35), ya que serían los más estables al estar deslocalizada la carga negativa sobre los átomos de nitrógeno y oxígeno.

La estructura del dieno empleado determina la estabilidad relativa de ambos intermedios. Así, el empleo de 1,3-pentadieno, 2-metil-1,3-pentadieno y 2,4-dimetil-1,3-pentadieno favorece la formación del intermedio de tipo A puesto que en el

los grupos metilo contribuyen a la estabilización de la carga positiva, como se indica para el caso del 2-metil-1,3-pentadieno en el esquema 36.



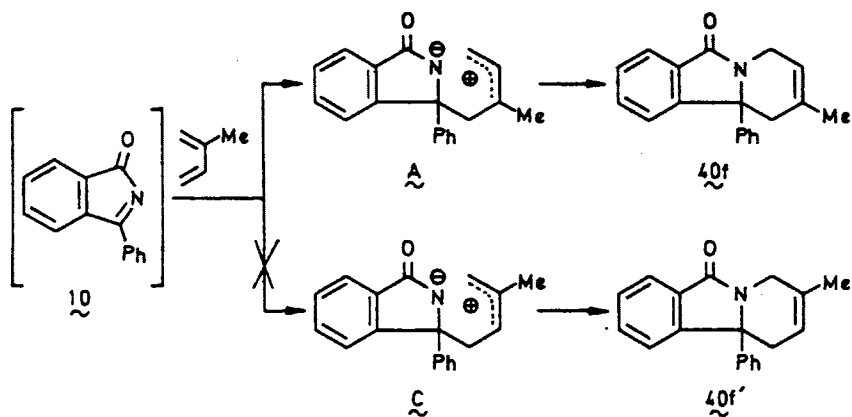
Esquema 35



Esquema 36

La ciclación de este intermedio daría lugar al aducto resultante de la unión del extremo más sustituido del dieno al átomo de nitrógeno, que es el obtenido experimentalmente.

Análogamente, la reacción con isopreno debe conducir al regioisómero 40f, que es el que se forma vía el intermedio más estable.

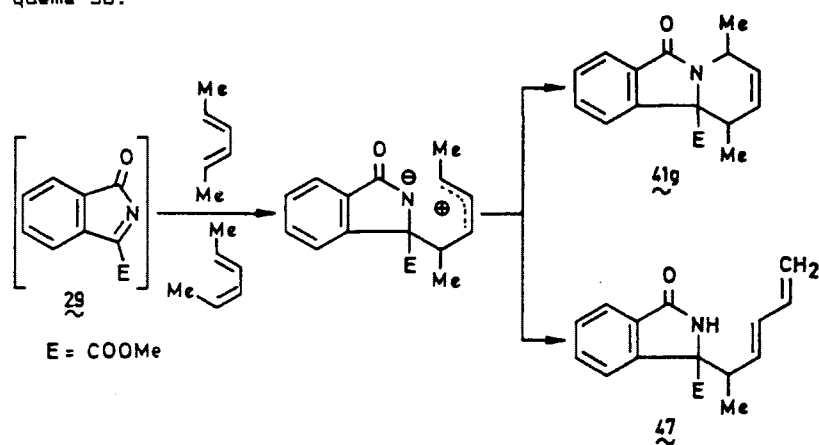


Esquema 37

Si bien hasta el momento los "intermedios" dipolares se han postulado como una mera regla para predecir la regioquímica de la cicloadición sobre el doble enlace imínico, en nuestro caso se han obtenido evidencias adicionales que sugieren la participación real de estos intermedios dipolares en el curso de la reacción.

Así, tanto la formación de productos de adición 1:1 de estructura abierta como la obtención del mismo aducto a partir

de dienos de diferente configuración, como ocurre en la reacción de la 3-metoxicarbonil-1-isoindolona (29) con el (E,E)- y el (E,Z)-2,4-hexadieno, puede ser justificado considerando la formación de un intermedio dipolar como se indica en el esquema 38.

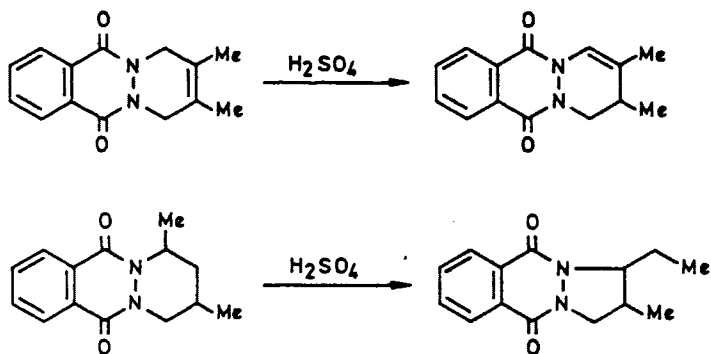


Esquema 38

En efecto, este intermedio podría estabilizarse por ciclación, dando lugar al aducto Diels-Alder con la regioquímica observada, o por pérdida de un protón para dar el producto de estructura abierta. Además, el intermedio dipolar posee una cierta libertad de giro que explicaría la no conservación de la estereoquímica del dieno en el curso de la reacción.

2.2.1. Reactividad de aductos de 1-isoindolonas.

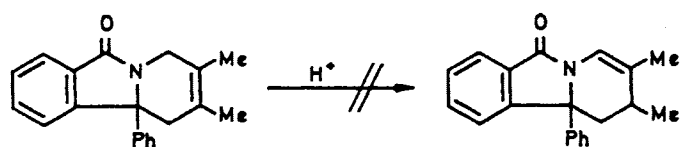
Puesto que los aductos derivados de diazaquinonas por tratamiento con ácidos fuertes experimentan reacciones de isomerización ó de contracción de anillo si se utilizan aductos previamente hidrogenados⁷, como se indica en el esquema 39,



Esquema 39

se ha ensayado la reactividad de alguno de los aductos de la 3-fenil-1-isoindolona en las mismas condiciones, pero sin resultados positivos.

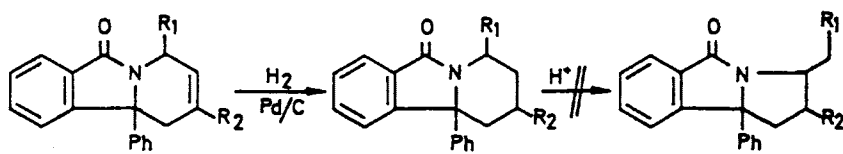
Así, en el tratamiento del aducto 40a con ácido sulfúrico del 96% a 60° C durante una hora se recuperó el compuesto de partida inalterado, obteniéndose productos de descomposición no identificados, al forzar las condiciones. (Esquema 40).



40a

Esquema 40

Por otra parte, los ensayos de contracción del anillo terminal previamente hidrogenado, se han llevado a cabo con los aductos 40c y 40f.

40c
40f48c
48fR₁=R₂=Me
R₁=Me R₂=H

Esquema 41

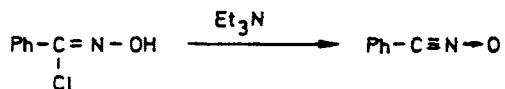
Los aductos hidrogenados 48c y 48f se han obtenido con rendimiento prácticamente cuantitativo por hidrogenación de los aductos 40c y 40f a 2-3 atmósferas de presión y en presencia de Pd/C al 10% como catalizador, pero su tratamiento con ácido sulfúrico concentrado en diferentes condiciones de tiempo y temperatura no condujo en ningún caso al producto de contracción de anillo esperado, por lo que no se prosiguió el estudio en este sentido.

2.3. Ensayos de cicloadiciones 1,3-dipolares.

Como se ha expuesto en los antecedentes bibliográficos, la reactividad de las N-aciliminas cíclicas como dipolarófilos no ha sido estudiada.

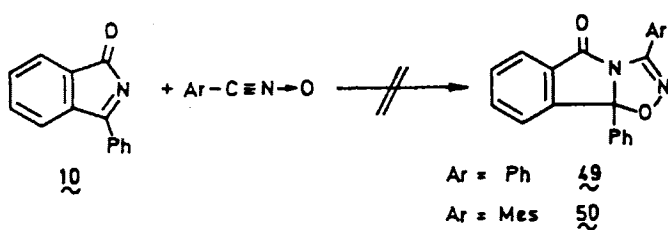
Por esta razón, nos hemos propuesto establecer el comportamiento de las 1-isoindolonas en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, estudiando la reacción de la 3-fenil-1-isoindolona (10) con los óxidos de benzo- y mesitonitrilo.

La 3-fenil-1-isoindolona (10) se preparó previamente a partir de la 3-butoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1-isoindolona (32) como se indicó en el apartado anterior. Debido a su facilidad de dimerización, el óxido de benzonitrilo se preparó "in situ" por tratamiento del cloruro de benzhidroximoilo con trietilamina (Esquema 42), mientras que el óxido de mesitonitrilo, mucho más estable, se utilizó como tal.



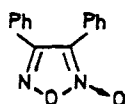
Esquema 42

En ninguno de los ensayos realizados se ha logrado obtener el cicloaducto esperado, representado en el esquema 43.



Esquema 43

Así, en la reacción de 10 con óxido de benzonitrilo se aislaron como únicos productos caracterizables el difenilfuroxano (51), resultante de la dimerización del óxido, y el hidroxid derivado 34, que es el único producto caracterizado en la reacción con óxido de mesitonitrilo.

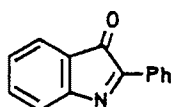


51

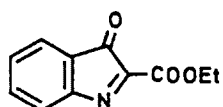
3. 3-Indolonas.

Con el fin de establecer la influencia que la posición del grupo carbonilo ejerce sobre la reactividad en reacciones de cicloadición sobre el doble enlace carbono-nitrógeno se hace necesario el estudio de las C-aciliminas cíclicas. Dentro de este tipo de compuestos presentan un particular interés las 3-indolonas, dada su similitud estructural con las 1-isoidolonas anteriormente estudiadas.

Como sustratos más adecuados se han elegido la 2-fenil-3-indolona (11) y la 2-etoxicarbonil-3-indolona (52).



11



52

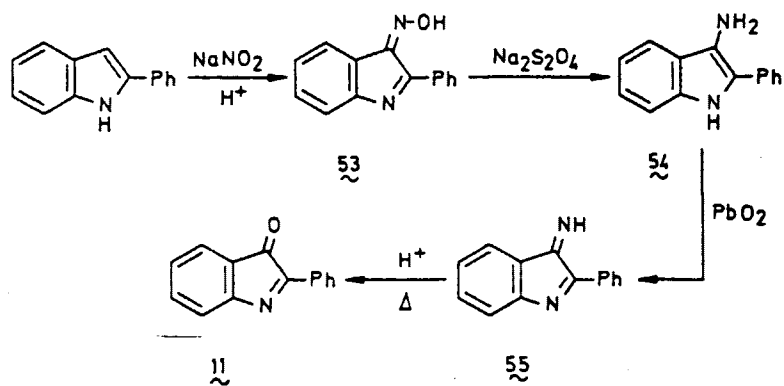
3.1 Preparación de 3-indolonas 2-sustituidas.

3.1.1. 2-Fenil-3-indolona (11).

La 2-fenil-3-indolona (11) se ha preparado según el método de Baeyer²², modificado posteriormente por Richman y Hascher²³⁻²⁴, que se recoge en el esquema 44.

La nitrosación del 2-fenilindol da lugar a 53, que por reducción con ditionito sódico conduce al amino derivado 54. Por oxidación de 54 y posterior hidrólisis del iminocompuesto

55 se obtiene 11 con un rendimiento global del 40%.



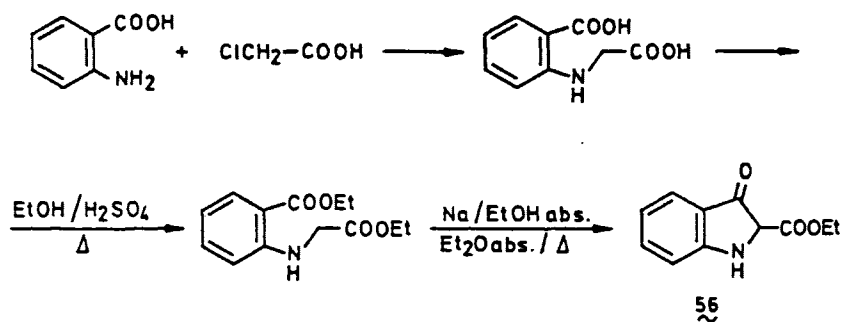
Esquema 44

La 2-fenil-3-indolona es un sólido rojo estable, cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía²²⁻²⁴. Se ha registrado su espectro de ^{13}C -RMN, en el que aparecen como señales más características las de los carbonos carbonílico e imínico a 197,1 y 166,0 ppm respectivamente.

Según se ha expuesto en los antecedentes bibliográficos el carácter filodiénico de 11 fue establecido por Hooper y colaboradores²⁵ en 1969 al obtener sus aductos con 2,3-dimetilbutadieno, ciclopentadieno e isopreno, si bien en dicho trabajo no se indican rendimientos ni condiciones experimentales.

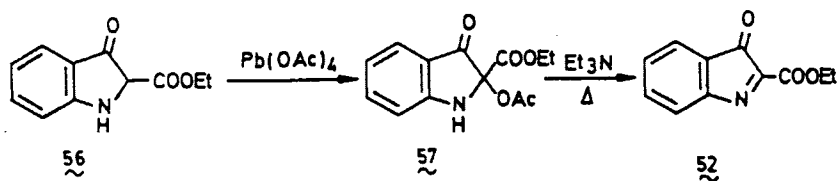
3.1.2. 2-Etoxicarbonil-3-indolona (52).

Como precursor más adecuado para la síntesis de este compuesto se eligió la 2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-3-indolona (56), fácilmente asequible a partir de ácido antranílico y ácido cloroacético siguiendo el método de Etienne⁷⁷. (Esquema 45).



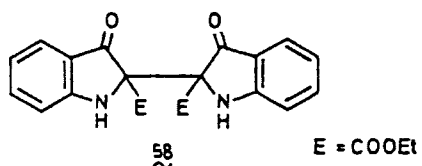
Esquema 45

El tratamiento de 56 con tetraacetato de plomo podría conducir, como en la serie de las isoquinoleín-1,4-dionas, al acetoxiderivado correspondiente 57, que por eliminación de ácido acético catalizada por la trietilamina daría lugar a la indolona 52.



Esquema 46

Sin embargo, el tratamiento de 56 con tetraacetato de plomo no dió lugar al acetoxiderivado esperado, sino al bis-indoxilo 58, anteriormente obtenido por oxidación de 56 con dióxido de manganeso²¹.



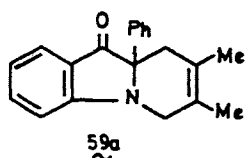
Puesto que la formación de 58 puede justificarse admitiendo la oxidación previa de 56 a indolona, la reacción de 56 con tetraacetato de plomo se llevó a cabo en presencia de un dieno. La obtención del correspondiente aducto Diels-Alder pone de manifiesto tanto la formación de 52 como su carácter filodigénico.

3.2. Cicloadiciones Diels-Alder.

Si bien en la bibliografía²² se describe la síntesis de aductos de 2-fenil-3-indolona utilizando tricloruro de aluminio como catalizador, los ensayos realizados por nosotros no han conducido a resultados satisfactorios, ya que si bien se produce reacción, el rendimiento en aducto es muy bajo al obtenerse gran número de subproductos que dificultan extraordinariamente su aislamiento. Por esta razón, se hizo necesario establecer previamente las condiciones de reacción utilizando un dieno sen

cillo como el 2,3-dimetilbutadieno.

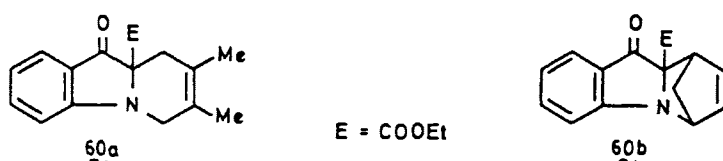
Por reacción directa de 11 con 2,3-dimetilbutadieno a reflujo de benceno se obtiene el aducto esperado 59a



pero con rendimiento muy bajo, a pesar de prolongar durante varios días el tiempo de reacción. Sin embargo, el empleo de ácido p-toluensulfónico como catalizador permite la obtención de 59a a temperatura ambiente con un rendimiento del 80%, por lo que han sido éstas las condiciones experimentales utilizadas en los demás casos.

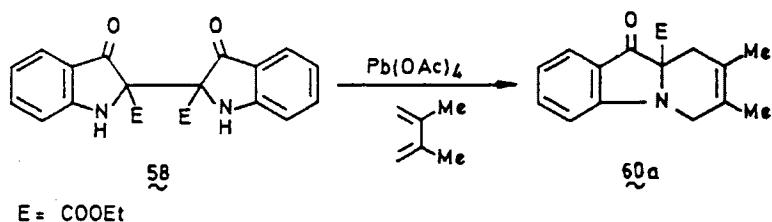
A su vez, las reacciones de cicloadición sobre la 2-etoxicarbonil-3-indolona(52) se han llevado a cabo por tratamiento del dihidroderivado 56 con tetraacetato de plomo en presencia de un dieno.

Las condiciones de reacción se han establecido utilizando dienos sencillos como el 2,3-dimetilbutadieno o el ciclopentadieno que no presentan problemas de regioisomería, obteniéndose los aductos 60a y 60b con buen rendimiento.



En todos los ensayos realizados, además del cicloaducto se aislaron cantidades variables del bis-indoxilo 58.

Es interesante señalar que dicho compuesto por tratamiento con tetraacetato de plomo en presencia de un dieno proporciona también el correspondiente cicloaducto.



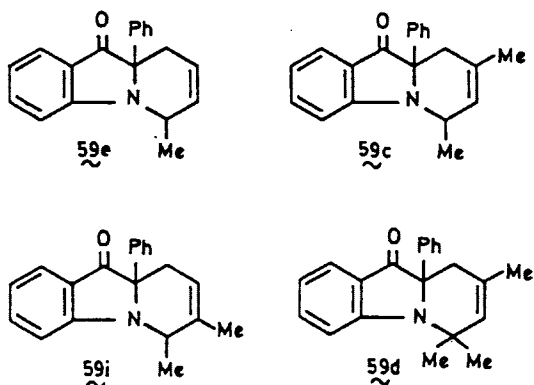
Esquema 47

Si bien la cicloadición transcurre rápida y fácilmente, no observándose la formación de un elevado número de subproductos, el aislamiento y purificación de los aductos presenta algunos problemas, ya que suelen obtenerse en forma de aceites amarillos (cuya cromatografía en placa fina y espectros de $^1\text{H-RMN}$ indican la presencia de un compuesto mayoritario prácticamente puro) que oscurecen con el tiempo. La obtención de producto cristalino sólo se ha conseguido en algunos casos, tras

sucesivas cromatografías en columna y en capa fina preparativa.

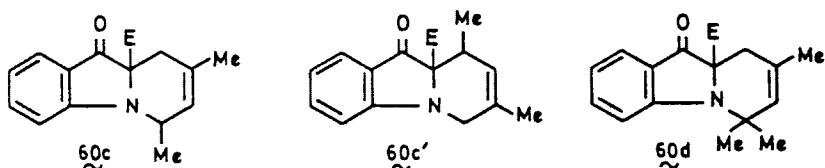
Como en el caso de las 1-indolonas, la regioquímica de la cicloadición se ha establecido utilizando dienos 1- y 2-sustituídos.

En la reacción de la 2-fenil-3-indolona con 1,3-pentadieno, 2-metil-1,3-pentadieno, 3-metil-1,3-pentadieno y 2,4-dimetil-1,3-pentadieno se ha obtenido, en cada caso, un único cicloadducto, resultante de la unión del extremo más sustituido del dieno al átomo de nitrógeno. La reacción es, pues, totalmente regioselectiva.



Sin embargo, la regioselectividad es menor en el caso de la 2-etoxicarbonil-3-indolona, ya que si bien con 2,4-dimetil-1,3-pentadieno se ha obtenido uno sólo de los dos posibles aductos regioisómeros, 60d, la reacción con 2-metil-1,3-pentadieno ha proporcionado, como se observa claramente en los espec

tros de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN, una mezcla aproximadamente equimolecular de los dos aductos 60c y 60c', cuya separación no ha sido posible.



Los datos de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN de los aductos 59 y 60 se recogen en las tablas 5 y 6.

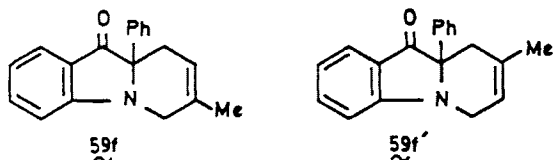
En los espectros de ^1H -RMN las señales más significativas son las de los protones del anillo creado en la cicloadición, cuyo desplazamiento químico pone de manifiesto la influencia ejercida por el átomo de nitrógeno y que permite la asignación estructural de los compuestos obtenidos.

Así, en los aductos 59c-e, 59i y 60d los hidrógenos del grupo metileno aparecen como dos dobletes a valores de δ del orden de 2 y 3 ppm con una constante de acoplamiento geminal de 16 Hz, mientras que el hidrógeno metínico existente en los aductos 59c, 59e y 59i resuena como multiplete a valores de δ comprendidos entre 4,0 y 4,7 ppm, desplazamiento químico que sólo puede justificarse si se encuentra en posición contigua al átomo de nitrógeno.

Esta asignación queda confirmada por la aparición de los dos tipos de grupos metileno existentes en los aductos de 2,3-dimetilbutadieno (59a y 60a) a 3,4-4,4 ppm y 2,0-2,9 ppm y

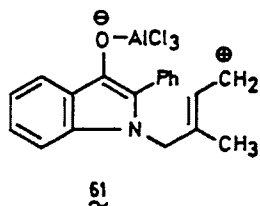
tos obtenidos. Así, mientras en los aductos 59g y 60g los dos grupos metilo aparecen como dobletes centrados a 1,0 y 1,6 ppm, en el aducto 59h aparecen como dos dobletes centrados a 1,3 y 1,4 ppm. El mayor desapantallamiento del grupo metilo unido al carbono 1 en 59h se debe, probablemente, a su mayor proximidad al cono de desapantallamiento del grupo carbonilo. Por otra parte, el multiplete correspondiente al protón metínico en posición 1 aparece más desapantallado en 59g y 60g que en 59h, lo que confirma también la diferente disposición relativa del átomo de hidrógeno y del grupo metilo en posición 1 en ambos tipos de aductos.

En el caso de los dienos 2-sustituídos, la cicloadición no es regioselectiva, ya que en la reacción de 11 con isopreno se obtiene la mezcla de los dos aductos regioisómeros (no separables por los métodos habituales), como pone de manifiesto el espectro de ^{13}C -RMN, en el que se observa la existencia de señales dobles.



Este resultado contrasta con el publicado por Hooper y colaboradores³⁶, que han descrito la obtención de un sólo re-

gioisómero, al que asignaron la estructura 59f basandose en la formación del intermedio abierto 61 al utilizar tricloruro de aluminio como catalizador.

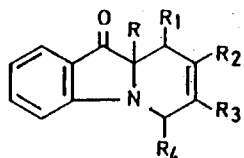


La ausencia de datos físicos y espectroscópicos en dicho trabajo no nos ha permitido comparar ambos resultados.

En cuanto a los espectros de ^{13}C -RMN de los aductos 59 y 60, los señales más características son las del grupo carbonilo (a 201 y a 194 ppm en los aductos 59 y 60 respectivamente) y la del carbono cuaternario contiguo a nitrógeno, que aparece a valores de δ comprendidos entre 69 y 76 ppm para 59 y entre 71 y 79 ppm para 60.

La asignación de las señales de los carbonos aromáticos se ha realizado teniendo en cuenta los datos bibliográficos existentes sobre la influencia de los grupos acetilo y dimetilamino en el desplazamiento químico de los carbonos del anillo bencénico²⁴.

Table 5



Comp.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	CH-R ₁	R ₂	CH-R ₃	R ₄	R ₅	Aromatics	R
<u>59a</u>	Ph	H	Me	Me	H	2,4(d, 1H) (J=16 Hz)	2,9(d, 1H)	3,4-4,4(a, 2H)	1,6(a, 3H) ^a	1,7(a, 3H) ^a	6,5-7,6(a, 4H)	7,22(a, 5H)
<u>59e</u>	Ph	H	H	H	Me	2,4(d, 1H) (J=16 Hz)	3,1(d, 1H)	1,5(d, 3H) (J= 7 Hz)	4,4(a, 1H)	5,7(a, 2H)	6,4-7,6(a, 4H)	7,20(a, 5H)
<u>59c</u>	Ph	H	Me	H	Me	2,4(d, 1H) (J=16 Hz)	2,9(d, 1H)	1,5(d, 3H) (J= 7 Hz)	4,3(a, 1H)	1,6(a, 3H)	5,3(a, 1H)	6,2-7,6(a, 4H) 7,06(a, 5H)
<u>59i</u>	Ph	H	H	Me	Me	2,4(d, 1H) (J=16 Hz)(J'=8 Hz)	3,1(d, 1H)	1,5(d, 3H) (J= 7 Hz)	4,4(a, 1H)	5,4(a, 1H) (J'= 8 Hz)	1,7(a, 3H)	6,5-7,6(a, 4H) 7,23(a, 5H)
<u>59d</u>	Ph	H	Me	H	(b)	2,3(d, 1H) (J=16 Hz)	3,0(d, 1H)	(b)	1,8(a, 3H)	5,2(a, 1H)	6,5-7,6(a, 4H)	7,20(a, 5H)
<u>59f</u>	Ph	H	Me	H	H	2,4(d, 1H) (J=17 Hz)	2,9(d, 1H)	3,5-4,5(a, 2H)	1,7(a, 3H)	5,4(a, 1H)	6,6-7,7(a, 4H)	7,23(a, 5H)
<u>59g</u>	Ph	Me	H	H	Me	1,0(d, 3H) (J= 6 Hz)	3,4(a, 1H)	1,6(d, 3H) (J= 6 Hz)	4,5(a, 1H)	5,2-6,1(a, 2H)	6,5-7,7(a, 4H)	7,15(a, 5H)
<u>59h</u>	Ph	Me	H	H	Me	1,3(d, 3H) (J= 7 Hz)	2,4-3,0(a, 1H)	1,4(d, 3H) (J= 6 Hz)	4,7(a, 1H)	5,3(a, 1H) ^a	6,0(a, 1H) ^a	6,5-7,8(a, 4H) 7,17(a, 5H)

Tabla 5 (continuación)

Comp.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	CH-R ₁	R ₅	CH-R ₂	R ₆	R ₇	Araditicos	R	
<u>60a</u>	COOEt	H	Me	Me	H	2,0(d, 1H) (J=16 Hz)	3,8(m, 2H)	2,9(d, 1H)	1,6(m, 6H)		6,4-7,6(m, 4H) 4,1(c, 2H, -OCH ₂ -)	1,1(t, 3H, -CH ₃) (J= 7 Hz)	
<u>60b</u>	COOEt		(d)			3,9(m, 1H)	4,7(m, 1H)	5,8(m, 1H) ^a	6,2(m, 1H) ^a		6,8-7,7(m, 4H) 4,2(c, 2H, -OCH ₂ -)	1,2(t, 3H, -CH ₃) (J= 7 Hz)	
<u>60c</u>	COOEt	H	Me	H	Me	2,2(d, 1H) (J=16 Hz)	3,1(d, 1H)	1,5(d, 3H) (J= 7 Hz)	3,8-4,4(m, 1H)	1,8(m, 3H)	5,4(m, 1H)	6,5-7,8(m, 4H) 4,1(c, 2H, -OCH ₂ -)	1,1(t, 3H, -CH ₃) (J= 7 Hz)
<u>60c'</u>	COOEt	Me	H	Me	H	0,8(d, 3H) (J= 7 Hz)	3,4(m, 1H)	3,9(m, 2H)	5,7(m, 1H)	1,7(m, 3H)	6,5-7,8(m, 4H) 4,1(c, 2H, -OCH ₂ -)	1,2(t, 3H, -CH ₃) (J= 7 Hz)	
<u>60d</u>	COOEt	H	Me	H	(f)	2,0(d, 1H) (J=16 Hz)	3,0(d, 1H) (J=16 Hz)	(f)	1,8(m, 3H)	5,3(m, 1H)	6,5-7,7(m, 4H) 4,1(c, 2H, -OCH ₂ -)	1,1(t, 3H, -CH ₃) (J= 7 Hz)	
<u>60e</u>	COOEt	Me	H	H	Me	0,7(d, 3H) (J= 7 Hz)	3,5(m, 1H)	1,6(d, 3H) (J= 7 Hz)	4,4(m, 1H)	5,5-6,2(m, 2H)	6,6-7,8(m, 4H) 4,1(c, 2H, -OCH ₂ -)	1,2(t, 3H, -CH ₃) (J= 7 Hz)	

(a) Señales intercambiables.

(b) Contiguos al átomo de nitrógeno hay dos grupos metilo que aparecen como singletos a 1,43 y 1,50 ppm.

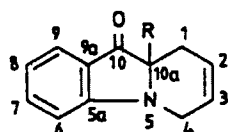
(c) Las señales corresponden al espectro de la mezcla de aductos isómeros 59f y 59f'.

(d) R₁ = R₂ = -CH₃; R₃ = R₄ = H. El grupo metileno aparece a 2,1(c, 2H, J= 6 Hz) ppm.

(e) Las señales de los aductos regioisómeros 60c y 60c' han sido asignadas sobre el espectro de la mezcla de isómeros.

(f) Contiguos al átomo de nitrógeno hay dos grupos metilo que aparecen solapados como un singlete a 1,50 ppm.

Table 6



Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a	C-10	C-10a
<u>59a</u>	35,53	122,28*	122,73*	45,86	159,16	108,14	137,23	116,92	125,37	117,33	201,26	69,24
<u>59e</u>	30,06	121,25	132,19	48,83	158,39	110,33	136,83	116,96	125,50	119,79	200,98	71,67
<u>59c</u>	34,54	129,85	125,58*	48,59	158,43	110,39	136,79	116,78	125,45*	119,90	201,01	72,21
<u>59i</u>	30,35	117,10*	139,76	52,35	157,91	110,93	136,48	117,01*	125,17	120,67	201,42	71,53
<u>59d*</u>	32,38	128,48	131,98	55,67	158,81	111,91	136,68	116,94	125,79*	119,89	201,32	72,38
<u>59f*</u>	34,47	117,84*	130,44	41,39	159,40	108,00	137,10	117,00*	125,32	117,40	200,76	69,03
	34,59		130,54			108,06	137,32			117,69	201,04	
<u>59g</u>	35,84	128,06	130,44	48,56	159,49	109,92	136,84	116,84	125,51*	120,51	200,44	76,02
<u>60a</u>	34,14	122,64*	123,05*	45,53	159,33	108,22	137,63	117,14	125,25	117,50	195,37	71,45
<u>60c*</u>	32,2	130,5*	124,7*	48,6	159,5	110,3	137,0	117,0	124,8	120,2	194,3	75,4
<u>60c'*</u>	33,8	124,5*	129,9*	44,5	160,1	107,4	137,4	116,9	125,7	118,8	194,4	74,9
<u>60d*</u>	32,0	130,0	131,5	55,2	159,0	111,9	137,1	117,0	125,6	120,1	196,0	74,0
<u>60q</u>	33,45	128,29	131,09	49,22	160,75	110,37	137,19	117,31	124,96	120,67	193,87	79,27

Tabla 6 (continuación)

Comp.	Me(C-1)	Me(C-2)	Me(C-3)	Me(C-4)	R = Ph				R = COOEt		
					Ciso	Costo	Costa	Costa	C=O	O-CH ₂	CH ₃
59a	---	15,57*	19,02*	---	136,81	125,46	128,23	127,26	---	---	---
59e	---	---	---	19,73	138,37	125,64	128,37	127,25	---	---	---
59c	---	23,50	---	19,91	138,16	125,34	128,32	127,15	---	---	---
59i	---	---	20,25	17,75	138,51	125,48	128,09	127,00	---	---	---
59d*	---	23,39	---	26,55 y 27,12	138,21	125,79*	128,29	127,17	---	---	---
59f*	---	22,99) 23,25	---	---	136,68) 136,95	125,44) 128,44	128,29) 127,37	127,22	---	---	---
59g	16,56	---	---	20,72	139,29	125,51*	128,44	127,24	---	---	---
60a	---	15,73*	18,81*	---	---	---	---	---	167,00	61,76	13,85
60c*	---	22,9	---	19,7	---	---	---	---	166,8	61,7	13,6
60c'*	15,0	---	20,2	---	---	---	---	---	166,8	61,2	13,6
60d*	---	22,9	---	25,1 y 27,0	---	---	---	---	168,0	61,8	14,0
60g	15,40	---	---	20,82	---	---	---	---	167,17	62,04	13,77

(*) Señales intercambiables.

(a) Señales solapadas.

(b) En C-4, contiguo al átomo de nitrógeno, hay dos grupos metilo.

(c) Las señales corresponden al espectro de la mezcla de isómeros 59f y 59f'.

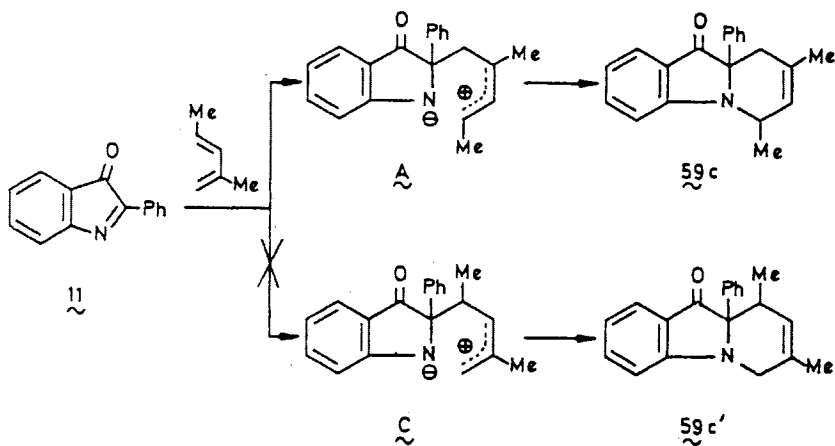
(d) Las señales de los aductos regioisómeros 60c y 60c' han sido asignadas sobre el espectro de la mezcla de isómeros.

(e) Señales intercambiables entre los isómeros 60c y 60c'.

(f) Señales intercambiables entre los isómeros 60c y 60c'.

Las cicloadiciones Diels-Alder sobre el doble enlace imínico de las indolonas presentan una elevada regioselectividad que, como en el caso de las isoindolonas, también puede explicarse mediante la formulación de los correspondientes intermedios dipolares, si bien en este caso la estabilidad relativa de los intermedios depende de la naturaleza del sustituyente en posición 2.

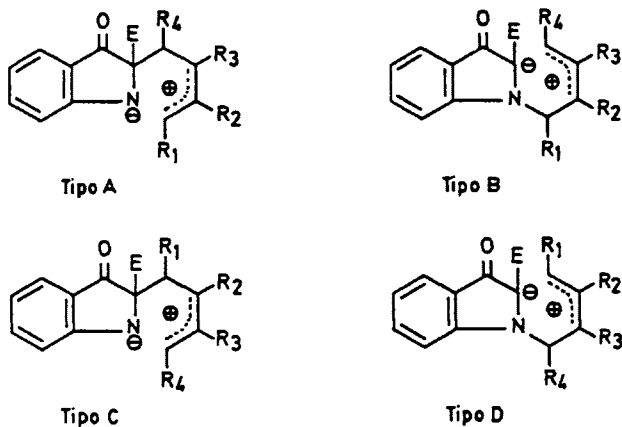
Así, cuando el sustituyente es un grupo fenilo, los intermedios más estables son los que poseen la carga negativa sobre el átomo de nitrógeno (tipo A y tipo C) y en el caso de los dienos asimétricamente sustituidos se formará, preferentemente, aquel en el que los grupos metilo contribuyan a la estabilización de la carga positiva. (Esquema 48).



Esquema 48

La ciclación de dicho intermedio conduce al aducto resultante de la unión del extremo más sustituido del dieno al átomo de nitrógeno, que es el obtenido experimentalmente.

Por el contrario, en el caso de la 2-etoxicarbonil-3-indolona, la presencia del grupo etoxicarbonilo puede contribuir a la deslocalización de la carga negativa si ésta se encuentra sobre el átomo de carbono, por lo que es preciso considerar los cuatro posibles intermedios dipolares representados en el esquema 49.

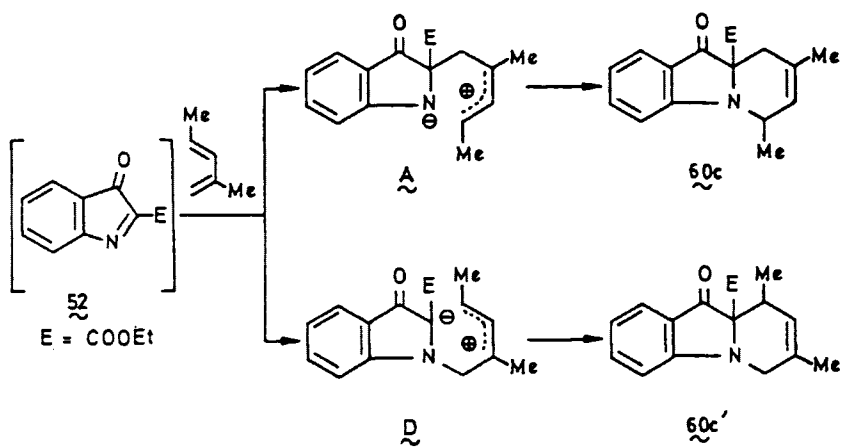


Esquema 49

De nuevo, al emplear dienos asimétricamente sustituidos sólo deberán considerarse los intermedios en los que la carga positiva se encuentre estabilizada por los grupos metilo (tipos A y D), cuya ciclación dará lugar a los correspondientes aduc-

tos regioisómeros, como ocurre en la reacción de la 2-etoxicarbonil-3-indolona con 2-metil-1,3-pentadieno. (Esquema 50).

Análogos resultados se han obtenido en la reacción de la 3-metoxicarbonilisoquinolein-1,4-diona con el mismo dieno, que indican la importancia de la naturaleza del sustituyente en la estabilidad de los posibles intermedios dipolares.



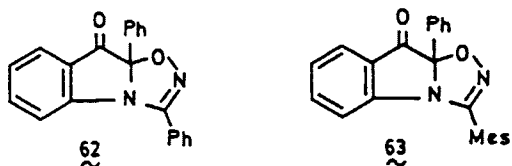
Esquema 50

Sin embargo, al utilizar como sustratos las 3-indolonas, al contrario que en el caso de las 1-isoindolonas, no se han encontrado evidencias adicionales que pongan de manifiesto la existencia real de los intermedios postulados, ya que no se han aislado productos de estructura abierta y, además, se conserva la estereoquímica de los dienos utilizados.

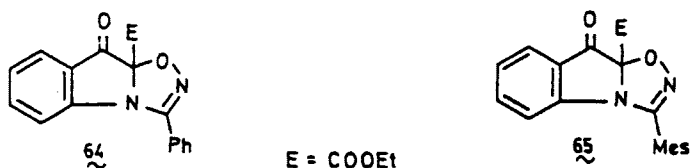
3.3. Cicloadiciones 1,3-dipolares.

Una vez establecido el excelente comportamiento filodiénico de la 2-fenil-3-indolona (11) y de la 2-etoxicarbonil-3-indolona (52), se ha estudiado su reactividad como dipolarófilos frente a óxidos de nitrilo y nitriliminas.

En la reacción de 11 con óxido de benzonitrilo (generado "in situ" por tratamiento del cloruro de benzhidroximoilo con trietilamina) y con óxido de mesitonitrilo se obtienen los aductos 62 y 63 respectivamente.



En el caso de la 2-etoxicarbonil-3-indolona (52), ésta se genera "in situ", por tratamiento de 56 con tetracetato de plomo, en presencia de óxido de benzonitrilo (previamente formado) ó de óxido de mesitonitrilo, obteniéndose los correspondientes aductos 64 y 65.

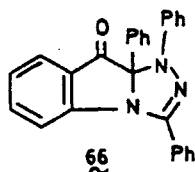


En todos los casos la reacción es totalmente loco- y regioselectiva, obteniéndose el correspondiente derivado de 1,2,4-oxadiazol, resultante de la adición del dipolo al doble enlace imínico con la orientación esperada.

Las estructuras de los compuestos obtenidos se han establecido por sus datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN (Tabla 7).

Además de las señales de carbonos aromáticos del anillo condensado (perfectamente referibles a las de los aductos 59 y 60), las señales más significativas son las de los grupos carbonilo a 191-197 ppm e imino a 153-155 ppm y especialmente la del carbono cuaternario común a ambos anillos pentagonales que aparece hacia 101 ppm en 62 y 63 y hacia 98 ppm en 64 y 65, claramente desapantallado al encontrarse contiguo a un átomo de oxígeno, a un átomo de nitrógeno y a un grupo carbonilo. En compuestos referibles obtenidos a partir de sustratos de cadena abierta²², el desplazamiento químico de dicho carbono es de 104 ppm.

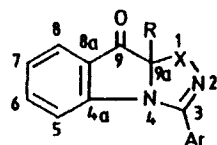
Por otra parte, la reacción de 11 con difenilnitrilimina, generada "in situ" por tratamiento del cloruro de difenilhidrazidilo con trietilamina, presenta un comportamiento totalmente análogo al de la reacción con óxidos de nitrilo, obteniéndose un único aducto, 66, cuya estructura de derivado de 1,2,4-triazol fue establecida inequívocamente mediante su espectro de ^{13}C -RMN (Tabla 7), en el que aparece la señal del carbono cuaternario alifático a 91 ppm.



En compuestos referibles¹¹⁻¹² la señal de dicho carbono aparece a valores de δ comprendidos entre 83 y 90 ppm.

Cabe destacar el diferente comportamiento que frente a las cicloadiciones 1,3-dipolares con óxidos de nitrilo presentan la 3-fenil-1-isoindolona (10) y la 2-fenil-3-indolona (11), lo que pone de manifiesto la gran influencia que la posición del grupo carbonilo ejerce sobre la cicloadición.

Tabla 7



Comp.°	C-3	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-9a	R = Ph			
										C10a	C10b	C10c	C10d
<u>62</u>	155,77	157,62	116,18	137,48	126,17	125,18	122,28	193,69	101,41	134,61	125,57	128,29	129,49
<u>63</u>	153,25	157,10	116,16	137,37	126,17	125,44 ^b	122,70	197,12	101,34	135,29	125,44 ^b	128,45	129,39
<u>66</u>	147,44	157,97	116,04 ^b	137,56	125,59 ^a	124,00 ^a	123,14	195,46	91,2			(c)	
										R = COOEt			
										C=O	O-CH ₂	CH ₃	
<u>64</u>	155,92	158,08	116,54	137,74	126,20	125,64	122,37	191,28	98,00	145,62	62,81	13,77	
<u>65</u>	153,11	157,00	115,97	137,64	125,96	125,60	122,56	193,36	97,15	145,64	62,68	13,77	

Tabla 7 (Continuación)

Comp.°	Ar = Ph				Ar = Mesitilo					
	Cipso	Corto	Meta	Para	Cipso	Corto	Meta	Para	2aMeta(Corto)	Meta(Para)
<u>62</u>	127,91	128,84	128,57	131,73	---	---	---	---	---	---
<u>63</u>	---	---	---	---	120,62	138,59 y 138,84	128,81	140,85	19,81	21,09
<u>66</u>		(c)			---	---	---	---	---	---
<u>64</u>	124,18	128,94*	128,94*	132,15	---	---	---	---	---	---
<u>65</u>	---	---	---	---	119,48	138,50 y 138,58	128,70 y 128,89	141,10	19,21 y 19,65	21,02

(a) Señales intercambiables.

(a) En todos los compuestos I = 0 excepto en 66 donde I = N-Ph.

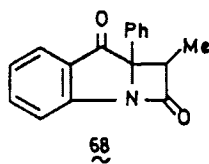
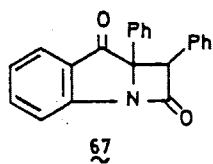
(b) Señales solapadas.

(c) En este compuesto existen tres tipos de grupos fenilo cuyas señales no pueden asignarse inequívocamente:
 134,93(Cipso(N-C-Ph)); 128,82(Cipso(N=C-Ph)); 142,81(Cipso(N-H-Ph)); 116,84*; 127,83; 127,76; 128,34;
 128,46; 128,59(Carbonos orto y meta); 120,69; 128,94; 130,85 (Carbonos para).

3.4. Cicloadiciones [2+2] con cetenas.

Teniendo en cuenta la facilidad de preparación de la 2-fenil-3-indolona (11), su estabilidad y la excelente reactividad mostrada por este sustrato en las reacciones de cicloadiación Diels-Alder y 1,3-dipolares, y dada la importancia que los compuestos β -lactámicos han adquirido en los últimos años, se ha llevado a cabo la reacción de 11 con cetenas generadas "in situ" por tratamiento del cloruro de ácido correspondiente con trietilamina.

La reacción de 11 con los cloruros de fenilacetilo y de propionilo en presencia de trietilamina y a temperatura ambiente ha conducido, respectivamente, a las β -lactamas 67 y 68,

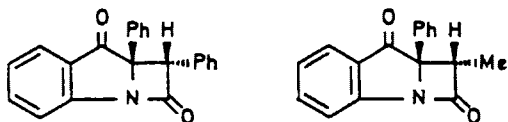


en cuyos espectros IR aparecen como bandas más características las de los grupos carbonilo del anillo lactámico y del anillo de indolona a 1800 y 1710 cm^{-1} .

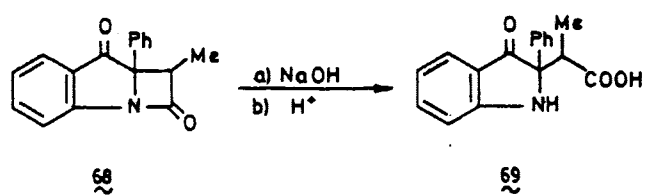
En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se observan, además de las señales de los protones aromáticos, un singlete a 4,83 ppm correspondiente al protón del anillo β -lactámico del compuesto 67 y un cuadruplete a 3,6 ppm y un doblete a 1,0 ppm correspondientes al grupo metilo y al protón existentes en 68.

En cuanto a los espectros de ^{13}C -RMN, las señales más significativas son las de los grupos carbonilo del anillo de indolona y del anillo lactámico hacia 200 y 175 ppm respectivamente, la del carbono cuaternario contiguo a nitrógeno hacia 70 ppm y la del carbono del ciclo de cuatro eslabones a 61,40 ppm en el compuesto 67 y a 49,92 ppm en el compuesto 68.

Si bien en la reacción pueden formarse dos isómeros, atendiendo a la posición relativa del grupo fenilo y de los sustituyentes del cloruro de ácido, los datos espectroscópicos indican que sólo se forma uno de ellos. La asignación estructural puede realizarse, en principio, por comparación de sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN con los obtenidos para β -lactamas preparadas a partir de monoiminas de compuestos 1,2-dicarbonílicos y que indican que se trata del isómero *trans*²⁷.



Con objeto de comprobar esta asignación estructural, se ha intentado la preparación de la lactama isómera por tratamiento con una base²⁸, pero los ensayos realizados han conducido únicamente a la obtención del correspondiente β -aminoácido 69, procedente de la apertura del anillo lactámico (Esquema 51).



Esquema 51

por lo que la estructura propuesta no se ha podido confirmar por vía química.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en capilar, en un aparato Buchi 510, o en un microscopio Reichert y están sin corregir. Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257 o Perkin-Elmer 781. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han realizado en un aparato Varian T-60 a 60 MHz y los de carbono-13 en un Varian FT-80 a 20,15 MHz. Los valores de los desplazamientos químicos se dan en ambos casos en valores δ respecto al tetrametilsilano como referencia interna. Los análisis han sido realizados en el Centro Nacional de Química Orgánica.

La evolución de las reacciones se ha seguido por cromatografía en capa fina, empleándose cromatofolios de Silicagel Merck 60-F₂₅₄ con indicador fluorescente incorporado, que se han visualizado a la luz ultravioleta. Las cromatografías en columna se han realizado sobre Silicagel Merck 60, eluyendo con benceno, tolueno, hexano, acetato de etilo o mezclas de estos disolventes.

1. Isoquinolein-1,4- dionas.

1.1. 3-Metoxicarbonilisoquinolein-1,4-diona (18).

α -Ftalimidoilacetato de metilo.

Una mezcla de 25,0 g (0,13 moles) de ftalimida potásica y 18,0 g (0,13 moles) de monocloroacetato de metilo en 50 ml de N,N-dimetilformamida se calienta a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, se filtra y el filtrado se trata con agua. Se forma un precipitado blanco que se lava con agua y se recristaliza de metanol. Se obtienen 21,2 g (72%) de α -ftalimidoilacetato de metilo, que estabiliza su punto de fusión en 110-28 C (Lit^{er} 114-58 C).

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_9NO_4$: C-60,27 H-4,14 N-6,39

Encontrado: C-60,06 H-4,22 N-6,55

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1770(-COOMe), 1750(CO imida), 1720(CO imida), 1470, 1440, 1420, 1400, 1375, 1325, 1225, 1120, 970, 955, 810, 800, 740 y 720 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : δ = 3,70 (s, 3H, -COOCH₃); 4,37 (s, 2H, -CH₂-); 7,4-7,8 (m, 4H, H aromáticos) ppm.

3-Metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (20).

En un matraz de 500 ml, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico y de agitador magnético se ponen 11,7 g (0,05 moles) de α -ftalimidoilacetato de metilo,

10.8 g de metóxido sódico y 100 ml de metanol absoluto. La mezcla de reacción se calienta en baño de agua con agitación durante una hora, apareciendo a los quince minutos de iniciada la reacción un precipitado amarillo. Terminado el tiempo de calefacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden, lentamente, 50 ml de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado formado se separa por filtración a vacío y se lava sobre el filtro con ácido clorhídrico 0,1 N y después con agua. Se obtienen 6,5 g (60%) de 20.

P.f. 2232 C (metanol) (Lit.⁷¹ 221-22 C; Lit.⁴⁷ 219-202 C)

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_9NO_4$: C-60,27 H-4,14 N-6,39

Encontrado : C-60,05 H-4,17 N-6,11

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3300-2700(NH y OH asociados), 1685 (C=O), 1650 (C=O asociado), 1600, 1470, 1440, 1350, 1330, 1275, 1250, 1005, 780, 770 y 685 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (DMSO- d_6) : δ = 3,93 (s, 3H, -COOCH₃); 7,7-8,3 (m, 4H, H aromáticos); 10,4 (sa, 1H, N-H) ppm.

3-Acetoxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(22)

A una suspensión de 2,2 g (0,01 moles) de 3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(20) y 0,8 g de óxido de magnesio en 30 ml de cloruro de metileno se añaden con agitación, en pequeñas porciones y a medida que se consumen, 4,43 g (0,01 moles) de tetraacetato de plomo. Terminada la adición, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con tres por

ciones de 10 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después de eliminado el disolvente a vacío se obtienen 2,2 g (80%) de 22.

P.f. 159-62° C (cloruro de metileno/ciclohexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{11}NO_4$: C-56,31 H-3,97 N-5,05

Encontrado: C-56,24 H-4,14 N-5,26

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3200, 3100 (N-H), 2950, 1780(-COOMe), 1750(-COOMe), 1710(C=O), 1690(CONH), 1600, 1580, 1430, 1400, 1270, 1230, 1060 y 810 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (DMSO- d_6) : δ = 2,17 (s, 3H, CH_3 -COO-); 3,73 (s, 3H, -COO CH_3); 7,7-8,3 (m, 4H, H aromáticos); 9,73 (s, 1H, N-H) ppm.

3-Etoxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (25)

Se calientan a reflujo durante tres horas 500 mg de 22 en 15 ml de etanol absoluto. El exceso de etanol se elimina a vacío y el residuo se recristaliza de cloruro de metileno/ciclohexano, obteniéndose 300 mg (65%) de 25. Cristales blancos de p.f. 112-42 C.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{13}NO_5$: C-59,32 H-4,98 N-5,32

Encontrado: C-58,54 H-4,90 N-5,54

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3220, 3120 (N-H), 1770, 1760, 1690, 1670(C=O), 1600, 1370, 1300, 1120, 1060 y 760 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_4$) : TABLA 1

3-Metoxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(24)Método A.

Se calientan a reflujo 500 mg de 22 en 15 ml de metanol absoluto durante una hora. La solución resultante se concentra a vacío hasta sequedad y el residuo obtenido se recristaliza de cloruro de metileno/ciclohexano.

Rendimiento : 76%

P.f. : 115-62 C

Método B.

A una disolución de 500 mg de 22 en 10 ml de metanol absoluto se añaden 0,25 ml de trietilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas, se filtra sobre celita y se concentra a vacío. El aceite resultante se lava con éter, para eliminar el exceso de trietilamina y se trata con metanol en frío. Se obtiene 24 con un rendimiento del 28%.

P.f. : 115-62 C (cloruro de metileno/ciclohexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{11}NO_3$: C-57,68 H-4,64 N-5,89

Encontrado : C-57,83 H-4,45 N-5,62

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3170, 3060 (N-H), 1760, 1735, 1710, 1670 (C=O), 1600, 1380, 1270, 1200, 1115, 1065, 945, 910, 810, 790 y 770 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 1

3-Hidroxil-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(26)

Se calientan a reflujo 500 mg de 3-acetoxil-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (22) en 15 ml de agua durante dos horas. Al enfriar cristaliza el producto 26, en finas agujas blancas.

Rendimiento : 60% P.f. : 202-42 C (agua)

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_9NO_3$: C-56,18 H-3,86 N-5,96

Encontrado : C-55,95 H-3,94 N-6,17

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3440 (O-H), 3200, 3100 (N-H), 1750 (CO ester), 1720 (C=O), 1685 (CO amida), 1600, 1460, 1370, 1300, 1250, 1200, 1170, 1130, 980, 800, 780, 750 y 670 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (DMSO- d_6) : TABLA 1

La acetilación de 26 con anhídrido acético en presencia de piridina a temperatura ambiente conduce al acetoxiderivado de partida 22 con un rendimiento del 51%.

1.1.1 Cicloadiciones Diels-Alder.2,3-Dimetil-11a-metoxicarbonil-11a H-1,4-dihidropirido [1,2-b] isoquinolein-6,11-diona (28a).Método A.

0,5 g (2,0 mmoles) de 3-metoxil-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(24), 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y 1 ml (exceso) de 2,3-dimetilbutadieno en 10 ml de benceno

no anhidro se calientan a reflujo durante 24 horas. El residuo obtenido al eliminar el disolvente a vacio se cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente benceno/acetato de etilo 20:1. Se obtienen 150 mg (23%) de 28a.

P.f. : 144-68 C (cloroformo/ciclohexano)

Método B.

1,0 g (3,6 mmoles) de 3-acetoxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(22), 0,5 ml de trietilamina y 2 ml de 2,3-dimetilbutadieno en 30 ml de benceno anhidro se calientan a reflujo durante 24 horas. La cromatografía del residuo obtenido al eliminar el disolvente a vacio en las condiciones indicadas en el método A proporcionan 156 mg (15%) de 28a.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}NO_4$: C-68,22 H-5,72 N-4,68

Encontrado : C-68,00 H-6,07 N-4,44

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1745 (CO ester), 1685 (C=O), 1650 (CO amida), 1600, 1580, 1390, 1290, 1275, 1220, 1200, 1135, 1120, 1025, 810, 750 y 720 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (DCCl₃) : TABLA 2

11a-metoxicarbonil-11a H-1,4-dihidro-1,4-metanopirido [1,2-b] isoquinolein-6,11-diona (28b).

Por reacción de 740 mg (2,7 mmoles) de 22 y 0,4 ml de trietilamina con 1 ml de ciclopentadieno en 25 ml de benceno anhidro a reflujo durante 24 horas se obtienen, por cromatografía

fía de la mezcla de reacción usando como eluyente benceno/acetato de etilo 20:1, 150 mg (20%) de 28b.

P.f. : 132-42 C (cloroformo/ciclohexano)

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{18}NO_4$: C-67,84 H-4,63 N-4,94

Encontrado : C-67,85 H-4,75 N-5,16

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1740 (CO ester), 1700 (C=O), 1650 (CO amida), 1600, 1405, 1290, 1230, 1085, 1035, 980, 820, 800, 760, 730 y 685 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 2

2,4-Dimetil-11a-metoxicarbonil-11a H-1,4-dihidropirido [1,2-b] isoquinolein-6,11-diona (28c).

1,3-Dimetil-11a-metoxicarbonil-11a H-1,4-dihidropirido [1,2-b] isoquinolein-6,11-diona (28c').

Se calientan a reflujo durante doce horas 1,5 g (5,4 mmoles) de 22, 0,75 ml de trietilamina y 1,5 ml de 2-metil-1,3-pentadieno en 30 ml de benceno anhidro. Por cromatografía en columna del bruto de reacción, utilizando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 10:1 se aislan 0,19 g (12%) de 28c en forma de cristales blancos y 0,02 g (1%) de 28c' en forma de aceite que cristaliza con n-pentano.

Aducto 28c.

P.f. : 124-62 C (cloroformo/ciclohexano)

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}NO_4$: C-68,22 H-5,72 N-4,68

Encontrado : C-68,07 H-5,88 N-4,78

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1730 (CO ester), 1685 (C=O), 1660 (CO amida), 1600, 1440, 1370, 1350, 1290, 1260, 1220, 1170, 1080, 1060, 970, 840, 800, 745, 710 y 680 cm^{-1} .Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 2Aducto 28c'.

P.f. : 93-952 C (n-pentano)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1730 (CO ester), 1680 (C=O), 1650 (CO amida), 1600, 1440, 1400, 1290, 1240, 1210, 1070, 740, 710 y 680 cm^{-1} .Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 22,4,4-Trimetil-11a-metoxicarbonil-11aH-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoquinolein-6,11-diona (28d).

Por calefacción a reflujo durante cinco horas de 1,5 g (5,4 mmoles) de 22, 0,75 ml de trietilamina y 1,5 ml de 2,4-dimetil-1,3-pentadieno en 30 ml de benceno anhidro y posterior cromatografía en columna usando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 10:1 se obtienen 0,1 g (6%) de 28d.

P.f. : 136-72 C (cloroformo/ciclohexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{10}NO_2$: C-68,93 H-6,11 N-4,47

Encontrado: C-68,69 H-6,40 N-4,59

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1735 (CO ester), 1685 (C=O),
1660 (CO amida), 1600, 1440, 1385, 1370, 1360, 1300, 1260,
1210, 1190, 1160, 990, 800, 745 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (CCl_4) : TABLA 21.2. 3-Benzoilisoquinolein-1,4-diona (19).N-fenacilftalimida.

A una solución de 30,2 g (0,152 moles) de bromuro de fenacilo⁹⁰ en 120 ml de N,N-dimetilformamida se añaden, con agitación, 30,1 g (0,162 moles) de ftalimida potásica. La temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 55 $^{\circ}$ C en el transcurso de unos cinco minutos. La agitación se continúa durante treinta minutos más, y, una vez alcanzada la temperatura ambiente, se añaden 180 ml de cloroformo y 600 ml de agua. La fase acuosa se decanta y se extrae con cloroformo. Los extractos cloroformicos se reúnen y se lavan con 120 ml de disolución de hidróxido sódico 2 N y después con 120 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El sólido resultante se trata con éter y se filtra, obteniéndose 29,0 g (70%) de N-fenacilftalimida.

P.f. : 167-88 $^{\circ}$ C (etanol) (Lit.⁷¹ 167 $^{\circ}$ C; Lit.⁷² 165-67 $^{\circ}$ C)Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1750, 1700, 1650, 1450, 1420.

1390, 1230, 1110, 1005, 960, 760, 730, 715 y 690 cm^{-1} .

3-Benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (21).

En un matraz de 250 ml provisto de refrigerante de reflujo, tubo de cloruro cálcico y agitador magnético se ponen 13,3 g (0,05 moles) de N-fenacilftalimida, 10,8 g (0,2 moles) de metóxido sódico y 100 ml de metanol absoluto. La suspensión formada se calienta a reflujo hasta homogeneización y luego durante dos horas más. Terminado el tiempo de calefacción se enfría y se trata con 50 ml de ácido clorhídrico 6 N, formándose un precipitado amarillo que se filtra a vacío y se lava con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. Una vez secado a vacío y recristalizado de ácido acético glacial se obtienen 11,0 g (80%) de 21 en forma de agujas que funden a 202-42 C (Lit. 7º 208-102 C).

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3200-2800 (NH, OH asociados), 1650 (CO), 1600, 1450, 1330, 1290, 1010, 820, 790, 780, 740 y 700 cm^{-1} .

Espectro ^1H -RMN (DMSO- d_6) : δ = 7,4-8,5 (m, 9H, H aromáticos); 10,8 (sa, 1H, N-H) ppm.

3-Acetoxi-3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (23).

En un matraz de 100 ml provisto de tubo de cloruro cálcico y agitador magnético se suspenden 2,65 g (0,01 moles) de 3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(21) y 0,8 g de óxido de magnesio en 50 ml de cloruro de metileno. A continuación

se añaden, poco a poco, 4,43 g (0,01 moles) de tetraacetato de plomo. Terminada la adición se deja agitando durante 2-3 horas. Se filtra a vacío y el filtrado se lava con tres porciones de 20 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a vacío. El aceite resultante solidifica por tratamiento con cloroformo.

Rendimiento : 40%

P.f. : 180-18 C (desc.) (cloroformo/ciclohexano).

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3195, 3090 (N-H), 1740, 1710 (C=O), 1610, 1470, 1370, 1330, 1300, 1240, 1150, 1110, 1070, 800, 750 y 680 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (DMSO- d_6) : δ = 2,2 (s, 3H, -O-CO-CH $_3$); 7,4-8,2 (m, 9H, H aromáticos); 11,6 (sa, 1H, N-H) ppm.

3-Benzoil-3-metoxi-2,3-dihidroisoquinoleín-1,4-diona (27).

A una suspensión de 4,0 g (15 mmoles) de 3-benzoil-2,3-dihidroisoquinoleín-1,4-diona(21) en 150 ml de metanol absoluto enfriada en baño de hielo-sal (-102 C) se añaden, con agitación, 2,7 g (15 mmoles) de N-bromosuccinimida. Después de 15 minutos de agitación el sólido formado se filtra y se lava con metanol absoluto frío, obteniéndose 3,5 g (78%) de 27, que recristaliza de metanol en cristales blancos.

P.f. : 184-62 C (desc.)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3190, 3090 (N-H), 1680 (C=O), 1600, 1580, 1450, 1390, 1290, 1240, 1210, 1180, 1140, 990, 955, 880, 790, 770, 740, 710 y 690 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : δ = 3,4 (s, 3H, $-\text{O-CH}_3$);
7,0-8,2 (m, 9H, H aromáticos); 9,4 (s, 1H, N-H) ppm.

1.2.1. Ensayos de cicloadición Diels-Alder.

Reacción de 3-acetoxi-3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (23) con 2,3-dimetilbutadieno.

En 15 ml de benceno anhidro se suspenden 323 mg (1 mmol) de 23 y se añaden 0,14 ml (1 mmol) de trietilamina y 1,5 ml (exceso) de 2,3-dimetilbutadieno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas al cabo de las cuales se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 4:1. Se obtienen así 80 mg (46%) de un producto cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden con los de una muestra auténtica de ftalonimida (isoquinolein-1,3,4-triona) (8).

Reacción de 3-benzoil-3-metoxi-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (27) con 2,3-dimetilbutadieno.

Método A.

Una mezcla de 200 mg (0,7 mmoles) de 27, 50 mg de ácido p-toluensulfónico y 1,5 ml (exceso) de 2,3-dimetilbutadieno en 15 ml de benceno anhidro se calienta a reflujo durante 8 horas. Por cromatografía del residuo obtenido al eliminar el disolvente, utilizando como eluyente benceno/acetato de etilo 4:1, se

aislan tres productos de los cuales el mayoritario (40%) se identifica como 3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(21) y los otros dos como B (24%) y ácido benzoico.

Método B.

Una mezcla de 100 mg de 27, 1 ml de 2,3-dimetilbutadieno y ácido trifluoroacético como catalizador en 15 ml de benceno anhidro, se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, observándose la formación de dos únicos productos, identificados como ftalonimida (B) (50%) y ácido benzoico.

Método C.

Una mezcla de 0,5 g (1,6 mmoles) de 27, 1,5 ml (exceso) de 2,3-dimetilbutadieno y 10 ml de tolueno anhidro se calienta en tubo cerrado a 180°C durante 48 horas. Se obtiene así una mezcla de reacción de la cual se aísla como único producto caracterizable la 3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona(21).

Reacción de 27 con 1,4-difenilbutadieno.

En un matraz de 100 ml se ponen 0,5 g (1,6 mmoles) de 27, 0,5 g (2,4 mmoles) de 1,4-difenilbutadieno y 30 ml de xileno. Se calienta a reflujo durante 24 horas, obteniéndose una compleja mezcla de reacción de la cual no pudo aislarse ningún producto caracterizable.

Calefacción de 27 en benceno a reflujo.

Se calientan a reflujo 100 mg de 27 en 10 ml de benceno anhidro durante 8 horas, al cabo de las cuales se recupera cuantitativamente el compuesto inicial.

Sin embargo, cuando la calefacción se lleva a cabo en las mismas condiciones, pero en presencia de ácido p-toluensulfónico como catalizador, se forman tres únicos productos identificados como ácido benzoico, ftalonimida (8) y 3-benzoil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona (21).

2. 1-isoindolonas.

2.1. 3-Fenil-1-isoindolona (10).

Se preparó siguiendo el método de Ben-Ishai y colaboradores²².

3-Acetamido-3-fenil-2,3-dihidro-1-isoindolona (31).

En un matraz de 2 l provisto de un separador Dean-Stark se ponen 45,2 g (0,2 moles) de acetato amónico, 240 ml de ácido acético y 750 ml de tolueno. La mezcla de reacción se refluxe durante 6 días, al cabo de los cuales se eliminan por destilación 100 ml de disolvente. La reacción se enfría en baño de hielo-sal y el precipitado formado se filtra, se tritura con agua caliente y se seca a vacío durante 24 horas. Se obtienen 44,0 g (83%) de 31.

P.f. : 250-22 C (2-propanol)(Lit²² 2682 C; Lit⁷⁹ 245-2502 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3230 (N-H), 1700 (C=O), 1640, 1530, 1470, 1370, 1340, 1310, 1290, 1270, 1110, 1070, 750, 710 y 700 cm^{-1} .

Espectro ¹H-RMN (DMSO-d₆) : δ = 1,9 (s, 3H, -CH₃); 7,0-7,7 (m, 9H, H-aromáticos); 9,1 (sa, 2H, 2xN-H) ppm.

3-Butoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1-isoindolona (32).

Se calienta a refluxo durante 40 horas una mezcla de 31,0 g (0,12 moles) de 31, 2,0 g de ácido p-toluensulfónico y 750 ml de 1-butanol. Al cabo de este tiempo se elimina el disol

vente a vacío y el residuo se distribuye entre cloroformo y agua. El extracto clorofórmico se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El sólido obtenido se tritura con hexano, se filtra y se recristaliza de hexano, obteniéndose 24,5 g (75%) de 32.

P.f. : 982 C (Lit.⁷⁸ 982 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3200, 3080 (N-H), 1705 (C=O), 1470, 1350, 1310, 1270, 1190, 1100, 1080, 1050, 780, 760 y 700 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : δ = 0,8 (m, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,1-1,7 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,7-3,6 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$); 6,8-7,7 (m, 10H, 9H-aromáticos + NH) ppm.

3-Etoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1-isoindolona (33).

Método A.

Una mezcla de 2,0 g (7,5 mmoles) de 31 y 0,15 g de ácido p-toluensulfónico en 50 ml de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 40 horas. El residuo obtenido al eliminar el etanol se disuelve en cloroformo. La disolución clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente, obteniéndose 1,72 g (97%) de 33 que recristaliza de etanol/agua.

P.f. : 146-82 C (Lit.⁷⁹ 150-12 C; Lit.⁷⁸ 147-82 C)

Método B.

Una mezcla de 2,0 g (7,1 mmoles) de 3-butoxi-3-fenil-

-2,3-dihidro-1-isoindolona (32), 0,15 g de ácido p-toluensulfónico y 50 ml de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 40 horas. Después de eliminar el etanol a vacío, el residuo se disuelve en cloroformo y se lava con agua. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el cloroformo a vacío se obtiene un sólido blanco que por cromatografía en columna usando tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente proporciona 0,24 g de 32 y 1,2 g (65%) de 33.

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3200, 3080 (N-H), 1690 (C=O), 1460, 1440, 1340, 1310, 1090, 1070, 1050, 770, 700 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 1,2 (t, 3H, CH_3 , J=7 Hz); 2,8-3,8 (m, 2H, $-CH_2-O-$, J=7 Hz); 6,6-7,8 (m, 10H, H-aromáticos + NH) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : δ = 169,85 (C-1); 146,91 (C-3a); 139,83 (C ipso); 132,31 (C-5); 130,70 (C-7a); 129,00 (C-7); 128,09 (C meta); 128,00 (C para); 125,21 (C orto); 123,19 (C-6); 122,65 (C-4); 91,59 (C-3); 58,08 ($-O-CH_2-$); 14,84 ($-CH_3$) ppm.

3-Fenil-1-isoindolona (10).

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 10,0 g (35,5 mmoles) de 32 y 30 ml de cloruro de tionilo en 150 ml de benceno. Después de eliminar el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo, el residuo resultante se destila a 155-609 C (0,03-0,04 mmHg). Se obtienen 3,0 g (40%) de 10 como un aceite amarillo que solidifica al enfriar.

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1700-1690 (C=O + C=N), 1460, 1440, 1310, 1260, 1190, 1050, 930, 750 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (CCl_4): δ = 6,6-8,2(m, H-aromáticos) ppm

3-Fenil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-isoindolona (34).

La 3-fenil-1-isoindolona es extremadamente sensible a la humedad. Disuelta en benceno se convierte, a temperatura ambiente y en poco tiempo, en 3-fenil-3-hidroxi-1-isoindolona(34) que se separa de la disolución en forma de agujas blancas de p.f. : 160-22 C (Lit.⁷⁸ 160-22 C).

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3290 (OH asoc.), 1710 (C=O), 1650, 1610, 1470, 1450, 1350, 1200, 1170, 1060, 940, 760, 730 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DMSO-d_6$) : δ = 6,9 (s, 1H, -O-H); 7,0-7,9 (m, 9H, H-aromáticos); 9,2 (sa, 1H, N-H) ppm.

2.1.1. Cicloadiciones Diels-Alder.

10b-Fenil-2,3-dimetil-10b H-1,4-dihidropirido [1,2-b] isoindol-ona (40a).

Se calientan a reflujo durante 45 horas 1,5 g(5,3 mmol) de 32, 0,25 g de ácido p-toluensulfónico y 2 ml de 2,3-dimetil-butadieno en 25 ml de benceno anhidro. El residuo obtenido al eliminar el disolvente a vacío se cromatografía en columna usando como eluyente benceno/acetato de etilo 10:1. Se obtienen 0,69 g (45%) del aducto 40a que recristaliza de acetato de etil-

lo/hexano.

P.f. : 130-22 C (Lit. 131-22 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1690, 1670 (C=O), 1470, 1450, 1400, 1100, 770, 760, 720 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 4

10b-Fenil-2,4-dimetil-10b H-1,4-dihidropirido [1,2-b] isoindol-6-ona (40c).

Método A.

La calefacción a reflujo durante 8 horas de 2,81 g (10 mmoles) de 32, 0,4 g de ácido p-toluensulfónico y 4 ml de 2-metil-1,3-pentadieno en 50 ml de benceno anhidro, y posterior cromatografía empleando benceno/acetato de etilo 4:1 como eluyente, conduce a 1,95 g (68%) del aducto 40c.

Método B.

Se disuelven 0,3 g (1,4 mmoles) de 3-fenil-1-isoindolona (10) en 15 ml de benceno anhidro y se añade 1 ml de 2-metil-1,3-pentadieno. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 7 días, al cabo de los cuales, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía en columna utilizando como eluyente tolueno/acetato de etilo 4:1. Se obtienen 0,29 g (70%) del aducto 40c.

P.f. : 166-82 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{14}NO$: C-83,01 H-6,62 N-4,84

Encontrado: C-83,14 H-6,34 N-4,84

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1690, 1670 (C=O), 1610, 1600, 1470, 1450, 1380, 1340, 1330, 1280, 1120, 930, 770, 750, 710 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 3Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 4

10b-Fenil-2,4,4-trimetil-10b-H-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-ona (40d).

3-Fenil-3-(2',4'-dimetil-2',4'-pentadienil)-2,3-dihidro-1-isoindolona (44).

Método A.

Se calientan a reflujo durante 7 horas, 1,0 g (3,5 mmol) de 32. 0,2 g de ácido p-toluensulfónico y 2 ml de 2,4-dimetil-1,3-pentadieno en 25 ml de benceno anhidro. Por cromatografía en columna del bruto de reacción, usando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 4:1, se aislan 0,50 g (47%) del aducto 40d y 0,13 g (12%) del producto de adición de cadena abierta 44 (45).

Método B.

Se calienta a reflujo durante 20 horas una disolución de 0,45 g (2,2 mmoles) de 3-fenil-1-isoindolona (10), 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y 1 ml de 2,4-dimetil-1,3-pentadieno en

10 ml de benceno anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el aceite resultante se cromatografía en columna usando la mezcla tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Se obtienen así 0,66 g (64%) del aducto 40d

Aducto 40d.

P.f. : 157-88 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{21}NO$: C-83,13 H-6,98 N-4,62

Encontrado: C-83,16 H-7,02 N-4,73

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1690, 1670 (C=O), 1610, 1470, 1450, 1370, 1340, 1090, 850, 790, 765, 755, 710 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 4

Producto 44 (45).

P.f. : 131-38 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{21}NO$: C-83,13 H-6,98 N-4,62

Encontrado: C-82,92 H-7,13 N-4,80

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3160, 3060 (N-H), 1700 (C=O), 1620, 1490, 1460, 1450, 1350, 1150, 900, 760, 750, 735 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 1,4 (sa, 3H, $CH_3-C=C$); 1,5 (sa, 3H, $CH_3-C=C$); 2,8-3,4 (dd, 2H, $C-CH_2-C$); 4,8 (m, 1H, H-etilénico); 5,0 (m, 1H, H-etilénico); 5,2 (m, 1H, H-etilénico)

co); 7,1-7,8 (m, 10H, 9H-aromáticos + NH) ppm.

10b-Fenil-4-metil-10b H-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-ona (40e).

3-Fenil-3-(1',3'-pentadienil)-2,3-dihidro-1-isoindolona (43).

Por calefacción a reflujo durante 96 horas de 4,0 g (14,2 mmoles) de 32, 0,6 g de ácido p-toluensulfónico y 5 ml de 1,3-pentadieno en 70 ml de benceno anhidro, seguido de cromatografía en columna del bruto de reacción utilizando benceno/acetato de etilo 4:1 como eluyente, se obtiene 1,0 g (25%) del aducto 40e y 0,8 g (20%) del producto de adición 1:1 de estructura abierta 43.

Aducto 40e.

P.f. : 150-22 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}NO$: C-82,88 H-6,22 N-5,09

Encontrado : C-82,59 H-6,27 N-5,23

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1680 (C=O), 1460, 1440, 1380, 1370, 1330, 780, 770, 760, 710, 700 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 4

Producto 43.

P.f. : 175-72 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{17}NO$: C-82,88 H-6,22 N-5,09

Encontrado: C-82,84 H-6,68 N-5,02

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3200, 3090 (N-H), 1690 (C=O), 1600, 1480, 1460, 1440, 1330, 1310, 995, 770 y 700 cm^{-1} .Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 1,7 (d, 3H, CH_3 -C=C); 5,5-6,4 (m, 4H, H-etilénicos); 7,2-8,0 (m, 10H, 9H-aromáticos + NH) ppm.10b-Fenil-2-metil-10b H-1,4-dihidropiridof[1,2-b]isoindol-6-ona (40f).

Por calefacción a reflujo durante 96 horas de 1,14 g (4 mmoles) de 32, 0,2 g de ácido p-toluensulfónico y 6 ml de isopreno en 25 ml de benceno anhidro, y cromatografía en columna del bruto de reacción utilizando la mezcla tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente, se obtienen 0,45 g (40%) de 40f.

P.f. : 202-42 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{17}NO$: C-82,88 H-6,22 N-5,09

Encontrado: C-82,66 H-6,44 N-4,79

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1680, 1660 (C=O), 1460, 1440, 1390, 1340, 1260, 1240, 1140, 1100, 900, 820, 765, 755 y 700 cm^{-1} .Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 4

(Cis)-1,4-dimetil-10b-fenil-10b H-1,4-dihidropirido[1,2-b]iso-
indol-6-ona (40g).

Método A.

La calefacción a reflujo durante 96 horas de 1,13 g (4 mmoles) de 32, 0,2 g de ácido p-toluensulfónico y 1 ml de (E,E)-2,4-hexadieno en 20 ml de benceno anhidro, y posterior cromatografía del bruto de reacción empleando tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente, conduce a 175 mg (15%) del aducto 40g.

Método B.

En un matraz de 25 ml se disuelven 0,44 g (2,12 mmoles) de 3-fenil-1-isoindolona (10), 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y 1 ml de (E,E)-2,4-hexadieno en 5 ml de benceno anhidro y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 horas. Siguiendo el procedimiento utilizado en el método A se obtienen 120 mg (20%) de 40g.

P.f. : 158-608 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{17}NO$: C-83,01 H-6,62 N-4,84

Encontrado : C-83,31 H-6,90 N-5,19

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1670 (C=O), 1640, 1460, 1440, 1370, 1330, 770, 740 y 710 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 3

3-Fenil-3-(1',4'-difenilbutanodienil)-2,3-dihidro-1-isoindolona
(46).

Se calienta a reflujo durante 50 horas una mezcla de 1,14 g (4 mmoles) de 32, 0,2 g de ácido p-toluensulfónico y 1,2 g (5,8 mmoles) de (E,E)-2,4-difenilbutadieno en 25 ml de benceno anhidro. Al enfriar precipitan 350 mg (21%) de 46 que recristaliza de benceno en cristales blancos.

P.f. : 199-2012 C

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{23}NO$: C-87,14 H-5,61 N-3,39

Encontrado: C-87,25 H-5,64 N-3,31

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3180, 3060 (N-H), 1690 (C=O), 1490, 1475, 1440, 1345, 1180, 1150, 1035, 1010, 970, 750, 710 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 6,4-8,1 (m, H etilénicos, aromáticos y NH) ppm.

2.1.1.1. Hydrogenación de aductos.

10b-Fenil-2,4-dimetil-10b H-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-b]isoindol-6-ona (48c).

Se disuelven 1,5 g (5,2 mmoles) de 40c en 150 ml de acetato de etilo y se añade Pd/C al 10% como catalizador. La disolución se mantiene en atmósfera de hidrógeno a la presión de 60 p.s.i. con agitación durante 3 días. Separado el catalizador por filtración, se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose

1,3 g (85%) de 48c.

P.f. : 172-48 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{21}NO$: C-82,44 H-7,26 N-4,81

Encontrado : C-82,30 H-7,55 N-4,55

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 2950, 1685 (C=O), 1470, 1450, 1405, 1330, 1090, 935, 790, 770, 760, 710, 705 y 695 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : δ = 1,0 (d, 3H, CH_3 -CH-C, J=7 Hz); 1,9 (d, 3H, CH_3 -CH-N, J=7 Hz); 0,8-2,1 (m, 4H, 2H-metilénicos+1H-metínico+1H-metilénico); 3,0 (d, 1H, H-metilénico, J=14 Hz); 3,4 (m, 1H, N-CH- CH_3); 7,3 (s, 5H, Ph-); 6,9-8,1 (m, 4H, H-aromáticos) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : δ = 167,46 (C-6); 150,96 (C-10a); 138,78 (C ipso); 130,87 (C-9); 128,67 (C meta); 128,32 (C-6a); 127,08; 126,85 (C-7, C para); 125,25 (C orto); 123,06 (C-10); 120,66 (C-8); 68,53 (C-10b); 50,09 (C-4); 42,89; 42,26 (C-3, C-1); 27,42 (C-2); 21,02 (Me[C-2]); 18,54 (Me[C-4]) ppm.

10b-Fenil-4-metil-10b H-1,2,3,4-tetrahidropirido [1,2-b] isoindol-6-ona (48f).

Por hidrogenación de 0,5 g (1,8 mmoles) del aducto 40f, y siguiendo el método anterior, se obtienen 0,46 g (91%) del aducto 48f.

P.f. : 167-88 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_{11}NO$: C-82,28 H-6,90 N-5,05

Encontrado: C-82,15 H-6,95 N-5,08

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 2940, 1670 (C=O), 1460, 1390, 1380, 1310, 1080, 950, 920, 790, 770, 760, 710, 700 y 690 cm^{-1} .Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 1,9 (d, 3H, CH_3 -CH-N, J=7 Hz); 1,1-2,1 (m, 5H, $2 \times -CH_2-$ +1H-metilénico); 2,8-3,6 (m 2H, N-CH-C + 1H-metilénico); 7,3 (s, 5H, Ph-); 6,9-7,9 (m, 4H, H-aromáticos) ppm.Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : δ = 167,31 (C-6); 151,01 (C-10a); 138,37 (C ipso); 130,83 (C-9); 128,68 (C meta); 128,16 (C-6a); 127,04; 126,84 (C-7, C para); 125,27 (C orto); 123,01 (C-10); 120,66 (C-8); 68,33 (C-10b); 50,54 (C-4); 33,96; 33,85 (C-3, C-1); 20,81 (C-2); 18,68 (Me[C-4]) ppm.2.1.1.2. Ensayos de isomerización.A. Tratamiento de aductos Diels-Alder en medio ácido.Con ácido p-toluensulfónico.

Por tratamiento de 100 mg del aducto 40d con ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente durante 24 horas o a reflujo de benceno o metanol durante 48 horas, se recupera inalterado el aducto de partida.

Con ácido sulfúrico.

1.- Por tratamiento de 0,5 g del aducto 40a con ácido sulfúrico del 96% a temperatura ambiente durante 2 horas se recupera inalterado el compuesto de partida.

2.- Una disolución de 0,5 g del aducto 40a en 6 ml de ácido sulfúrico del 96% se calienta a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo y se extrae con 50 ml de cloroformo. El extracto cloroformico se lava con disolución de bicarbonato potásico al 5% y después con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el disolvente a vacío se obtiene un residuo del cual no se pudo aislar ningún producto caracterizable.

La neutralización con sosa al 10% de la disolución ácida y posterior extracción con cloroformo tampoco condujo a compuestos identificables.

5. Tratamiento de aductos hidrogenados en medio ácido.

1.- Se disuelven 100 mg del aducto hidrogenado 48c en 1 ml de ácido sulfúrico del 96%. La disolución se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, al cabo de las cuales se recupera el aducto de partida inalterado.

2.- Por tratamiento de 100 mg de 48c con 1 ml de ácido sulfúrico del 96% a 40°C durante 3 horas, se recupera inalterado el compuesto de partida.

3.- Se disuelven 100 mg de 48c en 1 ml de ácido sulfúrico del 96%. La disolución se calienta a 60° C durante 12 horas, al cabo de las cuales se vierte sobre hielo. Todos los intentos de extracción realizados con distintos disolventes (cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, eter) y a distintos pH (ácido, neutro, básico) dieron resultados negativos.

Tampoco se obtuvo ningún producto caracterizable por calefacción del aducto hidrogenado en ácido sulfúrico a 100° C durante 30 minutos.

2.1.2. Ensayos de cicloadición 1,3-dipolar.

Reacción de la 3-fenil-1-isopindolona (10) con óxido de benzonitrilo.

A una disolución de 640 mg (3,1 mmoles) de 10 y 625 mg (6,2 mmoles) de trietilamina en 30 ml de benceno anhidro, se añade lentamente una disolución de 965 mg (6,2 mmoles) de cloruro de benzhidroximoilo⁷⁸ en 20 ml de benceno anhidro. Finalizada la adición se deja agitando, durante 2 horas, a temperatura ambiente, al cabo de las cuales el precipitado de clorhidrato de trietilamina formado se elimina por filtración a vacío. El residuo que resulta de eliminar el disolvente a vacío se cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 4:1. De esta forma se aislan dos productos, que se identifican como el furoxano 51 y el hidroxiderivado 34.

Reacción de 10 con óxido de mesitonitrilo.

A una disolución de 600 mg (2,9 mmoles) de 10 en 15 ml de benceno anhidro se añaden poco a poco 470 mg (2,9 mmoles) de óxido de mesitonitrilo⁷⁴ disueltos en 10 ml de benceno anhidro. La disolución resultante se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 96 horas. Al cabo de este tiempo se elimina el disolvente a vacío obteniéndose una mezcla de reacción de la cual se aísla como único producto caracterizable el hidroxide-rivado 34 [230 mg (35%)].

2.2. 3-Metoxicarbonil-1-isoindolona (29).Homoftalimida (36).

Se disuelven 20,0 g de ácido homoftálico - obtenido por oxidación del indeno siguiendo el método de Grummitt⁸¹ - en 40 ml de hidróxido amónico concentrado (d=0,91) y la disolución se concentra a vacío hasta sequedad. Se añaden 15 ml más de amoníaco y se repite la operación. A continuación se añaden 40 ml de o-diclorobenceno y la mezcla se calienta en baño de silicona hasta que destile el o-diclorobenceno. Al dejar enfriar el residuo de la destilación se forma una masa cristalina que se trata con metanol, se filtra y se seca. Se obtienen así 13,1 g (73%) de homoftalimida (36), que recristalizada de piridina acuosa funde con descomposición a 237-408 C (Lit.⁸² 234-62 C).

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3170, 3070 (N-H), 1700, 1680 (C=O), 1610, 1460, 1370, 1340, 1290, 1140, 880, 810, 760 y 740 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ = 4,0 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7,0-8,0 (m, 4H, H-aromáticos); 11,0 (sa, 1H, NH) ppm.

Isoquinolein-1,3,4-triona (Ftalonimida) (B).

En un matraz de 2 l, provisto de agitador magnético, se mezcla una disolución de 7,0 g (43,4 mmoles) de homoftalimida en 600 ml de etanol caliente con una disolución de 6,52 g (43,4 mmoles) de p-nitroso-N,N-dimetilanilinaTM en 150 ml de etanol caliente. La condensación ocurre rápidamente y se pone de manifiesto por un brusco cambio de color. La reacción se deja agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente y posteriormente se enfría en baño de hielo durante 2 horas, al cabo de las cuales la masa cristalina obtenida se separa por filtración a vacío y se seca, obteniéndose 9,0 g (70%) de 4-(p-dimetilaminofenil)iminoisoquinolein-1,3-diona en forma de agujas de color violeta oscuro, que recrystalizan de etanol.

P.f. : 240-22° C (Lit.⁷⁷ 243° C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3180, 3060 (N-H), 1690 (C=O), 1610, 1600, 1510, 1360, 1290, 1270, 1250, 1160, 800 y 750 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ = 2,93 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{CH}_3$); 6,5 y 7,0 (Sistema AA'BB', 4H, Ph-para disustituido, $J_{\text{AA'BB'}}$ = 8Hz) 7,1-8,3 (m, 4H, H-aromáticos); 11,4 (sa, 1H, NH) ppm.

En un matraz de 500 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, se ponen 11,5 g (39,2 mmoles) del compuesto anterior y 300 ml de ácido clorhídrico 6 N. La disolución formada se calienta en baño de agua hasta decoloración (aproximadamente 4 horas). Al enfriar precipita la mayor parte de la ftalonimida y el resto se extrae de las aguas madres con éter. Se obtienen 5,5 g (80%) de **8** que recristaliza de etanol en agujas amarillas.

P.f. : 228-92 C (Lit.⁹⁹ 228-92 C; Lit.⁷¹ 220-42 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{\max} = 3150, 3070 (N-H), 1740, 1710, 1680 (C=O), 1590, 1440, 1370, 1340, 1300, 1260, 1220, 970, 860, 800 y 750 cm^{-1} .

Espectro ¹H-RMN (DMSO-d₆) : δ = 7,8-8,4 (m, 4H, H-aromáticos); 12,0 (sa, 1H, NH) ppm.

3-Hidroxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidro-1-isoindolona (35).

Una mezcla de 5,1 g (2,9 mmoles) de ftalonimida, 30 ml de metanol absoluto y 1,5 ml de trietilamina se calienta a reflujo durante 15 minutos. Al concentrar se obtienen 4,2 g (70%) de **35**.

P.f. : 153-52 C (metanol)

Análisis:

Calculado para C₁₀H₉NO₄ : C-57,97 H-4,38 N-6,76

Encontrado : C-57,92 H-4,41 N-6,70

Espectro IR (KBr) : ν_{\max} = 3300, 3230 (N-H + O-H), 1740 (CO éster), 1640 (CO amida), 1400, 1260, 1210, 1130, 1080, 1000

940 y 750 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : δ = 3,70 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 7,25 (s, 1H, $-\text{OH}$); 7,7 (m, 4H, H-aromáticos); 9,3 (sa, 1H, NH) ppm.

2.2.1. Cicloadiciones Diels-Alder.

Método general.

En un matraz de 50 ml provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 2 mmoles de 3-hidroxi-3-metoxicarbonil-2,3-dihidro-1-isoindolona (35), 20 ml de benceno anhidro, exceso del correspondiente dieno y 0,1 g de ácido p-toluensulfónico como catalizador. La mezcla de reacción se calienta a reflujo entre 5 y 48 horas, dependiendo del dieno utilizado. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina, empleando como eluyente mezclas de benceno/acetato de etilo. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía en columna utilizando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 4:1.

2,3-Dimetil-10b-metoxicarbonil-10b H-1,4-dihidropirido [1,2-b] isoindol-6-ona (41a).

A partir de 420 mg (2 mmoles) de 35 y 1 ml de 2,3-dimetilbutadieno, se obtienen 370 mg (67%) del aducto 41a.

Tiempo de reacción : 7 horas.

P.f. : 125-62 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{17}NO_2$: C-70,83 H-6,32 N-5,16

Encontrado: C-70,90 H-6,56 N-5,23

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1740 (CO ester), 1700 (CO amida), 1680, 1470, 1430, 1400, 1270, 1110, 1090, 790, 740 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3

2,4-Dimetil-10b-metoxicarbonil-10b H-1,4-dihidropirido [1,2-b] isoindol-6-ona (41c).

A partir de 420 mg (2 mmoles) de 35 y 1 ml de 2-metil-1,3-pentadieno, se obtienen, siguiendo el método general, 300 mg (55%) del aducto 41c.

Tiempo de reacción : 7 horas.

P.f. : 112-48 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{17}NO_2$: C-70,83 H-6,32 N-5,16

Encontrado: C-70,79 H-6,29 N-5,46

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1740 (CO ester), 1700 (CO amida), 1670, 1480, 1380, 1340, 1250, 1110, 830, 790, 740 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 4

2,4,4-Trimetil-10b-metoxicarbonil-10bH-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-ona (41d).

Por reacción de 420 mg (2 mmoles) de 35 con 1 ml de 2,4-dimetil-1,3-pentadieno, se obtienen 380 mg (66%) del aducto 41d.

Tiempo de reacción : 5 horas.

P.f. : 130-22 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}NO_2$: C-71,56 H-6,71 N-4,91

Encontrado : C-71,43 H-6,96 N-5,03

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1740 (CO ester), 1690 (CO amida), 1610, 1470, 1440, 1370, 1360, 1340, 1290, 1250, 1230, 1200 1050, 1000, 950, 830, 790, 750, 740 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 4

(Cis)-1,4-dimetil-10b-metoxicarbonil-10b H-1,4-dihidropirido [1,2-b]isoindol-6-ona (41g).

3-Metoxicarbonil-3-(1'-metil-2'.4'-pentadienil)-2,3-dihidro-1-isoindolona (47).

A partir de 420 mg (2 mmoles) de 35 y 0,8 ml de (E,E)-2,4-hexadieno, se obtienen 180 mg (35%) del aducto 41g, y 80 mg (15%) del producto de cadena abierta 47.

Tiempo de reacción : 14 horas.

En la reacción de 420 mg (2 mmoles) de 35 con 1 ml de

(E,Z)-2,4-hexadieno se obtiene, como únicos productos caracterizables, 30 mg (6%) del aducto 41g, y 80 mg (15%) del producto de cadena abierta 47.

Tiempo de reacción : 48 horas.

Aducto 41g.

P.f. : 94-62 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{17}NO_3$: C-70,83 H-6,32 N-5,16

Encontrado : C-71,01 H-6,43 N-5,19

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1720 (CO ester), 1690 (CO amida), 1460, 1420, 1380, 1360, 1240, 1200, 1080, 770, 750, 730, 690 y 680 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 3

Producto 47.

P.f. : 160-22 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{17}NO_3$: C-70,83 H-6,32 N-5,16

Encontrado : C-70,99 H-6,60 N-5,38

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3210, 3080 (N-H), 1700 (CO ester), 1680 (CO amida), 1600, 1430, 1350, 1250, 1140, 1020, 1000 910, 790, 770, 750 y 720 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 0,7 (d, 3H, CH_3 -CH-C, J = 7 Hz); 3,4 (m, 1H, C-CH-C, J = 7 Hz); 3,73 (s, 3H, $-COOCH_3$); 4,9-6,4 (m, 5H, H-etilénicos); 7,3-7,8 (m, 5H, 4H-aromáticos + NH) ppm.

2.3. 3-Metil-1-isoindolona (30).

o-Acetilbenzoato de metilo.

Una disolución de 19,0 g (0,11 moles) de ácido o-acetilbenzónico en 100 ml de metanol a través de la cual se burbujea una corriente de cloruro de hidrógeno se calienta a reflujo durante 1 hora. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se destila a vacío obteniéndose 13,0 g (63%) de o-acetilbenzoato de metilo

P.e. : 146-538 C/16 torr (Lit. ²² 147-548 C/16 torr)

3-Hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1-isoindolona (37).

Se disuelven 12,5 g (70 mmoles) de o-acetilbenzoato de metilo en 70 ml de etanol. La disolución se calienta a reflujo durante 1 hora mientras se pasa una corriente de amoníaco. Una vez eliminado el disolvente a vacío, el aceite resultante se cristaliza por adición de benceno. Se obtienen así 4,0 g (35%) de 37.

P.f. : 138-402 C (Lit. ²² 139-402 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3400-3200 (N-H + O-H asoc.), 1680 (C=O), 1660, 1610, 1460, 1140, 1100, 950, 760 y 700 cm^{-1} .

Espectro ¹H-RMN (DMSO- d_6) : δ = 1,66 (s, 3H, -CH₃); 6,1 (s, 1H, OH); 7,6 (m, 4H, H-aromático); 8,8 (s, 1H, NH) ppm.

2.3.1. Cicloadiciones Diels-Alder.

2,3,10b-Trimetil-10b H-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-ona (42a).

Una mezcla de 1,0 g (6 mmoles) de 37, 0,2 g de ácido p-toluensulfónico y 2 ml de 2,3-dimetilbutadieno en 80 ml de benceno anhidro se calienta a reflujo durante 48 horas, al cabo de las cuales se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía en columna usando como eluyente la mezcla tolueno/acetato de etilo 4:1. Se obtienen 30 mg (2%) de 42a como único producto caracterizable.

Espectro IR (DCCl_3): ν_{max} = 1680, 1660, 1460, 1440, 1410, 1370, 1250, 1100 y 700 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3): δ = 1,42 (s, 3H, C- CH_3); 1,7 (sa, 6H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C-CH}_3$); 2,2 (m, 2H, C- $\text{CH}_2\text{-C}$); 3,5 (d, 1H, C- $\text{CH}_2\text{-N}$, J=18 Hz); 4,6 (d, 1H, C- $\text{CH}_2\text{-N}$, J=18 Hz); 7,3-8,0 (m, 4H, H-aromáticos) ppm.

2.4. 1-Isoindolona (9).

3-Hidroxi-2,3-dihidro-1-isoindolona.

Por reducción de Reissert⁷⁴ de 29,44 g (0,2 moles) de ftalimida con 18,0 g de cinc en 200 ml de hidróxido sódico 2 N, se obtienen, tras media hora de agitación a temperatura ambiente y posterior acidulación, 20,9 g (55%) de 3-hidroxi-2,3-dihidro-

dro-1-isoindolona que recristaliza de agua.

P.f. : 172-52 C (Lit.⁷⁴⁻⁷⁷ 178° C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3350, 3200 (N-H + O-H asoc.), 1690 (C=O), 1600, 1460, 1360, 1310, 1100, 1050, 770, 750, 720 y 700 cm^{-1} .

Espectro ¹H-RMN (DMSO-d₆) : δ = 5,6-6,8 (m, 1H, -CH-); 7,2-7,9 (m, 4H, H-aromáticos); 7,5 (s, 1H, -OH); 8,1 (sa, 1H, NH) ppm.

3-Metoxi-2,3-dihidro-1-isoindolona (38).

Se disuelven 14,0 g (95 mmoles) de 3-hidroxi-2,3-dihidro-1-isoindolona en una mezcla de 150 ml de agua, 150 ml de metanol y 30 ml de ácido clorhídrico. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, al cabo de las cuales se alcaliniza (pH 8-9) y se extrae con cloroformo. Después de eliminar el disolvente a vacío se obtienen 7,6 g (48%) de 38 que recristaliza de acetato de etilo/hexano.

P.f. : 105-72 C (Lit.⁷⁸ 102° C; Lit.⁷⁹ 99° C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3200, 3100 (N-H), 1700 (C=O), 1460, 1360, 1310, 1200, 1130, 1100, 1080, 1050, 970 960, 750 y 720 cm^{-1} .

Espectro ¹H-RMN (DCCl₂) : δ = 3,20 (s, 3H, -OCH₃); 5,8 (sa, 1H, -CH-); 7,3-7,9 (m, 4H, H-aromáticos); 8,1 (sa, 1H, NH) ppm.

2.4.1. Cicloadiciones Diels-Alder.

Método general.

Una disolución de 6 mmoles de 3-metoxi-2,3-dihidro-1-isoindolona (38), 0,2 g de ácido p-toluensulfónico y exceso del correspondiente dieno en 30 ml de benceno anhidro se calienta a reflujo durante 24 horas. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se trata con metanol precipitando la tris(isoindolona) (42), que se separa por filtración a vacío. El filtrado se concentra a sequedad y se cromatografía en columna utilizando tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente. El aducto así obtenido se recrystaliza del disolvente adecuado.

2.4-Dimetil-10b H-1,4-dihidropirido[1,2-b]isoindol-6-ona (41c).

A partir de 1,0 g (6 mmoles) de 38 y 1,5 ml de 2-metil-1,3-pentadieno, y siguiendo el método general, se obtienen 130 mg (16%) del trimero 42 y 300 mg (23%) del aducto 41c.

P.f. : 99-100° C (hexano)

Análisis:

Cálculado para $C_{14}H_{16}NO$: C-78,84 H-7,09 N-6,57

Encontrado : C-78,62 H-6,98 N-6,51

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1680 (C=O), 1400, 1340, 830, 760, 730 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 3

4-Metil-10b H-1,4-dihidropiridof[1,2-b]isoindol-6-ona (41e).

A partir de 1,0 g (6 mmoles) de 38 y 2 ml de 1,3-pentadieno se obtienen 182 mg (23%) de tris(isoindolona) (42) y 71 mg (6%) del aducto 41e.

P.f. :164-68 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{12}NO$: C-78,36 H-6,58 N-7,03

Encontrado: C-78,50 H-6,35 N-6,90

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1720, 1690 (C=O), 1470, 1390, 1350, 760, 730 y 710 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 3

3. 3-Indolonas.

3.1. 2-fenil-3-indolona (11).

3-Hidroximino-2-fenilindol (53).

A una disolución de 15,0 g (78 mmoles) de 2-fenilindol y 7 ml de ácido acético en 45 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 5,7 g (83 mmoles) de nitrito sódico disueltos en 7 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido formado se separa por filtración a vacío y se recristaliza de N,N-dimetilformamida. Se obtienen así 13,35 g (77%) de 53.

P.f. : 266-89 C (desc.) (Lit.== 272-48 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 2800-2300, 1640, 1530, 1500, 1450, 1370, 1040, 760, 730 y 700 cm^{-1} .

3-Amino-2-fenilindol (54).

Sobre 13,3 g (60 mmoles) de 53 disueltos en una mezcla de 50 ml de etanol y 100 ml de hidróxido sódico 2N a ebullición se adicionan lentamente 17,0 g de ditionito sódico. Terminada la adición, la mezcla se mantiene a reflujo durante dos horas más y se deja enfriar. El sólido formado se separa por filtración a vacío, obteniéndose 12,4 g (95%) de 54.

P.f. : 178-808 C (tolueno) (Lit.== 1818 C)

3-Imino-2-fenilindol (55).

Se calienta a reflujo, durante dos horas, una mezcla de 12,0 g (60 mmoles) de 54 y 60,0 g de dióxido de plomo en 200 ml de benceno. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a vacío, obteniéndose 8,7 g (85%) de 55.

P.f. : 106-82 C (benceno) (Lit.²² 112-52 C)

Espectro IR (HCCl₃) : ν_{max} = 1620, 1600, 1595, 1520, 1500, 1450, 1270, 950, 700 y 670 cm⁻¹.

2-Fenil-3-indolona (11).

Una disolución de 8,6 g (40 mmoles) de 55 en 200 ml de tolueno y 150 ml de ácido clorhídrico 1 N se calienta en baño de agua durante tres horas con agitación vigorosa. Terminado el tiempo de calefacción, la fase orgánica se lava con disolución de bicarbonato sódico al 5% y después con agua, se seca sobre cloruro cálcico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 5,0 g (50%) de 2-fenil-3-indolona (11).

P.f. : 102-42 C (diisopropiléter) (Lit.^{22,23} 102-32 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1730, 1700, 1600, 1540, 1425, 1260, 1100, 1030, 880, 800, 760 y 690 cm⁻¹.

Espectro ¹H-RMN (DCCl₃) : δ = 6,8- 7,4 (m, 7H, H-aromáticos); 7,9-8,2 (m, 2H, H-aromáticos) ppm.

Espectro ¹³C-RMN (DCCl₃) : δ = 197,14 (C=O); 166,04 (C=N); 142,95 (C-7a); 137,43 (C-6); 136,63 (C ipso); 134,09 (Cpara); 132,31 (C-4); 128,84 (C meta); 127,42 (C orto); 122,76 (C-5); 120,91 (C-7); 117,82 (C-3a) ppm.

3.1.1. Cicloadiciones Diels-Alder.

Método general.

En un matraz de 50 ml, provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico, se disuelven 2 mmoles de 2-fenil-3-indolona (11), 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y exceso del correspondiente dieno en 10-15 ml de benceno anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo que oscila entre 30 minutos y 24 horas. Su evolución se sigue por cromatografía en capa fina, empleando como eluyente hexano/acetato de etilo 4:1. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente hexano/acetato de etilo 4:1.

Los aductos así obtenidos recristalizan de hexano o de mezcla acetato de etilo/hexano en cristales amarillos.

10a-Fenil-2,3-dimetil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona (59a).

A partir de 414 mg (2 mmoles) de 11 y 0,3 ml de 2,3-dimetilbutadieno, se obtienen 465 mg (80%) de 59a.

Tiempo de reacción : 1 hora.

P.f. : 147-89 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{14}NO$: C-83,01 H-6,62 N-4,84

Encontrado: C-83,30 H-6,68 N-4,69

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1680 (C=O), 1610, 1490, 1440, 1390, 1325, 1315, 1120, 1015, 760, 710, 700 y 690 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 6

10a-Fenil-4-metil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona (59e).

A partir de 414 mg (2 mmoles) de 11 y 0,3 ml de 1,3-pentadieno, se obtienen 260 mg (50%) del aducto 59e.

Tiempo de reacción : 5 horas.

P.f. : 149-512 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$: C-82,88 H-6,23 N-5,09

Encontrado : C-83,00 H-6,36 N-4,96

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1690 (C=O), 1610, 1480, 1460, 1440, 1380, 1340, 1320, 1290, 1160, 1090, 900, 760, 710 y 690 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 6

10a-Fenil-2,4-dimetil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona (59c).

Por tratamiento de 414 mg (2 mmoles) de 11 con 0,3 ml de 2-metil-1,3-pentadieno se obtienen 430 mg (90%) de 59c.

Tiempo de reacción : 30 minutos.

P.f. : 115-62 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{17}NO$: C-83,01 H-6,62 N-4,84

Encontrado: C-82,81 H-6,68 N-4,71

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1690 (C=O), 1610, 1480, 1460, 1440, 1370, 1330, 1310, 1130, 1080, 760, 720 y 710 cm^{-1} .Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 5Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 610a-Fenil-3,4-dimetil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona (59i).

A partir de 414 mg (2 mmoles) de 11 y 0,4 ml de 3-metil-1,3-pentadieno, se obtienen 470 mg (85%) del aducto 59i.

Tiempo de reacción : 2 horas.

P.f. : 174-62 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{17}NO$: C-83,01 H-6,62 N-4,84

Encontrado: C-82,75 H-6,69 N-4,72

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1700 (C=O), 1610, 1570, 1480, 1460, 1445, 1360, 1320, 1100, 1070, 760, 745, 700 y 680 cm^{-1} .Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 5Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 610a-Fenil-2,4,4-trimetil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona (59d).

Por reacción de 414 mg (2 mmoles) de 11 con 0,5 ml de 2,4-dimetil-1,3-pentadieno se obtienen 410 mg (70%) de 59d.

Tiempo de reacción : 2 horas.

P.f. : 140-22 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{21}NO$: C-83,13 H-6,98 N-4,62

Encontrado: C-83,36 H-7,00 N-4,51

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1690 (C=O), 1610, 1475, 1455, 1440, 1360, 1340, 1310, 1165, 1085, 890, 760, 715, 705 y 695 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 5

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 6

10a-Fenil-2-metil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona
(59f).

10a-Fenil-3-metil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona
(59f').

Por reacción de 414 mg (2 mmoles) de 11 con 0,8 ml de isopreno se obtienen 375 mg (70%) de la mezcla de los dos aductos isómeros 59f y 59f', no separables por los métodos habituales, que recristaliza de hexano.

Tiempo de reacción : 6 horas.

P.f. : 135-78 C

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{21}NO$: C-82,88 H-6,23 N-5,09

Encontrado: C-83,05 H-6,31 N-5,06

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1700 (C=O), 1625, 1500, 1475, 1460, 1445, 1400, 1330, 1300, 1250, 1100, 1040, 740 y 690 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 6

(Cis)-1,4-dimetil-10a-fenil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona (59g).

A partir de 414 mg (2 mmoles) de 11 y 0,5 ml de (E,E)-2,4-hexadieno se obtienen 340 mg (60%) del aducto 59g.

Tiempo de reacción : 3 horas.

P.f. : 137-98 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}$: C-83,01 H-6,62 N-4,84

Encontrado : C-82,88 H-6,79 N-4,76

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1690 (C=O), 1610, 1480, 1370, 1350, 1315, 1160, 1080, 1060, 930, 755, 740, 700 y 680 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 6

(Trans)-1,4-dimetil-10a-fenil-10a H-1,4-dihidropirido [1,2-a] indol-10-ona (59h).

Por reacción de 414 mg (2 mmoles) de 11 con 0,8 ml de (E,Z)-2,4-hexadieno se obtienen 27 mg (5%) del aducto 59h.

Tiempo de reacción : 24 horas.

P.f. : 182-48 C (hexano)

Espectro IR (CCl_4) : ν_{max} = 1710 (C=O), 1610, 1480, 1320, 1300, 1260, 1100, 1030 y 700 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

3.1.2. Cicloadiciones 1,3-dipolares.

3.9a-Difenil-1,2,4-oxadiazolo[4,5-a]indol-9-ona (62).

En un matraz de dos bocas, provisto de agitador magnético, embudo de adición y tubo de cloruro cálcico se disuelven 414 mg (2 mmoles) de 2-fenil-3-indolona (11) y 404 mg (4 mmol.) de trietilamina en 30 ml de benceno anhidro y se adiciona muy lentamente una disolución de 422 mg (4 mmoles) de cloruro de benzhidroximiloTM en 20 ml de benceno anhidro. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante dos horas, observándose una progresiva decoloración y la aparición de un precipitado (clorhidrato de trietilamina), que se separa por filtración. El filtrado se concentra a vacío y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo 4:1. Se obtienen 360 mg (55%) de 62.

P.f. : 140-28 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{14}N_2O_2$: C-77,29 H-4,32 N-8,58

Encontrado : C-77,12 H-4,32 N-8,45

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1730 (C=O), 1600, 1590, 1460, 1450, 1440, 1340, 1290, 1190, 1060, 870, 770, 760, 750, 705 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 6,8-8,3 (m, H-aromáticos) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 7

9a-Fenil-3-mesitil-1,2,4-oxadiazolo[4,5-a]indol-9-ona (63).

En un matraz provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico, se disuelven 207 mg (1 mmol) de 11 en 5 ml de benceno anhidro y se adicionan 160 mg (1 mmol) de óxido de mesitonitrilo** disueltos en 4 ml de benceno anhidro. La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Se obtienen 300 mg (80%) de 63.

P.f. : 171-29 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{20}N_2O_2$: C-78,24 H-5,47 N-7,60

Encontrado: C-78,57 H-5,80 N-7,48

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1730 (C=O), 1595, 1455, 1440, 1320, 1310, 1290, 1165, 1050, 865, 850, 785, 770, 755, 740, 705 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 2,00 (s, 3H, $-CH_3$ para); 2,33 (s, 6H, 2x $-CH_3$ orto); 6,4 (d, 1H, H-aromático); 6,9 (m, 2H, H-aromát. mesitilo); 7,1-7,9 (m, 8H, H-aromáticos) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 7

1,3,9a-Trifenil-1,2,4-triazolo[4,5-a]indol-9-ona (66).

Sobre una disolución de 207 mg (1 mmol) de 2-fenil-3-indolona (11) y 202 mg (2 mmoles) de trietilamina en 30 ml de benceno anhidro, se añade lentamente una disolución de 160 mg (2 mmoles) de cloruro de difenilhidrazidoilo** en 20 ml de ben-

ceno anhidro. Terminada la adición, la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 5 horas a temperatura ambiente. Tras separar por filtración el clorhidrato de trietilamina formado durante la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 9:1 como eluyente. Se obtienen así 220 mg (90%) de 66.

P.f. : 180-28 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{19}N_3O$: C-80,78 H-4,78 N-10,47

Encontrado : C-80,48 H-4,83 N-10,38

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1730 (C=O), 1710, 1580, 1490, 1450, 1440, 1370, 1280, 1200, 1130, 1110, 1060, 865, 760, 750 y 640 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 6,6-8,1 (m, H-aromáticos) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : TABLA 7

3.1.3. Cicloadiciones [2+2] con cetenas.

Método general.

En un matraz de dos bocas, provisto de agitador magnético, embudo de adición y tubo de cloruro cálcico, se disuelven 2 mmoles de 2-fenil-3-indolona (11) y 4 mmoles del cloruro de ácido correspondiente en 30 ml de benceno anhidro, y se adiciona muy lentamente una disolución de 4 mmoles de trietilamina en

20 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante dos horas, observándose una progresiva decoloración. El clorhidrato de trietilamina formado en la reacción se separa por filtración y el disolvente se elimina a vacío. El aceite resultante solidifica por tratamiento con el disolvente adecuado.

1,8a-difenilazetidino[1,2-a]indol-2,8-diona (67).

Siguiendo el método general, a partir de 414 mg de 11, 404 mg de trietilamina y 618 mg de cloruro de fenilacetilo y posterior tratamiento del residuo obtenido con éter etílico se aislan 320 mg (50%) del aducto 67, que recrystaliza de éter etílico.

P.f. : 143-52 C

Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{16}NO_2$: C-81,21 H-4,65 N-4,30

Encontrado : C-81,15 H-4,63 N-4,19

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1800 (CO lactama), 1710 (CO), 1600, 1470, 1450, 1440, 1290, 1240, 1200, 1120, 1060, 1050, 760, 750, 700 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : δ = 4,83 (s, 1H, -CH-); 6,9-8,0 (m, 14H, H-aromáticos) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : δ = 199,90 (C-8); 173,59 (C-2); 151,97 (C-3a); 137,34 (C-5); 131,67 (C ipso Ph[C-8a]); 130,01 (C ipso Ph[C-1]); 129,49 (C meta Ph[C-1]); 128,24 (C meta Ph[C-8a]); 127,91^a (C orto Ph[C-1]); 127,91^b; 127,73 (C para

Ph[C-1] y Ph[C-8a]); 127,57 (C-7a); 126,50 (C orto Ph[C-8a]); 126,40; 125,85 (C-7, C-6); 118,82 (C-4); 70,98 (C-8a); 61.40 (C-1) ppm.

* Señales solapadas.

Ba-Fenil-1-metilazetidino[1,2-a]indol-2,8-diona (68).

A partir de 414 mg de 11, 404 mg de trietilamina y 370 mg de cloruro de propanoilo y posterior tratamiento con etanol se obtienen 250 mg (47%) de 68, que recristaliza de etanol.

P.f. : 152-42 C

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{13}NO_2$: C-77,55 H-4,98 N-5,32

Encontrado : C-77,28 H-4,94 N-5,39

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1800 (CO lactama), 1720 (CO), 1600, 1470, 1460, 1320, 1290, 1240, 1200, 1150, 1110, 1080, 1050, 1030, 750 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($DCCl_3$) : δ = 1,0 (d, 3H, CH_3 , J=7 Hz); 3,6 (c, 1H, -CH-, J=7 Hz); 7,0-7,9 (m, 9H, H-aromáticos) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($DCCl_3$) : δ = 200,34 (C-8); 176,07 (C-2); 152,01 (C-3a); 137,20 (C-5); 132,23 (C ipso); 128,25 (C-7a); 128,41 (C meta); 128,16 (C para); 126,25 (C orto); 126,06; 125,69 (C-7, C-6); 118,79 (C-4); 68,75 (C-8a); 49,92 (C-1); 10,33 (Me[C-1]) ppm.

3.1.3.1. Tratamiento en medio básico de la β -fenil-1-metilazetidino[1,2-a]indol-2,8-diona.

A una disolución de 100 mg (0,424 mmoles) de 68 en 5 ml de acetonitrilo se añaden 40 mg de hidróxido sódico disueltos en 1 ml de agua. La mezcla se mantiene agitando durante dos horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se neutraliza con ácido clorhídrico diluido, obteniéndose 100 mg (93%) del β -aminoácido 69.

P.f. : 240-28 C (desc.) (agua)

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}NO_3$: C-72,58 H-5,37 N-4,98

Encontrado : C-72,60 H-5,41 N-4,82

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1710 (CO ácido), 1690 (C=O), 1620, 1600, 1500, 1470, 1320, 1300, 1240, 750 y 700 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (DMSO- d_6) : δ = 1,0 (d, 3H, CH_3 , J=7Hz); 3,4 (c, 1H, -CH-, J=7 Hz); 6,4-7,8 (m, 9H, H-aromáticos); 8,03 (s, 1H, NH) ppm.

3.2. 2-Etoxicarbonil-3-indolona (52).

Ácido N-(o-carboxifenil)aminoacético.

Se calientan a reflujo durante una hora, 50,0 g (0,365 moles) de ácido antranílico, 45,0 g (0,425 moles) de carbonato sódico y 35,0 g (0,370 moles) de ácido cloroacético en 300 ml de agua. La mezcla de reacción se acidula con exceso de ácido

clorhídrico, se enfría y el precipitado formado se filtra y se recristaliza de metanol, obteniéndose 35,0 g (50%) de ácido N-(o-carboxifenil)aminoacético.

P.f. : 2168 C (Lit. 2182 C)

N-(o-etoxicarbonilfenil)aminoacetato de etilo.

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 20 g (0,102 moles) del ácido anterior, 200 ml de etanol absoluto y 30 ml de ácido sulfúrico concentrado (66° B ϕ). Finalizado el tiempo de calefacción, se elimina la mitad del alcohol por destilación y la solución resultante se vierte sobre una mezcla de hielo y exceso de hidróxido sódico (30 g). El precipitado formado se filtra y recristaliza de etanol/agua, obteniéndose 16,7 g (65%) de N-(o-etoxicarbonilfenil)aminoacetato de etilo.

P.f. : 72-42 C (Lit. 762 C)

2-Etoxicarbonil-1,2-dihidro-3-indolona (56).

En un matraz de 250 ml se ponen 15 ml de etanol absoluto frío y 2,0 g (86,9 mmoles) de sodio y se añaden 25 ml de éter anhidro, 10,0 g (39,8 mmoles) de N-(o-etoxicarbonilfenil)aminoacetato de etilo y 25 ml más de éter anhidro. La mezcla de reacción se calienta en baño de agua hasta que desaparece todo el sodio (aproximadamente 2 horas). La reacción se echa sobre agua fría y se acidula con ácido acético. La fase etérea se separa, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad, obteniéndose 6,2 g (75%) de 56 que recristaliza de

etanol/agua.

P.f. : 114-62 C (Lit.⁴¹⁻⁴⁷ 114-62 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3500, 3340 (N-H), 1670 (C=O), 1610, 1580, 1540, 1500, 1380, 1330, 1230, 1200, 1130, 1100, 1010, 930, 770 y 750 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : δ = 1,4 (t, 3H, CH_3 , J=7 Hz); 4,4 (c, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, J=7 Hz); 6,8-8,3 (m, 6H, H-aromáticos + NH + OH enólico) ppm.

2,2'-Dietoxicarbonil-2,2'-bisindoxilo (58).

A una mezcla de 0,5 g (2,4 mmoles) de 56 y 0,1 g de óxido de magnesio en 20 ml de cloruro de metileno anhidro se añaden poco a poco y con agitación 0,8 g de tetraacetato de plomo. Terminada la adición, se filtra el acetato de plomo formado, el filtrado se concentra a vacío y el residuo se solidifica con éter y se recrystaliza de cloroformo. Se obtienen 250 mg (50%) de 58.

P.f. : 174-52 C (desc.) (Lit.⁴¹ 176-862 C)

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 3380 (N-H), 1720, 1690 (C=O), 1610, 1480, 1460, 1310, 1250, 1140, 1080, 1010, 1000, 890, 750 y 680 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : δ = 0,9 (t, 6H, CH_3 , J=7 Hz); 3,9 (c, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, J=7 Hz); 6,4 (s, 2H, NH); 6,7-7,9 (m, 8H, H-aromáticos) ppm.

3.2.1. Cicloadiciones Diels-Alder.

Método general.

A una disolución de 2,4 mmoles de 2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-3-indolona (56) y exceso del correspondiente dieno en 50 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden poco a poco y con agitación 2,4 mmoles de tetraacetato de plomo. Después de la última adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente de 8 a 14 horas y se filtra. El filtrado se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El residuo obtenido al eliminar el disolvente a vacío se purifica por el método indicado en cada caso.

10a-Etoxicarbonil-2,3-dimetil-10a H-1,4-dihidropiridol[1,2-g]indol-10-ona (60a).

Método A.

A una disolución de 500 mg (2,4 mmoles) de 56 y 2 ml de 2,3-dimetilbutadieno en 50 ml de benceno anhidro se añaden 1,3 g (2,8 mmoles) de tetraacetato de plomo. El aceite obtenido al eliminar el disolvente a vacío se cromatografía en columna empleando como eluyente tolueno/acetato de etilo 4:1 y el componente principal se cromatografía de nuevo empleando tolueno como eluyente. Se obtienen 450 mg (65%) de 60a como aceite amarillo que oscurece con el tiempo.

Método B.

En 10 ml de cloruro de metileno anhidro se disuelven 100 mg (0,24 mmoles) del bis-indoxilo **58** y 1 ml de 2,3-dimetilbutadieno y se añaden poco a poco 140 mg (0,32 mmoles) de tetraacetato de plomo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y se elabora como en el método A obteniéndose los mismos resultados.

Espectro IR (HCCl_3) : ν_{max} = 1740 (CO ester), 1700 (CO), 1610, 1490, 1390, 1320, 1250, 1200, 1090, 1020 y 750 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 6

10a-Etoxicarbonil-10a H-1,4-dihidro-1,4-metanopirido[1,2-a]indol-10-ona (60b).

A partir de 500 mg (2,4 mmoles) de **56**, 2 ml de ciclohexadieno y 1,2 g (2,6 mmoles) de tetraacetato de plomo, se obtienen, siguiendo el método general y tras la cromatografía en columna usando tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente, 520 mg (80%) del aducto **60b**, que se purifica por cromatografía en placa fina preparativa eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1.

P.f. : 98º C (hexano)

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C-71,36 H-5,61 N-5,20

Encontrado : C-71,56 H-5,67 N-4,98

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1720 (CO ester), 1690 (C=O),

1600, 1470, 1460, 1320, 1300, 1250, 1230, 1200, 1150, 1100, 1050, 960, 930, 760, 740, 730, 690 y 670 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

10a-Etoxicarbonil-2,4-dimetil-10a H-1,4-dihidropirido[1,2-a]indol-10-ona (60c).

10a-Etoxicarbonil-1,3-dimetil-10a H-1,4-dihidropirido[1,2-a]indol-10-ona (60c').

Siguiendo el método general y a partir de 500 mg (2,4 mmoles) de 56, 1,5 ml de 2-metil-1,3-pentadieno y 1,1 g (2,4 mmoles) de tetraacetato de plomo, se obtienen, tras cromatografía en columna del bruto de reacción, usando como eluyente tolueno/acetato de etilo 4:1, 350 mg (50%) de un aceite formado por la mezcla de aductos 60c y 60c', no separables por los métodos habituales, y 80 mg (16%) del bis-indoxilo 58.

Espectro IR (HCCl_3) : ν_{max} = 1740 (CO ester), 1700 (CO), 1610, 1480, 1310, 1230, 1190, 1170, 1140, 1060 y 1010 cm^{-1} .

Espectro $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 5

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3) : TABLA 6

10a-Etoxicarbonil-2,4,4-trimetil-10a H-1,4-dihidropirido[1,2-a]indolo-10-ona (60d).

Por reacción de 500 mg (2,4 mmoles) de 56 y 1 ml de 2,4-dimetil-1,3-pentadieno con 1,2 g (2,6 mmoles) de tetraacetato de plomo, se obtienen, después de dos cromatografías en columna usando hexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente, 250 mg

(35%) del aducto 60d, que se purifica por cromatografía en placa fina utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo 4:1, y 90 mg (18%) del bis-indoxilo 58.

P.f. : 78-802 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{11}NO_2$: C-72,22 H-7,07 N-4,68

Encontrado: C-72,18 H-7,18 N-4,63

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1740 (C=O ester), 1700 (C=O), 1610, 1480, 1470, 1320, 1240, 1200, 1090, 1000 y 750 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 5

Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 6

(Cis)-1,4-dimetil-10a-etoxicarbonil-10a H-1,4-dihidropirido
[1,2-a]indol-10-ona (60g).

A partir de 500 mg (2,4 mmoles) de 56, 1,5 ml de (E,E)-2,4-hexadieno y 1,2 g (2,6 mmoles) de tetraacetato de plomo, y siguiendo el método general, se obtienen, después de la cromatografía en columna del bruto de reacción usando tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente, 490 mg (70%) del aducto 60g, que se purifica por cromatografía en placa fina preparativa eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1, y 50 mg (10%) del bis-indoxilo 58.

P.f. : 96-72 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_{11}NO_2$: C-71,56 H-6,71 N-4,91

Encontrado: C-71,55 H-7,15 N-4,63

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1740 (C=O ester), 1700 (C=O), 1610, 1580, 1480, 1330, 1320, 1220, 1190, 1160, 1090, 1020 y 750 cm^{-1} .

Espectro ^1H -RMN (DCCl_3) : TABLA 5

Espectro ^{13}C -RMN (DCCl_3) : TABLA 6

3.2.2. Cicloadiciones 1,3-dipolares.

9a-Etoxicarbonil-3-fenil-1,2,4-oxadiazolo[4,5-a]indol-9-ona (64).

A una disolución de 410 mg (2 mmoles) de 2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-3-indolona (56) y 4 mmoles de óxido de benzonitrilo (generado previamente por tratamiento de 422 mg (4 mmol.) de cloruro de benzhidroximoilo⁷³ con 404 mg (4 mmoles) de trietilamina) en 40 ml de cloruro de metileno anhidro se adicionan poco a poco y con agitación 1,1 g (2,4 mmoles) de tetraacetato de plomo. Terminada la adición, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtra. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Se obtienen así, 310 mg (50%) del aducto 64 y 80 mg (20%) del bis-indoxilo 58

P.f. : 149-502 C (acetato de etilo/hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_4$: C-67,08 H-4,38 N-8,69

Encontrado: C-66,89 H-4,73 N-8,65

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1765 (C=O ester), 1740 (C=O),
1600, 1465, 1350, 1300, 1250, 1200, 1140, 1100, 1050, 850, 740,
700 y 690 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : δ = 1,3 (t, 3H, CH_3 , J=7 Hz);
4,4 (c, 2H, $-O-CH_2-$, J=7 Hz); 6,7-8,1 (m, 9H, H-aromáticos) ppm

Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 7

9a-Etoxicarbonil-3-mesitil-1,2,4-oxadiazolo[4,5-a]indol-9-ona
(65).

A una disolución de 205 mg (1 mmol) de 56 y 160 mg (1 mmol) de óxido de mesitonitrilo* en 30 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden poco a poco y agitando 500 mg (1 mmol) de tetraacetato de plomo. Después de la última adición, la reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante tres horas, al cabo de las cuales se filtra y el filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Se obtienen así, 300 mg (82%) del aducto 65 y 30 mg (15%) del bis-indoxilo 58.

P.f. : 133-42 C (hexano)

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_{12}O_2N_2$: C-69,22 H-5,53 N-7,69

Encontrado: C-69,30 H-5,69 N-8,09

Espectro IR (KBr) : ν_{max} = 1760 (C=O ester), 1730 (C=O),
1610, 1460, 1330, 1300, 1240, 1130, 1050, 850, 830, 760 y
750 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN ($CDCl_3$) : δ = 1,3 (t, 3H, CH_3 , J=7 Hz);
2,00 (s, 3H, CH_3 para); 2,37 (s, 3H, CH_3 orto); 2,50 (s, 3H,
 CH_3 orto); 4,4 (c, 2H, -O- CH_2 -, J=7 Hz); 6,3 (d, 1H, H-aromáti-
co); 6,8-7,1 (m, 2H, H-aromat.mesitilo); 7,2-7,9 (m, 3H, H-aro-
máticos) ppm.

Espectro ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : TABLA 7

5. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha llevado a cabo la síntesis de diacil- y monoaciliminas cíclicas tales como isoquinolein-1,4-dionas, 1-isoindolonas y 3-indolonas, y se ha estudiado su reactividad en reacciones de cicloadición Diels-Alder, 1,3-dipolares y [2+2] con cetenas, lo que ha permitido la obtención de diferentes sistemas heterocíclicos condensados, habiéndose establecido las siguientes conclusiones:

1. Con excepción de la 2-fenil-3-indolona, todas las aciliminas empleadas son muy inestables, por lo que se han generado "in situ" a partir de precursores adecuadamente funcionalizados. Se ha comprobado que las condiciones de reacción no afectan a la estructura de los compuestos resultantes.
2. El tratamiento de la 3-metoxicarbonil-2,3-dihidroisoquinolein-1,4-diona con tetraacetato de plomo en cloruro de metileno conduce a su acetoxilación en posición 3, mientras que, en las mismas condiciones la 2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-3-indolona proporciona, por oxidación directa, la 2-etoxicarbonil-3-indolona.
3. Todas las cicloadiciones estudiadas son totalmente locoselectivas y tienen lugar sobre el doble enlace carbono-nitrógeno.
4. La naturaleza del sustituyente en posición 3 de las isoquinolein-1,4-dionas ejerce una notable influencia sobre su reactividad.

vidad. Así, mientras que la 3-metoxycarbonilisoquenoilein-1,4-diona con dienos conjugados da lugar, regioselectivamente, a los correspondientes aductos Diels-Alder, la 3-benzilisoquenoilein-1,4-diona conduce, en las mismas condiciones, a productos formalmente derivados de un proceso de oxidación-reducción.

5. La reacción de 1-isindolonas 3-sustituidas con dienos 1- y 2-sustituidos es totalmente regioselectiva.

La naturaleza del sustituyente en posición 3 no influye en la regioquímica de la cicloadición, pero sí en su rendimiento, que disminuye notablemente cuando dicho sustituyente no posee enlaces múltiples que puedan conjugarse con el doble enlace imínico.

En alguno de los ensayos realizados se obtienen, junto con el cicloadducto, productos de adición 1:1 de estructura abierta y también se observa, en un caso, la pérdida de la configuración del dieno empleado.

6. La reacción de 3-indolonas 2-sustituidas con dienos 1-sustituidos es regioselectiva, obteniéndose como producto único (en el caso de la 2-fenil-3-indolona) o mayoritario (en el caso de la 2-etoxycarbonil-3-indolona) el aducto resultante de la unión del extremo más sustituido del dieno al átomo de nitrógeno.

En ningún caso se han obtenido productos de adición de es-

estructura abierta ni se ha observado la pérdida de configuración de los dienos utilizados.

7. Los resultados regioquímicos obtenidos en las cicloadiciones Diels-Alder estudiadas pueden justificarse satisfactoriamente mediante la aplicación del modelo propuesto por Weinreb y la consideración de la estabilidad relativa de los correspondientes "intermedios dipolares".

En el caso de las 1-isoindolonas, la obtención de productos de adición de estructura abierta y la pérdida de la estereoquímica del (E,Z)-2,4-hexadieno apoyan la intervención real de dichos intermedios en el curso de la reacción.

8. Las 3-indolonas reaccionan con óxidos de nitrilo para dar los correspondientes derivados de 1,2,4-oxadiazol con excelentes rendimientos. Por el contrario, en la reacción con 1-isoindolonas no se aísla ningún producto de cicloadición, resultado que pone de nuevo de manifiesto la influencia que la posición del grupo carbonilo ejerce sobre la reactividad del doble enlace imínico.

9. La 2-fenil-3-indolona experimenta también reacciones de cicloadición [2+2], conduciendo a nuevos derivados β -lactámicos por reacción con cetenas generadas "in situ" por tratamiento de cloruros de ácido con trietilamina.

6. BIBLIOGRAFIA

1. J.L. Soto, C. Seoane y M. Quinteiro, Heterocycles, 1978, 9, 1771.
2. B.T. Gillis y R. Weinkam, J. Org. Chem., 1967, 32, 3321.
3. B. Marco, Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1975.
4. M.G. Amezúa, M. Lora-Tamayo, M. Pardo y J.L. Soto, An. Quim., 1975, 71, 396.
5. J.M. Castellano, M.F. Braña, M. Lora-Tamayo y J.L. Soto, Tetrahedron Lett., 1977, 4141.
6. a. J. Sauer y B. Schröder, Angew. Chem., Int. Ed., 1965, 4, 711.
b. J. Sauer, Angew. Chem., Int. Ed., 1967, 6, 16.
c. J. Sauer y B. Schröder, Chem. Ber., 1967, 100, 678.
d. R.C. Cookson, S.S.M. Gillani y I.D.R. Stevens, J. Chem. Soc. C, 1967, 1905.
7. F. Gomez Contreras y M. Lora-Tamayo, Heterocycles, 1979, 13, 389.
8. K. Alder, "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", Verlag Chemie, Weinheim, 1943.
9. M. Lora-Tamayo y R. Madroñero, "Imino compounds as dienophiles." en "1,4-Cycloaddition Reaction.", J. Hamer (Ed.), Academic Press, New York, 1967. p. 127-142.
10. S.M. Weinreb y J.I. Levin, Heterocycles, 1979, 12, 949.
11. S.M. Weinreb y R.R. Staib, Heterocycles, 1982, 38, 3087.
12. W.R. Mc.Kay y G.R. Proctor, J. Chem. Soc. Perkin I, 1981, 2443.

13. a. V. Lucchini, M. Prato, U. Quintily y G. Scorrano, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1984, 48.
b. M. Prato, U. Quintily y G. Scorrano, Gazz. Chim. Ital., 1984, 114, 405.
14. D. Ben-Ishai y E. Goldstein, Tetrahedron Lett., 1969, 2631
15. D. Ben-Ishai y E. Goldstein, Tetrahedron, 1971, 27, 3119.
16. D. Ben-Ishai, G. Ben-Et, A. Warshawsky, J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1289.
17. A.B. Evnin, A. Lam y J. Blyskal, J. Org. Chem., 1970, 35, 3097.
18. G.R. Krow, C. Pyun, R. Rodebaugh y J. Marakowski, Tetrahedron, 1974, 30, 2977.
19. D. Kim y S. Weinreb, J. Org. Chem., 1978, 43, 121.
20. D. Kundernatsch, Monatshefter Chem., 1897, 18, 624.
21. R. Kuhn, H. Bauer y H.J. Knackmuss, Chem. Ber., 1965, 98, 2139.
22. H.J. Knackmuss, Angew. Chem. Int. Ed., 1973, 12, 139.
23. E.D. Toro, Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid 1970.
24. M.G. Amezáa, Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1973.
25. K. Schenker, Helv. Chim. Act., 1968, 51, 413.
26. I. Felner y K. Schenker, Helv. Chim. Act., 1969, 52, 1810.
27. D. Ben-Ishai, Z. Inbal y A. Warshawsky, J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 615.
28. H.W. Moore y D.S. Pearce, Tetrahedron Lett., 1971, 1621.

29. W. Weyler, W.G. Duncan y H.W. Moore, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6187.
30. D.S. Pearce, M.J. Locke y H.W. Moore, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6181.
31. A. Warshawsky y D. Ben-Ishai, J. Heterocycl. Chem., 1969, 6, 681.
32. A. Warshawsky y D. Ben-Ishai, J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 917.
33. D. Ben-Ishai y A. Warshawsky, J. Heterocycl. Chem., 1971, 8, 865.
34. D. Ben-Ishai, I. Gillon y A. Warshawsky, J. Heterocycl. Chem., 1973, 10, 149.
35. a. A. Baeyer, Chem. Ber., 1912, 45, 2157. .
b. L. Kalb y J. Bayer, Chem. Ber., 1912, 45, 2150.
36. H.S. Chang y M. Hooper, Tetrahedron Lett., 1969, 1527.
37. R.K. Callow y E. Hope, J. Chem. Soc., 1929, 1191.
38. R. Pummeres, Chem. Ber., 1911, 44, 338, 810.
39. O. Neunhoeffler y G. Lehmann, Chem. Ber., 1961, 94, 2950.
40. E. Giovannini, F. Farkas y J. Rosales, Helv. Chim. Act., 1963, 46, 1326.
41. R.M. Acheson y S.R.G. Booth, J. Chem. Soc. C, 1968, 30.
42. R.J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles.", Academic Press Int. Ed., New York 1970, p. 289-294.
43. G. Kresze y U. Wagner, Ann. Chem., 1972, 762, 106.
44. G. Krow, R. Rodebaugh, R. Carmosin, W. Figures, H. Punella, G. DeVicaris y M. Grippi, J. Am. Chem. Soc., 1973,

- 95, 5273.
45. G. Krow, C. Johnson y M. Boyle, Tetrahedron Lett., 1978, 1971.
46. J. Martin y R. Hill, Chem. Rev., 1961, 61, 537.
47. J.P. Anselme en "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond.", S. Patay (Ed.). Wiley. New York, 1970. p. 299.
48. P. Caramella y P. Grünanger en "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry.", A. Padwa (Ed.). Wiley. New York, 1984. Vol.I. p. 291.
49. A. Quilico, Experientia, 1970, 26, 1169.
50. C. Grundmann, Synthesis, 1970, 344.
51. R.N. Butle y F.L. Scott, Chem. Ind. (London), 1970, 1216.
52. A.S. Shawali y C. Parkanyi, J. Heterocycl. Chem., 1980, 17, 833.
53. N. Singh, J.S. Sandhu y S. Mohana, Tetrahedron Lett., 1968, 4453.
54. N. Singh, S. Mohana y J.S. Sandhu, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1969, 387.
55. W.I. Awad, S.M.A.R. Omran y M. Sobhy, J. Org. Chem., 1966, 31, 331.
56. K. Krishnan, M. Rai, J. Singh y A. Singh, Indian J. Chem., 1977, 15B, 1041.
57. D. Prajapati, J.S. Sandhu y J.N. Baruah, Indian J. Chem., 1983, 22B, 1244.
58. D. Prajapati, J.S. Sandhu y J.N. Baruah, J. Chem. Res., S, 1984, 56.

59. B. Alcaide, G. Escobar, R. Pérez-Ossorio, J. Plumet y D. Sanz, J. Chem. Res., S, 1984, 144.
60. B. Alcaide, G. Escobar, R. Pérez-Ossorio y J. Plumet, Syn-thesis, 1983, 487.
61. B. Alcaide, G. Escobar, R. Pérez-Ossorio y J. Plumet, An. Quim., 1985, B1C, 85.
62. H. Staudinger, Ann. Chem., 1907, 356, 51.
63. H. Staudinger, Chem. Ber., 1097, 40, 1145.
64. N.S. Isaacs, Chem. Soc. Rev., 1976, 5, 181 y referencias allí citadas.
65. A.K. Mukerjee y A.K. Singh, Tetrahedron, 1978, 34, 1731 y referencias allí citadas.
66. A.K. Mukerjee y N.N. Suvorov, Khim. Geterotsikl. Soedin., 1970, 12, 1626; C. A., 1971, 74, 53396.
67. B. Alcaide, M.A. León-Santiago, R. Pérez-Ossorio, J. Plumet, M.A. Sierra y M.C. de la Torre, Synthesis, 1982, 989.
68. G. Goedeckmeyer, Chem. Ber., 1888, 21, 2684.
69. L.R. Caswell y R.D. Campbell, J. Org. Chem., 1961, 28, 4175.
70. J.H.M. Hill, J. Org. Chem., 1965, 30, 620.
71. a. S. Gabriel y J. Colman, Chem. Ber., 1900, 33, 980.
b. S. Gabriel y J. Colman, Chem. Ber., 1908, 41, 1132.
72. G.W.K. Cavill y D.H. Solomon, J. Chem. Soc., 1955, 4426.
73. H.B. Henbest, D.N. Jones y G.P. Slater, J. Chem. Soc., 1961, 4472.
74. J.D. Cocker, H.B. Henbest, G.H. Phillipps, G.P. Slater y

- D.A. Thomas, J. Chem. Soc., 1965, 6.
75. H.W. Vollmann, K. Brederick y H. Brederick, Chem. Ber., 1972, 105, 2933.
76. H-D. Bartfeld y W. Flisch, Chem. Ber., 1973, 106, 1423.
77. R. Sato, T. Senzaki, T. Goto y M. Saito, Heterocycles, 1986, 24, 259
78. S. Petersen y H. Heitzer, Ann. Chem., 1978, 283.
79. A. Meyer y R. Vittenet, C. R. Acad. Sci., 1931, 193, 531.
80. A. Meyer y R. Vittenet, C. R. Acad. Sci., 1931, 193, 1095.
81. O. Grummitt, R. Egan y A. Buck, Org. Synth., 1949, 29, 49.
82. A.S. Bailey y D.L. Swallow, J. Chem. Soc., 1965, 2477.
83. H.R. Müller y M. Seefelder, Ann. Chem., 1969, 728, 88.
84. E. Breitmaier y W. Voelter, "¹³C-RMN Spectroscopy.", Verlag Chemie, 1978.
85. R.J. Richman y A. Hassner, J. Org. Chem., 1968, 33, 2548.
86. J. Schmitt, C. Perrin, M. Langlois y M. Suquet, Bull. Soc. Chim. France, 1969, 1227.
87. A. Etienne, Bull. Soc. Chim. France, 1948, 651.
88. G. Escobar, Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1984.
89. G. Dominguez, Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1986.
90. R.M. Cowper y L.H. Davidson, Org. Synth. Coll., Vol.II, 1950, 474.
91. J.C. Sheehan y W.A. Bolhoffer, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 2786.

92. W.L.F. Armarego y S.C. Sharma, J. Chem. Soc. C, 1970, 1600.
93. A. Werner y H. Buss, Chem. Ber., 1894, 27, 2193.
94. C. Grundmann y R. Richter, J. Org. Chem., 1968, 33, 476.
95. B.J. Hazzard, "Organicum", Pergamon Press, Oxford, 1973.
p. 350.
96. A. Reissert, Chem. Ber., 1913, 46, 1484.
97. A. Dunet y A. Willemart, C. R. Acad. Sci., 1948, 226, 821.
98. A. Dunet y A. Willemart, Bull. Soc. Chim. France, 1948,
887.
99. H.V. Pechmann y C.P. Seeberger, Chem. Ber., 1894, 27, 2122.