

Tesis de Posgrado

Síntesis de indoles e indazoles por acción de ácidos sobre nitrofenilhidrazonas

Dennler, Enrique B.

1965

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Dennler, Enrique B.. (1965). Síntesis de indoles e indazoles por acción de ácidos sobre nitrofenilhidrazonas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1241_Dennler.pdf

Cita tipo Chicago:

Dennler, Enrique B.. "Síntesis de indoles e indazoles por acción de ácidos sobre nitrofenilhidrazonas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1965. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1241_Dennler.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS DE INDOLES E INDAZOLES
POR ACCION DE ACIDOS SOBRE
NITROFENILHIDRAZONAS

12/1

Enrique B. Denmler

Tesis presentada para optar al título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires

1965

Mi más sincero
reconocimiento al
Dr. Venancio Deulofeu
bajo cuya dirección
se realizó este trabajo.

Agradecimientos

Agradezco a la Fundación Alberto Einstein el haberme otorgado una beca durante los primeros tres meses y a la Universidad de Buenos Aires el otorgamiento de una beca durante el último período de este trabajo.

Al Dr. B. Willhalm de la firma Firmenich & Cie., Ginebra, así como a su filial en Buenos Aires, la donación de algunas de las cetonas alicíclicas utilizadas.

Al Dr. Adolfo R. Frasca su interés y colaboración en todos los aspectos del trabajo realizado.

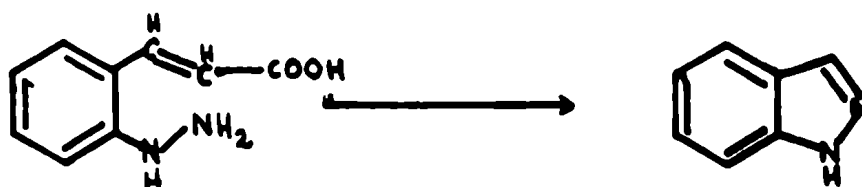
A la Dra. B. Berinzaghi de Deferrari la realización de la mayor parte de los microanálisis que figuran en este trabajo.

Al Dr. J. Comín por haber realizado algunos de los espectros de resonancia nuclear magnética aquí incluidos.

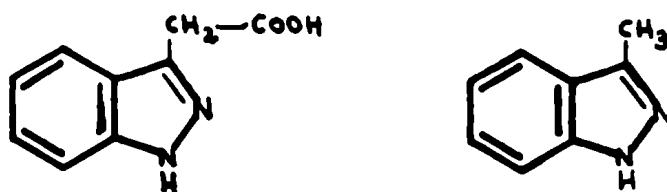
Además mi agradecimiento se extiende a todo el personal de la Cátedra de Química Orgánica por su desinteresada colaboración.

Introducción

La primera sustancia con núcleo indazólico fue obtenida por Fischer y Kuzel (1883), por calentamiento hasta fusión del ácido o-hidracino-cinámico, reacción que produjo el indazol propiamente dicho, núcleo más simple de toda la serie.

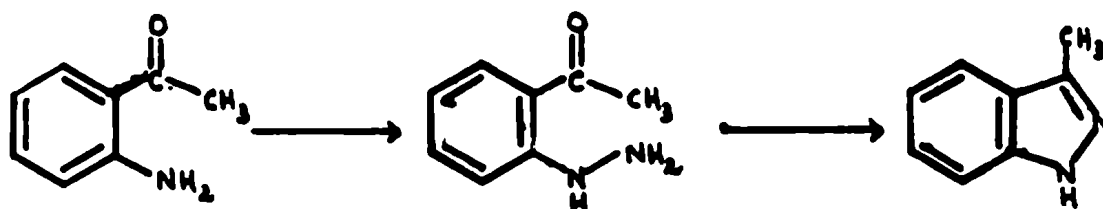


Evidentemente Fischer tuvo un cierto interés por estudiar la química de este nuevo núcleo (indazol), que había preparado, y dos años después con Tafel (1885) publicó la obtención del ácido indazolacético y del 3-metil-indazol.



Para este último empleó un nuevo camino de carácter más general para su síntesis, pues partía de orto-amino-acetofenonas y al transformar el grupo amino en hidra-

cino, una rápida condensación conducía a los 3-metil-indazoles.



Después de los trabajos de Fischer y colaboradores los estudios sobre la química del indazol quedaron paralizados hasta que V. Meyer en 1889 toma el tema nuevamente y en un plazo de algo más de dos años da un impulso, que no se ha detenido, a la química de este heterociclo. Encuentra nuevos métodos generales de preparación que le permiten obtener indazoles sustituidos y estudiar las propiedades físicas y químicas del nuevo núcleo.

El impulso dado por los trabajos de V. Meyer se traduce en el aumento considerable de publicaciones que tratan sobre el indazol y sus derivados, aparecidas desde 1890.

Entre esta masa de literatura merecen destacarse los trabajos de v. Auwers y colaboradores, realizados entre 1895 y 1920, quienes mejoraron los métodos de síntesis introducidos por E. Fischer y V. Meyer, y establecieron muchas de las propiedades químicas del núcleo; los de

Freundler y su escuela entre 1904 y 1910; y los del grupo de Borsche en los años 1936 a 1940, todos los cuales profundizaron los métodos de preparación, comenzaron la sistematización de los mismos y en algunos casos formularon hipótesis sobre los mecanismos de las reacciones empleadas.

En el transcurso de todos estos años (1890 - 1940) trabajos aislados de muchos laboratorios aumentaron el conocimiento de la síntesis y química de los indazoles.

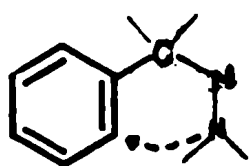
La química del indazol y sus derivados hasta el año 1920 se encuentra bien descrita por Meyer-Jacobsen, Lehrbuch der Organischen Chemie. Una información más reciente puede encontrarse en los capítulos escritos por R.C.Elderfield en el libro de Elderfield, Heterocyclic Compounds, y por J.D.Loudon en el libro de Rodd, Chemistry of Carbon Compounds.

En la presente tesis se describe el estudio efectuado para conocer la amplitud de la reacción de formación de indazoles por el tratamiento de nitrofenilhidrazonas con ácido polifosfórico, que fuera encontrada en estos laboratorios (Frasca 1962). También se dedica una parte a la formación de nitroindoles, reacción vinculada a la anterior, continuando los estudios sobre la síntesis de estas sustancias, efectuados anteriormente por Frasca (1961).

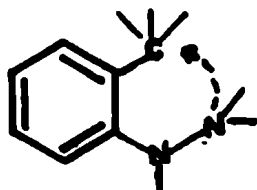
Síntesis del núcleo indazólico

Para la síntesis del núcleo indazólico se parte en todos los casos de compuestos que ya tienen el núcleo bencénico preformado, pues es bien conocido que se presentan muchas dificultades al tratar de formar un núcleo bencénico en una estructura orgánica.

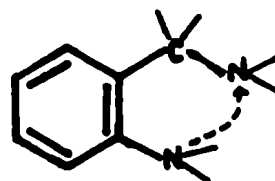
Partiendo entonces de un núcleo bencénico ya formado se pueden visualizar varios caminos para sintetizar el núcleo indazólico, de acuerdo a los átomos que se han de unir entre sí para formar el ciclo pirazólico. Son posibles cuatro métodos generales, todos los cuales se han utilizado para sintetizar indazoles o derivados de estos, y que esquemáticamente son los siguientes:



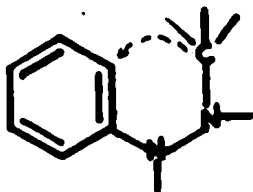
A



B



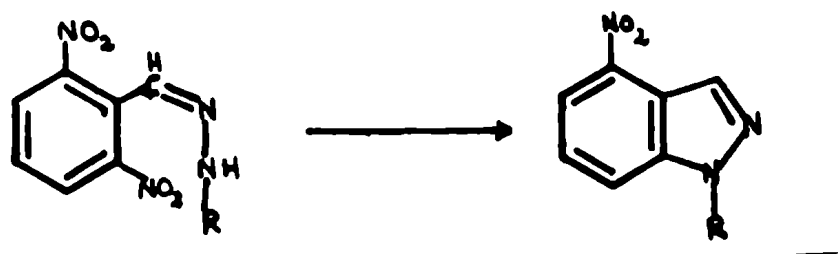
C



D

donde la línea de puntos indica los átomos que deben unirse para formar dicho núcleo. Analizaremos a continuación cada uno de ellos.

A) Es uno de los métodos más importantes, aquel en el cual el núcleo bencénico tiene como sustituyente una cadena -C-N-N- y se efectúa la ciclación entre el nitrógeno terminal de la cadena y el carbono de la posición orto del benceno. Para que esta reacción se produzca, el carbono debe estar lo suficientemente activado como para facilitar la sustitución y posteriormente la expulsión del sustituyente originalmente presente. En el ejemplo clásico se parte de hidrazonas de aril-cetonas ortosustituídas :



Esta reacción está muy vinculada con el método estudiado por nosotros y será analizada en detalle posteriormente.

B) En este método, también de suma importancia, se parte de un benceno que posee por una parte un carbono o cadena lateral carbonada, uno de cuyos carbonos ocupará

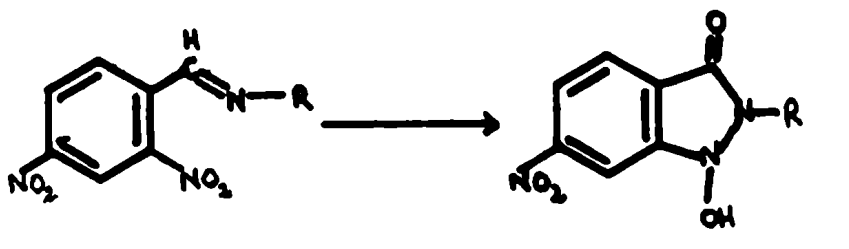
la posición 3 del núcleo indazólico. En posición orto a este carbono se encuentran dos átomos de nitrógeno, unidos entre sí. Durante la reacción el átomo de nitrógeno terminal se une con el carbono mencionado anteriormente. El ejemplo más importante de este grupo es la ciclación de orto-hidracino-cetonas o aldehidos. El esquema general sería el siguiente :



Otro ejemplo de este grupo lo dan las orto-toluidinas, donde el segundo nitrógeno se incorpora por diazotación, ciclándose rápidamente la sal de diazonio. Empero, para que la ciclación tenga lugar fácilmente el grupo metilo debe estar suficientemente activado; por ejemplo mediante un grupo nitro en para :



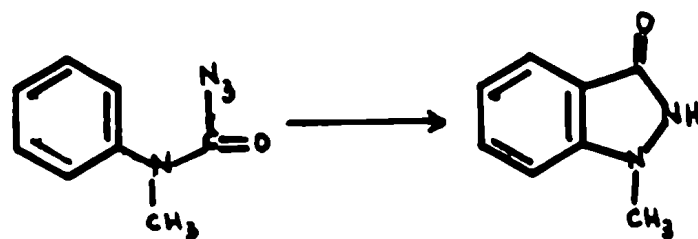
C) Un método de menor importancia es aquel en el cual se parte de un compuesto con una cadena lateral $-C=N-$ que cierra el ciclo con otro nitrógeno que se encuentra en posición orto. También en este caso debe recurrirse a sustituyentes que activen lo suficientemente a los átomos reaccionantes. Los únicos ejemplos de este tipo de reacción parten de bases de Schiff con un grupo nitro en posición orto, que conducen siempre por varios pasos intermedios a la formación de 3-indazolonas.



El equilibrio con los indazol-oles debe evidentemente estar muy desplazado a favor de las cetonas.

D) Finalmente existe un método en el cual la cadena de los dos nitrógenos y el carbono del ciclo pirazólico ya se encuentra preformada, pero a diferencia del método A el carbono es el átomo terminal de la misma. La ciclación se produce entre este carbono, que posteriormente ha de ocupar la posición 3 del indazol, y el núcleo bencénico.

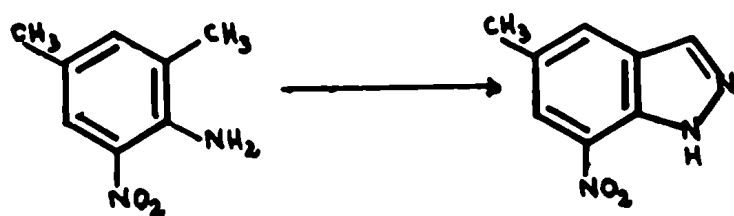
Esta cadena se crea en una etapa previa a la formación de indazoles, partiendo de carbamil-azidas sustituidas. Es un método general para obtener 3-indazolonas.



Estudio de los métodos de síntesis

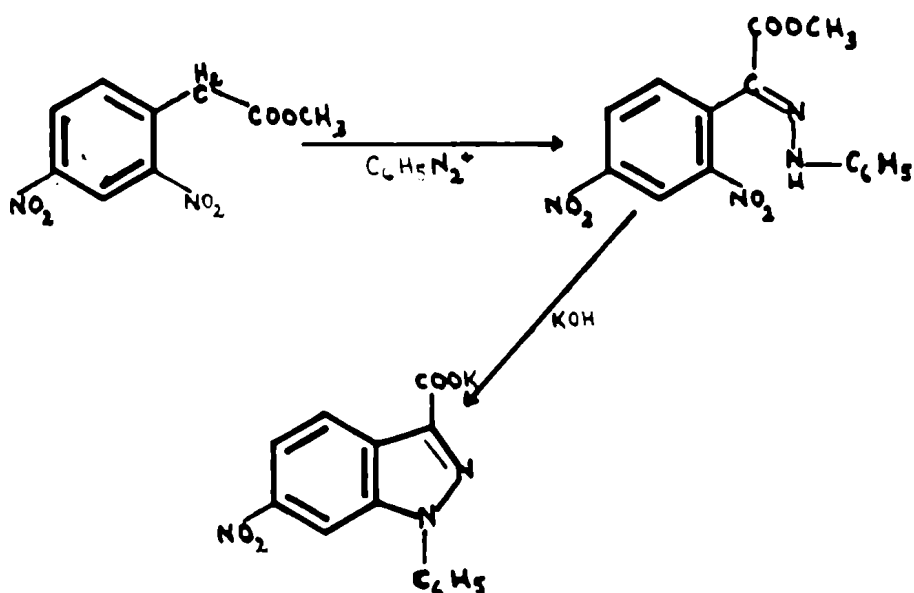
Método A

En la introducción se ha mencionado que E.Fischer fue quien por vez primera preparó el núcleo indazólico reconociendo la formación del mismo, pues ya dos años antes de su hallazgo, Müller (1880), por diazotación de una nitro-a-m-xilidina había obtenido una sustancia desconocida, que recién seis años más tarde fue identificada como un derivado indazólico (Gabriel y Stelzner, 1896).



Fischer, luego de preparar el indazol y algunos de sus derivados, elaboró algunos detalles de su química pero no continuó sus trabajos en este sentido. Solo luego de cuatro años (entre 1889 y 1891) V. Meyer se interesa por este tema y publica dos trabajos en uno de los cuales describe un método de síntesis basado en la formación del núcleo indazólico a partir de fenilhidrazonas, que ha sido muy utilizado posteriormente. Puede decirse incluso que el nuevo método que se estudia en esta tesis, esta en principio relacionado con el mismo.

V. Meyer encuentra que el ester metílico del ácido 2,4-dinitro-fenilacético reacciona con sales de ben-
 cendiazonio dando una fenilhidrazona, la cual se trató con
 hidróxido de potasio en medio alcohólico diluido, obtenién-
 dose una sal coloreada, a la cual denomina "sal azul". Esta,
 por calentamiento suave durante unos pocos minutos, se trans-
 forma en una sustancia nueva, de color amarillo. Esta úl-
 tima fue identificada como la sal potásica del ácido
 6-nitro-indazol-3-carboxílico, la cual por acidificaci-
 ón da el ácido libre. También se obtuvo en forma similar el
 ester metílico.

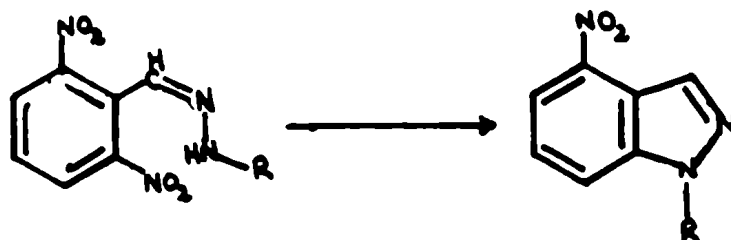


Para esa época la eliminación de un grupo nitro
 por sustitución no era una reacción común y V.Meyer consi-

deró en un principio la posibilidad que se eliminara el mismo sin producirse ciclación. Pero un análisis cuidadoso de la reacción demostró que el nitro se desprende como nitrito de sodio y revisando detalladamente todos los factores de la misma llegó a la conclusión que se había formado un indazol, calificando la reacción de notable, calificativo aceptable evidentemente para la época. Es visible que se trata de una sustitución nucleofílica en el átomo de carbono que lleva el nitro, en posición orto a la cadena lateral, siendo el reactivo nucleofílico el nitrógeno de la hidrazona. La densidad electrónica de este carbono orto se ve también disminuída por el otro grupo nitro, que está en posición meta con relación al que es eliminado. La causa se puede ver en el efecto inductivo de este último grupo nitro y probablemente también en el efecto mesomérico del grupo imino de la hidrazona, lo cual favorece una mayor densidad negativa en el nitrógeno reactivo. Este mecanismo será discutido con más extensión posteriormente.

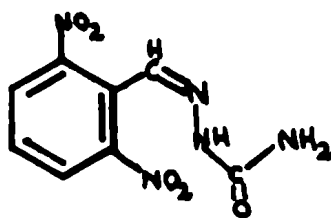
En un segundo trabajo, realizado con Dittrich (1891), señalan la necesidad no solo de la existencia de un grupo nitro en orto para que la reacción se produzca, sino que simultáneamente exista un segundo grupo nitro en el núcleo, en posición meta respecto del primero. Esta afirmación fue demostrada experimentalmente, pues en ausencia de uno de los grupos nitro se recuperaba el compuesto inicial.

Los trabajos de V. Meyer fueron continuados veinte años más tarde por Reich y Gaigailian (1913) que estudian la reacción con el 2,6-dinitro-benzaldehído y hacen una investigación sistemática de la misma, usando diversas hidrazonas de este aldehído. Pueden comprobar



que no influye mayormente en la reacción la introducción de diversos sustituyentes en el núcleo de la hidrazona, pero en cambio ya no se produce en cuanto el nitrógeno 2 de la hidracina contiene un segundo sustituyente, sea un resto alquilo o acilo

Esto era de esperar pues esa posición debe quedar libre para poder cerrar el ciclo sin quedar dicho nitrógeno con una carga positiva. Asimismo comprueban que no hay ciclación cuando se usa la semicarbazona del aldehído mencionado.



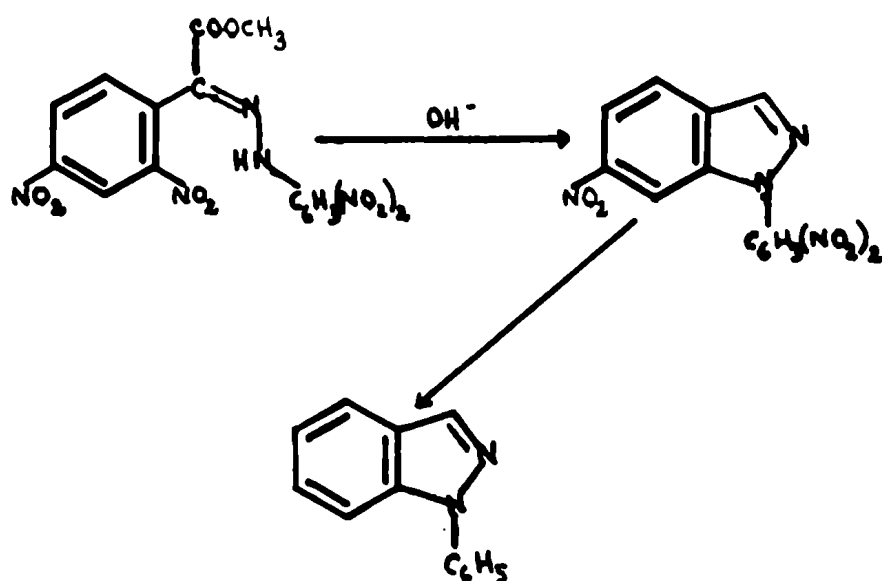
Este detalle concuerda con lo mencionado anteriormente que se trata de un fenómeno nucleofílico, pues el carbonilo vecino al nitrógeno reactivo, disminuye la densidad negativa de este disminuyendo su reactividad como agente nucleofílico, hasta el punto que la reacción no se produce.

Lo sorprendente de los resultados de Reich y Gaigallian es que la hidrazona del 2,4-dinitro-benzaldehído tratada en medio alcalino forma la sal azul, pero no es posible obtener un indazol. El 2,4,6-trinitro-benzaldehído, en cambio, produce un indazol. Esta anomalía a nuestro conocimiento no ha sido investigada ulteriormente. Se tratará de dar una explicación al considerar el mecanismo de la reacción.

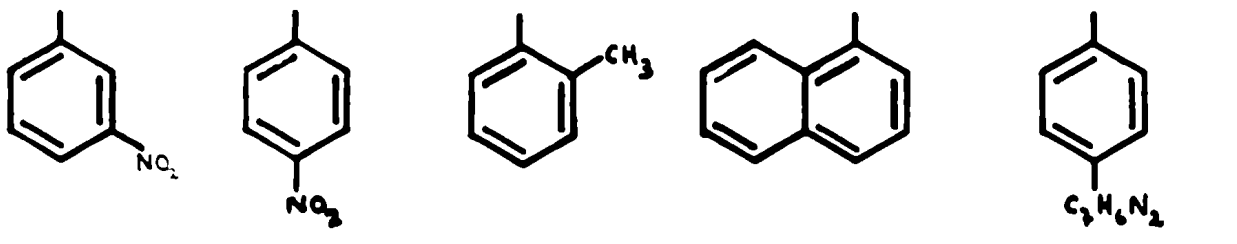
Siguiendo con el mismo tema y utilizando el mismo principio, aparece diez años más tarde un trabajo de v. Auwers y Wiese (1925). Estos autores encuentran en general datos concordantes con los de Reich, como ser la imposibilidad de obtener indazoles a partir de acil-hidrazonas, por las razones ya indicadas para la semicarbazona. Confirmando que la para-nitrofenilhidrazona del 2,6-dinitro-benzaldehído se cicla formando un indazol, encuentran que no lo hacen así la 2,4-dinitro-fenilhidrazona, ni la picrilhidrazona del mismo aldehído. Pero en cambio si en lugar de grupos nitro, la hidracina lleva sustituyentes metilo,

estos favorecen la formación del núcleo indazólico. Es así que pueden sintetizar los indazoles resultantes de la ciclación de las 2,4-dimetil-fenil-, tolil-, y metil-hidrazonas del 2,6-dinitrobenzaldehido. Esto se puede explicar considerando el efecto inductivo favorable de los grupos metilo sobre la densidad electrónica del nitrógeno que es responsable del ataque nucleofílico al núcleo bencénico con desplazamiento del grupo nitro.

Finalmente en el año 1934 aparece un trabajo de Borsche y Diacont, al cual siguen varios otros de Borsche (1936, 1939 y 1941), que prácticamente ponen el punto final a este método de preparación de indazoles. Estos autores preparan por primera vez el 1-fenil-indazol por el método de Meyer, tratando la 2,6-dinitrofenilhidrazona del ester 2,4-dinitro-fenil-glioxálico, reduciendo finalmente los grupos nitro y desaminando luego por diazotación.



Haciendo un estudio sistemático de las hidrazonas de este ester encuentran que se producen indazoles cuando el sustituyente de la hidrazona es p-metoxi-; m- y p-nitro; o-metil; o-naftil; o 1'-fenil-indazolil; mientras que la



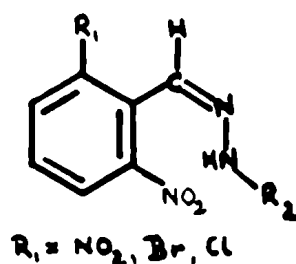
o-nitrofenilhidrazona no produce ciclación. La reacción tampoco se produce cuando el grupo nitro en posición 4 del ester fenilglioxálico se sustituye por un grupo carboximetilo.

Con los resultados obtenidos hasta entonces y los hallados por sus predecesores, Borsche estableció tres reglas generales, que indicaban las condiciones estructurales para la formación de indazoles.

- a) Para la formación de un indazol a partir de un orto-nitro-aldehído, este debe poseer otro sustituyente en el carbono 6. (Debe observarse que esta regla ha sido comprobada cuando los sustituyentes en 6 son grupos nitro, bromo o cloro).

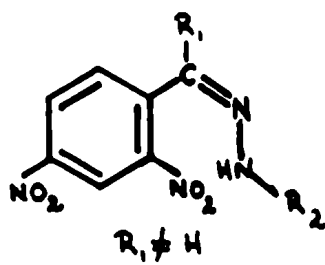
Esto significa por lo tanto que solamente se obtienen indazoles a partir de benzaldehídos 2,6-disustituídos; siendo necesariamente uno de los sustituyentes un

grupo nitro y el otro un nitro o un halógeno. La sustitución en las otras posiciones del núcleo no influye en la reacción.



b) Los compuestos orto-nitro-carbonílicos, no aldehídicos, solamente forman indazoles cuando tienen otro grupo nitro en posición 4.

Las dos reglas en conjunto indican, de acuerdo a la información experimental que poseía Borsche, que mientras una sustitución 2,4 en las cetonas aromáticas determina que la reacción tenga lugar, la misma no es suficiente en el caso de los aldehidos, pues sus hidrazonas no producen indazoles. Los aldehidos requieren una doble sustitución en los carbonos orto al carbonilo (2,6) para que se forme el heterociclo en la reacción.



c) Los sustituyentes en posición orto, en las fenilhidracinas pueden impedir en algunos casos la formación de un indazol.

Se refiere exclusivamente a la sustitución en el núcleo de la fenilhidracina, donde un sustituyente en orto puede llegar a impedir la formación de indazol.

Si se consideran todos los trabajos realizados por Borsche y sus antecesores, sus reglas tienen una explicación parcial a la luz de los conocimientos actuales.

La reacción es sin lugar a dudas una reacción de sustitución nucleofílica. En el medio alcalino en que trabajaban todos los autores mencionados, puede eliminarse un protón del nitrógeno 2 de la hidrazona, que quedaría cargado negativamente, lo cual favorecería su actividad como reactivo nucleofílico. Por otra parte, para que la reacción se lleve a cabo es necesario que el átomo de carbono bencénico, el cual es atacado por dicho nitrógeno, esté lo suficientemente activado para que la sustitución tenga lugar. Todos los factores que favorezcan un aumento en la carga positiva de dicho carbono, es decir su electrofília, favorecerán la reacción.

Un factor de carácter general, pues corresponde a la propia estructura de todas las sustancias empleadas, es la presencia de una doble ligadura ($-C=N-$) en el carbono orto al átomo que ha de ser sustituido. Es bien conocido

que estos sustituyentes, clásicos orientadores de segunda clase, aumentan por efecto mesomérico la carga positiva del carbono vecino (orto). Pero la reacción no se produce, en las condiciones empleadas, si no existen otros factores de activación.

Estos factores en las sustancias utilizadas en los trabajos que se han mencionado y a los cuales se refieren las reglas de Borsche son :

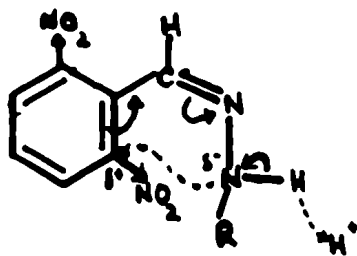
a) Un grupo que atrae electrones unido al carbono orto, que se sustituye, y que precisamente es eliminado durante la reacción como anión estable.

En los aldehidos empleados por la mayoría de los autores se trata del grupo nitro, que se elimina como ion nitrito. La presencia de un grupo nitro en orto con respecto a la cadena lateral no es sin embargo suficiente. En el caso de los aldehidos es necesaria la presencia de otro sustituyente en posición 6, meta con respecto al grupo eliminado. Esto es lo que expresa la primera regla de Borsche. En la práctica en estos casos, este segundo sustituyente ha sido siempre nitro, cloro o bromo.

Es evidente que se trata de un caso de activación en posición meta de la sustitución nucleofílica. Ejemplos de esta clase no son muy numerosos ni han sido profundizados , pero se conocen algunos (Bunnet y Zahler, 1951 pag 312).

Existen varios casos conocidos en los cuales un grupo nitro es eliminado de preferencia a un halógeno en una sustitución nucleofílica. (Ver la monografía de Bunnet y Zahler, 1951)

El juego de todas estas influencias está indicado a continuación:



b) La segunda regla de Borsche en parte tiene una explicación similar. La misma se refiere a cetonas, pues es válida solamente para compuestos que en lugar de un hidrógeno en el carbonilo, poseen otro sustituyente. En este caso Borsche señala que el segundo sustituyente debe estar en el carbono 4. Desgraciadamente no se han ensayado (ver Tabla I), posiblemente por dificultades en su preparación, compuestos cetónicos de este tipo, donde el segundo sustituyente está en el carbono 6.

En estos compuestos existe un sistema conjugado más extenso que en el caso de los aldehidos, pero el nitro de la posición 4 parece desempeñar un papel similar al grupo nitro del carbono 6 en estas últimas sustancias.

TABLA I

Influencia de los sustituyentes en la formación de indazoles
según la reacción de V. Meyer

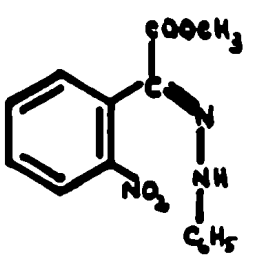
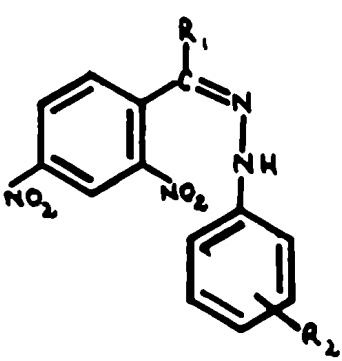
Fórmula general	R ₁	R ₂	Resultado	Autor
			Negativo	Meyer + Dittrich
	COOCH ₃	H	Positivo	Meyer
	"	4-CH ₃ O	"	Borsche + Diacont
	"	4-NO ₂	"	"
	"	3-NO ₂	"	"
	"	2-CH ₃	"	"
	"	2-naftil	"	"
	"	4-CH ₃	"	Borsche + Bütschli
	"	4-COCH ₃	"	"
	"	4-COOH	"	"
	"	2,4-diCl	"	"
	"	2,4,6triCl	"	"
	"	2,4,6 triCH ₃	"	"
	CH ₃	H	"	Reich
	H	H	Negativo	Auwers + Frese

TABLA I
(Continuación)

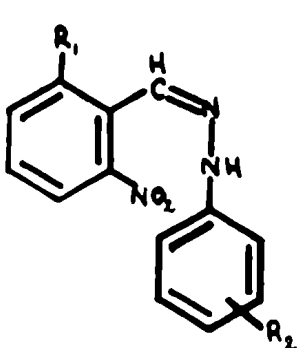
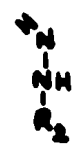

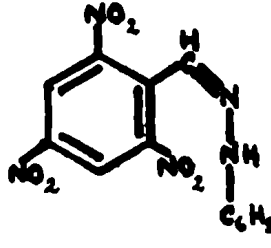
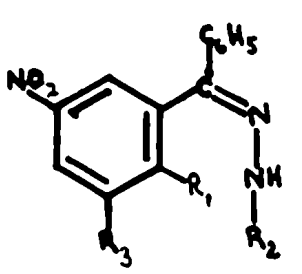
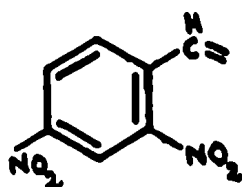
Fórmula general	R ₁	R ₂	Resultado	Autor	
	NO ₂	H	Positivo●	Reich + Gaigailian	
	"	4-Br	"	"	
	"	4-NO ₂	"	"	
	"	2-NO ₂	"	"	
	"	4-naftil	"	"	
	"	β-naftil	"	"	
	"	2A-diCH ₃	"	"	Auwers + Frese
	"	2-CH ₃	"	"	"
	"	4-CH ₃	"	"	"
	"	CH ₂ C ₆ H ₅	"	"	"
	"	2A-diNO ₂	Negativo	"	"
	"	2AβtriNO ₂	"	"	"
		"	COOC ₂ H ₅	"	"
"		COC ₆ H ₅	"	"	
	Cl	H	Positivo	Reich + Gaigailian	
	"	β-naftil	"	"	
	Br	H	"	"	
	"	β-naftil	"	"	
			Positivo	Reich	

TABLA I
(Continuación)

Fórmula general	R ₁	R ₂	R ₃	Medio	Autor
	Br	H	H	$\cdot \text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Borsche + Scriba
	Cl	C_6H_5	H	NaOH	Fries + Tampke
	OCH_3	H	NO_2	N_2H_4 CH_3OH	Borsche + Scriba

El sustituyente R sobre el carbonilo evidentemente desempeña en el caso de las cetonas, un papel favorecedor de la reacción, que no se observa en el caso de los aldehidos, pues estos, como ya se ha mencionado, cuando tienen la estructura general



no dan la reacción de formación de indazoles.

La acción favorecedora de la reacción del sustituyente R, en comparación con R=H, puede interpretarse

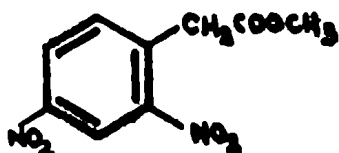
solamente como estérica, pues dos grupos con efectos eléctricos opuestos, como el CH_3- y el $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ actúan en el mismo sentido.

No es fácil explicar este hecho. Si se construyen modelos, la cadena lateral $-\text{C}=\text{N}-\text{N}-$ es menos móvil cuando R es metilo o carbetoxilo, y esto podría ser la causa de su mayor facilidad de reacción con un carbono vecino suficientemente activado, mientras que cuando $\text{R}=\text{H}$ los desplazamientos, con alejamiento del carbono reaccionante, pueden ser mayores y la reacción no llega a producirse. El bloqueo de la movilidad de la cadena lateral cuando hay un grupo nitro, sería un factor más que favorece la reacción, y tendría un papel en el caso de los aldehidos 2,6-disustituídos.

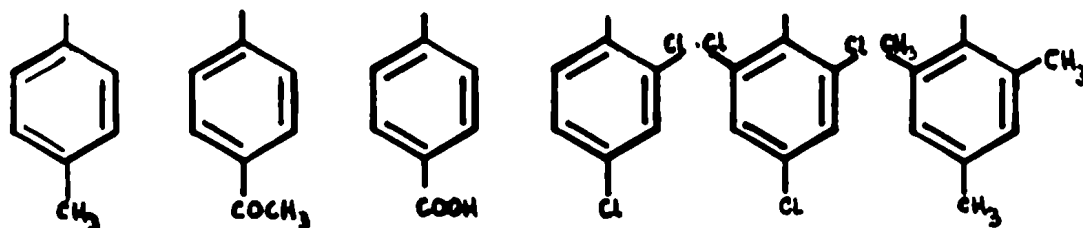
Las reglas de Borsche y los comentarios anteriores se refieren exclusivamente a reacciones en las cuales se elimina un grupo nitro como ion nitrito. En la Tabla I se observará que existen sustancias productoras de indazoles por una reacción similar, donde la eliminación es de halógenos (Br, Cl) y aun en un caso de metoxilo. La explicación es obvia y resulta de la acción de grupos nitro en posición orto y/o para con respecto al sustituyente eliminado como anión.

Continuando con sus trabajos y siguiendo una idea inicial de V. Meyer, Borsche (1936) encontró que cuando

la reacción se extiende al ester metílico del ácido 2,4-dinitro-fenilacético, los resultados obtenidos son concordantes con las reglas enunciadas.



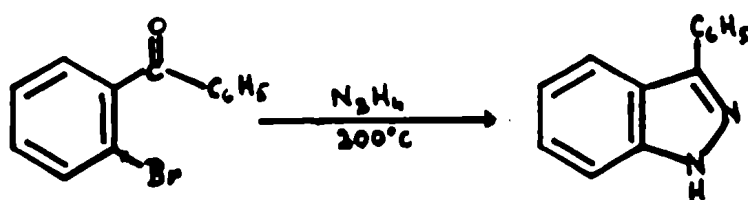
Las fenilhidrazonas, obtenidas por vía de los diazo-derivados, tenían en este caso como sustituyentes en el fenilo : p-metil; p-acetil; p-carboxi; 2,4-dicloro; 2,4,6-tricloro y 2,4,6-trimetil.



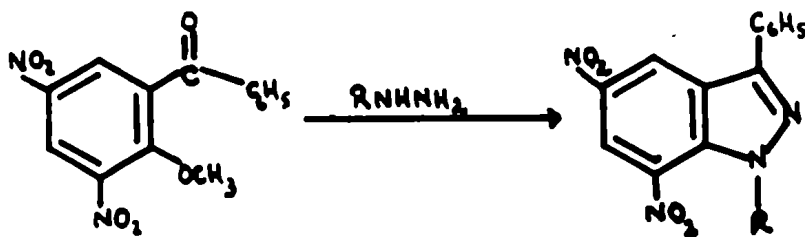
Es interesante que las tres últimas también conducen a la formación de indazoles a pesar de estar bloqueada una o ambas posiciones orto de las mismas. Este hallazgo está en contra de una de las reglas que el mismo Borsche formulara, pero este autor se refirió en aquel entonces a grupos nitro en posición orto, cuya presencia efectivamente impedía la producción de los indazoles. Aparentemente este efecto negativo debe ser estérico y podría explicarse

quizás por el mayor volumen del grupo nitro en comparación con el halógeno o el metilo.

Confirmando los trabajos de Cathcart y Meyer, Borsche (1939) encuentra que no es posible ciclar o-halogeno-benzofenonas con fenilhidracinas para obtener los 1,3-difenil-indazoles correspondientes. Pero en cambio obtiene el indazol a partir de la 2-bromo-benzofenona ciclada a temperatura elevada con hidracina.

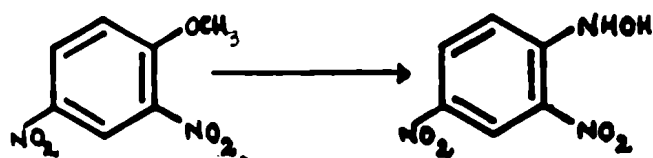


Asimismo obtiene un resultado especial, pues al hacer reaccionar la 2-metoxi-3,5-dinitro-benzofenona con hidracina o fenilhidracina obtiene el 3-fenil-5,7-dinitro-indazol. Esto es el único caso conocido hasta ahora de eliminación de un grupo metoxilo. Borsche sostiene que es

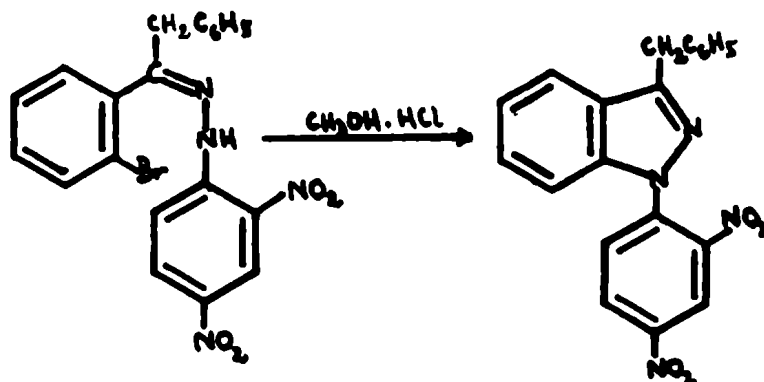


un ejemplo típico de una reacción que califica de nucleofílica, pues también el 2,4-dinitro-anisol da 2,4-dinitro-

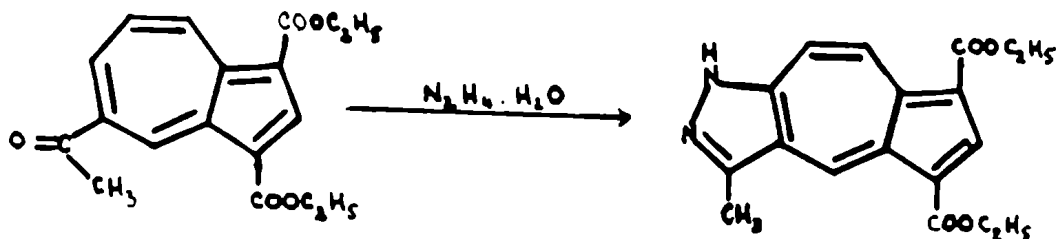
fenilhidroxilamina,; y además el grupo eliminado está muy activado.



El último trabajo de Borsche (1941), hecho sobre benzo-isoxazoles, presenta un detalle interesante para la reacción de síntesis de indazoles: es el caso de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de la ω -fenil-2-bromo-acetofenona, que se cicla en condiciones muy suaves en medio ácido. Este es el único caso en el cual se probó la catálisis ácida en esta reacción.



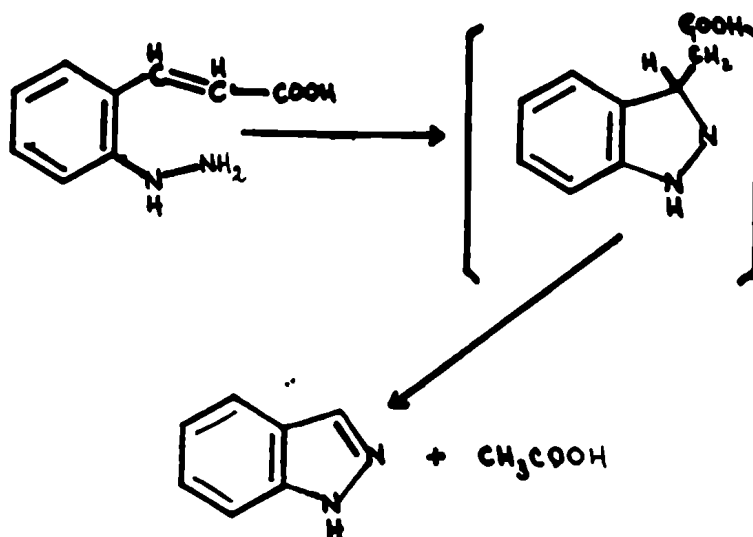
Nozoe y col. (1963) han encontrado una reacción que debe encuadrarse en este método general, y que se asemeja mucho a la reacción que se estudia en este trabajo. Obtienen la formación de un pirazol tratando un acetilazuleno con hidrato de hidracina.



También aquí estamos en presencia de un ataque nucleofílico con desplazamiento de un hidrógeno, a diferencia de los ejemplos vistos anteriormente, donde se desplazaba un grupo halógeno, nitro o metoxilo.

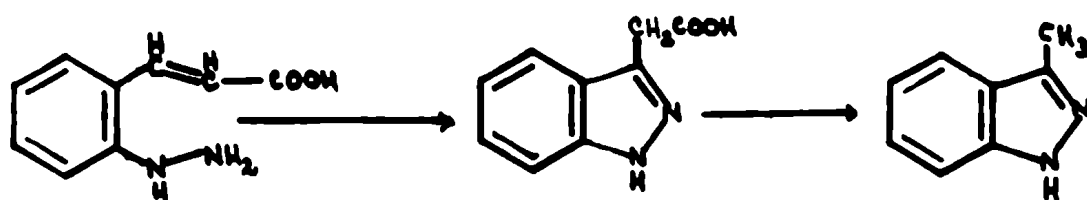
Método B

Como ya hemos mencionado en la introducción, E.Fischer (1883) obtuvo el indazol por este método, por simple fusión del ácido o-hidracino-cinámico, probablemente

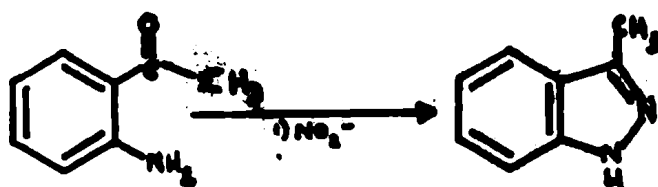


por formación de un intermediario, no aislado, de adición del grupo amino a la doble ligadura.

En un trabajo posterior con Tafel (1885) encuentra otro derivado indazólico a partir del mismo ácido, ya que este por oxidación con oxígeno no pierde el resto acetilico, dando el ácido indazol-acético.

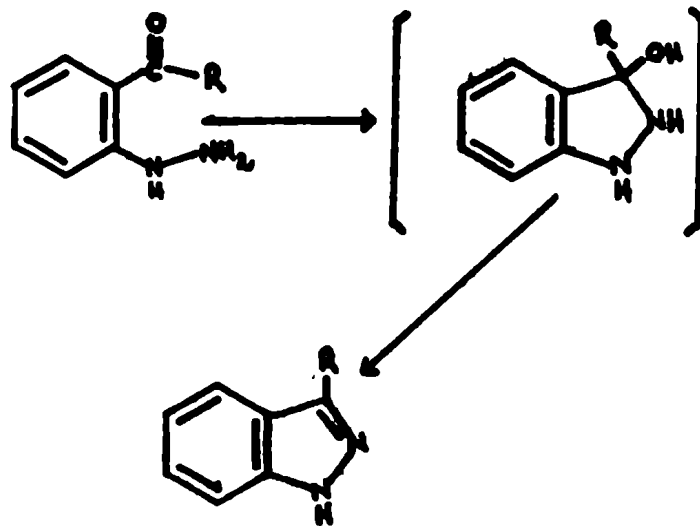


Por descarboxilación de este último obtiene el 3-metil-indazol, el cual también logra sintetizar partiendo desde la o-amino-acetofenona por diazotación.



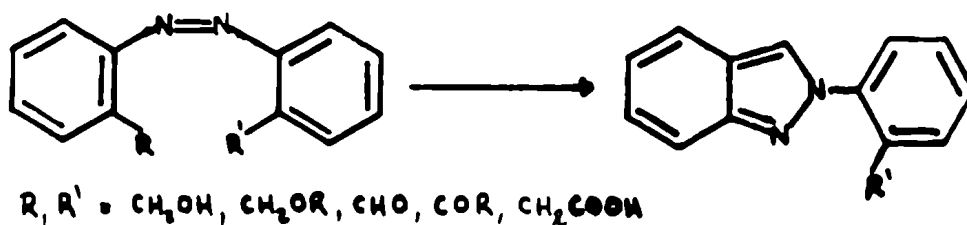
Con esta última reacción Fischer encontró el método más empleado para la preparación de indazoles. Las o-hidracino-fenilcetonas y aldehidos, que se obtienen por diazotación de la amina correspondiente y reducción siguiente de la sal de diazonio formada, se ciclan con suma facilidad, obteniéndose en algunos casos directamente el :

indazol en lugar de la hidracinocetona. La reacción es muy similar a la de formación de isobenzofuranos a partir de alcoholes benéflicos orto-acilados. Las cetonas y aldehidos mencionados existen en una forma tautómera cíclica, la cual por simple deshidratación da el indazol correspondiente; esto es tanto más fácil de hacer dado, que los indazoles, con su estructura aromática son de mucho mayor estabilidad que las cetonas de las cuales se parte.

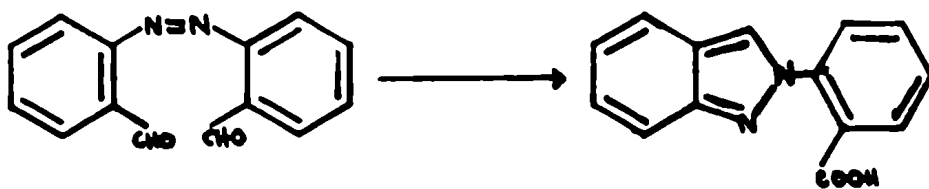


Asi Freundler (1904) y Carré (1910) encuentran que algunos de estos o-hidracino-aldehidos son inestables y se ciclan directamente dando el indazol. También se obtiene directamente el indazol correspondiente si se trata de reducir una azocetona con cloruro estañoso o con sulfuro de amonio, sin necesidad de aislar la hidracinocetona correspondiente.

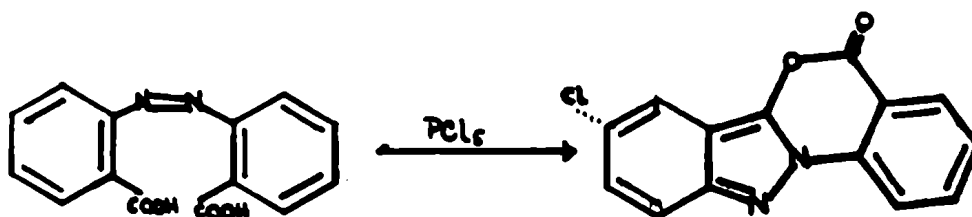
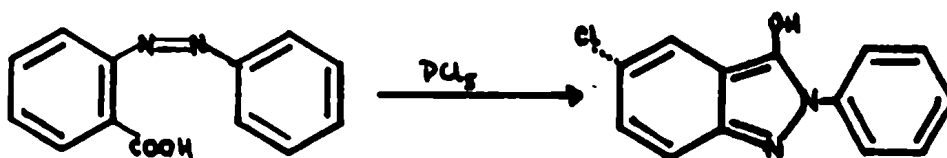
Una variante de este método es el tema principal de una serie de trabajos de Freundler (1903, 1904 y 1907) que tratan sobre los azobencenos sustituidos. Encuentra que los azobencenos con un grupo alcohol, eter, aldehído o acetal, cetona o acetato en posición orto al grupo azo, forman los indazoles correspondientes por simple calentamiento a temperaturas de 100° o mayores. Por calentamiento con ácidos minerales se produce la misma reacción a temperaturas menores. La reacción es favorecida considerablemente si se utilizan azobencenos disustituidos, simétricos. en ese caso se obtienen derivados sustituidos del 2-fenil-indazol.



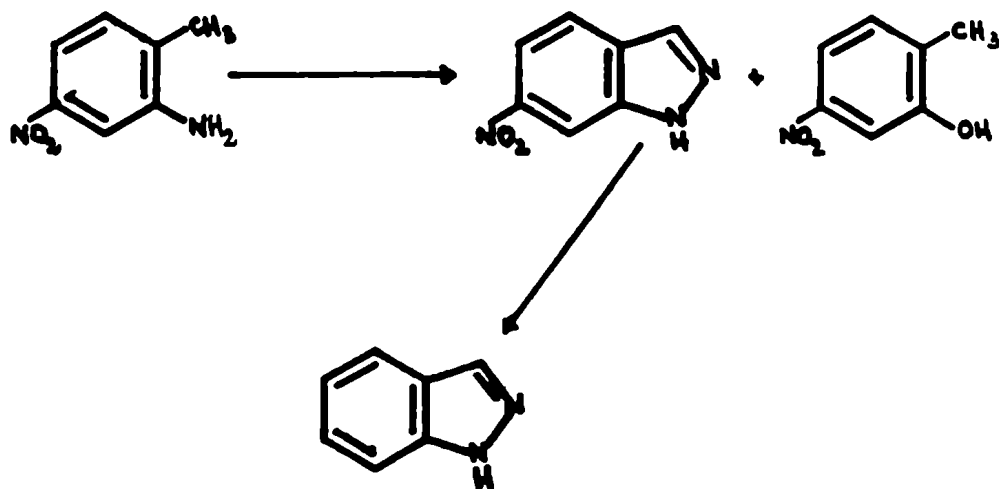
Tratándose de aldehidos hay una oxidación de uno de dichos grupos al ácido correspondiente, con simultánea reducción del grupo azo a hidrazo. Posteriormente debe producirse una deshidratación entre el grupo aldehído restante y el hidrazo, con formación del indazol correspondiente.



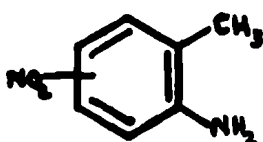
Los ácidos azobencen-2-carboxílicos tratados con pentacloruro de fósforo o cloruro de tionilo, a diferencia de sus isómeros en 3 y 4, no forman el cloruro de ácido sino que dan lugar a un 2-fenil-3-hidroxi-indazol clorado. Se trata de una reacción compleja cuyo mecanismo los autores no discuten. Consideran que el cloro entra en el núcleo bencénico del indazol, en la posición 5, lo cual si bien es una hipótesis aceptable no ha sido demostrado por métodos químicos. Si se trata un ácido 2,2'-dicarboxílico generalmente se forma además un ciclo lactónico en el producto.



El otro método que también determina la unión entre el carbono 3 del indazol y el nitrógeno 2, partiendo de toluenos orto-sustituídos, fue encontrado por Witt, Noelting y Grandmougin (1890), quienes al diazotar la 5-nitro-2-metil-anilina, encontraron que se formaban cantidades equimoleculares de 4-nitro-2oxi-tolueno obtenido por sustitución del grupo amino original por un hidroxilo. Además obtenían un producto de alto contenido en nitrógeno, el cual demostraron que era 6-nitro-indazol, por posterior transformación en indazol.



Este método fue desarrollado posteriormente por Noelting (1904, quien estudió en forma sistemática la formación de indazoles partiendo de orto-toluidinas nitradas, de estructura general:

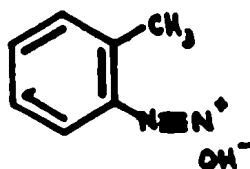
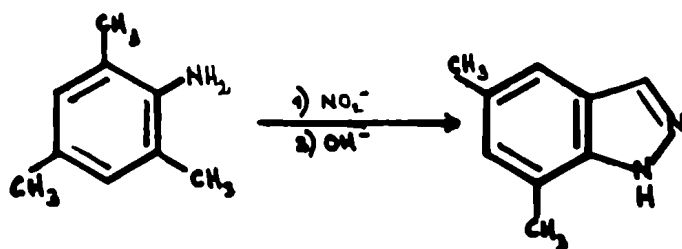


Noelting no solamente estudió la influencia de los sustituyentes sino también de las condiciones experimentales. En lo que se refiere a los sustituyentes, el reemplazo del grupo nitro por bromo disminuye notablemente el rendimiento y por lo tanto el autor no profundizó la sistemática de los productos bromados. Encontró también que las condiciones en que se realizaba la reacción eran muy importantes. En general los mejores resultados se obtuvieron en solución de ácido acético a temperatura ambiente, que resultó muy superior al tratamiento con ácidos minerales cuando el amino se sustituía por hidroxilo y también superior al acético en caliente o al medio neutro.

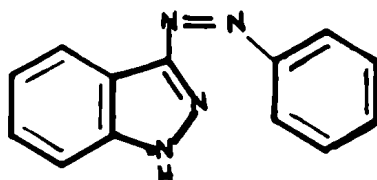
Bamberger encontró en 1899 un caso en el cual no era necesario el grupo nitro para que se produjera la reacción, pero la ciclación se obtenía en medio alcalino. Por diazotación de la mesidina y tratamiento posterior de la diazomesidina formada, en medio alcalino, se obtiene el 5,7-dimetil-indazol correspondiente.

Por este camino también logra sintetizar el indazol y un monometil-indazol, o sea que no es necesario

el grupo nitro si el diazo-compuesto formado se trata con un reactivo alcalino. El autor supone un mecanismo en el cual el hidróxido de diazonio sería un intermediario.



Como productos secundarios se producen 3-arylazo-indazoles.

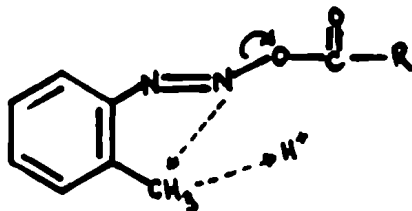


Años más tarde, Jacobson y Huber (1908) encuentran una variación a este método que consiste en diazotar los acilderivados de las aminas, aislando luego el N-acil-nitroso-derivado estable, que por calentamiento en solventes

orgánicos, particularmente benceno, se transforma en el indazol, con desprendimiento del grupo ácido.



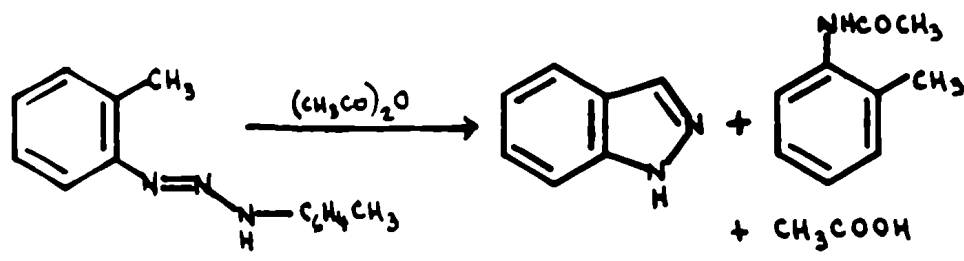
Huisgen y Nakaten (1954) retoman este camino y postulan la formación intermedia de un *trans*-diazóester, al cual logran copular con β -naftol. La ciclación de este *trans*-diazóester luego produciría el indazol correspondiente con eliminación del resto ácido.



Probablemente el aspecto más interesante de este camino es que se producen indazoles a partir de *o*-toluidinas, sin sustitución con nitro o bromo, como parecía ser necesario según los trabajos de Noelting.

Otro método para obtener indazoles no nitrados fue encontrado por Heusler (1891), que trata la toluen-*o*-diazó-*o*-toluidina con anhídrido acético. En estas condiciones dicha sustancia se descompone en los componentes

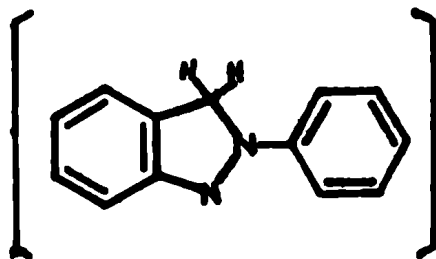
que la originaron. La porción de toluidina diazotada produce el indazol y el resto se obtiene como derivado acetilado de la o-toluidina.



También Chardonnens y col. (1940 y 1946) encuentran un método que se puede encuadrar dentro de este camino general; parten de azobencenos y los deshidrogenan con nitroso-derivados aromáticos. Sin embargo encuentran que es imprescindible para el éxito de la ciclación, la existencia de un grupo nitro en la posición 3 o 5 del azobenceno.



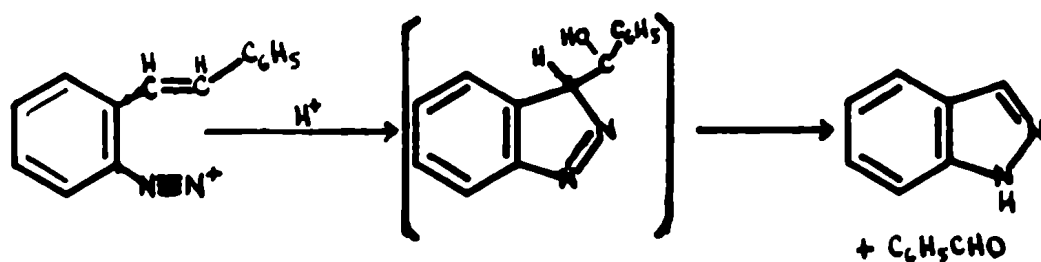
Es probable que se efectúe una adición del grupo metilo con formación de una indazolina intermedia;



que luego es oxidada por el nitroso-benceno o por la nitroso-dimetilanilina.

Si el grupo nitro es reemplazado por halógeno los rendimientos disminuyen y aun en algunos casos la reacción no se produce. Los sustituyentes en el segundo grupo fenilo, que luego ocupará la posición 2 en el indazol, favorecen la reacción si son nitro o metoxi, en cambio los grupos etoxi y dimetilamino, son desfavorables para la ciclación.

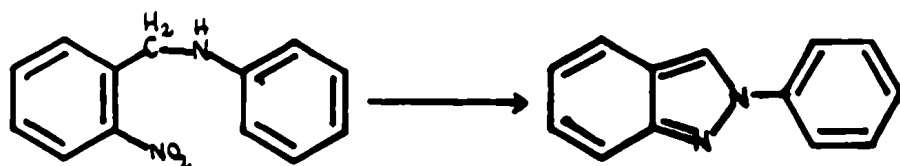
En 1954 DeTar y Yun-Wen-Chu encuentran que una ciclación similar se produce calentando el fluoroborato de 2-diazo-estilbenceno en ácidos diluidos y obtienen indazol y benzaldehído.



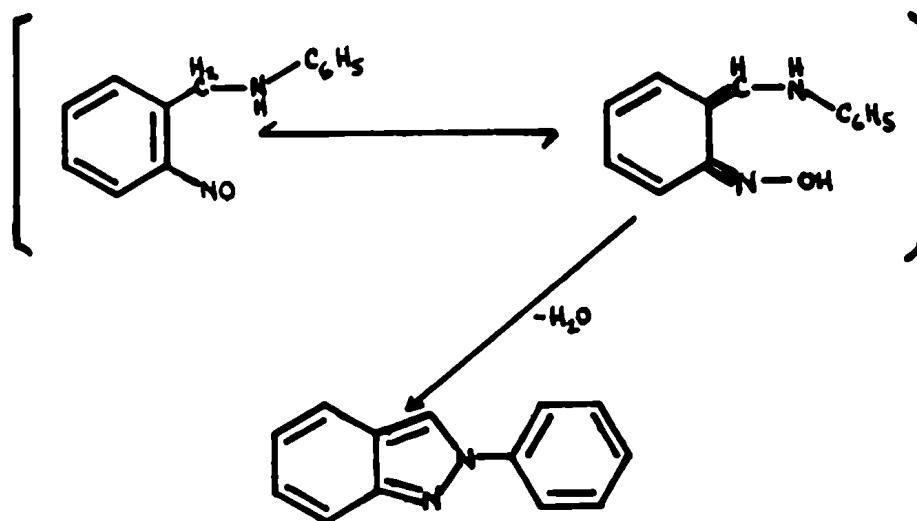
Método C

Pocos años después del hallazgo de E. Fischer del primer núcleo indazólico, Paal (1890, 1891) encuentra que en la reducción de la o-nitrobenzil-anilina con estaño y ácidos minerales se formaba inesperadamente un compuesto

al cual en principio no pudo asignar una estructura, pero que un tiempo después demostró que era el 2-fenil-indazol.

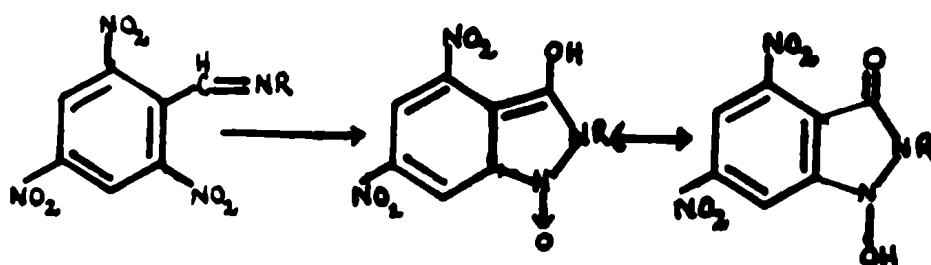


El autor supone que primeramente se reduce el grupo nitro a amino y luego este es oxidado por otro grupo nitro, debido a la presencia de exceso de dicho reactivo. Pero en contra de este mecanismo habla el detalle que la o-aminobencil-anilina no pudo ciclarse al indazol correspondiente, añadiendo nitroderivados al medio. Es más probable que la síntesis se produzca a través de un nitroso-derivado con posterior deshidratación.

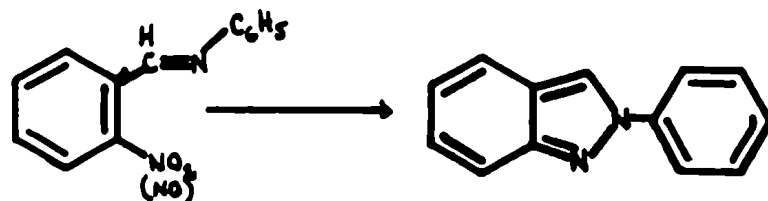


Paal pudo generalizar esta reacción extendiéndola a varias anilinas sustituidas con grupos cloro, bromo o etoxi, encontrándose siempre todos ellos en posición para con respecto al grupo amino.

Un método general que corresponde a este tipo de síntesis, fue encontrado en 1935 por Secareanu y Lupas a partir de las dinitro- o trinitro-benciliden-anilinas, que solamente hervidas con carbonato de sodio alcohólico, proporcionan derivados nitrados de la indazolona. Es imprescindible que el aldehído usado para formar la base de Schiff sea el 2,4-dinitro- o el 2,4,6-trinitro-benzaldehído; en cambio la amina puede ser variada dentro de amplios límites sin influenciar la reacción considerablemente.



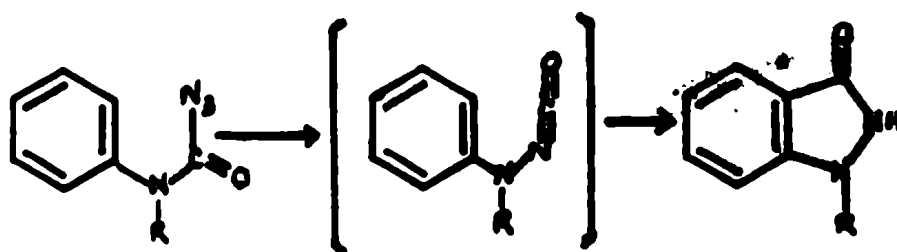
Un método muy similar a este fue utilizado por Cadogan y Searle (1963) que, partiendo también de o-nitro-



(o de o-nitroso-)-benciliden-anilinas, las reducen con fosfito de trietilo, para obtener los 2-fenil-indazoles sustituidos.

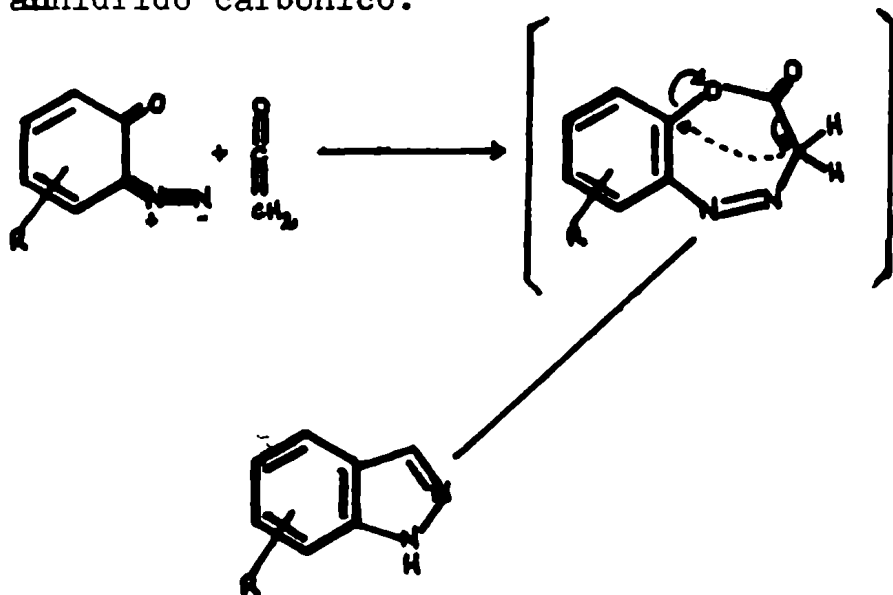
Método D

Finalmente hay un método, encontrado por Stollé en 1927, para sintetizar el núcleo indazólico, pero que solamente sirve para la obtención de 3-indazolonas. En el se parte de carbamil-azidas disustituídas en el nitrógeno, donde uno de los sustituyentes debe ser aromático, mientras que el otro puede ser tanto alifático como aromático. Estos compuestos por calentamiento dan las 1-aryl-(o 1-alkil-)-3-indazolonas, probablemente a través de una carbonil-hidracina disustituída.

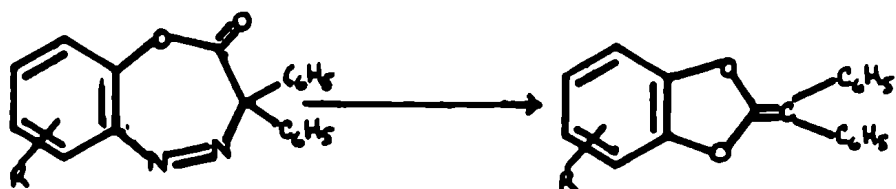


Este mecanismo parecería estar apoyado por el hallazgo que las dialquil-carbamil-azidas, donde el núcleo bencénico falta y por lo tanto no pueden dar indazoles, se transforman en las carbonil-hidracinas, que es el paso hipotético mencionado.

Un método que también corresponde a este grupo es el encontrado por Ried y Dietrich (1963). Estos autores, tratan las quinon-diazidas con cetena, obteniendo por calentamiento los indazoles correspondientes, con desprendimiento de anhídrido carbónico.



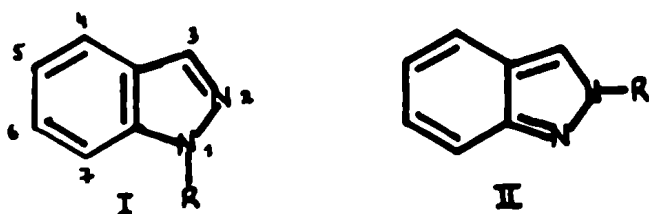
La formación del intermediario, no aislado, está apoyada por el hecho que las cetenas sustituidas, que no producen indazoles, forman estos compuestos intermediarios estables, que luego se pueden termolizar a dioxoles.



La estructura y propiedades del indazol

Los indazoles, que poseen el núcleo benzo-(d)-pirazol, son productos estables que no se han encontrado en la naturaleza. Han tenido poca aplicación tecnológica y solamente en los últimos años han sido citados en algunas patentes, especialmente en el campo de los colorantes. Debido a determinadas características de su núcleo han sido estudiados con cierta profundidad, a pesar de lo cual todavía quedan ciertos puntos poco claros.

El problema de la estructura del núcleo indazólico dio dolores de cabeza a los químicos de principio de siglo, que intentaron resolverlo. Auwers fue el primero que se ocupó extensamente de su estructura. Señaló en un trabajo realizado en 1891 que de acuerdo a los métodos de preparación podía considerarse, como hipótesis, las siguientes estructuras:



Un problema que complicaba la atribución de una sola estructura al núcleo indazólico era la existencia de dos series de derivados alquilados o arilados; una obtenida por sustitución en el nitrógeno 1, y la otra en el nitrógeno

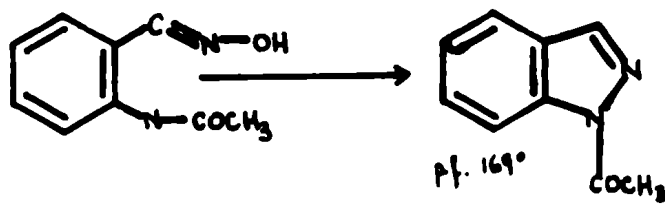
de la posición 2. Como no había dudas sobre la localización de los grupos sustituyentes en los nitrógenos, se debían asignar estructuras diferentes a ambas series de compuestos.

Pero mientras para los derivados sustituidos en el nitrógeno 1, la estructura era evidentemente la indicada en I, muy aceptable dentro de los conocimientos de la época, la formulación de los derivados con sustituyentes en el nitrógeno 2 era más difícil. Para explicarla había que recurrir a una estructura quinónica, que Auwers consideró difícil de aceptar, porque las propiedades de estos compuestos diferían de las esperadas para una orto-quinona.

Por eso prefirió para los derivados sustituidos en el nitrógeno 2 una estructura tricíclica que actualmente no se aceptaría a priori (v. Auwers 1920).

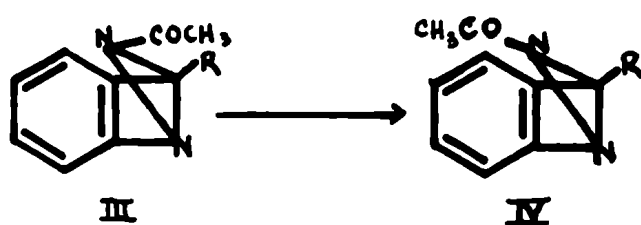


Auwers pensó confirmar esta estructura al encontrar que podía preparar 3 sustancias que consideró acetil-indazoles. A partir de la o-acetilamino-benzaldoxima, por



acción de la mezcla de Beckmann (anhídrido acético en ácido sulfúrico) se obtuvo un compuesto de punto de fusión 169-171°, al cual Auwers asignó la estructura de 1-acetil-indazol (1896)

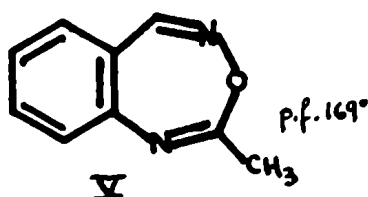
Los otros dos isómeros los obtuvo (1924) por tratamiento de la sal de sodio del indazol con cloruro de acetilo (producto de p.f. 42°) y de la sal de plata del indazol con el mismo cloruro de acetilo (producto de p.f. 106°), Consideró que estos dos compuestos tenían el acetilo en el nitrógeno 2 y por lo tanto eran un apoyo de su tesis de la estructura no-quinónica, ya que esta podría haber dado un solo derivado acetilado en el nitrógeno 2. Consideraba que la existencia de dos sustancias isómeras confirmaba su estructura tricíclica, pues los interpretaba como estereoisómeros.



Pensó que una confirmación de su hipótesis la constituía el hecho que la sustancia de p.f. 106°, a la cual atribuía la estructura espacial III, era fácilmente convertible en el compuesto de p.f. 42°, de estructura IV, por simple calentamiento. Asimismo mencionaba en apoyo de su

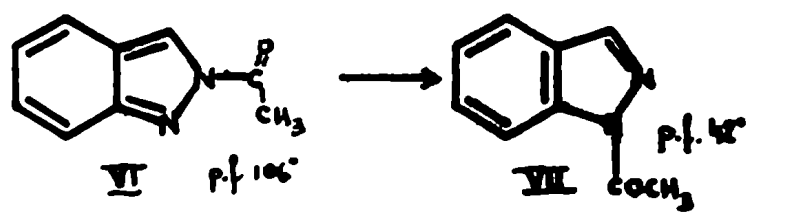
teoría el hecho que si el sustituyente R era distinto de hidrógeno (metilo, etilo, etc.) solamente se obtenía un derivado, estable, al cual asignó la estructura IV por considerar que la III estaba estéricamente poco favorecida, por la mayor vecindad de los grupos acetilo y R.

La hipótesis de Auwers de una estructura tricíclica, basada principalmente en su experiencia con los acil-indazoles, dejó de tener apoyo experimental cuando Meisenheimer y Diedrich (1924, retomando un trabajo de Bischler, demostraron que el llamado 1-acetil-indazol (la sustancia de p.f. 169-171° de v.Auwers) no tenía tal estructura sino que era un derivado de una 3,1,4-benzo-oxa-diazepina con la estructura V.

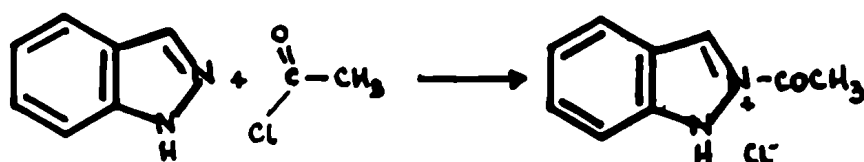


La reinvestigación de las sustancias de p.f. 42° y de p.f. 106° por Meisenheimer y col. confirmó que eran N-acetil-indazoles, y luego el mismo Auwers (1924 y 1925) pudo demostrar que el compuesto de p.f. 42° era en realidad el verdadero 1-acetil-indazol (VII), mientras que el derivado de p.f. 106° es el indazol acetilado en el nitrógeno 2 (VI), De este modo demuestra que la interconversión de VI en VII, o como suponía antes de III a IV, se debe a

una migración del grupo acilo para dar el compuesto más estable.

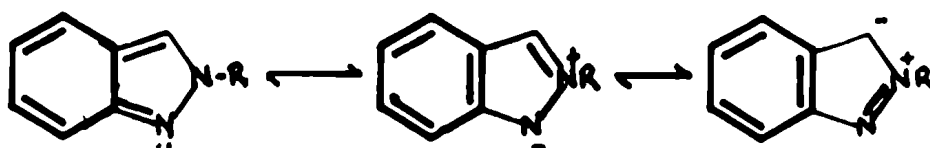


Postula asimismo un mecanismo teórico, el cual supone que en condiciones suaves se produce primero acilación en la posición 2, mientras que en condiciones más drásticas este producto sufre transposición al derivado 1-acilado, más estable.

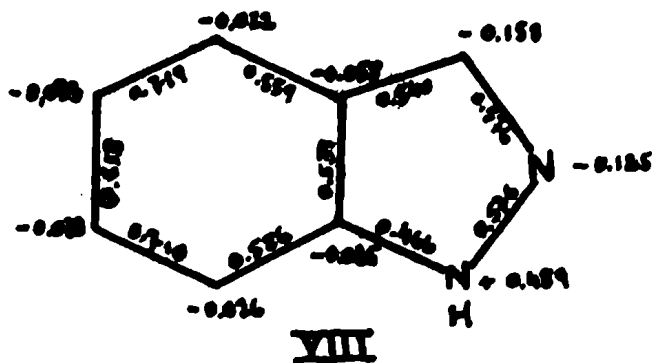


Desde esos trabajos, sumados a los de Rousseau y Lindwall (1950), Kohlrausch y Seka (1940), Sullivan, (1960) y Polansky y col. (1961), se coincide en aceptar que los indazoles no sustituidos, y aquellos que poseen un sustituyente en la posición 1, tienen la estructura derivada del indol, es decir son verdaderos aza-indoles. En cambio para los sustituidos en el nitrógeno 2 se acepta la estructura o-quinónica como única posibilidad de escribir una fórmula clásica. La dificultad de la formulación quinónica consiste

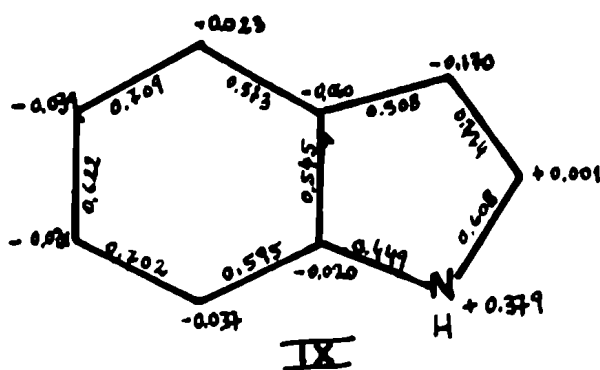
en que las propiedades que pueden esperarse de una estructura de esa clase no coinciden totalmente con las que poseen estos indazoles. En particular merece mencionarse su gran estabilidad. Merece destacarse que la porción heterocíclica de estas estructuras es similar a la del pirazol, cuya estabilidad es bien conocida. Podría escribirse una estructura de resonancia límite, de tipo iónica, cuya contribución a la estructura real debe ser muy pequeña, pero que ilustra sobre las posibles razones de su estabilidad.



Polansky y Derflinger (1961) han calculado las energías electrónicas del indazol, por el método de Hückel, que les permite a su vez calcular las cargas netas de electrones \tilde{q} y los ordenes de unión \tilde{p} de este heterociclo.



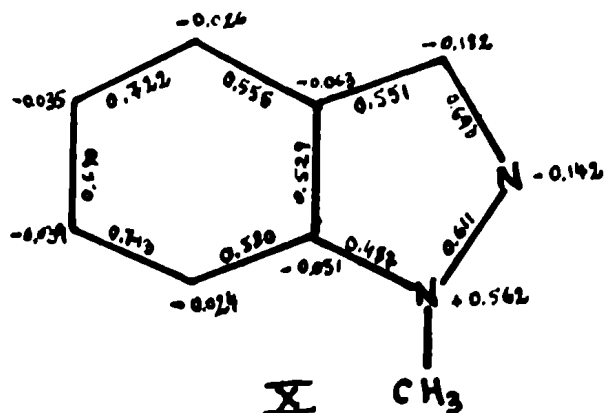
Comparan estos con los del indol, calculado por los mismos autores. Esta última sustancia tiene de interés que es isoelectrónica con el naftaleno, y las medidas espectrofotométricas en el ultravioleta dan bandas similares. (Platt 1951).



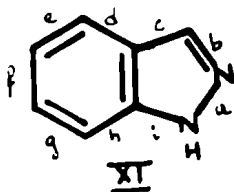
Posteriormente Palansky y col. (1961) estudian con detalle el espectro ultravioleta del indol y del indazol, los cuales son muy similares. Pueden demostrar que las ~~bandas encontradas son el resultado de~~ transiciones $\tilde{\Pi} \rightarrow \tilde{\Pi}^*$

Uniendo a estos datos los indicados en VIII y IX de carga neta y ordenes de unión, consideran que tanto en el indol como en el indazol debe suponerse que el núcleo bencénico tiene una estructura electrónica sin muchas modificaciones con respecto a un núcleo aromático no conjugado con otros electrones $\tilde{\Pi}$ extranucleares; a pesar de las diferencias encontradas en el orden de las uniones propias de la porción bencénica de su estructura y a las cuales no consideran de importancia. Los mismos autores encuentran que la estructura electrónica del indazol así calculada

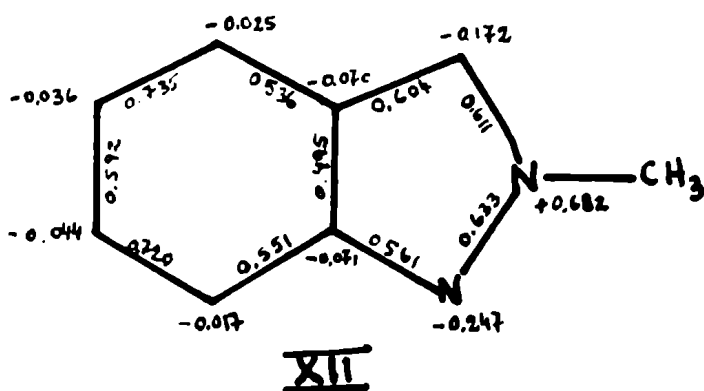
es muy semejante a la que poseen los indazoles que tienen un sustituyente en el nitrógeno 1. (X)



Los mismos cálculos aplicados a indazoles sustituidos en el nitrógeno 2 demuestran que las uniones del núcleo pirazólico han disminuido sus diferencias en cuanto a su orden, mostrando una mayor conjugación entre las mismas.



A su vez ha aumentado el orden de las uniones e y g del núcleo bencénico (XI y XII), lo que unido a la disminución del orden de las uniones d, f y h determina que el mismo se aproxime más en su estructura a un sistema orto-quinonoide, que en el caso de los indazoles sustituidos en la posición 1.



Los indazoles son de fácil sublimación, que casi siempre se puede efectuar a bajas temperaturas. Los indazoles no sustituidos en los nitrógenos presentan una buena solubilidad en agua, que permite recristalizarlos de este solvente. La sustitución sobre los nitrógenos sin embargo hace variar considerablemente su solubilidad. Como propiedad química general de los indazoles se puede destacar su alta estabilidad.

La reducción catalítica del indazol es más fácil que en caso del benceno. Trabajando con un catalizador de níquel-cobre-cromo a 80 atmósferas y 180° , y con una mezcla equimolecular, se reducen cuatro partes de indazol por cada una de benceno. El 2-fenil-indazol por reducción cuidadosa con sodio en alcohol, da un 1,3-dihidro-derivado, bastante inestable, que vuelve a regenerar fácilmente el producto original por oxidación al aire. Por reducción más enérgica con el mismo reactivo se logra abrir el ciclo obteniendo la o-bencilamino-anilina.

El indazol es bastante estable a los reactivos oxidantes, pero en condiciones drásticas la oxidación progresa rápidamente con descomposición profunda de la molécula y destrucción de los núcleos primitivos.

Por calentamiento con halogenuros de alquilo se sustituyen de preferencia en el nitrógeno de la posición 2, antes de formar el 1-alquil-indazol. Para este último en general se necesitan temperaturas mayores. Esta preferencia se explica si se tiene en cuenta la mayor carga negativa del nitrógeno 2, en relación con el que está en la posición 1, tal como lo han mostrado los cálculos de Polansky.

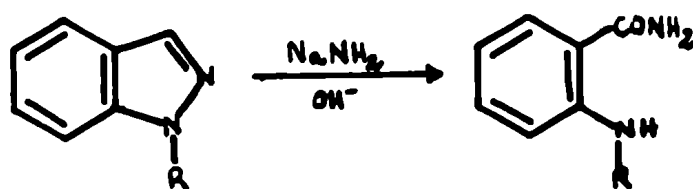
Se tienen pocos datos sobre el comportamiento del indazol frente a las reacciones de sustitución, y muchos de estos resultados se han logrado con indazoles ya sustituidos, de modo que no permiten una generalización de esas reacciones.

En el caso del indazol las sustituciones electrofílicas han sido las más estudiadas. Entre ellas solo se puede hacer mención de la nitración y de la halogenación, aunque muchos de los derivados obtenidos no han sido bien caracterizados.

Las posiciones más favorecidas para la sustitución electrofílica en el indazol propiamente dicho son los carbonos 3 y 5, lo que se explica por la mayor localización

de electrones en los mismos. En el caso de la halogenación (v. Auwers 1922) un sustituyente alquílico en el nitrógeno 2 aumenta la densidad electrónica en la posición 3 favoreciendo la sustitución en ese lugar, mientras que un sustituyente acilo la disminuye, llegando a impedir la sustitución en dicho carbono. La nitración, en cambio, se produce exclusivamente en el carbono 5, o sea en el núcleo bencénico. Este hecho probablemente sea debido a la vecindad del nitrógeno a la posición 3, que dificulte la sustitución por el ion nitronio, fuertemente electrofílico.

Los 1-alquil-indazoles tratados con sodamida alcalina en xileno sufren una ruptura de la unión entre ambos nitrógenos para dar las N-alquil-antranilamidas correspondientes (Martsokha 1963). La reacción es general para los indazoles que llevan un resto alquilo sobre el nitrógeno 1, siendo negativa para los sustituidos en el nitrógeno de la posición 2.

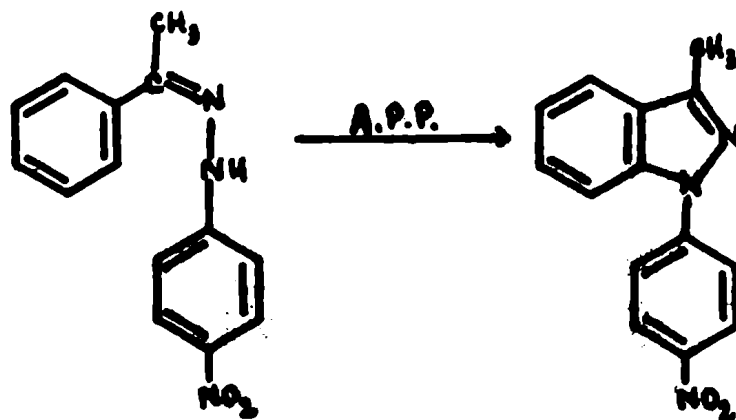


La síntesis de indazoles a partir de
nitrofenilhidrazonas

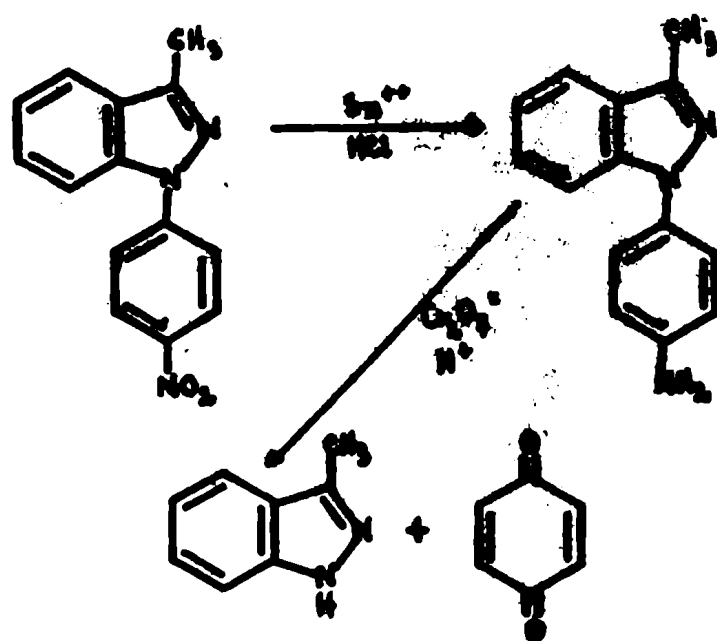
En la clásica reacción de Fischer para los indoles se puede usar un sinnúmero de catalizadores, en su gran mayoría de tipo ácido, para llevar a cabo la ciclación de las fenilhidrazonas obteniéndose el indol correspondiente. Entre estos catalizadores también se encuentra el ácido polifosfórico, siendo solo una de las aplicaciones múltiples de este reactivo que han sido encontradas especialmente en los últimos años. (Popp y McEwen 1958, Marthe y Munavalli 1963).

Estudiando la aplicación del ácido polifosfórico como catalizador de la reacción de Fischer para el caso de los nitroindoles, Frasca (1962) encontró que cuando se tratan las p-nitrofenilhidrazonas de la acetofenona y de acetofenonas sustituidas en el núcleo bencénico, con este catalizador, a las temperaturas habituales solo se podía recuperar la fenilhidrazona original. A temperaturas mayores se obtienen sustancias que no son de naturaleza indólica, con un mayor contenido de nitrógeno. Estas se han podido identificar como derivados del indazol.

Así por ejemplo la p-nitrofenilhidrazona de la acetofenona, calentada con ácido polifosfórico a 160° da un compuesto que resultó ser el 1-p-nitrofenil-3-metilindazol (Frasca 1962).



Frasca demostró esta estructura por reducción del grupo nitro con cloruro estañoso y ácido clorhídrico, cuando obtuvo un compuesto aminado, el cual a su vez por oxidación con dicromato dio lugar a la formación de p-quinona y de una sustancia que fue caracterizada como 3-metilindazol. Este se pudo identificar comparandolo con una muestra preparada según el método de Fischer, lo que confirmó la estructura propuesta.

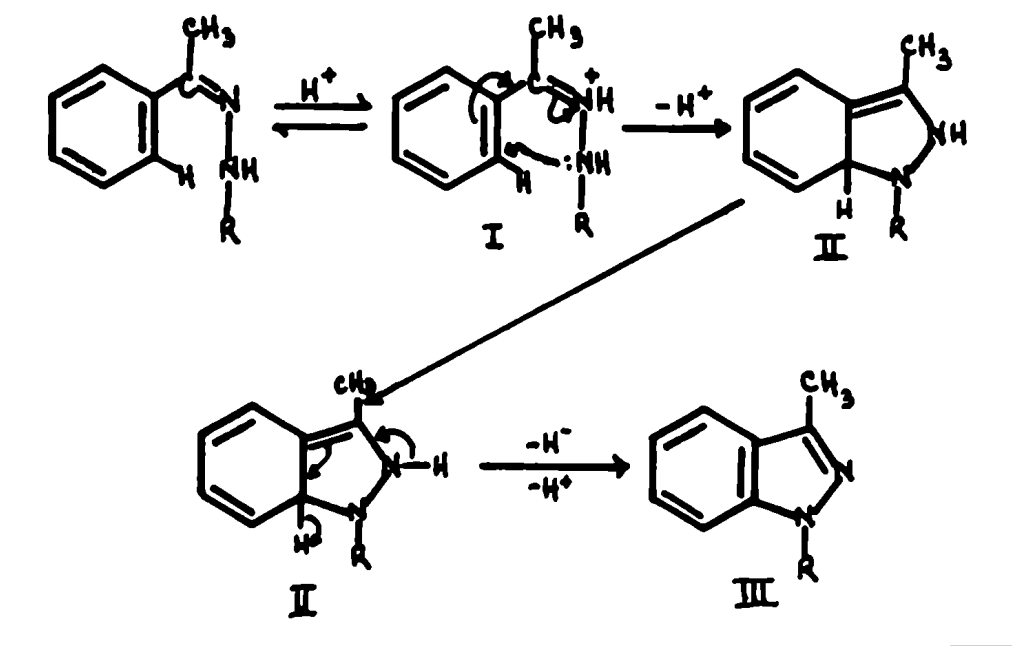


Esta reacción se puede encuadrar dentro del método general A, descrito anteriormente, en el cual se cierra el ciclo entre una cadena que posee un átomo de carbono y dos de nitrógeno, y el núcleo bencénico. Pero a diferencia del método empleado primero por V. Meyer y luego por Borsche, donde se efectúa la ciclación por sustitución y eliminación de un grupo nitro o halógeno en casi todos los casos, aquí se elimina un átomo de hidrógeno. Además cabe mencionar que la reacción encontrada por V. Meyer solamente se ha podido efectuar en medio alcalino, mientras que la síntesis descrita en el presente trabajo se produce por catálisis ácida.

La eliminación de un átomo de hidrógeno implica que durante el proceso de la reacción una parte del reactivo debe actuar de oxidante, posibilitando así la ciclación de otra porción del mismo. Como el único reactivo agregado es la nitrofenilhidrazona correspondiente, lo más probable es que el agente oxidante sea el nitro o, aunque menos probable, el grupo hidrazo. No se han buscado por el momento los productos de reducción que pudieran haberse formado.

Se han propuesto dos mecanismos para explicar esta reacción (Frasca 1962) y ambos tienen el mismo intermediario (II), formado por un ataque nucleofílico del nitrógeno sobre el núcleo bencénico, diferenciándose solamente

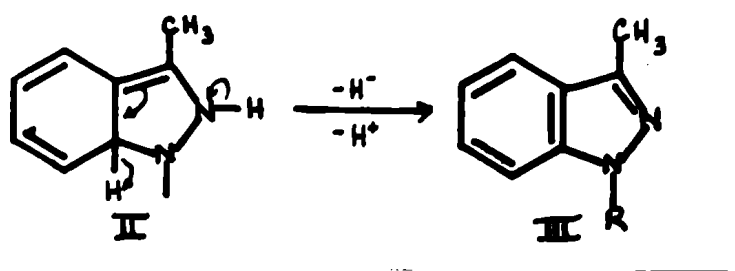
en el mecanismo de eliminación de dos átomos de hidrógeno.
 Uno de ellos es el siguiente



En este mecanismo, igual que en la clásica reacción de Fischer de síntesis de indoles, se produce primero la fijación de un protón sobre el nitrógeno 1 de la hidrazona, que es el más básico. Los desplazamientos indicados en I favorecen entonces el ataque nucleofílico del nitrógeno 2 sobre el carbono del núcleo aromático, situado en posición orto respecto de la cadena sustituyente. Este desplazamiento electrónico, con simultánea expulsión de un protón del átomo de nitrógeno 2, está favorecido por la pequeña basicidad de las nitrofenilhidrazonas empleadas, en las cuales el equilibrio de fijación de un protón en

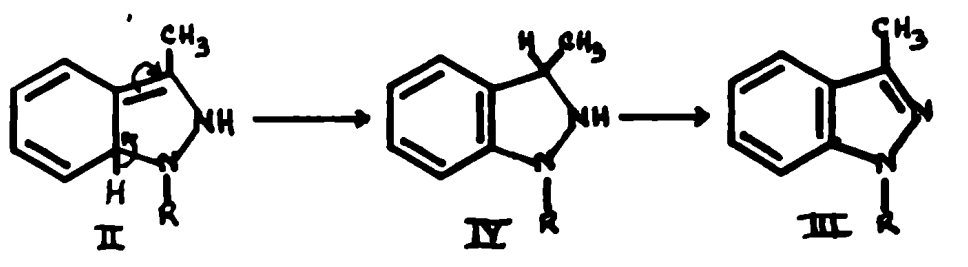
el nitrógeno 2, en el medio moderadamente ácido proporcionado por el ácido polifosfórico, debe estar muy desplazado en el sentido de la base libre.

El desplazamiento electrónico, facilitado por la conjugación de la doble ligadura $-C=N-$ alifática con el núcleo aromático, favorece el ataque nucleofílico del nitrógeno 2 por creación de un carbono relativamente electrofílico en la posición orto relativa a dicha cadena. De este modo se realiza la unión entre el carbono aromático y el nitrógeno de la hidrazona, produciéndose el heterociclo. Un nuevo desplazamiento electrónico elimina un ion hidruro y un protón, formándose el núcleo indazólico.



El segundo mecanismo difiere del anterior en esta última parte, de eliminación de los dos átomos de hidrógeno. Se produciría un desplazamiento tautomérico de un protón formándose un ciclo bencénico (IV) más estable que el núcleo orto-quinónico del intermediario II. Se obtiene de esta manera un dihidro-indazol, que por oxidación

pasa al indazol III aún más estable. Ninguno de los intermediarios propuestos en ambos mecanismos han sido aislados.



Los hidrógenos eliminados son aceptados en cualquiera de los casos por otras moléculas de nitrofenilhidrazona presentes. Es evidente que existen dos posibilidades principales para explicar el destino de los dos átomos de hidrógeno, y que son : su fijación por el grupo nitro, o por el grupo hidrazo, presentes en la hidrazona.

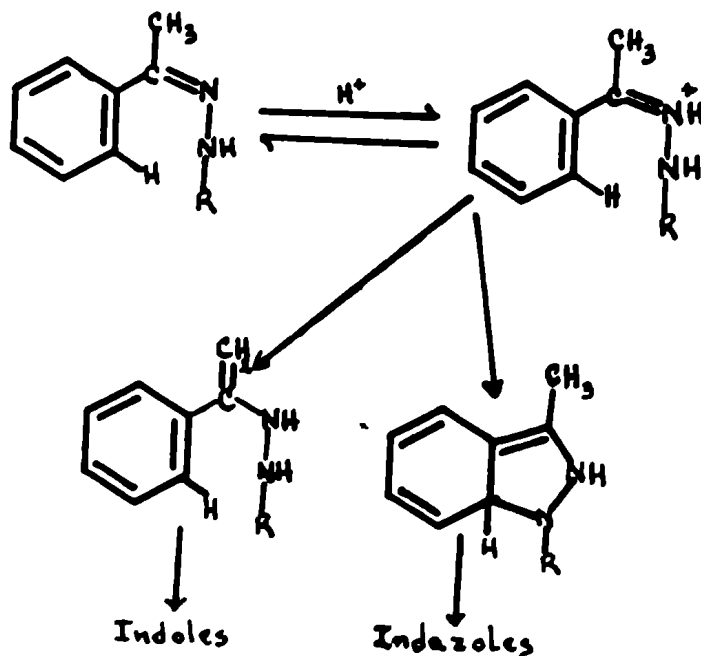
Es bien conocida la acción oxidante de los grupos nitro y la facilidad con que las hidrazonas e hidracinas, a pesar que muy a menudo actúan como reductores, pueden ser también aceptores de hidrógeno, facilitando procesos de oxidación.

A título de ejemplo podemos mencionar que últimamente (Welti y Whittaker 1962) se ha mostrado que la 2,4-dinitro-fenilhidracina actúa como oxidante de alcoholes primarios y secundarios para dar los derivados aldehídicos y cetónicos correspondientes, bajo forma de las hidrazonas.

No existen pruebas que permitan decidir en favor de uno de estos mecanismos, y podría ocurrir que ambos actúen simultáneamente. Deseamos señalar también, que en algunos casos, entre los productos de la acción del ácido polifosfórico sobre las nitrofenilhidrazonas hemos aislado nitroanilinas, que solo podrían provenir de una reducción del grupo hidrazo. (Ver parte experimental).

La complejidad de la reacción de formación de los indazoles y la evidente existencia de otras reacciones secundarias, ha impedido establecer el origen de las reacciones de reducción que determinan la formación de esa nitroanilina.

Lo que resulta evidente, como se verá confirmado en experiencias realizadas en este trabajo, es que según la naturaleza de la fenilhidracina y del aldehído o la cetona



empleadas para formar la hidrazona, se llega por acción del ácido polifosfórico en unos casos a un indol y en otros a un indazol.

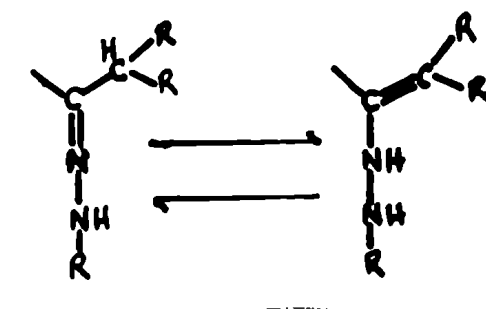
La formación de indazoles se encuentra favorecida por las siguientes condiciones:

A 1) Una **estructura** de la molécula que favorezca los desplazamientos electrónicos señalados en I y determine la formación de un carbono electrofílico en la posición adecuada del núcleo bencénico, de tal forma que posibilite el cierre del ciclo por un ataque nucleofílico.

A 2) Una hidracina sustituida en el núcleo bencénico que disminuya la basicidad del nitrógeno 2 en forma tal que en las condiciones de trabajo no se efectúe una protonación del mismo, lo que inhibiría la posibilidad de actuar en una reacción nucleofílica.

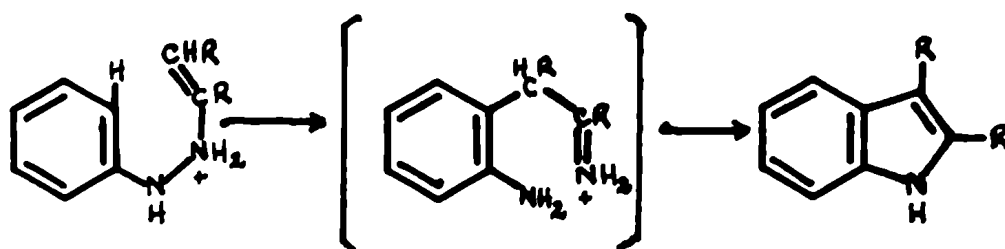
Con la formación de indazoles compite la reacción de Fischer (ver capítulo correspondiente) de formación de indoles, que se encuentra favorecida por :

B 1) Una estructura molecular que facilite el equilibrio imina-enamina con formación del grupo hidrazo, una



de las primeras etapas, aceptada en todos los mecanismos propuestos, de la reacción de Fischer.

B 2) Que el grupo NH (del nitrógeno 2) sea lo suficientemente básico como para que pueda protonarse en el medio ácido empleado en las condiciones de operación. (Condición opuesta a la A 2). Se produce entonces la transposición que da lugar a la formación de indol.



En las condiciones habituales de acidez empleadas en la mayor parte de los estudios que se han efectuado sobre la ciclización de hidrazonas, se han cumplido en forma prácticamente exclusiva, las condiciones B 1 y B2 y no así las A 1 y A 2. Por este motivo se encuentra una extensa literatura sobre la síntesis de indoles mediante la reacción de Fischer, utilizando hidrazonas.

Pueden existir por otra parte hidrazonas en las cuales se cumple la posibilidad de un equilibrio imina-enamina, que favorecería la formación de indoles por acción de ácidos, pero en las cuales, debido a la poca basicidad de su nitrógeno 2, no se produce la fijación del protón

sobre este último (condición B 2), lo cual determina que no se sucedan las etapas conducentes a la formación de indoles.

No hemos podido encontrar en la literatura determinaciones de los pK que presentan los dos átomos de nitrógeno de las hidrazonas, lo cual permitiría efectuar una correlación entre el pK del átomo de nitrógeno 2 y la formación de indoles o indazoles a partir de estas hidrazonas por acción de ácidos.

Se encuentran en cambio datos sobre el pK del nitrógeno 1 de las hidracinas, y recientemente Stroh y Westphal (1963 y 1964) han retomado el problema, obteniendo una serie de valores de pK para las hidracinas y para las correspondientes anilinas, como se describen en la Tabla II.

La variación del pK de un nitrógeno 1 en hidracinas por acción de sustituyentes en el núcleo bencénico es similar a la que se produce en las anilinas. Parece por lo tanto razonable aceptar como hipótesis de trabajo que el pK del nitrógeno 2 de las hidrazonas de una misma cetona, variará de modo semejante.

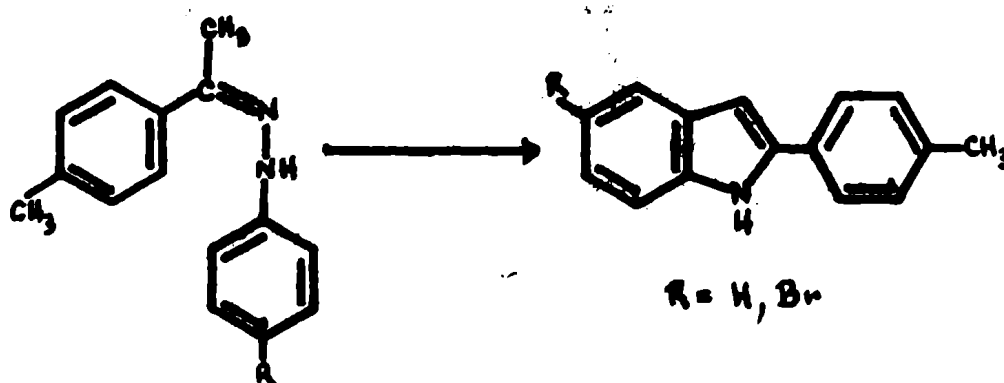
Esta relación entre pK y formación de indoles y/o indazoles se ha podido comprobar en el caso de la p-metil-acetofenona, una cetona donde se puede producir la formación de enamina (condición B 1), que se eligió por dar rendimientos relativamente elevados de productos de condensación.

TABLA II

Valores de pK de anilinas y de fenilhidracinas sustituidas

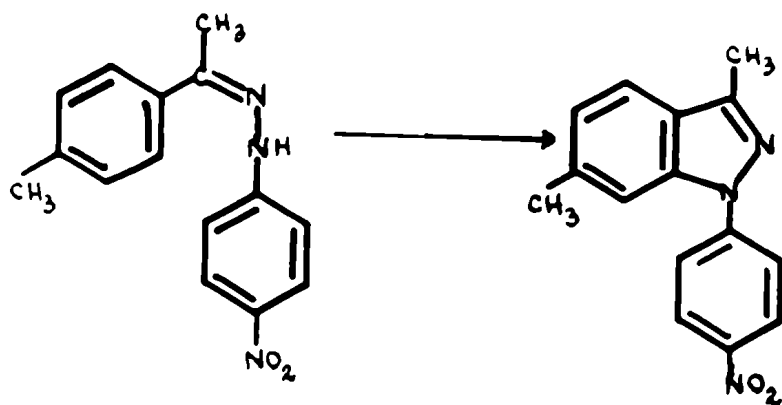
Sustit.	Anilinas			Hidracinas		
	o	m	p	o	m	p
OCH ₃	9,49	9,79	8,70	8,47	8,70	8,29
OC ₂ H ₅	9,53	9,83	8,75	8,64	8,86	8,41
CH ₃	9,57	9,29	8,88	8,68	8,57	8,51
H	9,40	9,40	9,40	8,73	8,73	8,73
Cl	11,23	10,54	10,54	9,35	9,08	8,90
Br.	11,40	10,49	10,09	9,46	9,16	8,95
COOC ₂ H ₅	11,77	-	11,62	9,34	9,19	9,35
COOH	11,95	11,10	11,67	10,55	10,46	9,87
NO ₂	13,94	11,50	12,10	10,50	9,61	10,06
SO ₃ H	12,42	10,10	10,64	11,67	11,57	11,39

La fenilhidrazona de esta sustancia tratada con ácido polifosfórico da exclusivamente el indol (Frasca 1962).



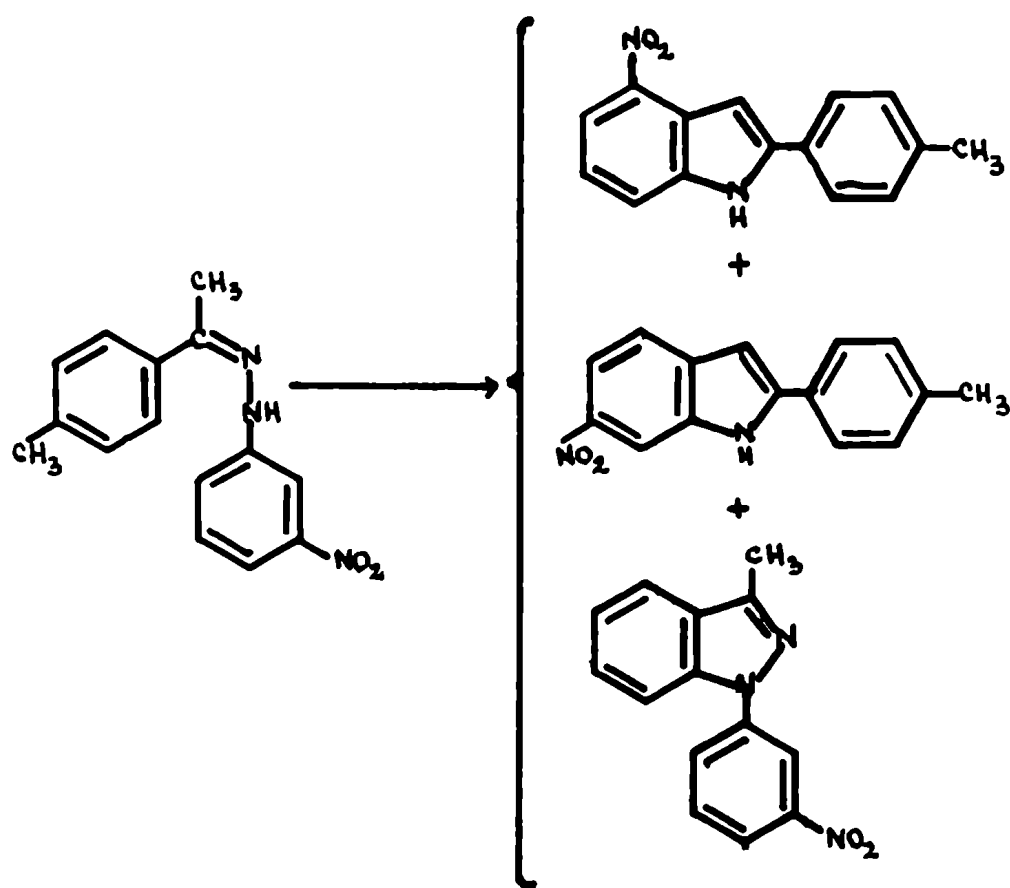
Es evidente que en este caso la basicidad de la hidrazona determina el sentido de la reacción. Con la p-bromo-fenilhidrazona, aunque tiene una basicidad menor, todavía está favorecida la reacción de Fischer, con el resultado que se obtiene solamente el 2-p-metilfenil-5-bromo-indol.

Cuando se emplea p-nitrofenilhidracina, aun menos básica, se forma indazol exclusivamente; y pensamos que esto se debe principalmente, como se ha considerado en la discusión general, a la dificultad para fijar un protón sobre el nitrógeno 2, lo cual facilita la reacción de formación de indazoles.



Esta hipótesis estaría confirmada por el hecho que la m-nitrofenilhidrazona de la p-metil-acetofenona da una mezcla de indol e indazol. Esta hidrazona, en la hipótesis que hemos efectuado, será más básica en su nitrógeno 2 que la p-nitrofenilhidrazona. Una porción de la hidrazona

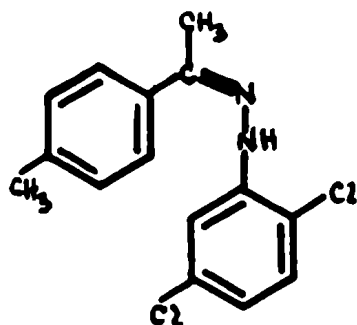
se protonaría en el nitrógeno 2 y unido a la posibilidad de formación de enamina produciría el indol. Otra parte quedaría sin protonar y daría el indazol correspondiente. Por la posición del grupo nitro se puede esperar la producción de dos isómeros del indol, habiendo sido ambos obtenidos, aunque con muy bajo rendimiento.



Debemos señalar que la o-nitro-fenilhidrazona de la acetofenona, tratada con ácido polifosfórico no conduce ni a la formación de indoles ni de indazoles. Esto debe considerarse determinado por la sustitución de la hidrazona empleada, pues no se ha podido obtener formación

de indazoles con ninguna orto-nitro-fenilhidrazona de la serie de acetofenonas que se han ensayado; incluyendo la p-metil-acetofenona, cuya p-nitrofenilhidrazona da un 42 % de indazol y la m-nitrofenilhidrazona produce la mezcla de indoles e indazol mencionada anteriormente.

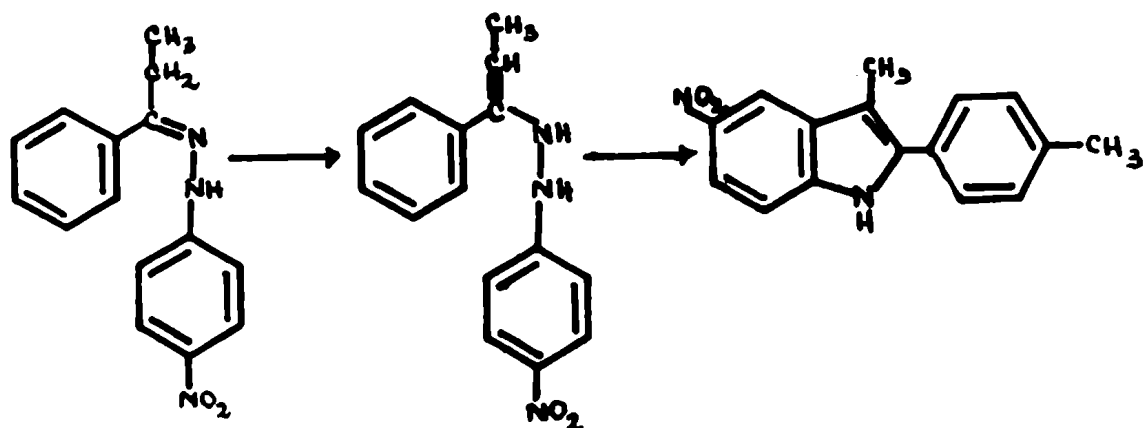
Debemos sin embargo mencionar, que la 2,5-dicloro-fenilhidrazona de la p-metil-acetofenona no reacciona en estas condiciones y no produce ni indoles ni indazoles. Esta hidracina tiene un pK de 9,56 (Stroh y col. 1964), solo 0,50 menor que la p-nitro-fenilhidracina y 0,06 menor que la m-nitrofenilhidracina. Su falta de reacción es susceptible de varias interpretaciones. Su pK no facilitaría



la protonación y la reacción de Fischer no ocurriría. Por otra parte la ausencia de un grupo nitro, aceptor de hidrógeno, dificultaría la formación de indazoles; pero no debe olvidarse la existencia de un átomo de cloro en posición orto y que esta vecindad puede modificar la reactividad del nitrógeno.

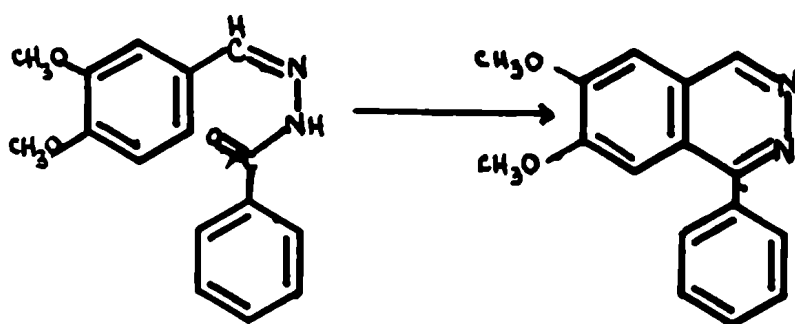
Como se ve por las experiencias anteriores, en estos casos el factor decisivo del camino que tomará la reacción parece ser la basicidad de la hidrazona, cuando es suficientemente elevada permite la protonación favorable a la producción de indoles. Por otra parte, cuando la formación de la enamina está muy favorecida, la formación de indoles puede ser exclusiva, aun cuando la basicidad de los nitrógenos de la hidrazona no sea muy elevada.

Un ejemplo lo tenemos en la propiofenona. Las tres nitro-fenilhidrazonas isómeras conducen todas a la formación de indoles, sin encontrarse rastros de productos indazólicos. Es evidente que la conocida mayor facilidad de formación de enaminas, que presentan las cetonas con un grupo metileno (y no metilo) vecino al carbonilo, trae como consecuencia ese resultado.



Esta fácil formación de enamina implica que la velocidad de ciclación de indoles sea grande, aun con una protonación muy reducida de la nitrofenilhidrazona, y determina un sentido exclusivo de la reacción.

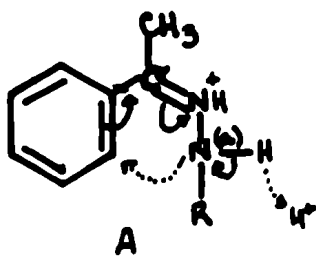
Los ensayos efectuados tratando con ácido polifosfórico productos de condensación de cetonas con hidrazidas de ácidos carboxílicos, sustancias estas últimas con el nitrógeno muy poco básico, condujeron a la formación de ftalacinas, al igual que ocurre con otros ácidos más fuertes (Aggarwal y col. 1929). Por este motivo esta línea de trabajo fue abandonada.



Resultados obtenidos con el nuevo método
de síntesis de indazoles

Si se observan las tablas de los rendimientos obtenidos con esta reacción para diferentes aldehidos y cetonas sustituidas, se puede notar que los valores hallados en general apoyan el mecanismo propuesto. A pesar de que los datos de rendimientos no pueden ser reproducidos sino aproximadamente dentro de un 5 %, a causa de las condiciones que deben emplearse para la reacción, el orden de estos valores se repite y permite sacar algunas conclusiones.

Como habíamos señalado en la discusión del mecanismo se trataba en este caso de una reacción de sustitución nucleofílica determinada por un desplazamiento electrónico inicial, como el indicado en la estructura A. El



átomo de nitrógeno (a) adquiere así la carga suficiente para ser un reactivo de sustitución nucleofílica.

Por lo tanto un sustituyente en posición orto o para a la cadena lateral, que ceda electrones, favorecería

el desplazamiento determinante de la reacción.

TABLA III
Rendimientos en indazoles obtenidos a partir
de acetofenonas monosustituídas

	Sustituyente	Posición	Rendimiento %
I	H	-	29
II	CH ₃	para	42
III	CH ₃ O	para	47
IV	Br	para	8
V	Cl	para	8
VI	Cl	orto	7
VII	NO ₂	o, m, p,	0
VIII	OH	o, m, p,	0
IX	C ₆ H ₅	para	20
X	CH ₃	meta	23
XI	Cl	meta	12

Los datos experimentales apoyan en general esta hipótesis. Tomando los valores obtenidos para acetofenonas sustituidas (Tabla III) vemos que un grupo metilo en posición para con respecto a la cadena lateral aumenta el rendimiento en indazol (I y II) en comparación con la acetofenona no sustituida. El grupo metoxilo en la misma posi-

ción (III) lo aumenta más aún.

Estos resultados están de acuerdo con la relación de los efectos electrónicos totales, según la cual el grupo metoxilo (+M) tiene un efecto algo superior al metilo (+I).

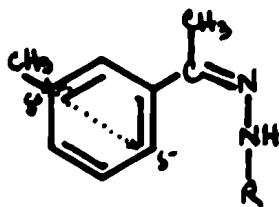
Cuando el sustituyente en posición para es un halógeno (IV y V) el rendimiento baja, de acuerdo a lo que podía esperarse del predominio de su efecto (-I). La misma tendencia se observa cuando el halógeno está en posición orto (VI). Los rendimientos no varían al pasar de cloro a bromo (IV y V), pero debido a que el método de medida consiste en el aislamiento del producto puro no puede esperarse que permita determinar diferencias entre actividades cuantitativamente cercanas.

Cuando el sustituyente es un grupo nitro o un resto hidroxilo, que atraen electrones con intensidad, (VII y VIII) aparentemente la desactivación es tan elevada, que no se llega a producir la reacción. Al tratar de ciclar las p-nitrofenilhidrazonas de las tres nitroacetofenonas isómeras, no se han podido aislar en ningún caso productos indazólicos. El mismo resultado se obtiene con las hidroxiacetofenonas.

Un caso especial lo presenta el 4-acetil-difenilo (p-fenil-acetofenona) (IX) del cual se obtiene el indazol correspondiente en un 20 % de rendimiento, mientras

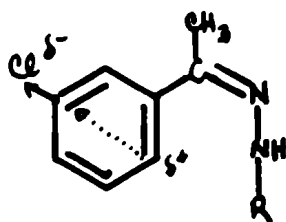
que de la acetofenona sin sustituir (I) el rendimiento es del 29 %. Estas cifras indican una acción desactivante, que estaría de acuerdo con la acción del grupo fenilo en ciertas reacciones.

En los dos casos ensayados de sustituyentes únicos en posición meta, los resultados también confirman la hipótesis anterior. La reacción se produjo con ambos sustituyentes. Como se puede comprobar en base a los datos de la tabla III, un grupo metilo disminuye el rendimiento (X). Este hecho puede interpretarse como que el efecto inductivo del mismo se hace sentir más sobre los carbonos en posiciones orto y para, y en este caso, al aumentar la densidad electrónica del carbono que debe sufrir el ataque nucleofílico, esta etapa de la reacción se produce más lentamente.



En el caso del cloro, único halógeno ensayado en posición meta (XI), se observa también una inversión en los rendimientos, que tiene una explicación similar. La 3-cloro-acetofenona da el 12 % de indazol, mientras que

la 2-cloro-acetofenona da el 7 % y se obtiene el 8 % de indazol con la para-cloro-sustituída. Esto se puede explicar porque la posición de sustitución del cloro en la meta-cloro-acetofenona determina que la carga positiva sobre el carbono 2 sea algo mayor a la de los otros dos isómeros.



Aunque el número de benzaldehidos sustituidos que se han ensayado, es reducido, los resultados obtenidos con estos compuestos concuerdan con la teoría, como muestra la Tabla IV.

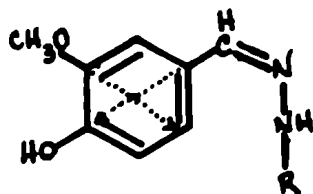
Así por ejemplo al pasar del p-metoxi-benzaldehido (XII) al 3,4-dimetoxi-sustituído (aldehido verátrico) (XIII) el rendimiento aumenta, lo que está de acuerdo con el mayor efecto electrónico de ambos metoxilos. En cambio cuando el grupo metoxilo está en la posición meta (XIV) el rendimiento en indazol es del 3 % solamente. Este resultado se explica por la dificultad del ataque nucleofílico sobre un carbono de densidad electrónica relativamente elevada, determinada por la presencia del sustituyente metoxílico en posición para respecto del mismo.

TABLA IV

Rendimientos en indazoles obtenidos a partir
de benzaldehidos sustituidos

	Sustituyentes	Posición	Rendimiento %
XII	CH ₃ O	para	25
XIII	(CH ₃ O) ₂	3 y 4	40
XIV	CH ₃ O	meta	3
XV	3-CH ₃ O, 4-OH (vainillina)		15
	CH ₃	para	0
	(CH ₃ O) ₂	2 y 3	0

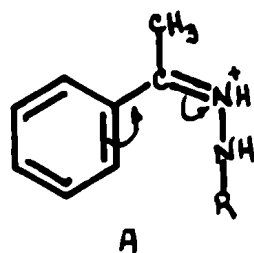
El caso de la vainillina no puede explicarse satisfactoriamente (XV). El grupo hidroxilo en para, con respecto a la cadena lateral, tiene un efecto desactivante, lo mismo que el grupo metoxilo en posición para respecto



del carbono a ser atacado. Sin embargo se obtiene un 15 % de rendimiento en indazol al ciclar la p-nitrofenilhidrazona de la vainillina.

Cabe mencionar que ni el benzaldehído, no sustituido, ni el para-tolualdehído, producen derivado indazólicos en las condiciones de la reacción.

Es lógico suponer que el grupo metilo vecino del carbonilo en las acetofenonas (que falta en los benzaldehídos) tiene una participación en la reacción. Por una parte el efecto inductivo del mismo también ayuda a que se realice el desplazamiento electrónico descrito en la fórmula A.



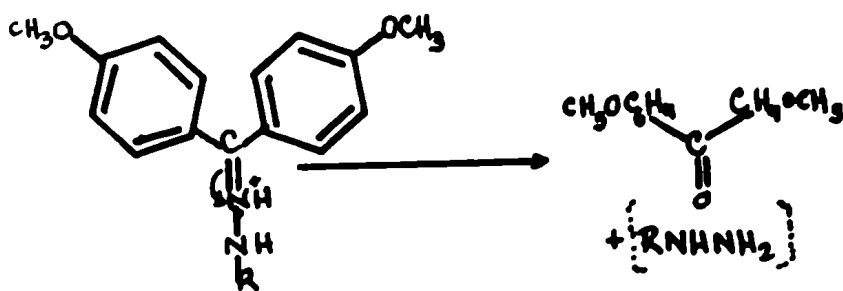
Es casi seguro que también influya por razones estéricas, pero no disponemos de datos sobre la estereoquímica de las hidrazonas como para probar cualquier afirmación.

Cuando la estructura de la cetona empleada se vuelve más compleja, la interpretación de los resultados obtenidos se hace muy difícil. Por ejemplo en el caso de

la benzofenona el rendimiento en indazol es del 30 %, prácticamente el mismo que con la acetofenona. Aparte de las influencias estéricas, este resultado estaría de acuerdo con el efecto (+I) que presenta el fenilo en algunas reacciones.

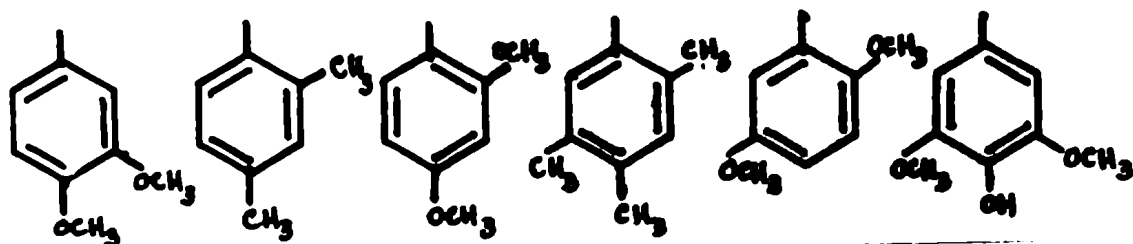
Cuando esta cetona está sustituida con dos grupos metoxilos en posición 4,4', es decir la 4,4'-dimetoxibenzofenona, se obtiene solo 1 % de indazol, cuando podría esperarse por efecto de ambos grupos metoxilo que el rendimiento aumentara.

Pero en este caso ocurren otras reacciones, como la hidrólisis de la hidrazona, y valorar su influencia sobre la disminución del rendimiento es casi imposible.



La reacción de síntesis de indazoles con otras cetonas

El número de cetonas que dan esta reacción es mayor al enumerado en las tablas III y IV (ver parte experimental), pero cuando la estructura de las mismas se vuelve más compleja es difícil tratar de sacar conclusiones de los rendimientos hallados. Así por ejemplo hemos obtenido los indazoles correspondientes a la 2,4-dimetil-acetofenona, 2,4-dimetoxi-acetofenona y 3,4-dimetoxi-acetofenona, y hemos encontrado que la 2,4,5-trimetil-acetofenona, la 2,5-dimetoxi-acetofenona y la 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-acetofenona no los forman. En todos los casos se han ensayado las p-nitrofenilhidrazonas de las cetonas mencionadas.



Al tratar las p-nitrofenilhidrazonas de cetonas aromáticas policíclicas, derivadas del naftaleno, fenantreno y fluoreno se obtienen indazoles, en algunos casos con rendimientos muy superiores a los hallados con las acetofenonas. Pero se presenta aquí en varios casos el problema de la posibilidad de formación de dos isómeros indazólicos

a partir de la misma cetona, y por lo tanto es necesario establecer su estructura, que no resulta directamente de la reacción.

Tabla V

Rendimientos en indazol obtenidos a partir de otras cetonas

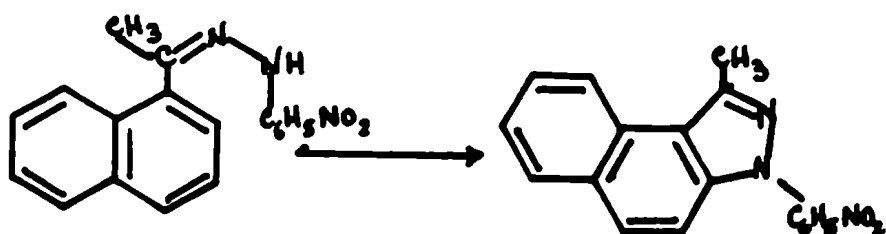
Cetona	Rendimiento %
1-acetil-naftaleno	20
2-acetil-naftaleno	50
9-acetil-fenantreno	15
2-acetil-fluoreno	26 (a)
9-acetil-antraceno	0
2, 3 y 4- acetil- piridinas	0
2-acetil-tiofeno	10

(a) Se obtienen dos isómeros. El rendimiento resulta de la suma de los dos rendimientos individuales.

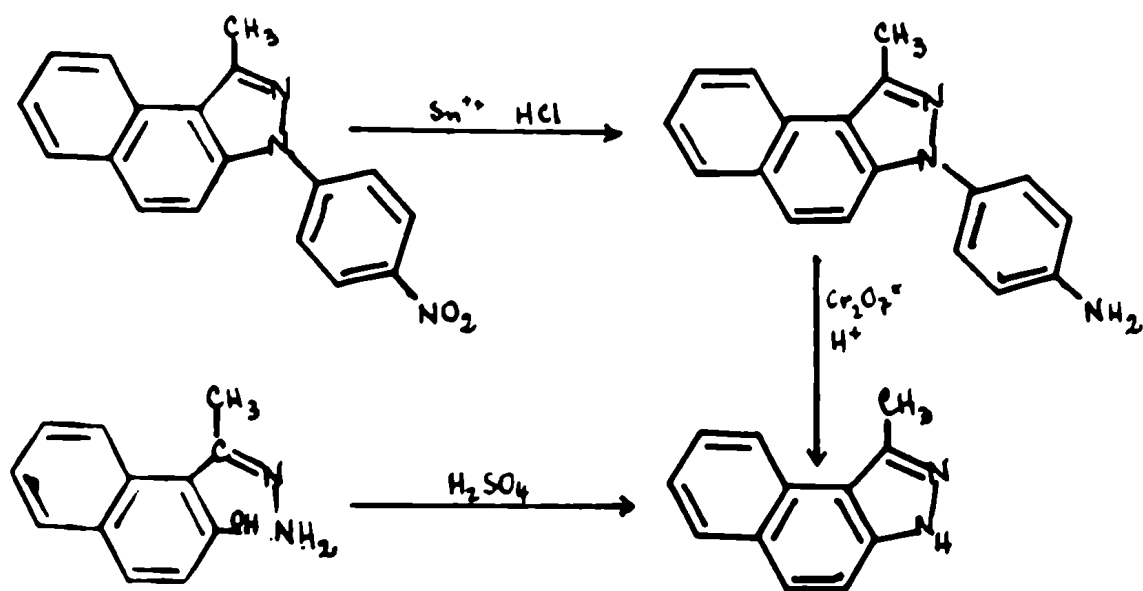
Cetonas derivadas del naftaleno

Sometiendo la p-nitrofenilhidrazona del 1-acetil-naftaleno a las condiciones de trabajo habituales, se obtiene una sustancia amarilla cuyo análisis coincide con

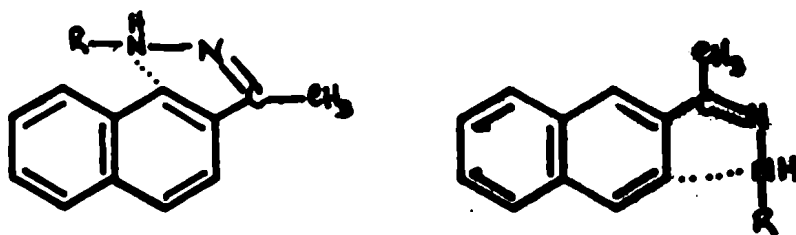
el esperado para el 1-p-nitrofenil-3-metil-4,5-benzo-indazol.



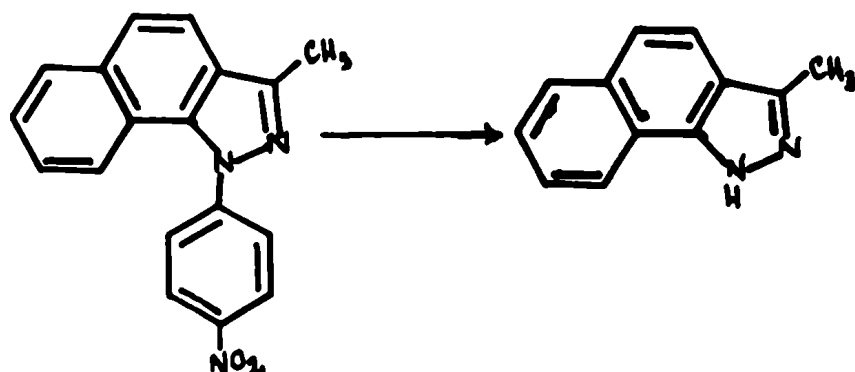
En este caso no hay lugar a dudas que la estructura es la mencionada pues el único carbono con el cual puede reaccionar el nitrógeno nucleofílico es el que ocupa la posición 2 del naftaleno. Además se ha comprobado la estructura por degradación de este producto. La reducción con estaño y ácido clorhídrico permite obtener una sustancia en la cual el grupo nitro ha sido sustituido por un resto amino. Esta última se oxida con dicromato de sodio en medio ácido, formándose p-quinona y un compuesto que fue identificado con seguridad como 3-metil-4,5-benzo-indazol por poseer las mismas constantes físicas que el compuesto de esta estructura sintetizado por Fries a partir del 1-acetil-2-oxi-naftaleno. La hidrazona de este compuesto, disuelta en ácido sulfúrico concentrado da el 3-metil-4,5-benzo-indazol. (Fries, 1925)



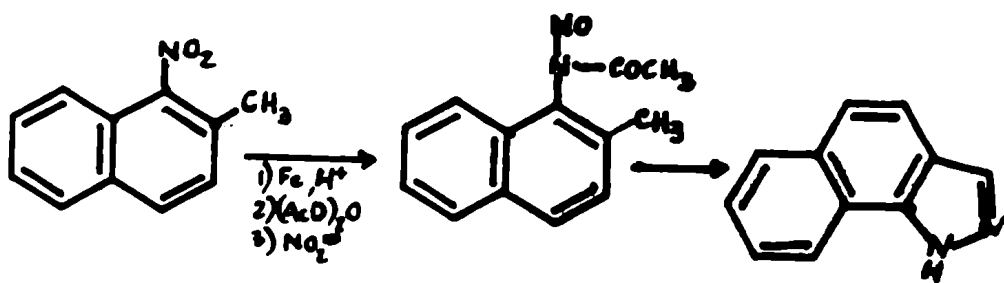
Si en cambio se calienta con ácido polifosfórico la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-naftaleno, también se obtiene una sola sustancia de naturaleza indazólica, cuando podían esperarse dos productos : uno por cierre del ciclo con el carbono 3, y el otro por ciclación con el carbono 1 del naftaleno.



También en este caso se ha hecho la degradación descrita para el compuesto anterior, pasando a la amina por reducción y luego oxidando con dicromato. Se obtiene así un compuesto al cual se le ha asignado la estructura de 3-metil-6,7-benzo-indazol por sus espectros ultravioleta y de resonancia nuclear magnética.

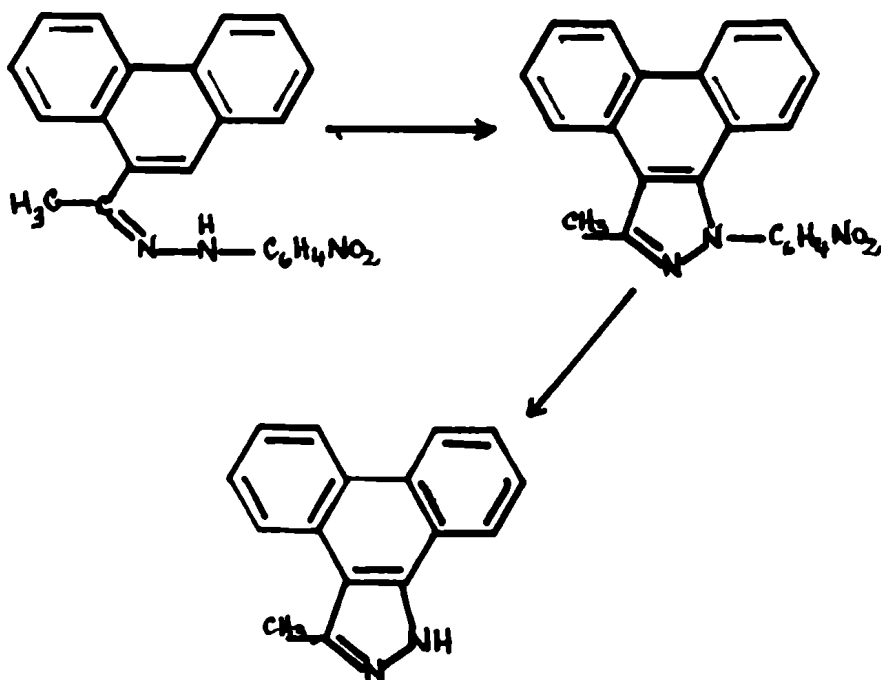


Fue esencial para la asignación de esta estructura la comparación con el 6,7-benzo-indazol, sintetizado por el método de Jacobson y Huber a partir del 2-metil-1-nitro-naftaleno, con lo cual la estructura del producto queda determinada en forma concluyente. (Vesely y col. 1935)

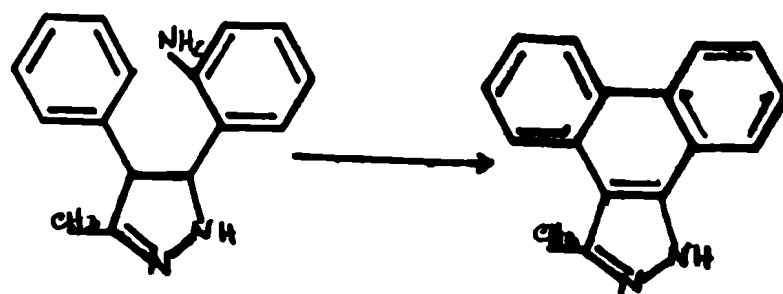


Cetonas del fenantreno

Partiendo de la p-nitrofenilhidrazona del 9-acetil-fenantreno se obtiene por la misma reacción un compuesto con estructura de indazol, el cual por degradación en la forma ya descrita da el 3-metil-fenantro-(9,10-d)pirazol, cuyas características (punto de fusión, espectro IR)



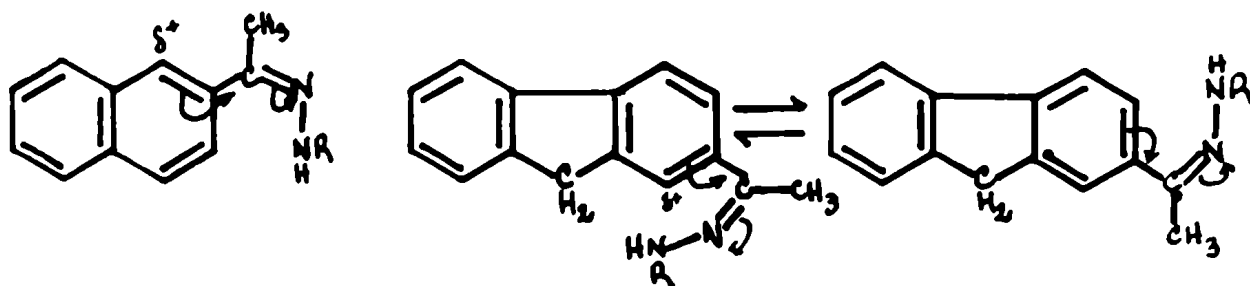
coinciden con las que encontró Alberti (1959) para un compuesto de la misma estructura, sintetizado a partir del 3-metil-4-o-aminofenil-5-fenil-pirazol por una síntesis fenantrénica de Pschorr.



La identidad de ambas sustancias permite confirmar la formación de un indazol a partir de esta cetona.

Cetonas con estructura fluorénica

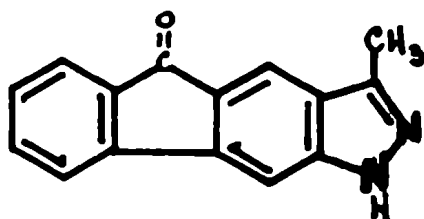
También se ha tratado con ácido polifosfórico la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-fluoreno. Lo interesante de este caso es que, a diferencia del 2 acetil-naftaleno, se obtienen dos compuestos amarillos, que ambos presentan las propiedades de los indazoles. Se puede pensar que esto se debe a la mayor localización de las dobles ligaduras en el naftaleno, que favorece el desplazamiento electrónico hacia el carbono 1, con subsiguiente ciclación en ese lugar. En el fluoreno en cambio, por la menor conjugación entre ambos núcleos bencénicos no hay una localización tan pronunciada de las dobles ligaduras y se pueden formar indistintamente ambos isómeros de ciclación.



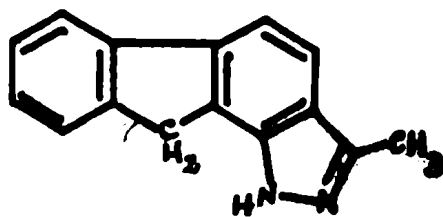
Ambos compuestos, cuyo análisis coincide con el valor calculado para la estructura mencionada, fueron sometidos a la reducción catalítica para transformar el grupo nitro en amino, y luego oxidados en medio ácido con

dicromato de sodio, para eliminar el sustituyente del nitrógeno en forma de quinona.

Uno de los derivados originales forma de este modo un compuesto amarillo, cuyo análisis responde a la fórmula $C_{15}H_{10}N_2O$ ($C_{21}H_{15}N_3O_2$ para la sustancia original), y que presenta en el espectro infrarrojo la banda típica de carbonilo en 1700 cm^{-1} . Se pudo confirmar que esta sustancia presenta una estructura lineal de sus cuatro ciclos, o sea es un derivado del indeno(2,3-e)indazol. Esta confirmación se efectuó en base a su espectro de resonancia nuclear magnética, como se detallará más adelante en el capítulo correspondiente.



El otro derivado nitrado dió por degradación una sustancia blanca, cuyo análisis también coincide con el calculado para un indeno-indazol sin presentar un grupo carbonilo. ($C_{15}H_{12}N_2$) es decir con un oxígeno menos que el anterior; su espectro infrarrojo no presenta la banda de carbonilo en 1700 cm^{-1} . Se le asignó la estructura de 3-metil-indeno(3,2-g)indazol.



La diferencia de comportamiento frente al reactivo oxidante probablemente sea debida a la mayor protección que en este último compuesto posee el grupo metilénico, de por sí bastante sensible a la oxidación, por la estructura angular del mismo y la cercanía del grupo p-amino-fenilo sustituido en el nitrógeno heterocíclico. En cambio en la estructura lineal del derivado con estructura de indeno(2,3-e)indazol el metileno se encuentra libre para la acción de cualquier agente oxidante.

Otras cetonas

Un caso interesante, aunque la reacción estudiada fracasó en su aplicación, lo presenta el 9-acetil-antraceno. Su p-nitro-fenilhidrazona, tratada con ácido polifosfórico forma en aproximadamente 20 % un producto que se ha identificado como antraceno. Esta hidrazona no da un derivado de ciclación, como era de esperar, pues no hay ningún carbono reactivo vecino a la cadena lateral. Pero

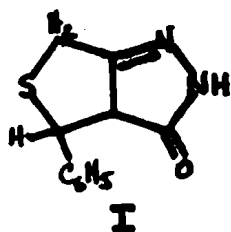
es sorprendente la formación de antraceno, lo que implica una ruptura entre dos carbonos de la molécula. Esta reacción merece profundizarse en cuanto a la amplitud de la misma y su mecanismo.

Al tratar de obtener productos de ciclación de las p-nitrofenilhidrazonas de las tres acetil-piridinas isómeras, por tratamiento con ácido polifosfórico no se puede identificar ningún derivado de tipo indólico o indazólico. Solo se aísla p-nitro-anilina, evidentemente resultante de la reducción del resto p-nitro-fenilhidracina. En vista de estos resultados la reacción no fue elaborada ulteriormente.

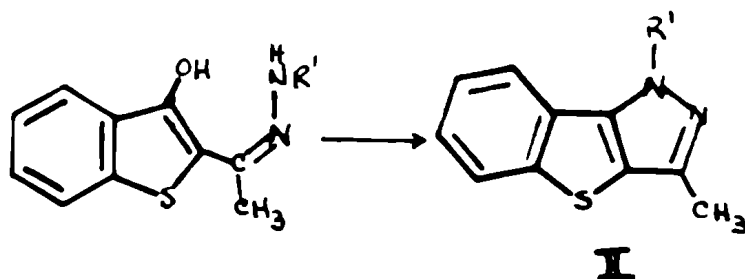
El caso del 2-acetil-tiofeno

El tiofeno presenta un núcleo aromático bastante reactivo y su química se ha estudiado extensamente. Sin embargo se conocen solamente unos pocos casos de sustancias que poseen un núcleo tiofénico condensado con un ciclo diazólico.

Se ha descrito por ejemplo la formación de una tetrahidro-tieno(3,4-c)pirazolona, pero en este compuesto el núcleo

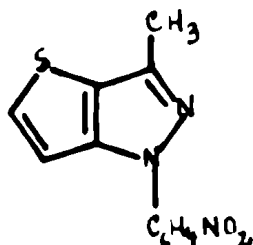


sulfurado se encuentra hidrogenado (Surrey y col., 1944). En cambio se conocen compuestos similares pero de carácter más aromático, como son los tianafteno(3,2-c)pirazoles (Fowkes y McClelland 1941), obtenidos por deshidratación



de derivados 3-oxigenados de las fenilhidrazonas de 2-acil-tianaftenos.

Al calentar la p-nitrofenilhidrazona del 2^a-etil-tiofeno con ácido polifosfórico se pudo aislar por los métodos usuales con un rendimiento no muy elevado una sustancia cristalina amarilla, a la cual se le asignó de acuerdo a sus propiedades y su análisis elemental la estructura



de 1-p-nitrofenil-3-metil-tieno(3,2-o)pirazol, única posible por la posición del sustituyente.

Calentando la misma hidrazona con los catalizadores ácido clorhídrico o acético-clorhídrico, solo se recupera el compuesto inicial, sin dar lugar a la formación de indoles.

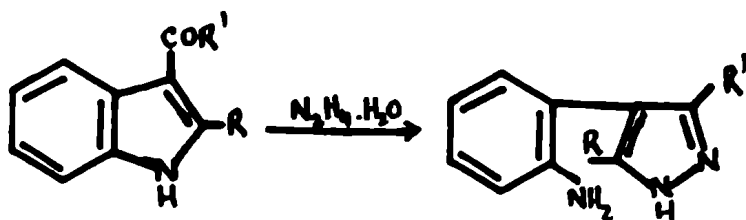
La o-nitrofenil-hidrazona de este 2-acetil-tiofeno no se transforma en indazol al ser calentada con ácido polifosfórico y en las tentativas efectuadas para separar algún producto definido de la reacción, solo se pudo recuperar la hidrazona original.

La reacción con derivados del 3-acetil-indol

Tratando de obtener un indazol a partir del 3-acetil-indol hemos encontrado que se forma una sustancia cristalina con buen rendimiento, pero que presenta propiedades algo diferentes a los indazoles. Su análisis elemental, repetido con diversas muestras daba cifras de hidrógeno algo más altas que las calculadas para el compuesto indazólico esperado. Al profundizarse la reacción, se encontró que se había producido una apertura del ciclo pirrónico, en forma paralela a una reacción descrita por Alberti en 1947.

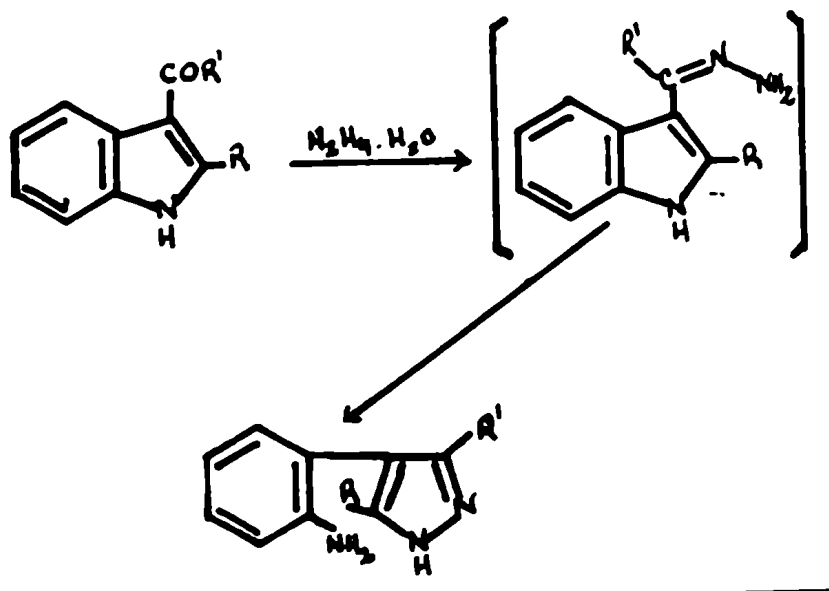
Este autor describió, por vez primera, una reacción que dan los 3-acetil-indoles, tratados con hidrato de hidracina en considerable exceso y a temperaturas de 150-160°. Se obtiene un compuesto básico que debe contener un grupo amino libre, pues es diazotable y luego copulable con β -naftol, para dar un colorante azoico.

Por las reacciones y propiedades de este nuevo compuesto, Alberti considera que se ha formado un ciclo pirazólico con simultánea abertura del anillo pirrónico del indol.

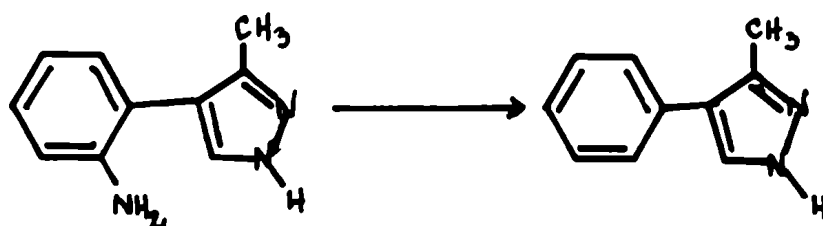


Esta estructura concuerda con todos los datos hallados, a pesar de formarse en una reacción cuyo mecanismo todavía no ha podido ser demostrado.

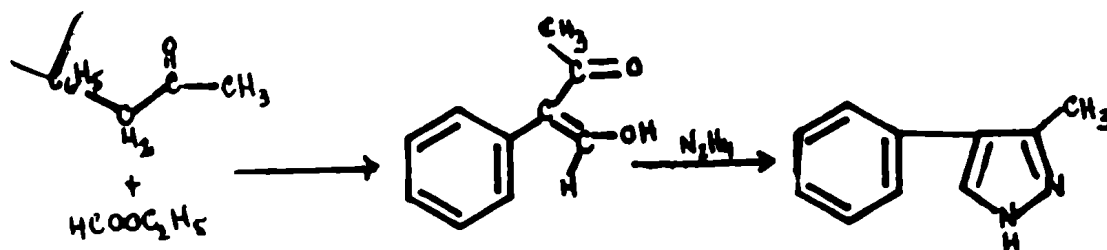
Llega a obtener el mismo compuesto (Alberti 1957) tratando la hidrazona del acil-indol con diversos reactivos como son : hidrato de hidracina, potasa, etilato de sodio, glicol, piridina, quinolina, y ácido acético, con rendimientos muy diferentes, aunque inferiores en todos los casos al obtenido con hidrato de hidracina. Supone, debido a estos datos, que las hidrazonas, las cuales no siempre puede aislar por ser poco estables, son los intermediarios de la reacción.



El autor trató de demostrar esta estructura por degradación oxidativa, pero sin obtener ningún producto al cual pudiera caracterizar. La tentativa de sintetizar los productos aislados, por otro camino, no dieron resultado. Sin embargo, en un trabajo posterior (1955) el autor logra desaminar el compuesto obtenido por diazotación y posterior tratamiento con ácido hipofosforoso.



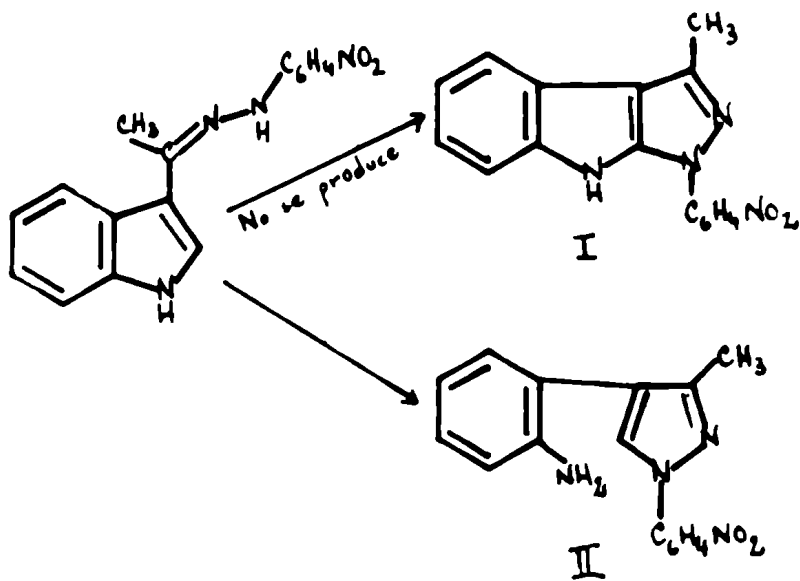
El compuesto desaminado es idéntico al que obtiene a partir de la fenil-acetona y formiato de etilo, por condensación y posterior reacción de Knorr para pirazoles; quedando así demostrada con certeza la estructura postulada.



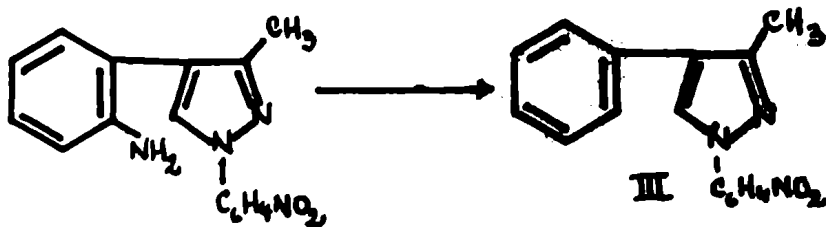
El primer producto que obtuvimos calentando la p-nitrofenilhidrazona del 3-acetil-indol con ácido polifosfórico fue una sustancia de p.f. 134^o, cuyo espectro ultravioleta era diferente al de los indazoles, pero no pudo lograrse ninguna conclusión estructural. En cambio el espectro infrarrojo muestra dos bandas en 3370 cm⁻¹ y en 3450 cm⁻¹ en una posición diferente a la banda única que presentan, debido a su grupo 'NH', los indoles, que se encuentra alrededor de 3200-3300 cm⁻¹. La ausencia de esta última banda y su sustitución por las de 3370 y 3450 cm⁻¹ mencionadas, dio más seguridad a la presencia de un grupo amino primario en la molécula. Esto fue confirmado porque el compuesto se puede diazotar y la sal de diazonio formada al ser tratada con una solución de β-naftol, forma un colorante azoico rojo.

Este comportamiento nos llevó a suponer que también en este caso se habría producido la reacción encontrada por Alberti, y que en lugar del 1-p-nitrofenil-3-metil-indolo(3,2-d)pirazol, (I) esperado, habíamos obtenido el 1-p-nitrofenil-3-metil-4-o-aminofenil-pirazol (II). El análisis obtenido concuerda bien con el calculado para esta última sustancia, la cual posee dos hidrógenos más que la esperada por nosotros.

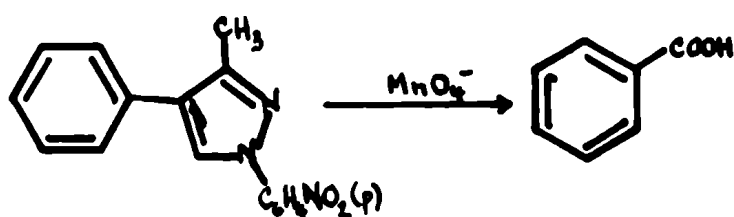
Con el propósito de confirmar la estructura propuesta se desaminó el compuesto obtenido, diazotándolo y



sometiéndolo luego a la acción del ácido hipofosforoso, obteniéndose otra sustancia cristalina, que ya no presentaba la reacción de grupo amino y a la cual por lo tanto correspondería la estructura III.

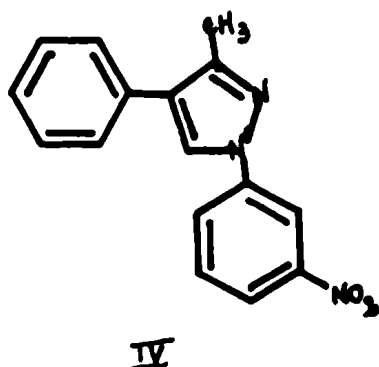


Esta última fue oxidada entonces con permanganato de potasio en piridina, la cual disuelve al compuesto con mayor facilidad que un medio acuoso alcalino, y de los productos de reacción se pudo obtener ácido benzoico con un 30 % del rendimiento teórico.

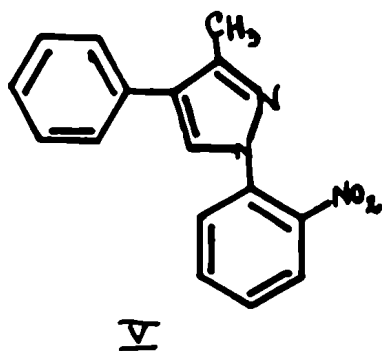


Estas reacciones demuestran unívocamente que se ha abierto el núcleo indólico con formación de una amina primaria.

Cuando se trata con ácido polifosfórico la *m*-nitrofenilhidrazona del 3-acetil-indol, o su isómero *o*-nitrado, también se obtienen sendos compuestos que presentan un grupo amino libre.



Estas estructuras estan confirmadas por su espectro infrarrojo y por dar en forma positiva la diazotación y copulación con β -naftol. Por tratamiento de los compuestos diazotados con ácido hipofosforoso se obtiene las sustancias desaminadas correspondientes, cuyo análisis concuerda con los valores calculados. (IV, V)



Cabe mencionar que este es el primer caso en el cual se ha extendido esta reacción encontrada por Alberti a las nitrofenilhidrazonas, y además también es de hacer notar que se obtienen rendimientos muy buenos con el catalizador ácido polifosfórico, mientras que originalmente la reacción se encontraba muy restringida o no se producía en medios acídicos.

Los espectros de los indazoles

Espectros ultravioleta

Como han mostrado Derkosch y col. (1961) el espectro del indazol se parece mucho al del indol, y muestra tres bandas en aproximadamente 285 m μ , 255 y 213. Los autores designan a estas bandas como bandas α , ρ y β respectivamente, y de acuerdo a los cálculos teóricos efectuados en un trabajo anterior (Polansky y Derflinger 1961) sostienen que las tres bandas se deben a transiciones $\tilde{\Pi} \rightarrow \Pi^*$ y asignan saltos energéticos a cada una de ellas.

La banda α (285 m μ) del indazol muestra varias bandas parciales, que la asemejan a la estructura fina presentada por bandas similares en el naftaleno. Esto no es de extrañar ya que Platt (1951) confirmó en base a sus propiedades físicas que el indol es isoelectrónico con el naftaleno, y siendo el espectro del indazol tan parecido al del indol, es natural suponer que se asemeje en sus aspectos al del naftaleno.

De acuerdo a Derkosch y col. debe esperarse que un sustituyente de tipo alquílico o alcoxilo (por ejemplo $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$), habitualmente de efecto batocrómico, tenga influencia sobre las bandas α y ρ , mientras que no influirá sobre la banda β .

Determinando espectros de sustituyentes en el nitrógeno 1 y en el nitrógeno 2, encuentra en el primer

caso la influencia esperada sobre las bandas α y ρ (nula sobre la β) y en el segundo un efecto sobre la banda ρ que se desplaza uniéndose a la α con formación de una sola-

Nosotros hemos tenido oportunidad de determinar los espectros ultravioleta de un grupo de indazoles con sustituyentes en el núcleo bencénico (C-5 y 6) y en el ciclo pirazólico (C - 3), es decir en posición bien diferente a los sustituyentes ensayados por Derkosch y col.

A pesar de esa diferencia de posición las diferencias han resultado coincidentes. Los metilos y metoxilos colocados en cualquiera de los carbonos mencionados prácticamente no tienen influencia sobre la posición de la banda β . En cambio tienen un efecto batocrómico sobre ambas bandas restantes, a lo que se suma un leve efecto hipercrómico. Es de notar también, que la estructura fina presentada por la banda α del indazol desaparece en todos los casos de indazoles sustituidos.

Al pasar del indazol al 5,6-dimetoxi-indazol, hay un desplazamiento de las bandas α y ρ hacia longitudes mayores, que aumenta levemente cuando se introduce un metilo en la posición 3, como en el 3-metil-5,6-dimetoxi-indazol. Esto era de esperar por el efecto auxocrómico que tienen los sustituyentes mencionados. El 3,6-dimetil-indazol presenta el mismo efecto, aunque menos marcado, como se puede explicar por la influencia menor del metilo en

comparación con el grupo metoxilo, el cual por su oxígeno puede participar del sistema de resonancia de la molécula. El 3-metil-6-metoxi-indazol, en cambio, practicamente no presenta cambios en la banda α comparada con la del indazol, pero la banda ρ se encuentra desplazada hacia mayores longitudes de onda, de tal manera que se une con la primera.

Un estudio interesante puede hacerse con los indazoles derivados de los acetil-naftalenos. Como se mencionó en el capítulo correspondiente se obtiene el 3-metil-4,5-benzo-indazol a partir del 1-acetil-naftaleno. Esta sustancia presenta un espectro que se asemeja al del fenantreno, como puede esperarse por la estructura similar de ambos compuestos, siendo conocido que en general la introducción de 1 o 2 heteroátomos sin variación del esqueleto fundamental, no modifica sustancialmente el espectro ultravioleta.

A partir del 2-acetil-naftaleno se obtiene un compuesto cuya estructura puede ser la de un 5,6-benzo-indazol, o de un 6,7-benzo-indazol. El espectro de esta sustancia nuevamente es muy semejante al del fenantreno, y no así al del antraceno, como debería serlo si tuviera la estructura lineal del 5,6-benzo-indazol. La banda de mayor longitud de onda del antraceno está desplazada hacia el rojo en aproximadamente $40 \text{ m}\mu$ con respecto a la del fenantreno.

Aunque esto no es concluyente para determinar la estructura del compuesto mencionado, está sin embargo apoyado por el hecho que el 6,7-benzo-indazol, sintetizado por un camino que no deja lugar a dudas sobre su estructura, posee un espectro ultravioleta que es prácticamente superponible al de la sustancia en cuestión (3-metil-6,7-benzoindazol). Este hecho que los espectros coinciden en todos sus detalles (salvo que el 6,7-benzo-indazol tiene una absorbancia levemente mayor), habla en favor de la estructura de 3-metil-6,7-benzo-indazol, asignada por nosotros al producto derivado de aplicar la reacción que hemos estudiado al 2-acetil-naftaleno.

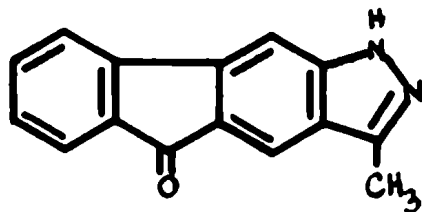
Los indazoles sintetizados en el presente trabajo, que llevan casi todos el sustituyente p-nitrofenilo en el nitrógeno 1, presentan una banda intensa entre 345 y 360 $m\mu$, por efecto del grupo nitro, el cual aumenta el sistema de resonancia del heterociclo. Además generalmente absorben en los alrededores de 240 $m\mu$ y presentan picos en 215 $m\mu$, que en algunos casos se unen con el anterior para formar una sola banda ancha. También aparecen bandas en la zona de 270 - 280 $m\mu$ pero estas a veces están enmascaradas en las otras bandas mencionadas.

Espectro infrarrojo

El espectro infrarrojo de los indazoles solo lo hemos empleado para la identificación de las sustancias y para la determinación de los grupos funcionales. Se lo ha utilizado además como un factor más para determinar la identidad de sustancias obtenidas por diferentes caminos de síntesis, o para comprobar la obtención de un único compuesto en ensayos en diferentes condiciones.

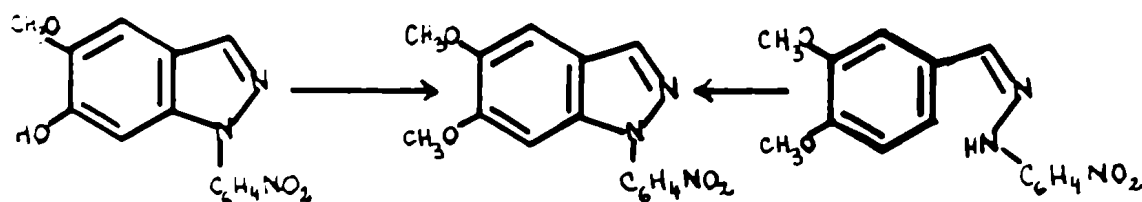
Todos los indazoles que llevan el resto p-nitrofenilo sustituido sobre el nitrógeno 1 muestran las absorciones típicas del grupo nitro: una banda intensa en 1340 cm^{-1} y otra en 850 cm^{-1} .

Un ejemplo donde el espectro infrarrojo ha sido un buen auxiliar para aclarar estructuras, ha sido en el caso de los derivados del fluoreno. Como mencionamos en el capítulo correspondiente, se obtienen dos sustancias por eliminación del resto p-nitrofenilo en los dos compuestos indazólicos isómeros obtenidos a partir del 2-acetilfluoreno. Una de ellas, de color amarillo, presenta una banda intensa en 1700 cm^{-1} , indicando que posee un grupo



carbonilo, mientras que la otra **no** posee tal banda, lo que confirma que posee el grupo metileno sin modificar. Debido a la banda carbonílica en el espectro infrarrojo y al análisis elemental, se le asignó al primer compuesto la estructura de una fluorenona.

Otro caso se presentó cuando se metila el indazol obtenido de la vainillina, se obtiene por supuesto una sustancia que no presenta un grupo hidroxilo libre. Esto se comprueba por la desaparición de una banda en 3300 cm^{-1} debida al grupo $-\text{OH}$, y la aparición de una banda doble en 1260 cm^{-1} , confirmatoria de la existencia de grupos metoxilo.



Se comprueba además por el espectro infrarrojo que el indazol obtenido es idéntico al que se obtiene del aldehído verátrico. Sus espectros son idénticos, con lo que queda demostrado que tanto en la vainillina como en el aldehído verátrico la ciclación para producir el indazol correspondiente se produce con el mismo átomo de carbono del núcleo bencénico.

Espectros de resonancia nuclear magnética.

En 1963 Black y Heffernan hacen un estudio intensivo del espectro de resonancia nuclear magnética del indazol, en deutero-acetona, trabajando a 100 Mc/s. Encuentran que el protón sustituido sobre el nitrógeno 1 no interacciona con los hidrógenos de la molécula debido a que es intercambiado rápidamente con el solvente y puede unirse también al nitrógeno 2. Los valores hallados por estos autores son los siguientes :

Protón	δ
3	8,07
4	7,70
5	7,12
6	7,34
7	7,58

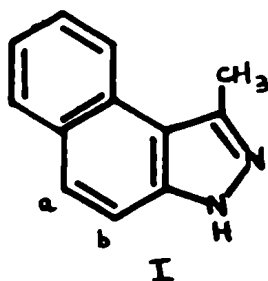
Además de la interacción normal entre protones vecinales, encuentran que hay un acoplamiento ~~transanular~~ entre los hidrogenos de las posiciones 3 y 7. Demuestran esto por ensayos de irradiación doble y por obtener un pico único para el protón del carbono 3 al hacer el espectro del 7-metil-indazol.

Buu-Hoi y col. en 1964 muestran que en acetona deuterada el pico debido el protón del heteroátomo se encuentra en δ 12,4, pero no logran diferenciar los distintos protones del núcleo bencénico.

Como hemos tenido la oportunidad de efectuar algunos espectros de resonancia con un aparato Varian A60, hemos podido utilizarlos en algunos casos para confirmar las estructuras propuestas en base a propiedades químicas y físicas. Los casos que muestran un interés por los datos obtenidos, se mencionan a continuación.

Derivados del naftaleno

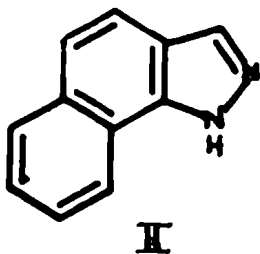
El indazol derivado del 1-acetil-naftaleno, al cual corresponde unívocamente la estructura de 3-metil-4,5-benzo-indazol, presenta un espectro que está completamente de acuerdo con la misma (I).



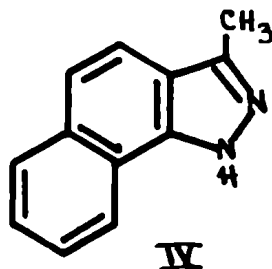
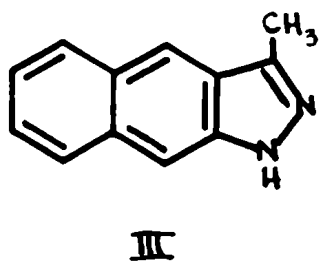
Además de señales en δ 2,58 (grupo metilo) y de un multiplete centrado en 7,5 δ (protones aromáticos) se notan dos dobletes alrededor de δ 7,90 y δ 8,40, correspondientes a un protón cada uno. Ambas señales se deben a los hidrógenos a y b, vecinos.

El 6,7-benzo-indazol (II), sintetizado por el método de Jacobson y Huber, muestra igualmente dos dobletes en 7,85 δ y δ 8,35, como es de esperar de su estructura

similar al fenantreno, determinada unívocamente por el método de síntesis empleado.



En el caso del 2-acetil-naftaleno se obtuvo un solo indazol, que puede tener dos estructuras isómeras (III y IV). Además de la señal típica del grupo metilo presenta un multiplete complejo alrededor de δ 7,5 y dos multipletes en 7,85 δ y 8,37 δ , en la misma posición que los dobletes del 6,7-benzo-indazol.

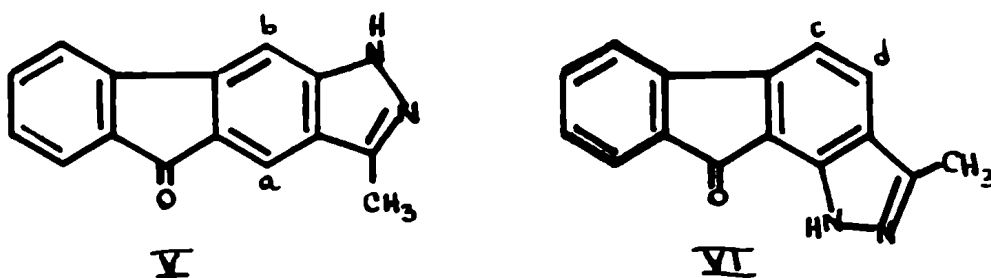


Estos datos, al igual que su espectro ultravioleta, indican una estructura angular fenantrénica (IV). Atribuimos la aparición de dos multipletes a los protones de las posiciones 4 y 5, mientras que una estructura del tipo III no debe presentar sino dos singuletes, y probable-

mente en posiciones diferentes a las del 6,7-benzo-indazol (II). La presencia de multipletes en lugar de dobletes, como sería de esperar y como se encuentran en el 6,7-benzo-indazol cuya única diferencia con IV es la ausencia del metilo en el carbono 3, hace pensar que en la distribución espacial de los átomos de esta molécula el grupo metilo puede aproximarse lo suficiente a los protones de los carbonos 4 y 5 como para interaccionar con ellos.

Derivados del fluoreno

A la sustancia amarilla resultante de la reacción de la p-nitro-fenilhidrazona del 2-acetil-fluoreno, le hemos asignado en el capítulo anterior la estructura V. En realidad si nos basáramos solamente en el mecanismo de la reacción podría también atribuirse a la misma la estructura isómera VI. En este caso el espectro ultravioleta que



fue útil para resolver la estructura de los indazoles derivados del 2-acetil-naftaleno no pudo utilizarse por no disponer de sustancias de referencia. La decisión en favor de la estructura V se ha hecho casi únicamente por los

resultados de su espectro de resonancia nuclear magnética.

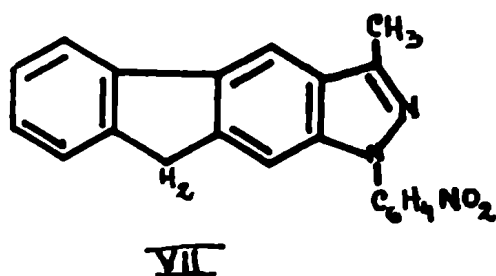
El espectro del compuesto obtenido presenta un pico en δ 2,95 que debe atribuirse al grupo metilo original del acetilo y un multiplete complejo alrededor de δ 7,85 para 5 protones aromáticos. Además presenta un singulete marcado en δ 8,5 debido a un solo hidrógeno.

Es de esperar que la sustancia que posea la estructura V presente dos singuletes debidos a los protones a y b, que no pueden interaccionar con ningún otro protón. En cambio el compuesto de estructura VI debe presentar dos dobletes debido a la interacción de los protones c y d vecinos. Además debe esperarse que los picos de los protones a y b en la estructura V aparezcan a δ elevados dentro de la zona de protones aromáticos del espectro, por estar ambos vecinos a sustituyentes con heteroátomos.

No se han encontrado los dobletes que debería presentar la estructura VI y en cambio ha aparecido la señal de un pico único neto en δ 8,5 que es evidentemente debida a un solo átomo de hidrógeno, lo cual es solamente compatible con la estructura V. Atribuimos de preferencia esta señal al protón de C - 4 que al que presenta el C-10 pues generalmente los protones vecinos a grupos carbonilo presentan picos mayores que aquellos que tienen un grupo amino vecino. El pico único correspondiente al protón de C - 10 debe estar sumergido en el multiplete de los hidró-

genos aromáticos.

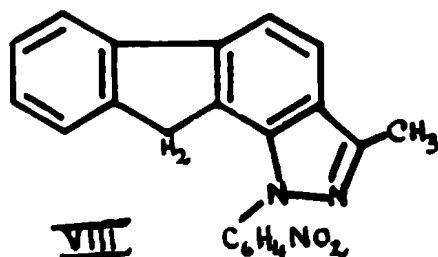
La demostración que la fluorenona tiene la estructura (V) permite asignar sin dudas la estructura (VII) al indazol originalmente formado por condensación de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-fluoreno, observándose que presenta el grupo metileno intacto, pues la fluorenona (V)



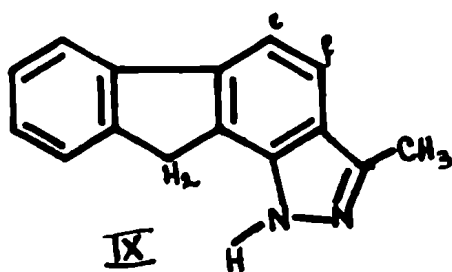
se obtiene en el proceso de oxidación de la amina correspondiente, de acuerdo a los métodos de eliminación del resto p-nitrofenilo, ya descritos.

Como se ha indicado en la parte concerniente a preparación, al tratar con ácido polifosfórico la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-fluoreno se obtiene una sustancia isómera de (VII) que por su análisis y propiedades corresponde a un indazol. Como la estructura de (VII) está

demostrada por todo lo dicho anteriormente, al segundo isó-
mero no puede sino asignarse la estructura (VIII), que
resulta de la otra posibilidad de ciclación existente .

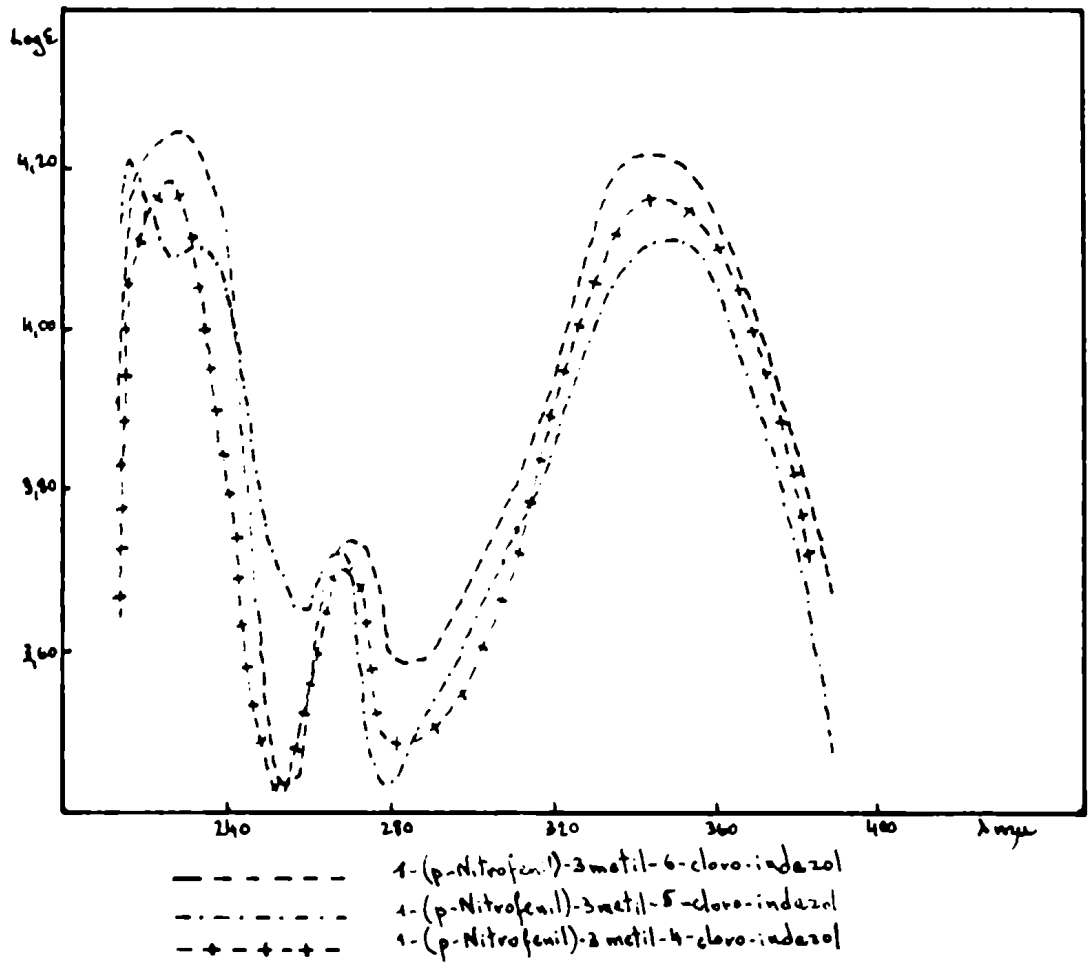
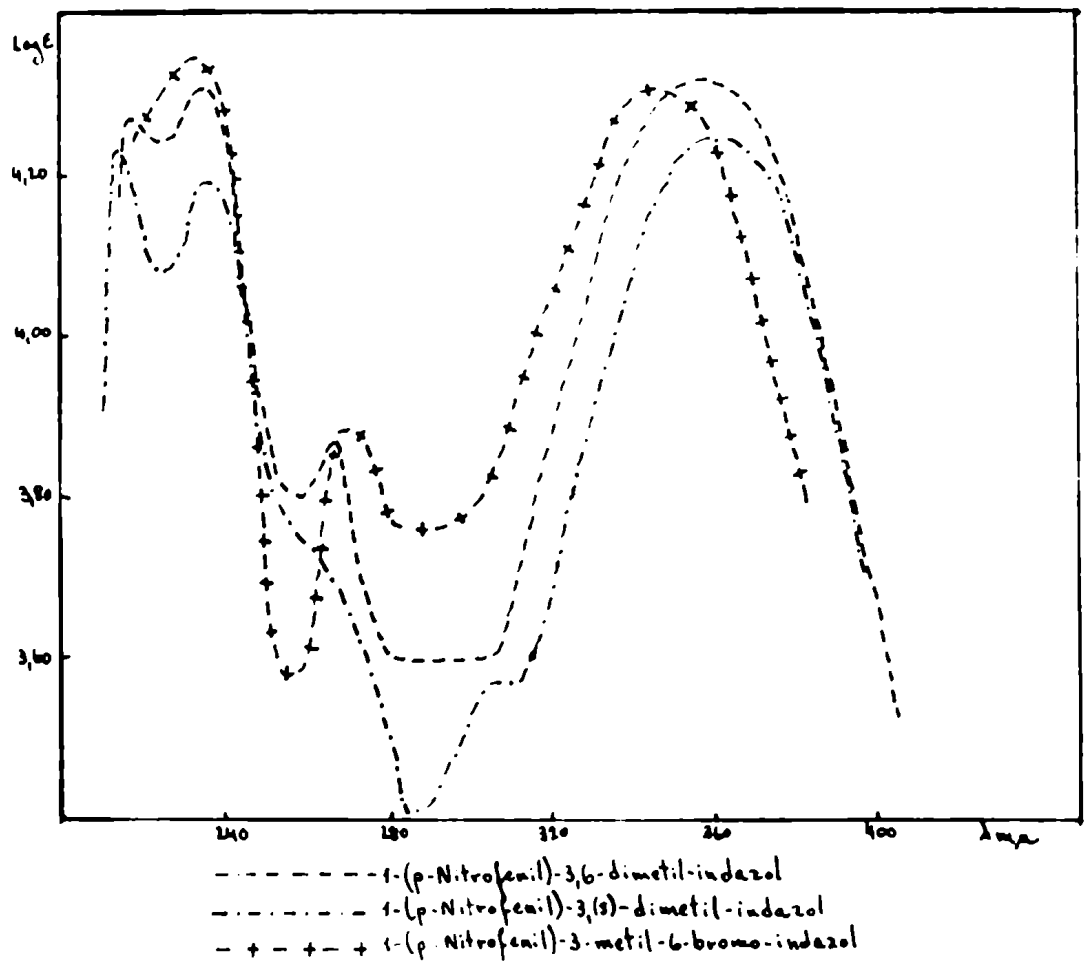


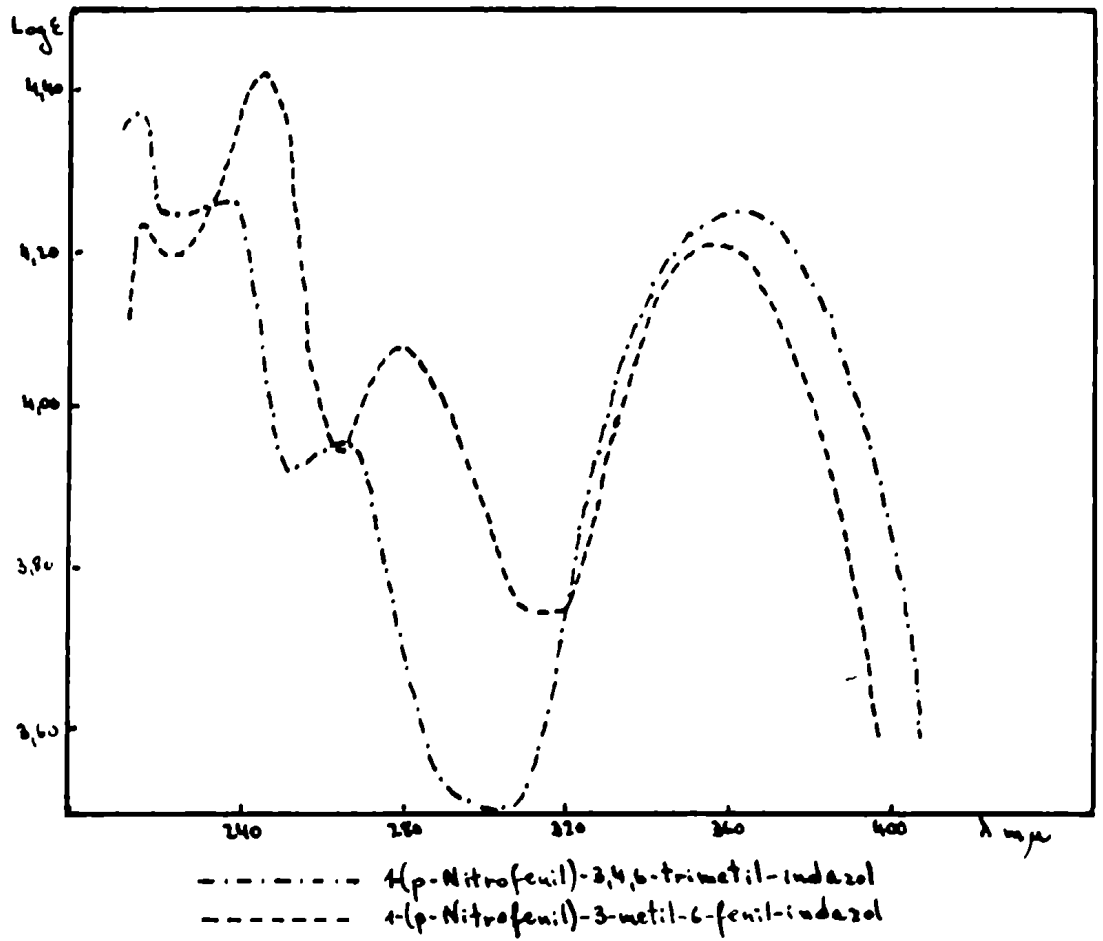
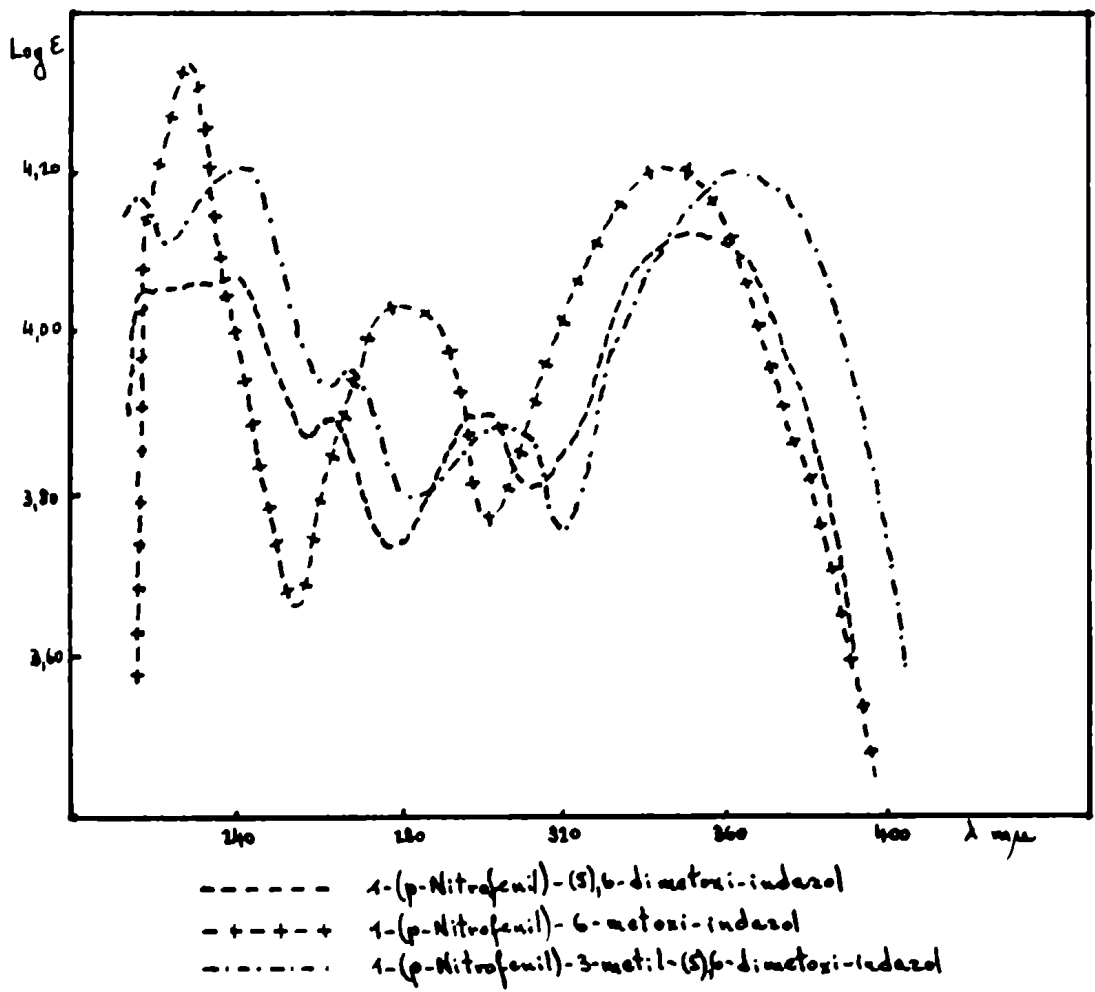
Como ya se ha indicado la eliminación oxidativa del resto
p-nitro-fenilo en este indazol se efectúa sin que se pro-
duzca la oxidación del grupo metileno a carbonilo, obtenién-
dose una sustancia con estructura de fluoreno (IX).

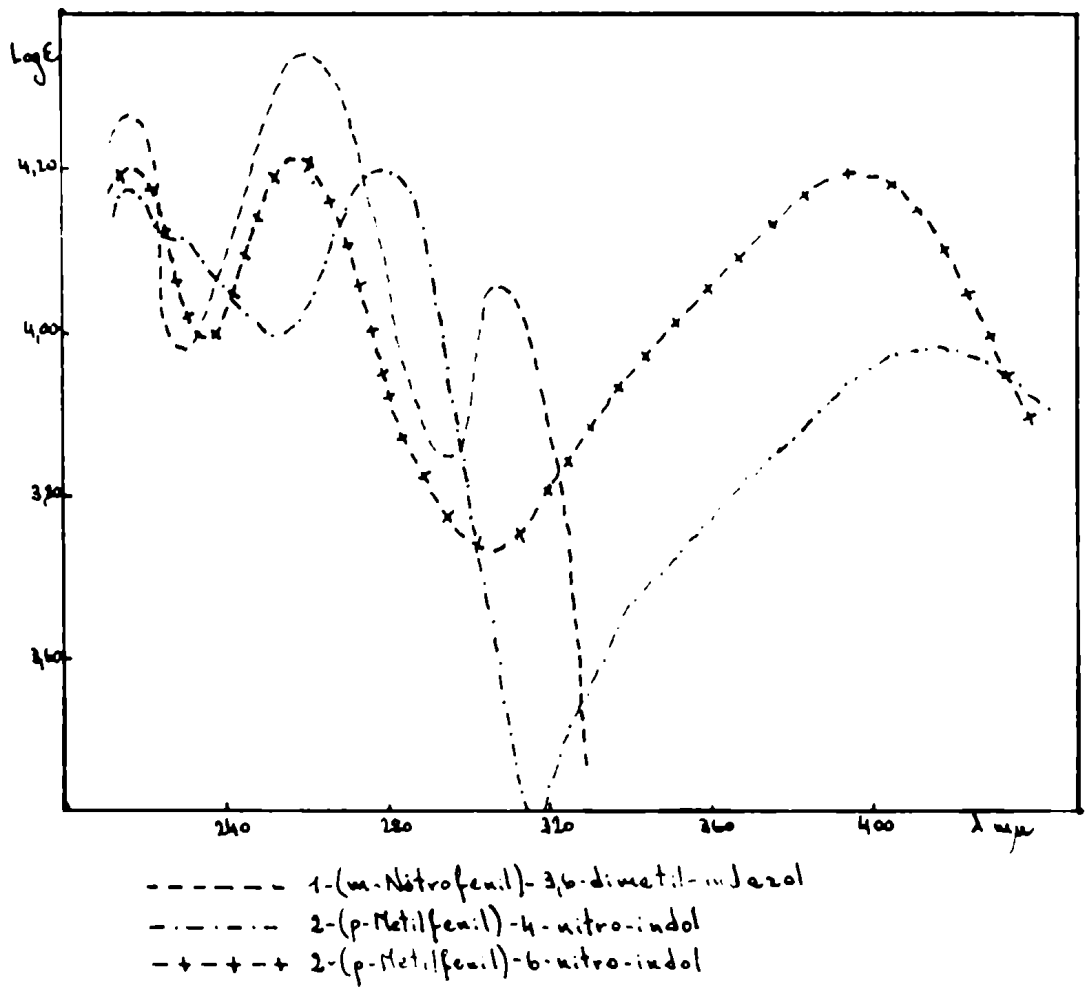
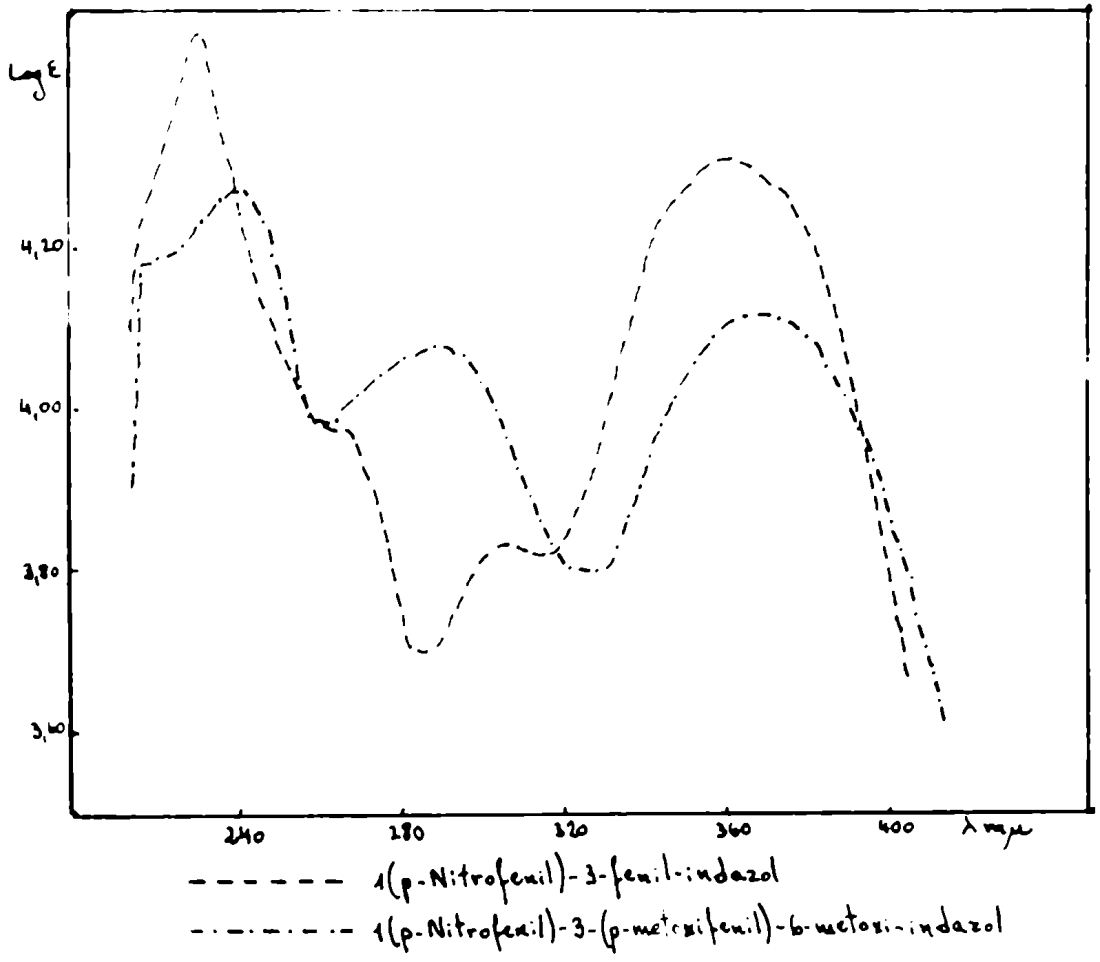


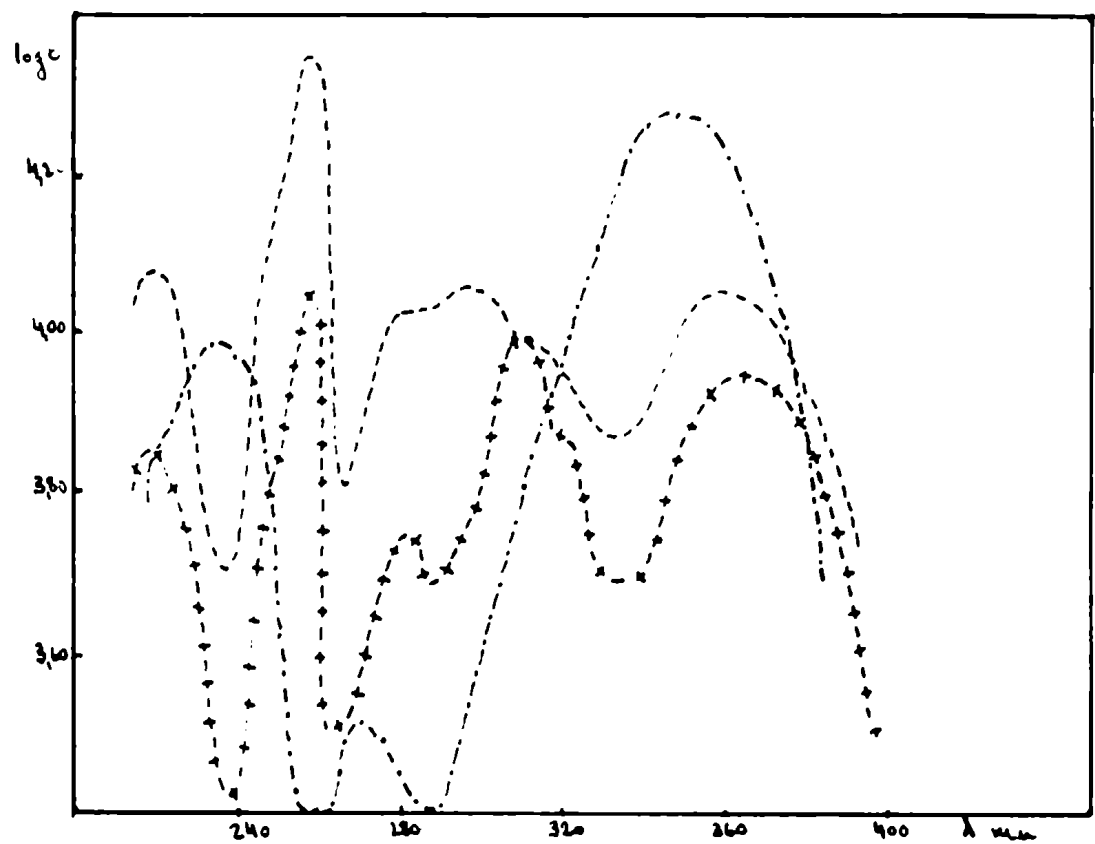
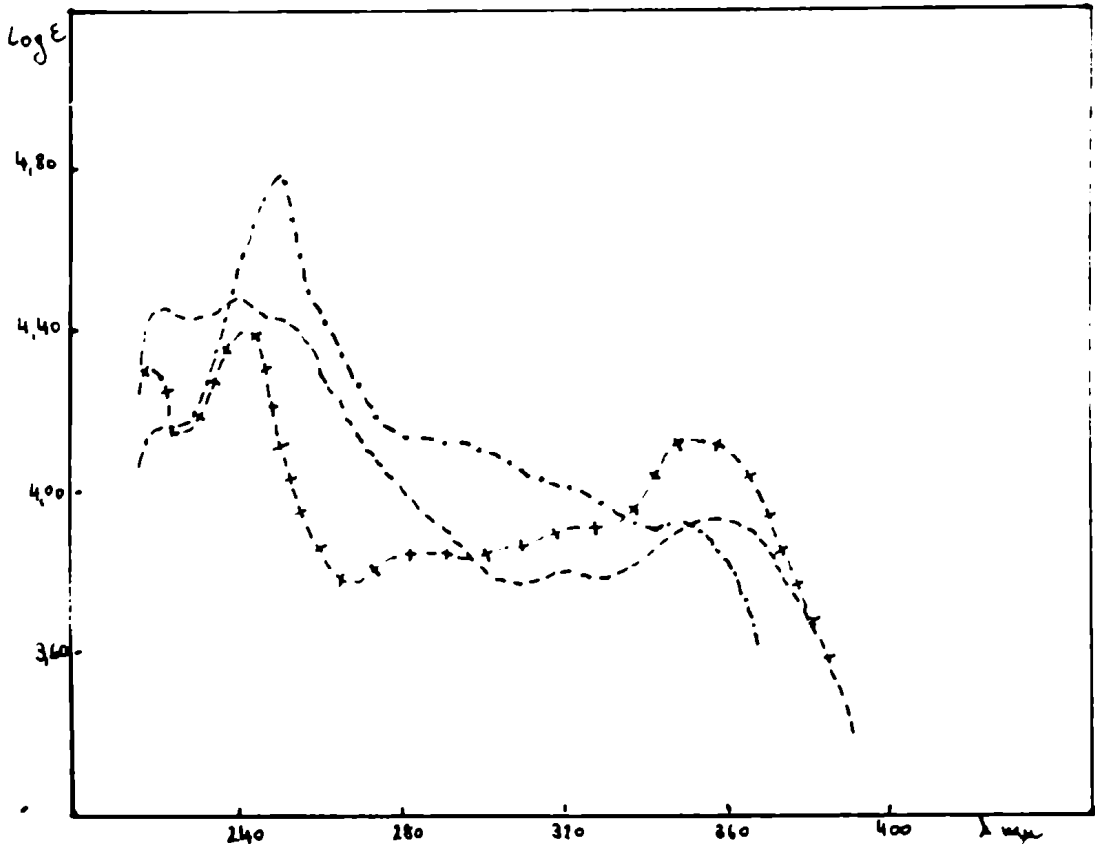
Esta última estructura se confirma por su espec-
tro de resonancia nuclear magnética. Presenta el pico del
grupo metilo en $2,82 \delta$; un pico neto correspondiente a
dos protones en $\delta 3,88$ que solo puede corresponder al
grupo metileno, y dos multipletes centrados en $\delta 7,50$ y
 $\delta 7,85$, correspondientes a seis protones aromáticos.

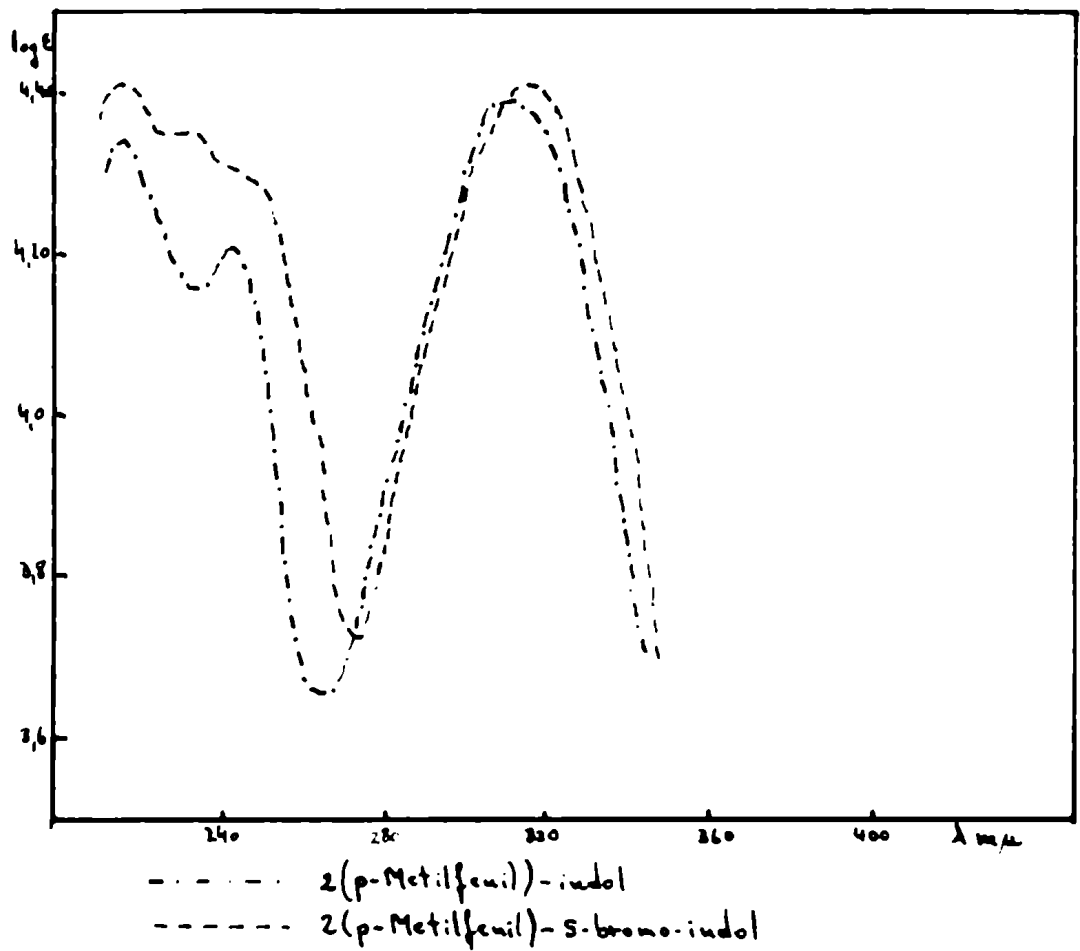
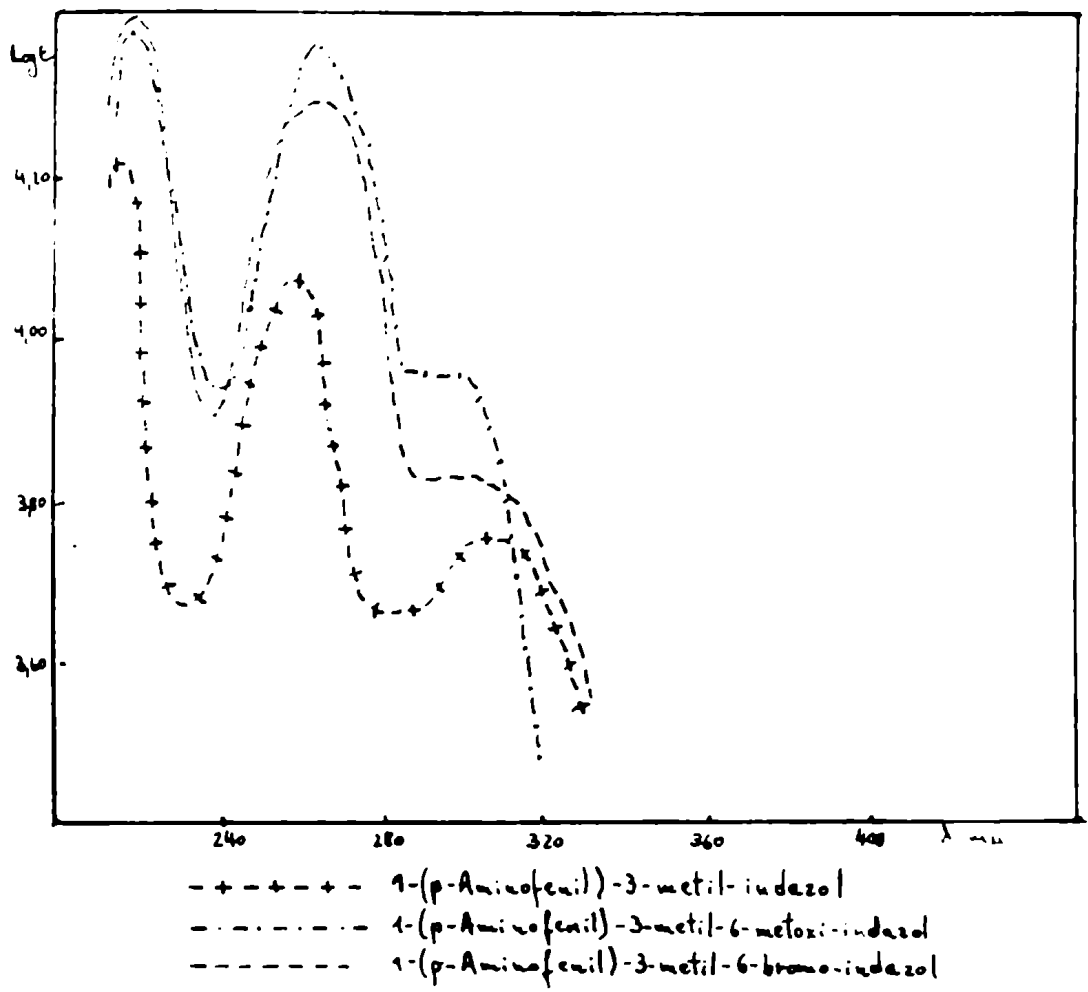
El corrimiento a menores valores de δ de estas últimas señales está de acuerdo con la existencia de dos protones vecinos, sobre una doble ligadura que se encuentra más localizada que en caso del benceno (e y f), como lo demuestran los cálculos efectuados por Polansky y col. Es decir tiene más carácter de doble ligadura, por lo cual las señales se desplazan hacia la zona de protones olefínicos.

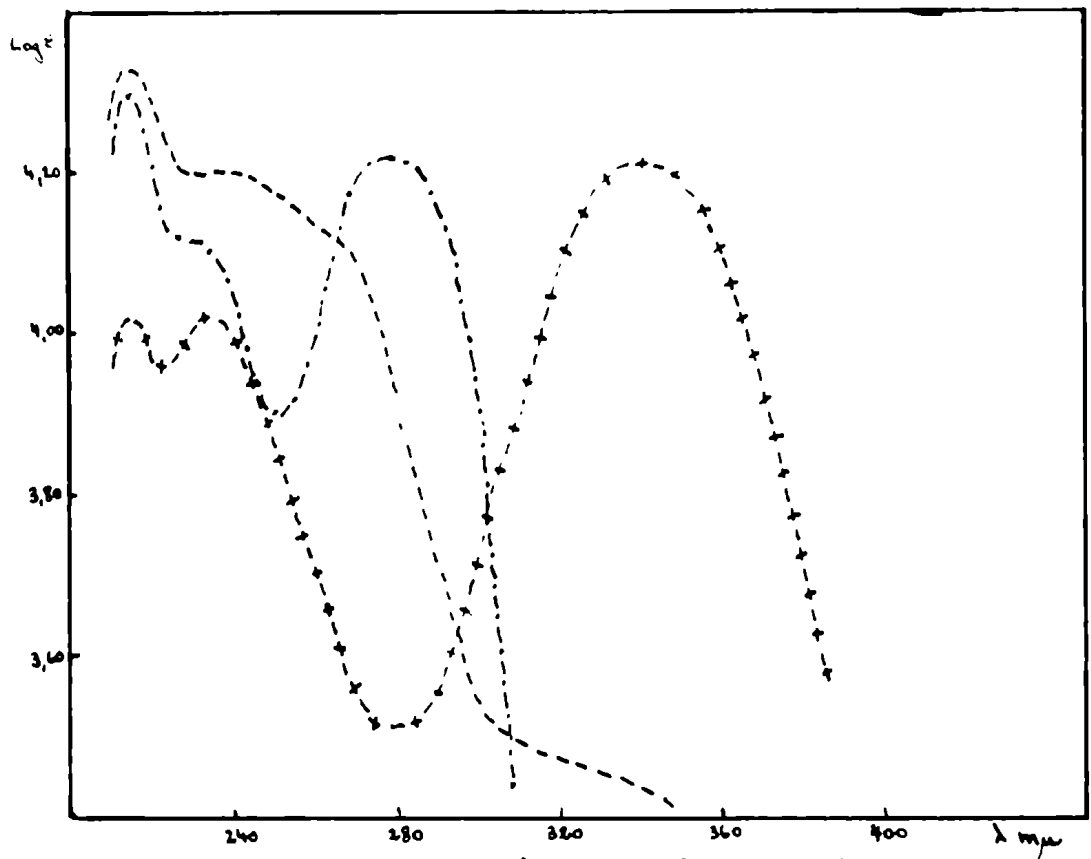
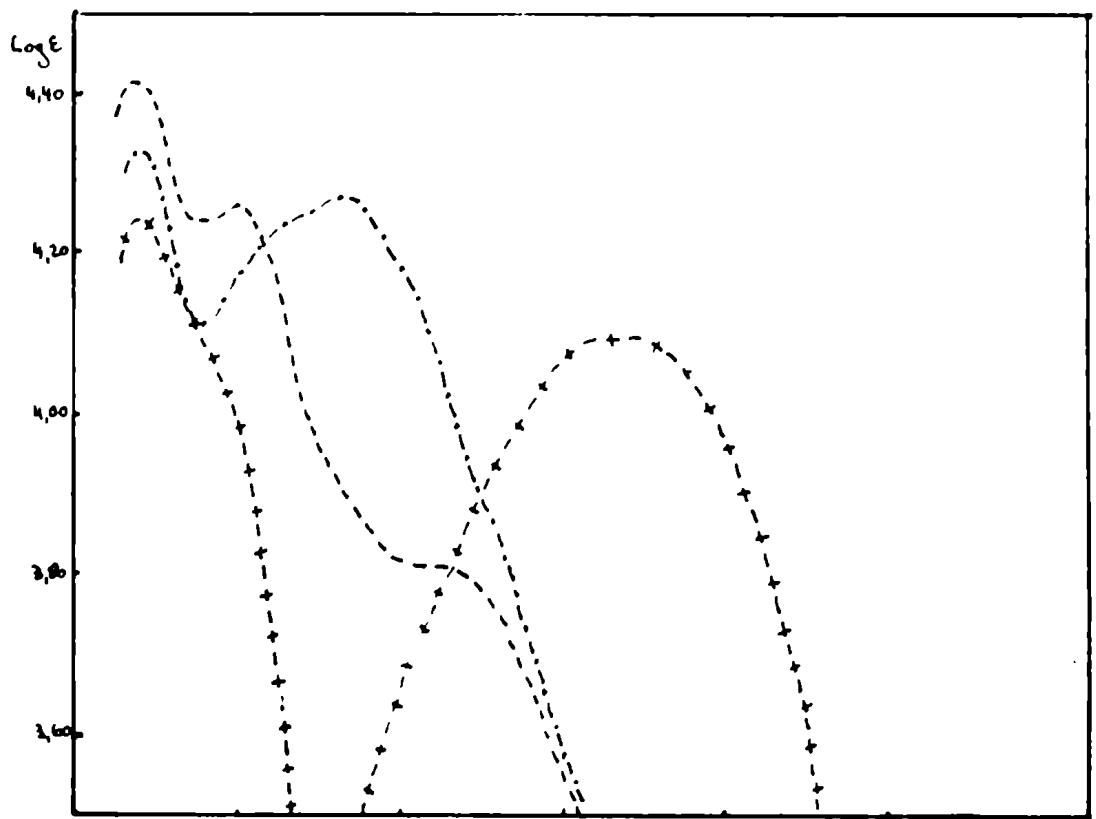


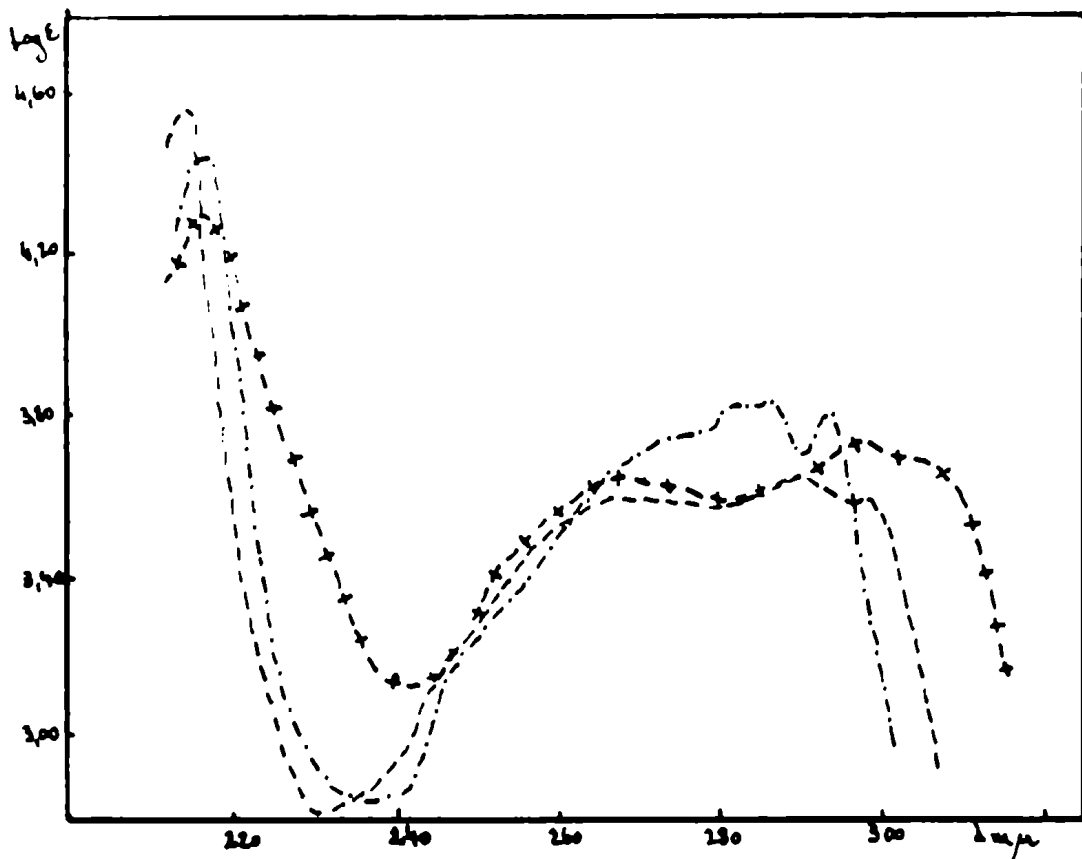




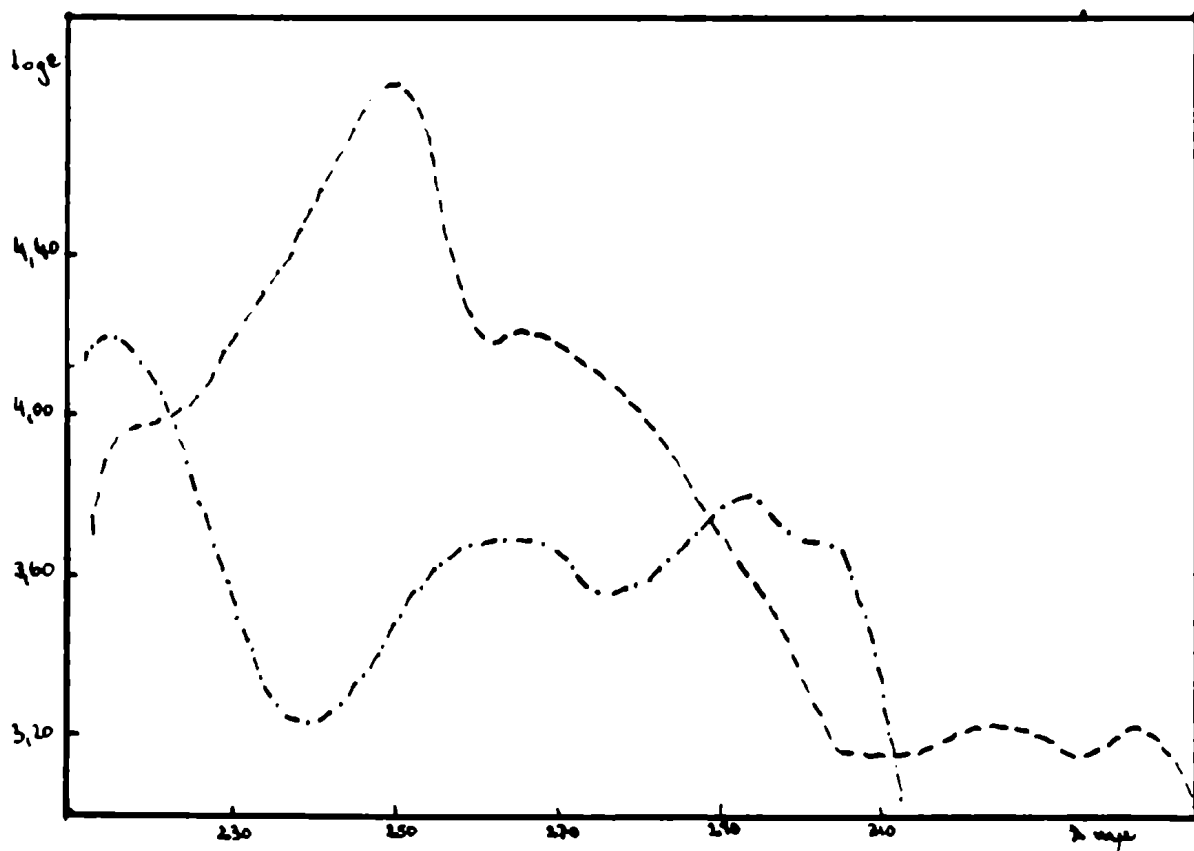




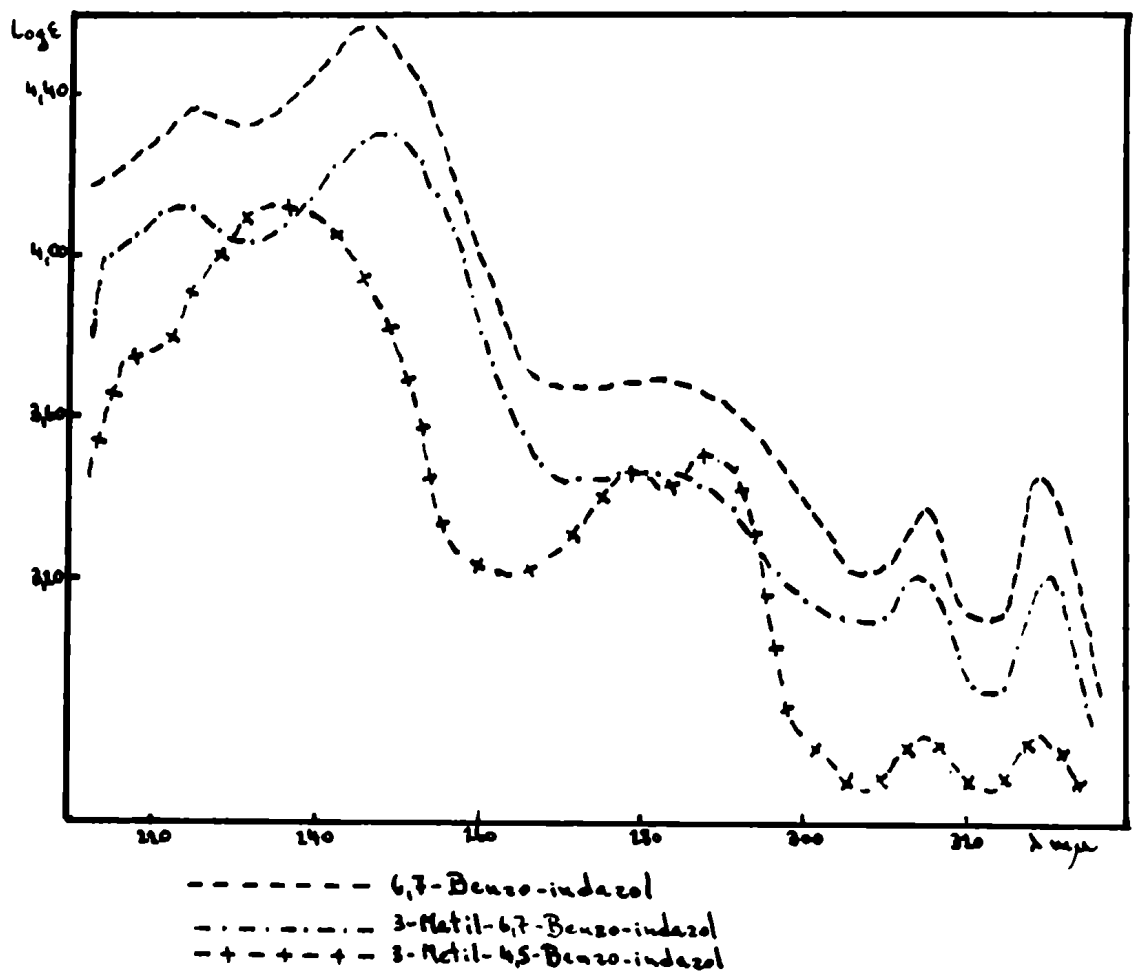




- - - - - 3,6-Dimetil-indazol
- · - · - 3-Metil-6-Metoxi-indazol
- + - + - 3-Metil-(5),6-dimetoxi-indazol



- · - · - 5),6-Dimetoxi-indazol
- - - - - 3-Metil-fenantrol(4,5-d)pirazol



Espectros ultravioletas de indazoles

	$\lambda_{\text{max.}}$	Log. ϵ
1-(p-Nitrofenil)-3,6-dimetil- indazol	216	4,17
	236	4,26
	266	3,87
	356	4,32
1-(p-Nitrofenil)-3-metil- 6-bromo-indazol	231	4,52
	266-272	3,88
	344	4,31
1-(p-Nitrofenil)-3-metil- 6-cloro-indazol	230	4,25
	269	3,74
	343	4,22
1-(p-Nitrofenil)-3-metil- 4-cloro-indazol	227	4,19
	267	3,70
	346	4,17
1-(p-Nitrofenil)-3-metil- (5)-cloro-indazol	216	4,21
	233	4,10
	266	3,72
	3,48	4,11
1-(p-Nitrofenil)-3-(5)-dimetil- indazol	214	4,23
	236	4,19
	360	4,25
1-(p-Nitrofenil)-3-metil- 6-fenil-indazol	216	4,23
	247	4,42
	280	4,08
	356	4,21
1-(p-Nitrofenil)-3,4,6-trimetil- indazol	215	4,37
	236	4,26
	266	3,96
	361	4,25

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-	215	4,17
(5),6-dimetoksi-indazol	241	4,21
	268	3,96
	304	3,89
	362	4,21
1-(m-Nitrofenil)-3,6-dimetil-	215	4,28
indazol	257	4,37
	306	4,06
2-(p-Metilfenil)-4-nitro-indol	216	4,18
	277	4,20
	411	3,98
2-(p-Metilfenil)-6-nitro-indol	217	4,20
	258	4,22
	394	4,20
1-(p-Nitrofenil)-6-metoksi-indazol	228	4,34
	280	4,04
	342	4,21
1-(p-Nitrofenil)-(5)-metoksi-indazol	240	3,86
	318	3,53
	359	3,93
1-(p-Nitrofenil)-(5),6-dimetoksi-	216	4,05
indazol	241	4,07
	264	3,89
	299	3,90
	350	4,12
1-(p-Nitrofenil)-3-fenil-indazol	231	4,47
	307	3,84
	361	4,32
1-(p-Nitrofenil)-3-(p-metoxifenil)-	218	4,19
6-metoksi-indazol	241	4,28
	288	4,08
	367	4,12

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4,5-benzo- indazol	218	4,29
	242	4,39
	280-288	3,85
	321	3,92
	350	4,14
1-(p-Nitrofenil)-3-metil-6,7-benzo- indazol	221	4,46
	241	4,48
	321	3,80
	355	3,93
1-(p-Nitrofenil)-3-metil-fenantro- (9,10-d)-pirazol	221	4,16
	252	4,79
	348	3,93
1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indeno- (2,3-f)-indazol	219	3,85
	258	4,06
	282	3,75
	310	4,00
	363	3,95
1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indeno- (3,2-g)-indazol	219	4,08
	258	4,26
	295	4,06
	359	4,06
1-(p-Nitrofenil)-3-metil- 4-(o-aminofenil)-pirazol	217	4,24
	333	4,10
1-(o-Nitrofenil)-3-metil- 4-(o-aminofenil)-pirazol	215	4,42
	241	4,26
	284-292	3,81
1-(m-Nitrofenil)-3-metil- 4-(o-aminofenil)-pirazol	216	4,33
	265	4,27
1-(p-Nitrofenil)-3-metil-tieno- (3,2-c)-pirazol	236	3,98
	271	3,52
	346	4,28

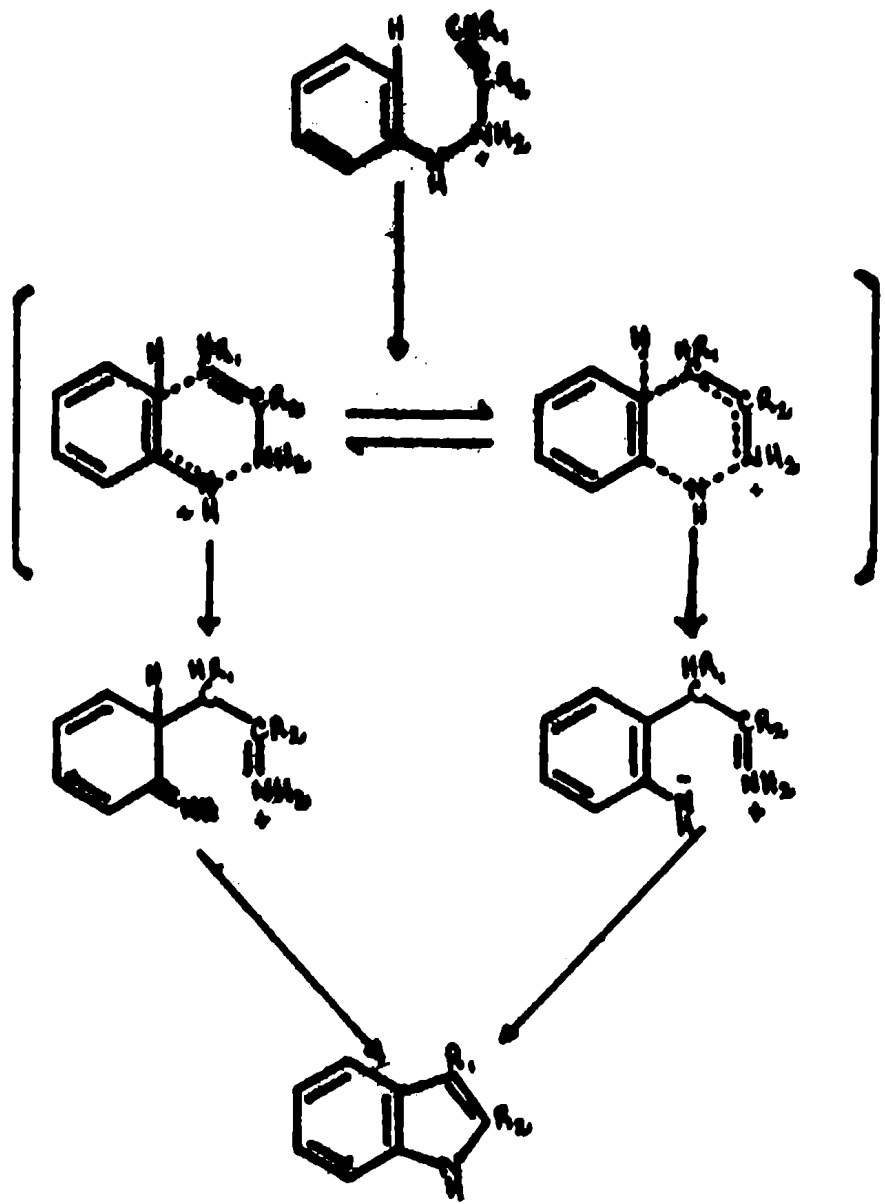
1-(p-Nitrofenil)-3-metil-	215	4,02
4-fenil-pirazol	235	4,02
	339	4,21
1-(o-Nitrofenil)3-metil-	214	4,33
4-fenil-pirazol	230-240	4,20
	320	3,57
1-(m-Nitrofenil)-3-metil-	215	4,30
4-fenil-pirazol.	226-231	4,12
	278	4,22
1-(p-Aminofenil)-3-metil-indazol	216	4,22
	258	4,08
	303	3,75
1-(p-Aminofenil)3-metil-	218	4,39
6-metoksi-indazol	264	4,37
	290	3,96
1-(p-Aminofenil)-3-metil-	220	4,40
6-bromo-indazol	264	4,30
	288-297	3,83
1-(p-Aminofenil)-3-metil-6,7-benzo-	218	4,36
indazol	247	4,45
	317	3,55
3-6-Dimetil-indazol	215	4,57
	267	3,60
	290	3,66
	299	3,59
3-Metil-6-metoksi-indazol	216	4,45
	282-287	3,83
	294	3,81
3-Metil-(5),6-dimetoksi-indazol	216	4,30
	267	3,65
	297	3,74
	308	3,63

(5),6-Dimetoxi-indazol	215	4,21
	267	3,69
	294	3,79
	305	3,67
3-Metil-4,5-benzo-indazol	218	3,76
	235	4,12
	278	3,47
	289	3,51
	315	2,80
	329	2,80
3-Metil-6,7,-benzo-indazol	224	4,13
	247	4,30
	271-286	3,46
	315	3,20
	330	3,20
6,7-Benzo-indazol	225	4,37
	246	4,58
	284	3,70
	315	3,38
	329	3,46
3-Metil-fenantro(9,10-d)pirazol	219	3,97
	251	4,83
	266	4,19
	325	3,23
	341	3,23
2-(p-Metilfenil)-indol	217	4,34
	243	4,20
	309	4,39
2-(p-Metilfenil)-5-bromo-indol	216	4,41
	235	4,34
	317	4,44

La reacción de síntesis de indoles

Sobre la clásica reacción de Fischer de síntesis de indoles se han publicado periódicamente estudios de conjunto que recopilan la literatura conocida. Uno de ellos, muy reciente, se debe a B. Robinson (1963) y menciona además de los trabajos clásicos de importancia, prácticamente a todos los aparecidos en los últimos años.

El mecanismo de esta reacción se conoce con certeza en ciertos aspectos de la misma, mientras que sobre otros todavía no ha terminado la discusión. Especialmente el último paso del mecanismo, la ruptura -N-N- en la molécula de hidrazona es muy especulativa. En general la discusión va en torno a dos mecanismos: uno es el propuesto por Carlin, que considera una ruptura heterolítica con separación de carga, lo que determina que uno de los átomos de nitrógeno queda cargado negativamente, y el otro se encuentra con una deficiencia de electrones.



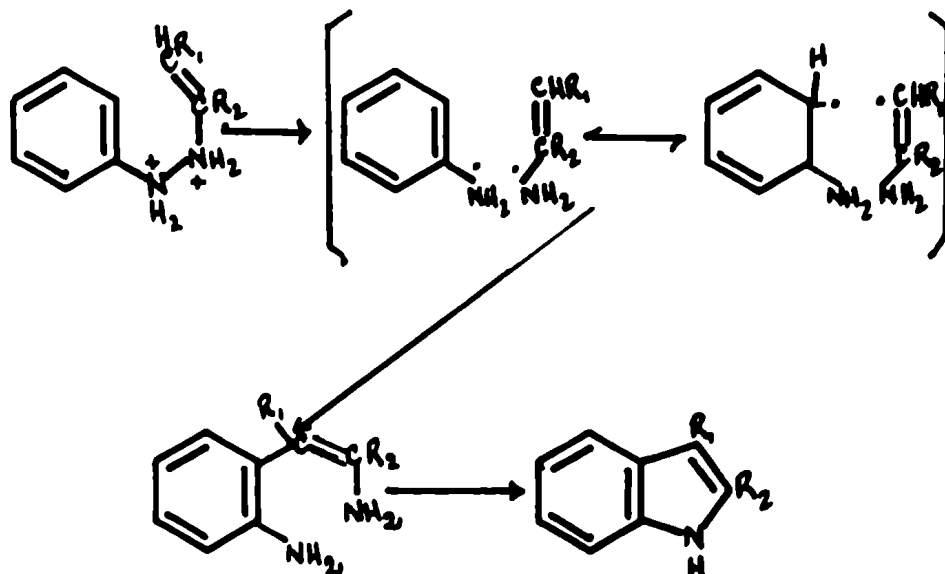
Robinson y Brown, en un trabajo reciente (1964), apoyan este mecanismo basándose en los productos obtenidos en una síntesis de Fischer a temperatura ambiente, sin catalizador. Los autores explican la formación de los compuestos que obtienen, mediante el mecanismo anterior, admitiendo la formación de una dienonimina, a la cual atribuyen la estructura



aunque deben reconocer que no la han podido aislar.

También Carlin en 1964 publicó un trabajo en el cual realiza la reacción con sustancias marcadas con N^{15} y afirma que los resultados obtenidos apoyan la hipótesis que formulara sobre el mecanismo de la reacción de Fischer.

El otro mecanismo ha sido elaborado por varios investigadores (trabajos recientes que lo utilizan ver Hammond y Shine 1950) y extiende el mecanismo más aceptado de la transposición bencidínica a la reacción de Fischer, admitiendo una ruptura homolítica y produciéndose de este modo dos radicales positivamente cargados.

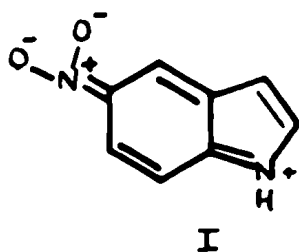


En un trabajo sobre la formación de indol partiendo de la fenilhidrazona del alcanfor, Sparatore (1962) basándose en los productos secundarios aislados del medio de reacción se inclina a explicar el mecanismo de la reacción de Fischer por medio de radicales, pues es la única forma que considera viable para explicar su obtención.

La estructura de los nitroindoles

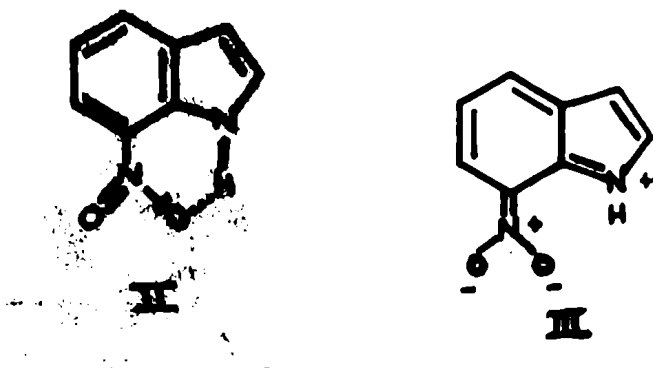
Berti, Da Settimo y Segnini (1960) y posteriormente Frasca (1961) han correlacionado los espectros de los nitroindoles con aquellos de las nitroanilinas y formularon algunas explicaciones referentes a dicha correlación.

Los 5-nitroindoles presentan una banda intensa alrededor de los 278 μ que según los autores se debe a la excitación de una estructura como la que muestra la fórmula I.

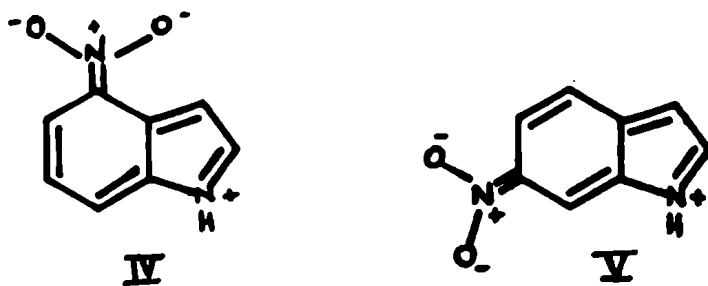


‡

Los indoles que llevan el grupo nitro en la posición 7 presentan bandas análogas a las de la o-nitro-anilina, que Berti y col. atribuyen a la existencia de las dos formas II y III, una de las cuales posee una unión hidrógeno y la otra un sistema conjugado similar al derivado nitrado en 5, mencionado anteriormente.



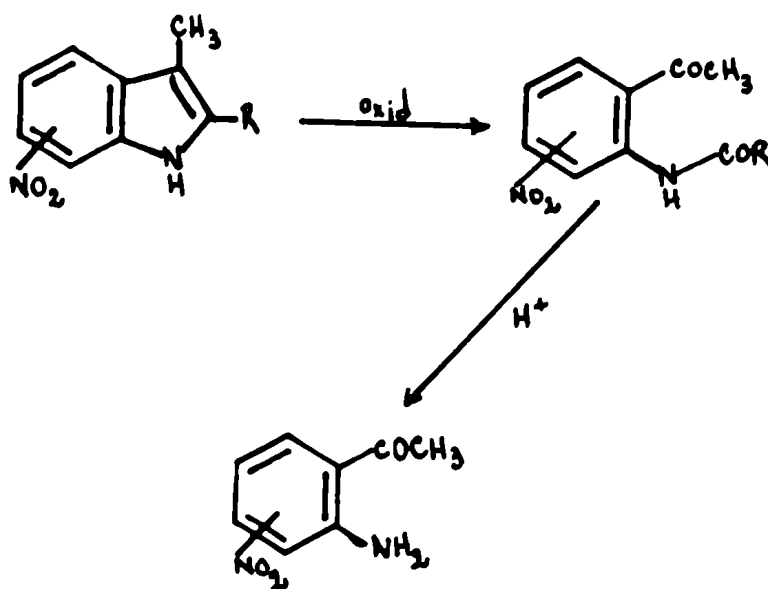
Los espectros de los 4- y 6-nitroindoles son bastante similares, y se parecen al de la m-nitro-anilina, explicándose por la existencia de estructuras como las mostradas en IV y V. La formación de estas últimas se encuentra menos favorecida que en los otros dos isómeros, y las bandas obtenidas parecen ser bandas compuestas, especialmente en la zona del visible.



A pesar de la similitud de las curvas obtenidas con los 4- y 6-nitroindoles, se las puede utilizar perfectamente para establecer la estructura de ambos isómeros,

como ha podido comprobar Frasca (1961). El 4-nitroindol presenta una extinción siempre menor a la del derivado nitrado en la posición 6; lo que Berti y col. atribuyen a la existencia de efectos estéricos en este compuesto. Asimismo hemos podido comprobar que el máximo presentado por los 4- y 6-nitroindoles alrededor de los 400 $m\mu$ aparece siempre a una longitud de onda levemente mayor en el 4-nitroindol.

La exactitud de esta correlación entre espectro y estructura ha sido comprobada químicamente en el caso de los 2,3-dimetil-indoles y también con los 2-fenil-3-metil-nitroindoles. Estas sustancias, por oxidación con óxido crómico en solución acética y luego por posterior



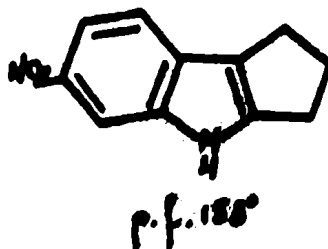
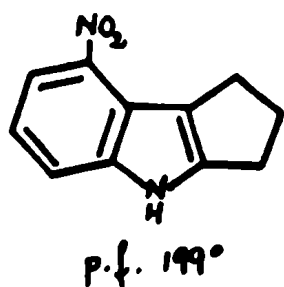
hidrólisis dan las nitro-amino-acetofenonas correspondientes, todas ellas conocidas, lo que permite establecer sin lugar a dudas la posición del grupo nitro en el nitroindol original.

De esta manera hemos podido utilizar los espectros ultravioleta para establecer la posición del grupo nitro en todos los nitroindoles obtenidos, ya que dentro de la serie que posee el sustituyente nitrado en la misma posición del núcleo bencénico los espectros prácticamente no varían, salvo en pequeños detalles.

De acuerdo a lo mencionado, hemos utilizado el espectro ultravioleta para asignar definitivamente la estructura a los dos nitroindoles obtenidos por Plant (1934) a partir de la m-nitrofenilhidrazona de la ciclopentanona.

El compuesto de p.f. 199° presenta máximos en 417 m μ (log ϵ 3,66) y 216 (4,32), mientras que el compuesto de p.f. 153° los presenta en 395 m μ (log ϵ 4,01), 272 (3,68) y 220 (4,28).

Por lo tanto el mencionado en primer lugar, de p.f. 199°, posee la estructura de un 4-nitroindol, mientras que su isómero, de p.f. 153°, es el derivado nitrado en la posición 6, contrariamente a lo propuesto por el mencionado autor.



Además resulta interesante mencionar que en todos los nitroindoles tabulados por nosotros y por Frasca el 5-nitroindol tiene un punto de fusión más elevado que el 7-nitroderivado. Se puede sugerir como explicación la formación de una unión hidrógeno intramolecular en el caso de los 7-nitroindoles, como ya postularon Berti y col. En cambio en el 5-nitroindol esta unión hidrógeno debe ser intermolecular, con un consecuente aumento en la fuerza de unión de las moléculas, que se traduce en un mayor punto de fusión.

Asimismo se encuentra una relación entre los puntos de fusión de los 4- y 6-nitroindoles, derivados de las m-nitrofenilhidrazonas. Los derivados que llevan el grupo nitro en la posición 4 funden a temperatura más elevada que sus isómeros en 6. No hemos podido encontrar ninguna explicación a este fenómeno, pero es un detalle que debe tenerse en cuenta al tratar de asignar estructuras a los 4- y 6-nitroindoles por métodos físicos solamente.

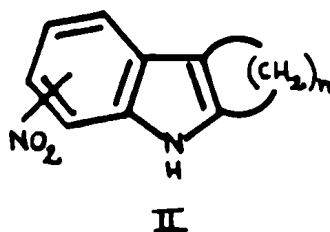
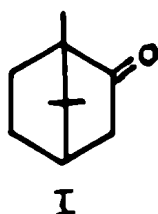
Cabe mencionar que los carbazoles presentan una excepción a esta regla, pues el 5-nitro-tetrahydro-carbazol (4-nitro-indol) funde a 153^o mientras que el 7-nitro-tetrahydro-carbazol (6-nitro-derivado del indol) tiene un p.f. de 168^o.

Otro detalle interesante es la propiedad que presentan estos nitroindoles en la cromatografía. En todos los casos investigados por nosotros, el 4-nitroindol presenta un Rf mayor al de su isómero con el grupo nitro en la posición 6. Se trata en todos los casos de cromatografía sobre alúmina, en columna o en placa delgada, empleando benceno como fase móvil.

Una tentativa de explicación a estos dos hechos, el mayor punto de fusión y el mayor Rf de los 4-nitroindoles, sería considerar que las fuerzas de atracción entre las moléculas son mayores que en el caso de los 6-nitroderivados. Por esta razón aumenta su punto de fusión y disminuye su polaridad (mayor Rf).

La reacción de Fischer para la síntesis
de indoles a partir de cetonas alicíclicas

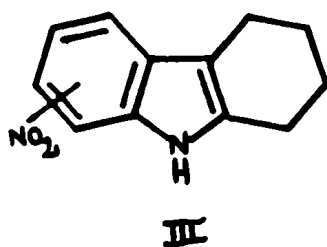
Se han hecho muchos trabajos sobre la reacción de Fischer empleando numerosos compuestos carbonílicos y las mas variadas fenilhidracinas. Entre los compuestos carbonílicos cetónicos se han empleado un cierto número de cetonas cíclicas, desde las alicíclicas simples hasta aquellas que poseen varios ciclos en su estructura (por ejemplo el alcanfor) (I). Rice y col. 1964



De la serie de cetonas alicíclicas se han utilizado para realizar la reacción de Fischer empleando fenilhidracina practicamente todas hasta un anillo de 15 átomos, exceptuando la ciclotetradecanona.

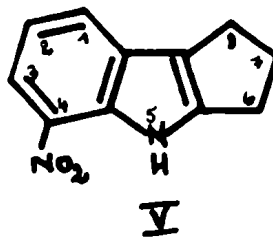
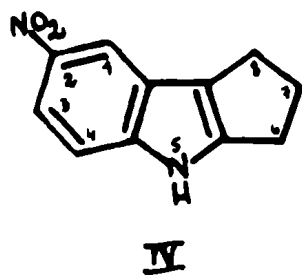
En el presente trabajo hemos estudiado el comportamiento de las nitrofenilhidrazonas de las cetonas alicíclicas en la reacción de Fischer, para formar indoles con un grupo nitro en el núcleo bencénico y con un ciclo polimetilénico condensado con las posiciones 2,3 del indol, que corresponden a la fórmula II.

Los primeros nitroindoles con esa estructura fueron preparados por Borsche (1908) mediante el tratamiento de las tres nitrofenilhidrazonas isómeras de la ciclohexanona con ácido sulfúrico como agente condensante. Pudo preparar de este modo los cuatro isómeros posibles, llevando el grupo nitro en las posiciones 5, 6, 7 y 8 respectivamente (III).

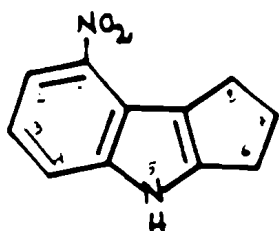


Le sigue un trabajo de Plant (1934), donde se preparan los nitroindoles derivados de la ciclopentanona, usando ácido sulfúrico 30 % como agente condensante. También aquí el autor llega a obtener los cuatro isómeros.

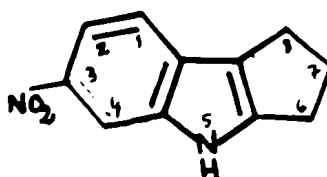
Mientras la estructura asignada por este último autor al 2-nitro-6,7,8-trihidro-5H-ciclopent(b)indol (IV) y al 4-nitro-6,7,8-trihidro-ciclopent(b)indol (V)



que preparó surge del método de síntesis y no es susceptible de discusión, no pudo asignar posiciones de sustitución seguras a los dos isómeros que se obtienen cuando se emplea la m-nitro-fenilhidrazona y que según el carbono que se condensa pueden poseer el grupo nitro en posición 1 o 3. (VI o VII).



VI



VII

La repetición de este trabajo por nosotros ha confirmado los resultados experimentales mencionados. Hemos encontrado que posiblemente debido al tipo de ciclo empleado, pequeñas modificaciones en la metódica disminuyen en forma notable el rendimiento, y los mejores resultados se obtuvieron empleando el ácido sulfúrico al 30 % indicado en el trabajo de Plant.

Como hemos indicado, la experiencia acumulada sobre el espectro ultravioleta de los nitroindoles, (Berti 1960, Frasca 1961) ha permitido utilizarla para establecer la posición 1 o 3 en los nitro-hidro-ciclopentindoles que había presentado dudas al autor. Los espectros obtenidos cuya discusión general se hace en el capítulo correspondiente indicaron que el nitroindol de p.f. 199° era el sus-

tituído en la posición 1 (VI) y aquel de p.f. 153° es el derivado nitrado en 3 (VII), contrariamente a lo que suponía Plant.

Como ya mencionamos, los nitroindoles derivados de la ciclohexanona fueron preparados por Borsche, y posteriormente repetidos por Campbell y Barclay (1945) y por Frasca (1961). Este último también sintetizó los cuatro nitroindoles isómeros derivados de la cicloheptanona.

En esta oportunidad hemos extendido la síntesis de nitroindoles cíclicos mediante el método de Fischer, empleando las nitrofenilhidrazonas de las cetonas cíclicas entre 7 y 15 carbonos. Se pudieron preparar los 4 isómeros correspondientes a cada cetona con excepción del caso de la ciclopentadecanona, donde no se ha podido obtener la o-nitro-fenilhidrazona y por consiguiente tampoco el indol correspondiente.

Por lo general no se encontró dificultad en la preparación de las nitrofenilhidrazonas, que fueron obtenidas por condensación de los componentes en medio alcohólico por catálisis ácida.

Hemos encontrado que algunas de las nitrofenilhidrazonas de las cetonas cíclicas entre 8 y 15 carbonos se vuelven inestables a medida que se purifican, oscureciéndose rápidamente por estacionamiento a temperatura ambiente y transformándose en jarabes oscuros. En la parte expe-

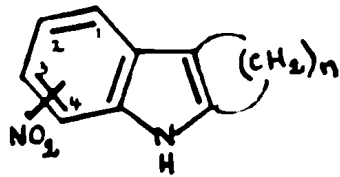
rimental se señalarán los casos más típicos. En general las m-nitrofenilhidrazonas resultaron menos estables que sus isómeros orto y para.

Las nitrofenilhidrazonas se han transformado en indoles calentándolas en la **mayor** parte de los casos con una mezcla de ácidos clorhídrico y acético, que disuelve con facilidad a las mismas. Cuando el rendimiento con esta mezcla es bajo, no se logra mejorarlo aumentando el calentamiento, que por el contrario produce sustancias más impuras y de más difícil tratamiento. En estos casos se empleó ácido clorhídrico concentrado. Este último no aumenta el rendimiento total, pero al permitir emplear tiempos de calentamiento más cortos produce sustancias más puras. Tiene el inconveniente que las hidrazonas son menos solubles en este reactivo que en la mezcla conteniendo ácido acético. El calentamiento con la mezcla de ácidos se efectuó entre 90 y 100° durante un lapso de 2 1/2 a 3 horas; con ácido clorhídrico basta calentar 1 1/2 horas. Los indoles se aislan luego por los métodos corrientes, descritos en la parte experimental.

A pesar que el método de síntesis empleado no permite sacar muchas conclusiones, es interesante comparar los órdenes de los rendimientos de los cuatro isómeros indólicos obtenidos a partir de cada cetona alicíclica. (Tabla VI).

TABLA VI

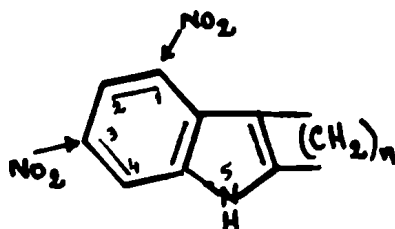
Rendimientos obtenidos en la síntesis de Fischer
a partir de cetonas alicíclicas



n	Hidrazona : Nitro en :	para	meta		orto
		2	1	3	4
4		50	19	36	49
5		47	27	34	52
6		25	30	44	27
7		60	30	36	50
8		32	22	42	38
9		15	15	16	45
10		40	20	21	35
11		22	17	19	33
12		21	14	20	30
13		22	16	20	-

Todos los valores están dados en % del rendimiento teórico

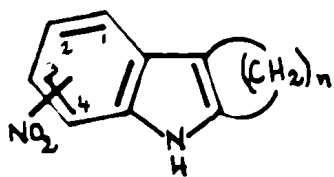
En general se obtiene un porcentaje similar de indol a partir de la orto- y la para-nitrofenilhidrazona, pero el porcentaje total de compuestos indólicos obtenidos a partir de la meta-nitrofenilhidrazona, o sea la suma de los dos isómeros, es en todos los casos igual o mayor al obtenido partiendo de los derivados orto- y para-nitrados. De estos dos isómeros en todos los casos hemos obtenido un rendimiento levemente mayor del 3-nitro-cicloindol (estructura de 6-nitroindol) que del isómero 1-nitrado (estructura de 4-nitroindol).



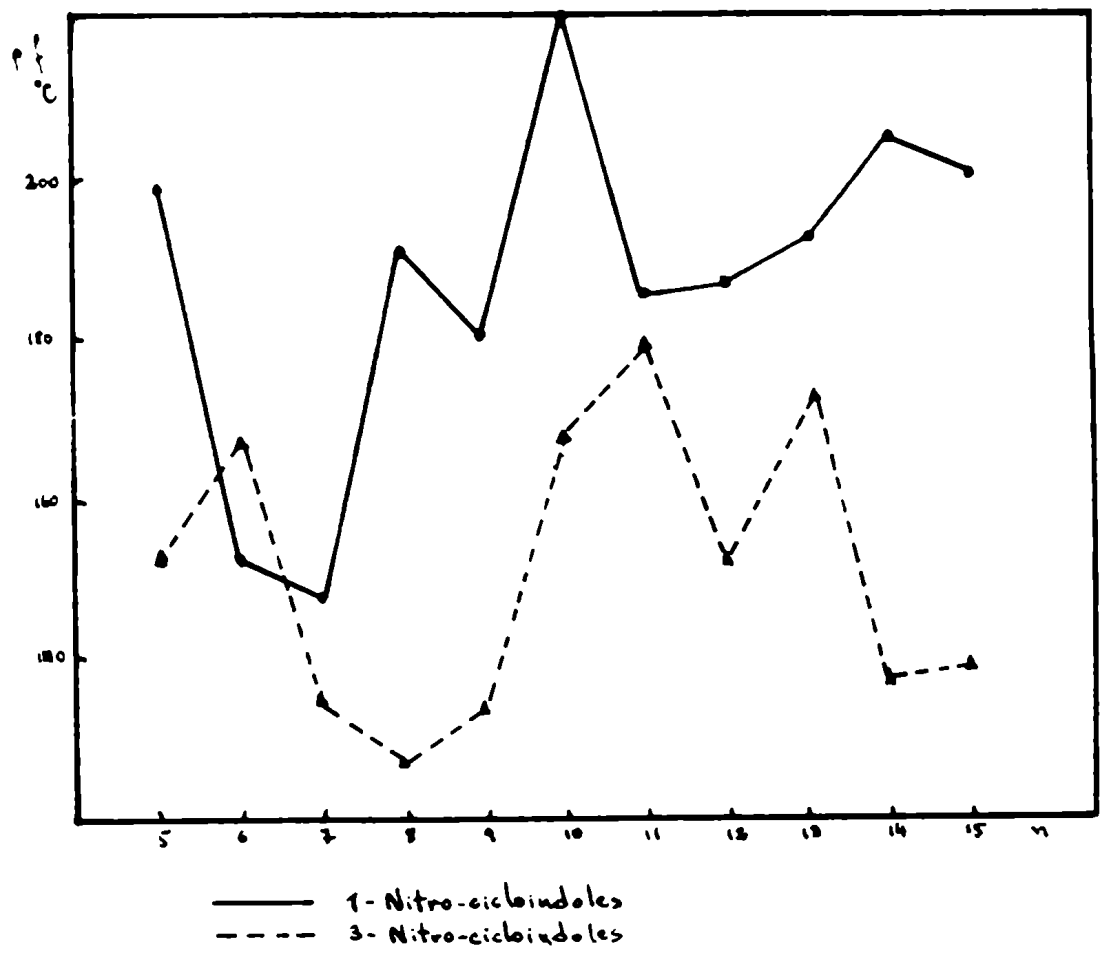
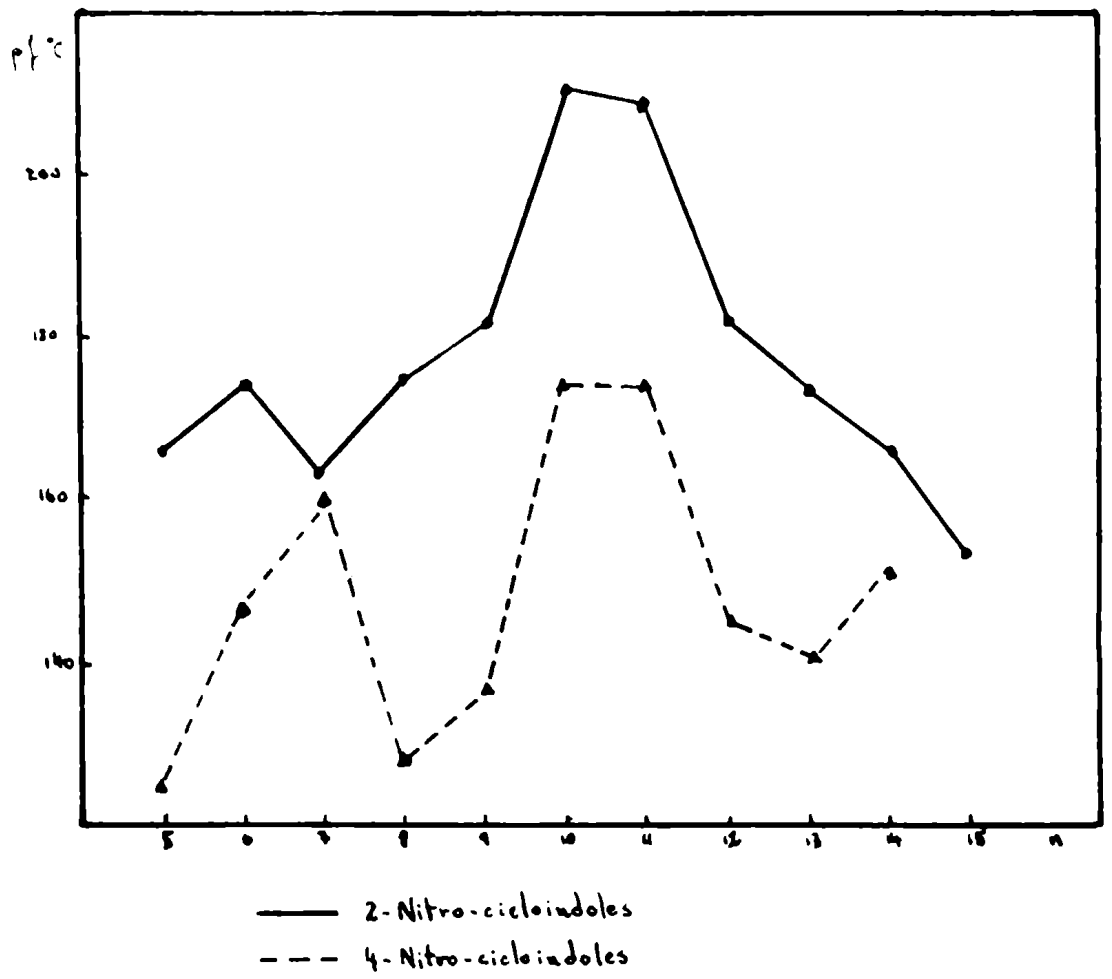
Es interesante hacer notar que tanto la serie de los 2-nitro-cicloindoles, como la de los 4-nitro-compuestos presentan cierta regularidad en sus puntos de fusión. Si se grafican estos se obtienen en ambos casos curvas relativamente simples que presentan un máximo pronunciado cuando el ciclo alicíclico posee 10 - 11 átomos de carbono. En cambio en los dos nitro-cicloindoles derivados de las meta-nitrofenilhidrazonas, a pesar que también presentan un máximo en esa zona, este es mucho menos pronunciado y la curva de los puntos de fusión es mucho menos regular.

TABLA VII

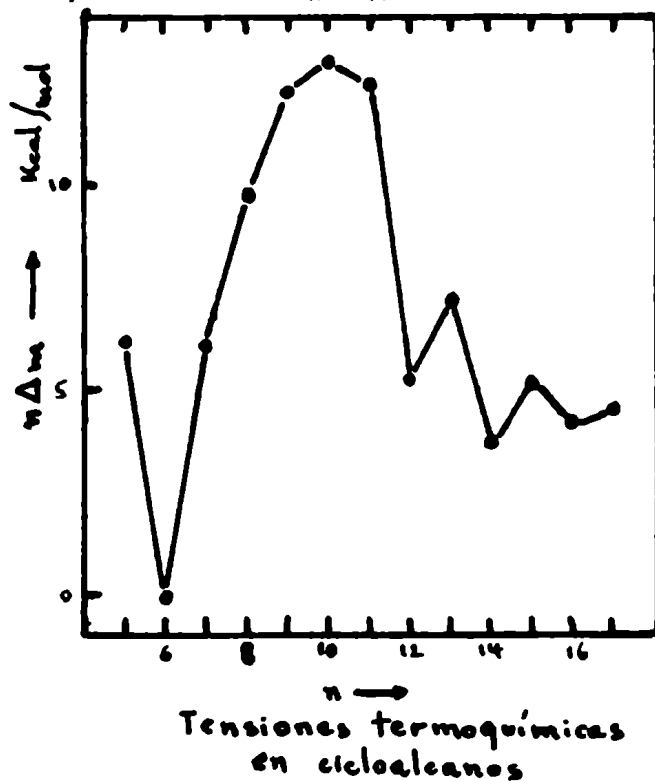
Puntos de fusión de los nitro-cicloindoles (en °C).



n	Nitro en :	2	1	3	4
3		166	199	153	124
4		174	153	168	147
5		164	148	135	160
6		175	191	127	128
7		182	181	134	136
8		211	221	168	175
9		209	186	180	174
10		182	187	152	145
11		173	193	173	140
12		166	206	137	151
13		153	201	139	-



Puede observarse que los indoles derivados de ciclos medios ($n= 9-12$) poseen los mayores puntos de fusión que alcanzan un máximo en C 10-11. Aunque cualquier correlación que se efectúe entre punto de fusión y estructura será especulativa, conviene recordar que en los ciclos medios se encuentran las mayores energías de combustión por grupo metilénico, debido al juego de varios factores.



n : número de grupos metileno en el anillo (cicloalcanos)

Δm : Diferencia de calores de combustión entre un cicloalcano en estado líquido (por grupo metileno) y el calor de combustión de un grupo metileno alifático.

(J. Sicher, Cap. 6 Progress in Stereochemistry 3) 1962

Como es conocido, los ciclos medios (según la nomenclatura de Prelog con n entre 8 y 12) son los que

presentan mayor exceso energético de todos los compuestos alicíclicos. Este hecho se debe a tres causas principales: la deformación del ángulo de valencia entre los carbonos (tensión de Baeyer), la deformación del ángulo de torsión (tensión de Pitzer) y los efectos transanulares por la proximidad de algunos de los hidrógenos interiores del ciclo. (Progress in Stereochemistry 3 (1962) cap. 6).

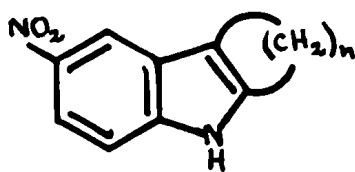
Dunitz y Prelog en 1960 en base a mediciones de Rayos X pudieron comprobar que la tensión de Pitzer, hasta ese momento supuestamente responsable de la mayor parte de la tensión observada, solo tiene efecto en los ciclos de 8 y 9 átomos, mientras que en los de 10 y 11 los ángulos de torsión son prácticamente normales, y en esos casos se debe a la desviación de los ángulos de valencia y a los efectos transanulares el exceso energético observado.

Podemos recalcar nuevamente que en nuestro caso de los nitro-cicloindoles, especialmente en los isómeros que se obtienen de las para-nitrofenilhidrazonas se observa que si se correlacionan los puntos de fusión con el número de átomos de carbono de los ciclos, el máximo se encuentra en el ciclo de 10 carbonos y que los puntos de fusión de los ciclos de 8, 9, 11 y 12 están por encima de aquellos que presentan menor o mayor número de átomos de carbono que los indicados. Es decir los ciclos de mayor tensión poseen puntos de fusión superiores a los demás dentro de la zona de 5 - 15 carbonos.

Los espectros de los nitro-cicloindoles

Como ya hemos mencionado en el capítulo sobre la estructura de los nitroindoles, estos presentan espectros ultravioleta típicos para cada isómero. Los nitroindoles derivados de las cetonas alicíclicas, que se han sintetizado en el presente trabajo, también muestran estos espectros típicos.

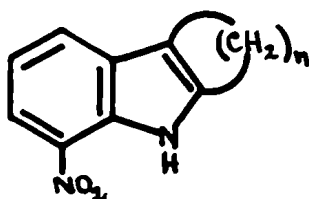
Los 2-nitro-hidro-cicloindoles (estructura de 5-nitro-indol) muestran tres máximos alrededor de 337,



I

2,78 y 217 $m\mu$. De estos el más pronunciado es el máximo de 278 $m\mu$. El 2,3-dimetil-5-nitroindol presenta máximos en 276 y 338 $m\mu$.

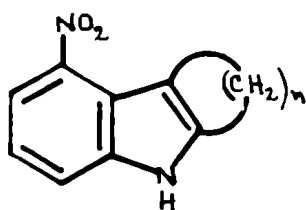
Los 4-nitro-cicloindoles, derivados de las orto-nitro-fenilhidrazonas, presentan igualmente tres bandas,



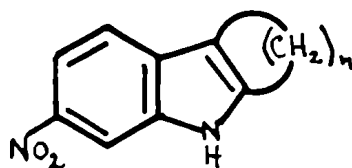
II

a longitudes de onda de 369, 265 y 216 $m\mu$, siendo en este caso el de 216 $m\mu$ el pico más elevado. (El 2,3-dimetil-7-nitroindol presenta máximos en 260 y 370-371 $m\mu$).

En los 1-nitro-cicloindoles notamos la presencia de máximos alrededor de los 400 y 220 $m\mu$ y en sus isómeros los 3-nitro-cicloindoles, estos picos aparecen alrededor de los 220, 272 y 395 $m\mu$. Ambas sustancias presentan mesetas con centros en 240-250 $m\mu$ y en 348 $m\mu$. (El 2,3-dimetil-4-nitroindol posee máximos en 240-245, 345 y 405 $m\mu$; y su isómero 6-nitrado en 250, 271, 340 - 355 y 395 $m\mu$).



III



IV

Ya hemos mencionado como se puede distinguir entre las estructuras III y IV en base a sus espectros en la zona del ultravioleta.

Todos los nitro-cicloindoles ensayados por nosotros, desde $n=3$ hasta $n=13$ presentan espectros casi idénticos, con los mismos ordenes de extinción, no pudiendo distinguirse entre dos miembros diferentes de una misma serie de homólogos.

Se encuentra así justificado, que sobre la base

de toda la información acumulada sobre espectros de nitroindoles se puede distinguir entre las estructuras III y IV en base a su espectro ultravioleta.

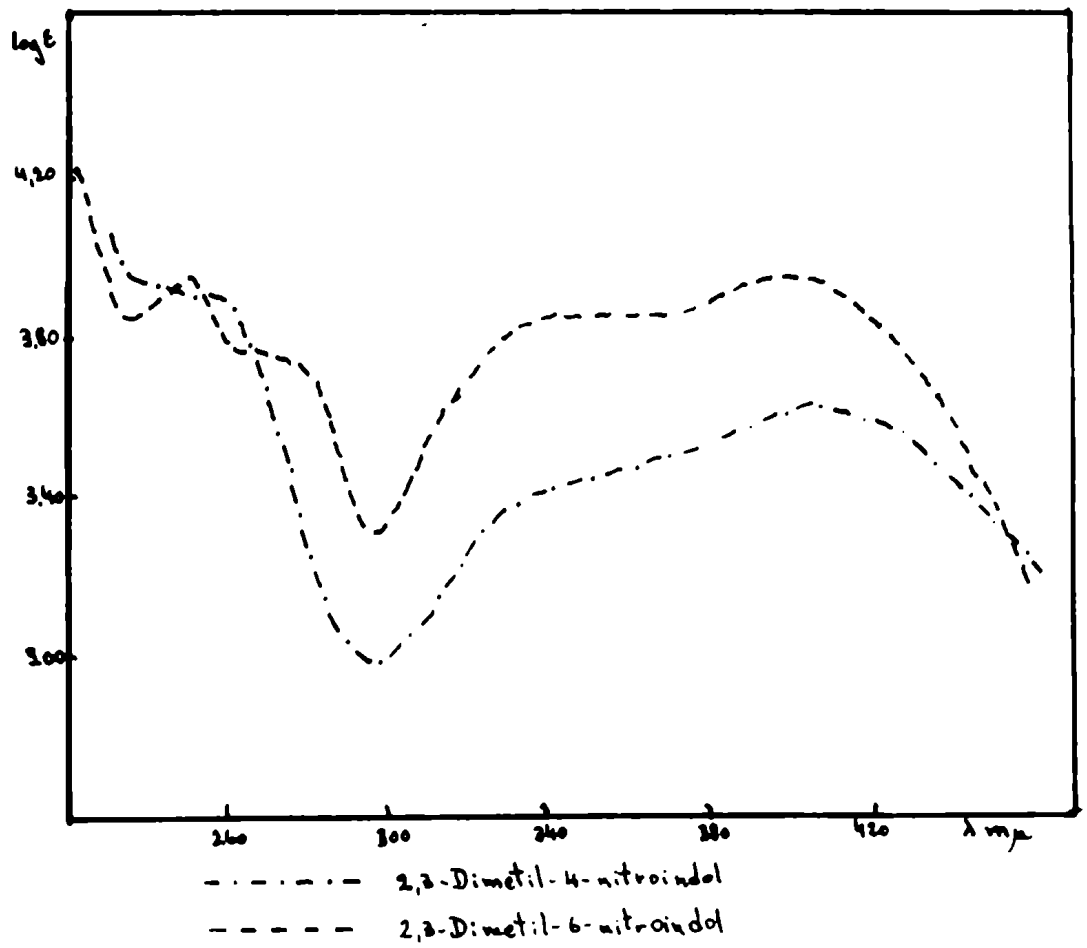
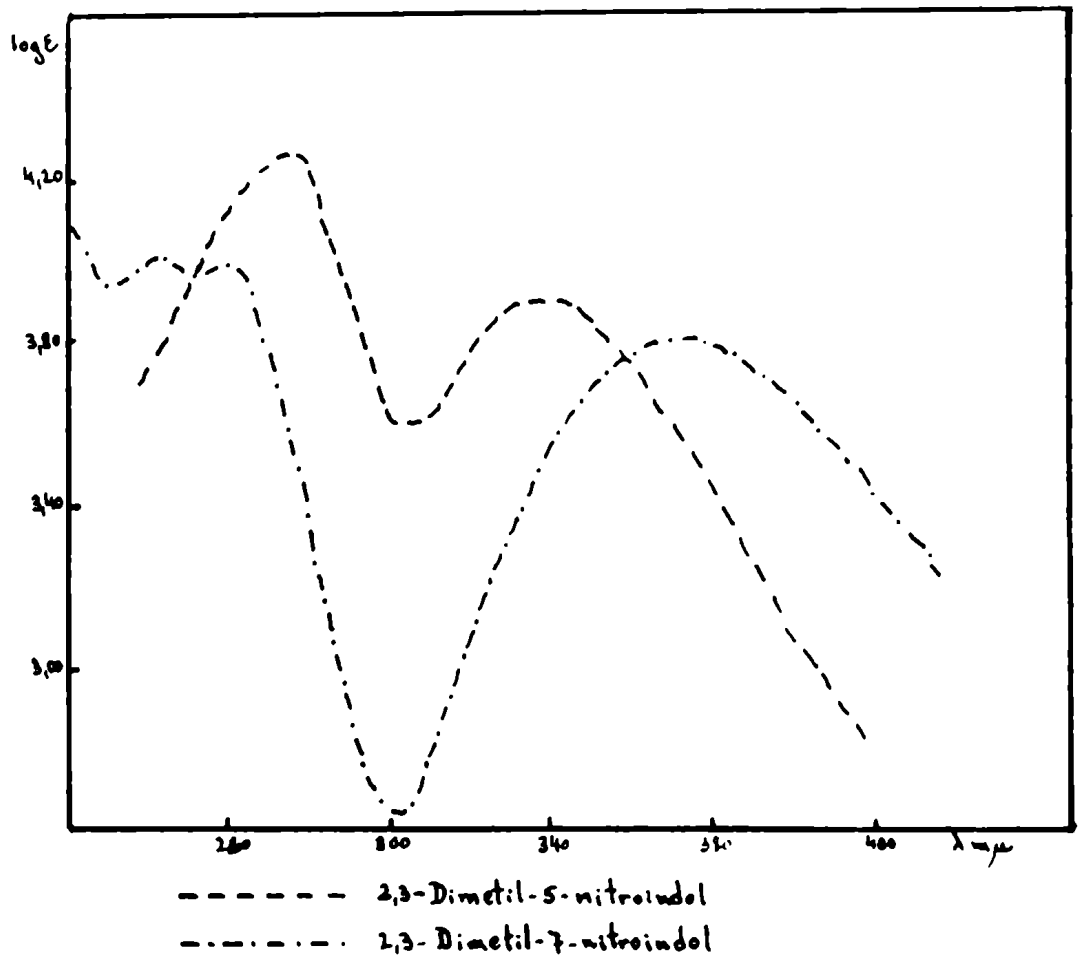
Esta circunstancia, que los espectros no varían al aumentar el tamaño del ciclo polimetilénico indica que este ciclo prácticamente no influye en las estructuras responsables de la absorción en el ultravioleta. Esto está de acuerdo con los resultados hallados por Frasca (1961) quien encontró que la variación de los restos alquílicos en las posiciones 2 y 3 de los nitroindoles prácticamente no tiene influencia en sus espectros.

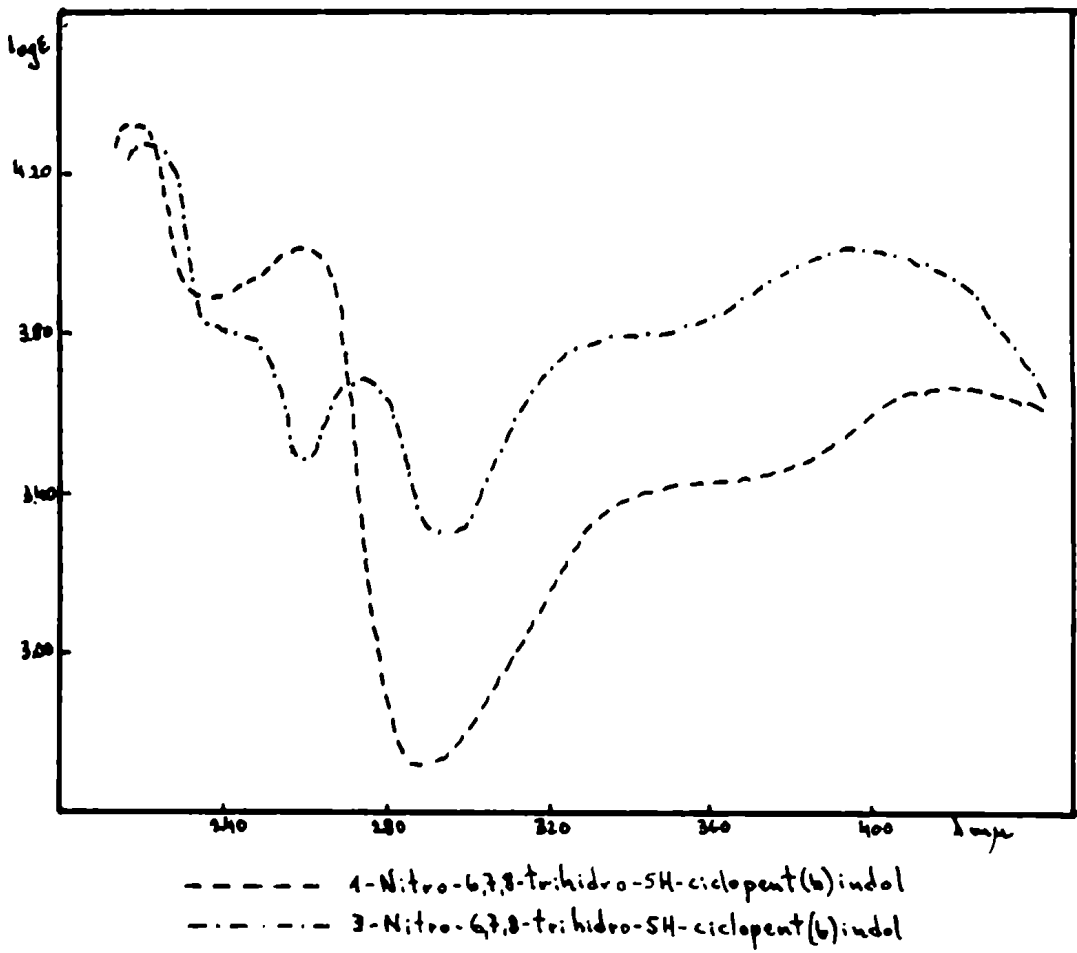
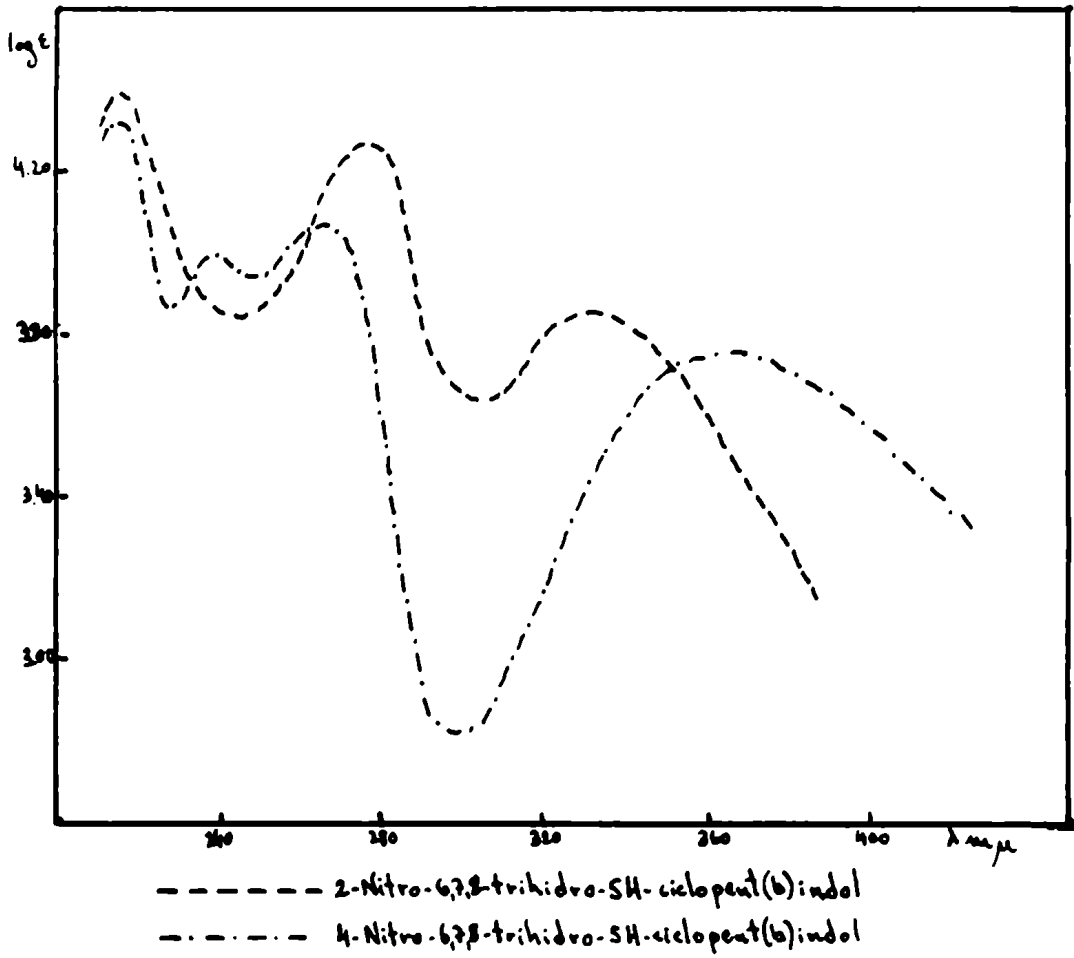
En nuestro caso podemos considerar el ciclo alifático como dos sustituyentes alquílicos en 2,3 puesto que no tienen ninguna influencia sobre la posición de los máximos ni sobre la intensidad de los mismos. Es decir que la tensión mayor o menor existente en estos ciclos no se traduce en sus espectros ultravioletas.

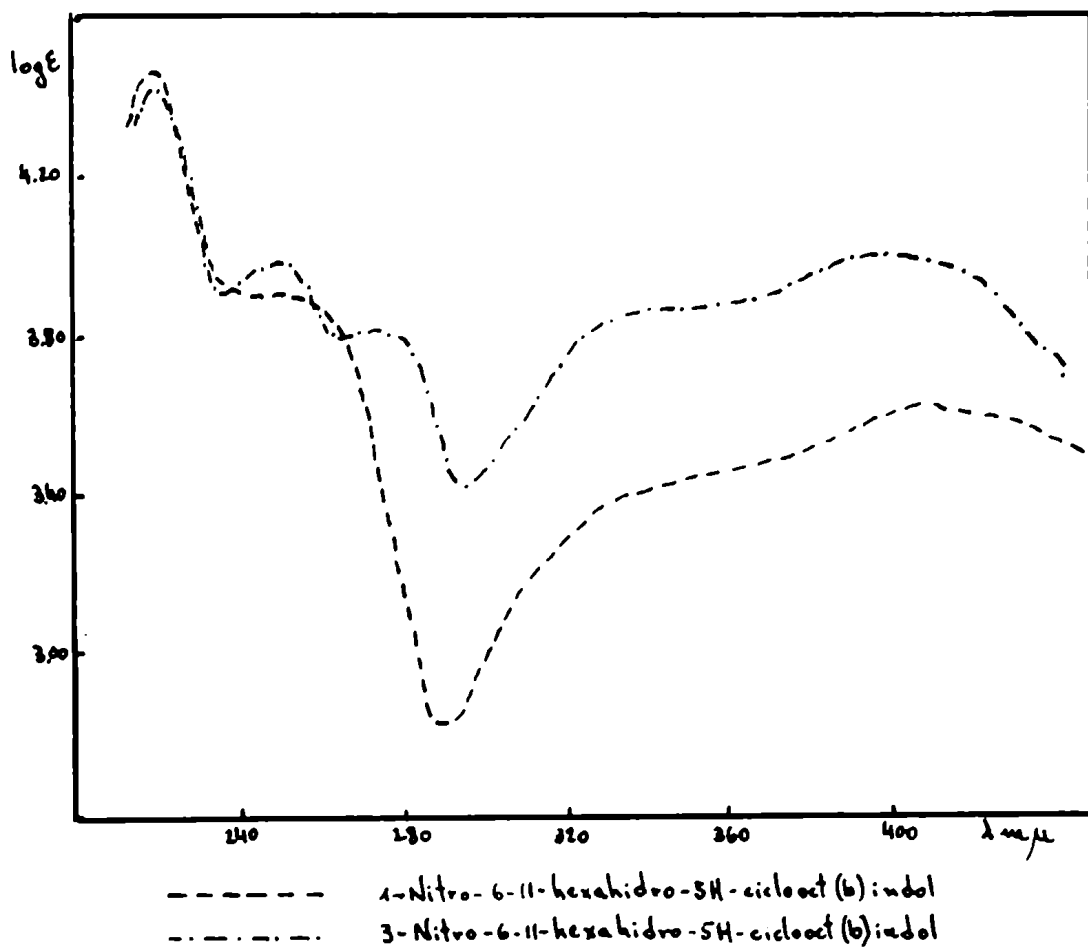
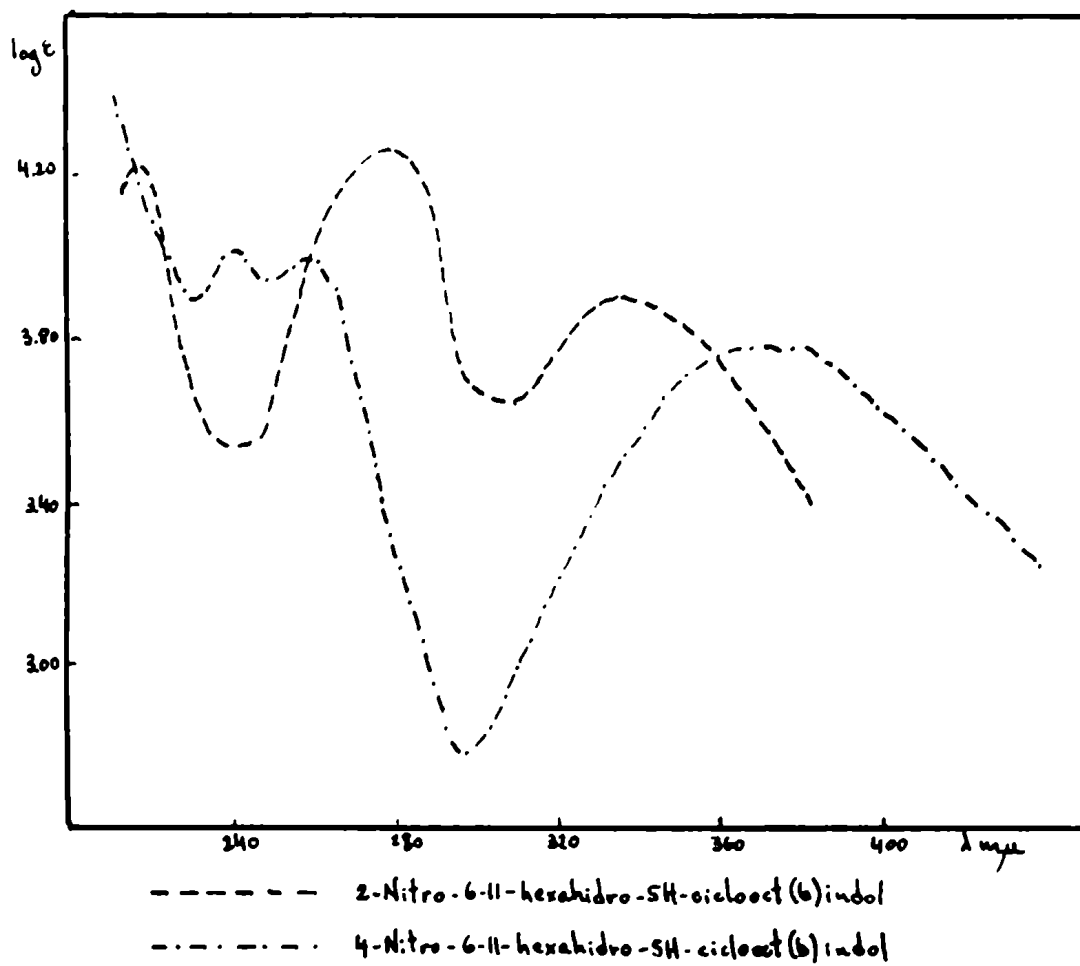
Espectros infrarrojo

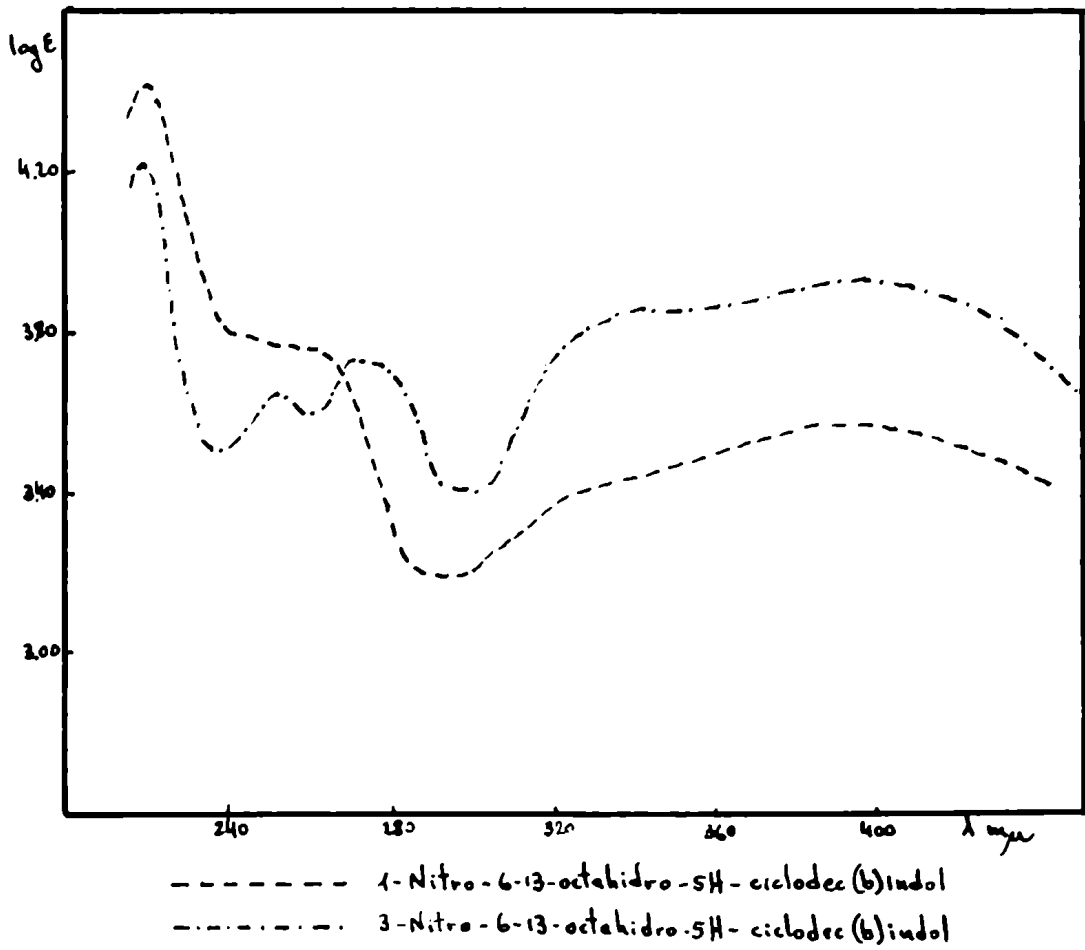
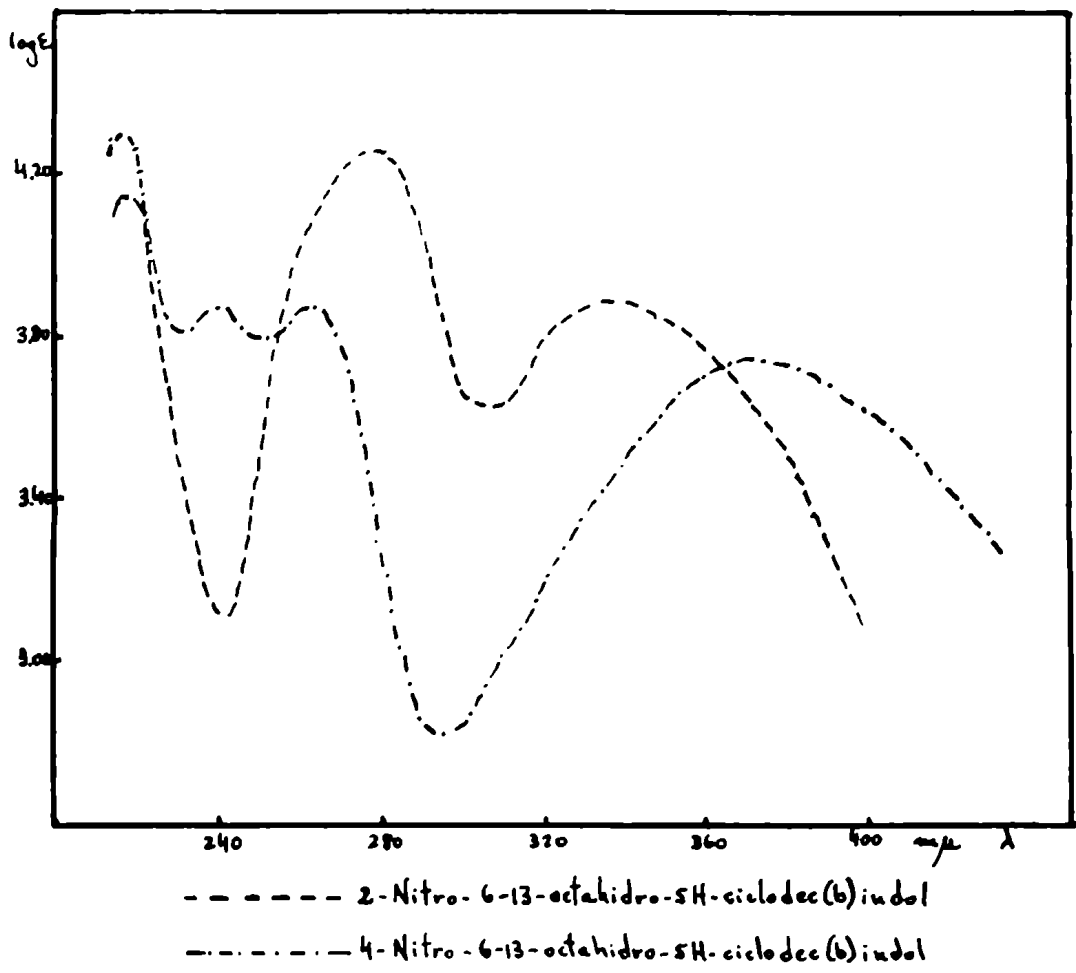
En la zona del infrarrojo todos estos nitroindoles presentan una banda alrededor de 3300 cm^{-1} , característica del grupo -NH- . La presencia de este grupo está confirmada por la existencia de una banda intensa en 1320 cm^{-1} aunque a veces se une con la banda que presenta el grupo nitro en la misma zona. La existencia del grupo nitro está confirmada por una banda fuerte en 1600 cm^{-1} .

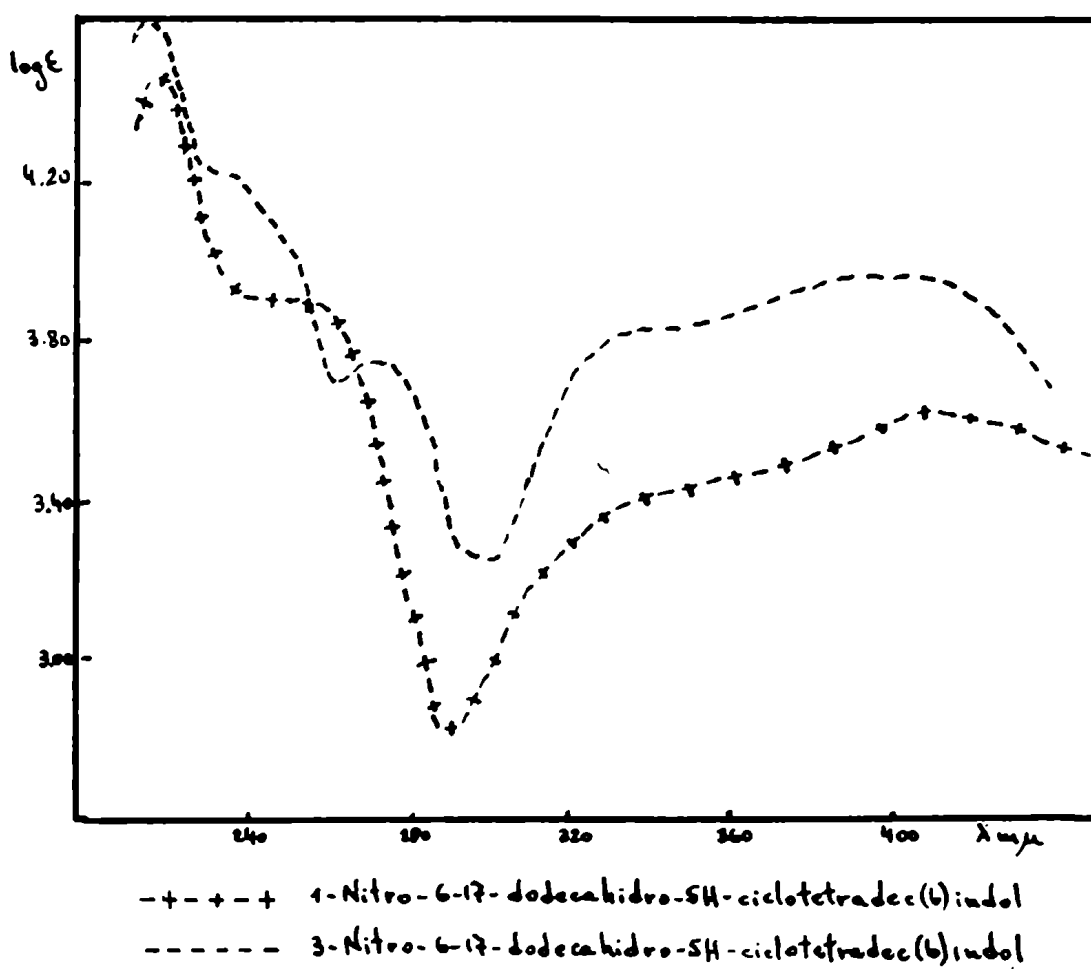
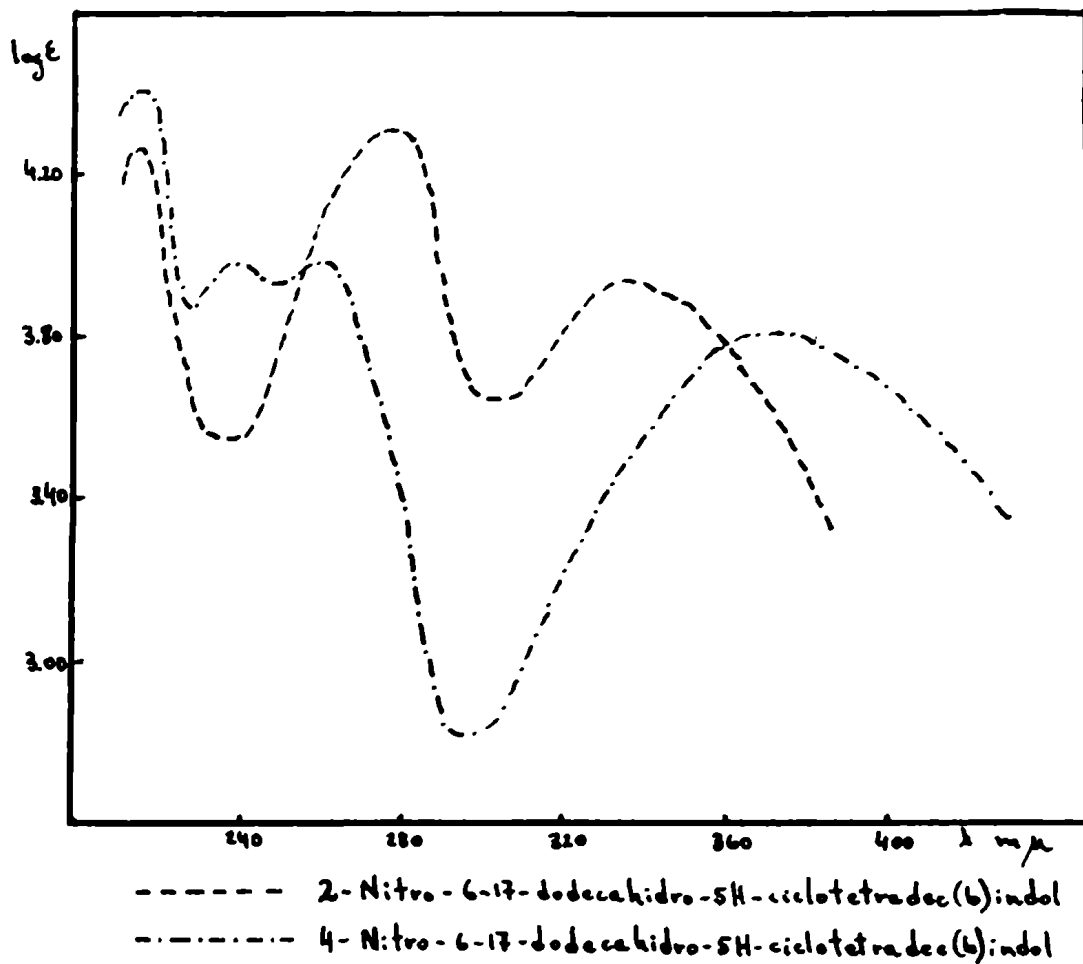
El espectro infrarrojo de los nitro-cicloindoles se ha determinado solamente por razones sistemáticas, debido a que esas sustancias a causa de su método de síntesis, no presentan dudas respecto de su estructura y tipo de los grupos funcionales.











Espectros ultravioleta de nitro-cicloindoles

	λ max.	Log. ϵ
1-Nitro-6-8-trihidro-5H- ciclopent(b)-indol	215	4,30
	280	4,02
	417	3,66
2-Nitro-6-8-trihidro-5H- ciclopent(b)indol	215	4,30
	277	4,26
	332	3,85
3-Nitro-6-8-trihidro-5H- ciclopent(b)indol	220	4,28
	250	3,85
	272	3,68
	395	4,01
4-Nitro-6-8-trihidro-5H- ciclopent-(b)-indol	215	4,33
	240	4,00
	264	4,07
	364	3,75
1-Nitro-6-11-hexahidro-5H- ciclooct(b)indol	219	4,49
	245	3,90
	405-413	3,62
2-Nitro-6-11-hexahidro-5H- ciclooct-(b)-indol	216	4,22
	278	4,27
	334	3,90
3-Nitro-6-11-hexahidro-5H ciclooct (b)indol	220	4,24
	250	3,95
	272	3,74
	399	3,99
4-Nitro-6-11-hexahidro-5H- ciclooct(b)indol	216	4,16
	240	3,71
	265	3,71
	367	3,54

1-Nitro-6-12-heptahidro-5H- ciclonon(b)indol	220	4,46
	245	3,90
	397-405	3,57
2-Nitro-6-12-heptahidro-5H- ciclonon(b)indol	217	4,19
	278	4,24
	337	3,87
3-Nitro-6-12-heptahidro-5H- ciclonon(b)indol	219	4,26
	250	3,90
	272	3,74
	397	3,99
4-Nitro-6-12-heptahidro-5H ciclonon(b)indol	216	4,38
	240	3,95
	265	3,95
	369	3,78
1-Nitro-6-13-octahidro-5H- ciclodec(b)indol	220	4,42
	245	3,90
	395	3,57
2-Nitro-6-13-octahidro-5H ciclodec(b)indol	217	4,15
	278	4,25
	335	3,89
3-Nitro-6-13-octahidro-5H- ciclodec(b)indol	220	4,23
	250	3,66
	272	3,74
	392	3,93
4-Nitro-6-13-octahidro-5H- ciclodec(b)-indol	216	4,30
	240	3,88
	265	3,88
	371	3,71
1-Nitro-6-14-nonahidro-5H- cicloundec(b)indol	220	4,49
	245	3,90
	397	3,59
2-Nitro-6-14-nonahidro-5H- cicloundec(b)indol	217	4,34
	279	4,24
	337	3,89

3-Nitro-6-14-nonahidro-5H	219	4,30
cicloundec(b)indol	250	4,00
	272	3,80
	392	4,02
4-Nitro-6-14-nonahidro-5H-	216	4,38
cicloundec(b)indol	240	3,96
	265	3,96
	372	3,79
1-Nitro-6-15-decahidro-5H-	220	4,49
ciclododec(b)indol	245	3,90
	3,97	3,59
2-Nitro-6-15-decahidro-5H-	217	4,27
ciclododec(b)indol	279	4,29
	337	3,94
3-Nitro-6-15- decahidro-5H-	219	4,30
ciclododec(b)indol	250	4,00
	272	3,80
	3,92	3,98
4-Nitro-6-15- decahidro-5H-	216	4,37
ciclododec(b)indol	240	3,92
	265	3,92
	369	3,78
1-Nitro-6-16-undecahidro-5H-	220	4,45
ciclotridec(b)indol	245	3,90
	397	3,57
2-Nitro-6-16-undecahidro-5H-	216	4,25
ciclotridec(b)indol	279	4,24
	335	3,86
3-Nitro-6-16-undecahidro-5H-	219	4,23
ciclotridec(b)indol	250	3,88
	272	3,68
	393	3,92

4-Nitro-6-16-undecahidro-5H-	215	3,95
ciclotridec(b)indol	240	3,51
	265	3,51
	367	3,28
1-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-	220	4,44
ciclotetradec(b)indol	245	3,90
	397	3,59
2-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-	216	4,26
ciclotertadec(b)indol	279	4,31
	337	3,94
3-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-	219	4,65
ciclotetradec(b)indol	250	3,94
	272	3,74
	395	3,97
4-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-	215	4,40
ciclotetradec(b)indol	240	3,98
	264	3,98
	369	3,80
1-Nitro-6-18-tridecahidro-5H-	220	4,46
ciclopentadec(b)indol	245	3,90
	397	3,58
2-Nitro-6-18-tridecahidro-5H-	217	4,18
ciclopentadec(b)indol	279	4,24
	337	3,90
3-Nitro-6-18-tridecahidro-5H-	219	4,30
ciclopentadec(b)indol	250	3,90
	272	3,70
	395	3,95

Parte experimental

o-Nitro-fenilhidracina: Se preparó según el método de Müller y col. (1937). Se recristalizó de etanol diluido. Agujas rojas, p.f. 90°.

m-Nitro-fenilhidracina: Se sintetizó de acuerdo al método anterior con las modificaciones de Atkinson y col (1954). Recristalizada de etanol diluido, agujas amarillas de p.f. 93°.

Las restantes drogas fueron productos comerciales de diversas marcas, que se purificaron de acuerdo a las necesidades.

Acido polifosfórico. Se preparó según el método de Thesing y Funk (1956) con ligeras modificaciones.

A 11,2 g de pentóxido de fosforo contenidos en un recipiente de tres bocas con agitador y cierre de mercurio, se le agregan lentamente 8,8 g de ácido fosfórico siruposo ($d = 1,71$). El agregado se realiza con agitación y finalizado el mismo se calienta la mezcla en baño de aceite alrededor de 100°, manteniendo la agitación hasta obtener un líquido homogéneo. Para ello son necesarias 8 - 10 horas.

Hemos preparado cada vez cantidades de 30 - 50 g que se conservan en el recipiente de preparación durante

1 - 2 meses. Para su empleo se calienta hasta 100° con lo cual disminuye su viscosidad y permite el empleo de pipetas. El ácido así empleado tiene un contenido de 80 - 84 % en pentóxido de fósforo.

Los espectros en el U.V. se realizaron en un espectrofotómetro Zeiss RPQ 20 C de registro automático, todos ellos fueron hechos en solución etanólica. Los espectros infrarrojos se midieron en un aparato Perkin Elmer Infracord y los espectros de resonancia nuclear magnética en un aparato Varian A 60 utilizando tetrametilsilano como patrón interno y ácido trifluoroacético como solvente.

Métodos de cromatografía. La cromatografía en columna se hizo en todos los casos empleando alúmina neutra Woelm, a la cual previamente se llevó a actividad III mezclándola con un 3 % en peso de agua. Este tipo de cromatografía se usó generalmente para separar al compuesto sintetizado de otras sustancias de alto peso molecular. Debido a ello la relación de sustancia cromatografiada a alúmina usada es mayor que en los casos normales (1 : 30-40). En cambio cuando debían separarse varios productos, como en la síntesis de los indoles, se utilizó mayor cantidad de alúmina.

Para las cromatografías en placa delgada se utilizó el método descrito por Cerný y col. (1961) empleando la misma alúmina que para la cromatografía en columna.

Preparación de hidrazonas. Se disuelve la nitro-fenilhidracina a utilizarse en la menor cantidad de alcohol hirviente, al cual se le agregaron unas gotas de ácido acético. A la solución se le añade una cantidad equimolecular del compuesto carbonílico y se calienta hasta disolución de este último si es necesario. Luego se hierve durante 1 a 2 minutos. La hidrazona generalmente precipita al enfriar. En caso de no hacerlo se la puede precipitar por agregado de una pequeña cantidad de agua. Luego se filtra y para la mayor parte de las reacciones de síntesis se puede utilizar este producto una vez bien seco.

Se indica posteriormente en cada caso particular cuando fue necesario recrystalizar la hidrazona y la forma empleada para llevarla a cabo.

Puntos de fusión. Los puntos de fusión se tomaron en capilar, usando un baño de ftalato de butilo o en un microscopio Kofler; indicándose en cada caso con (cap.) o (Kofler) los valores obtenidos.

Método general de obtención de indazoles

Para preparar indazoles a partir de nitrofenilhidrazonas no es necesario purificar estas últimas más allá del producto cristalizado obtenido directamente del calentamiento de las nitro-fenilhidracinas con los compuestos carbonílicos correspondientes, en medio alcohólico, con catálisis ácida, como se ha descrito anteriormente.

En cada caso deberá hacerse un ensayo previo para encontrar la temperatura óptima necesaria para la formación del indazol. Para ello se mezclan unos 100 mg de la nitrofenilhidrazona con aproximadamente 1 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta en baño de aceite. La velocidad de calentamiento una vez elevada la temperatura a 100° debe ser de aproximadamente 2 - 4° por minuto. Se toma una pequeña muestra cada 5° a partir de 120° y se la diluye con 2 - 3 ml de agua, extrayendo la suspensión formada con 1 - 2 ml de cloroformo. Con los extractos cloroformicos se realiza una cromatografía en placa delgada sobre alúmina, eluyendo con benceno. Debe tratarse de tomar muestras de aproximadamente igual cantidad para cada temperatura y realizar el tratamiento posterior en forma igual para todas ellas, para poder tener así datos comparativos.

La cromatografía en placa se observa bajo luz ultravioleta y la formación de indazoles se revela por la

formación de una mancha nueva, con Rf mayor ~~al de~~ la nitro-fenilhidrazona original, de color generalmente oscuro a la luz ultravioleta. La temperatura a la cual se extrajo la muestra que representa la mancha de mayor intensidad de color, puede considerarse como la temperatura óptima y conviene operar en forma preparativa en esas condiciones.

Se ha encontrado que en casi todos los casos las temperaturas óptimas están dentro del rango 150 - 165°. A pesar de que este rango no es amplio conviene trabajar a temperaturas que no excedan en más de 5° al óptimo encontrado, pues en cada caso se producen reacciones laterales con formación de productos oscuros que disminuyen el rendimiento.

Obtenido así el óptimo de temperatura se puede ahora trabajar en escala preparativa. Para ello se mezclan las nitro-fenilhidrazonas con 10 - 15 veces su peso de ácido polifosfórico que se añade calentado previamente a una temperatura de 100 - 120°, la cual es necesaria para manejarlo al estado líquido.

Se mezcla íntimamente ambas sustancias por agitación con una varilla hasta tener una suspensión homogénea que no debe presentar grumos. Se introduce luego el tubo de reacción en un baño de aceite previamente calentado a 100 - 110° y se continúa el calentamiento de tal manera que la temperatura aumente a una velocidad de 2.- 4°

por minuto, hasta alcanzar la temperatura óptima determinada previamente, la cual se mantiene hasta un máximo de 5 minutos. Durante el calentamiento la suspensión inicial de la hidrazona comienza a aclararse, disolviéndose el material suspendido, luego se torna oscura hasta que finalmente, alrededor de la temperatura óptima, toma un tinte negruzco, por lo cual debe evitarse un calentamiento excesivo que conduce siempre a una carbonización demasiado alta, con perjuicio para el trabajo posterior.

El tiempo de calentamiento más conveniente a la temperatura óptima solo puede ser establecido por la experiencia pues hemos encontrado casos de hidrazonas para las cuales aun 2 minutos es excesivo, pues se produce una rápida descomposición de las mismas o de los productos formados y el rendimiento disminuye.

Inmediatamente después de terminar el período de calentamiento se retira el tubo del baño de aceite, se lo enfría exteriormente con agua, agitando la masa siruposa con la varilla, y cuando se haya enfriado por debajo de los 100° se la diluye con agua. Se usa aproximadamente 100 ml por gramo de hidrazona original. Agitando fuertemente con la varilla se logra que toda la masa siruposa obtenida por la reacción se desprenda del tubo y se forme una suspensión acuosa de material sólido, cuyo color varía de un amarillento verdoso a marron oscuro.

Se filtra el sólido y se lo disuelve en cloroformo o en benceno, pues ambos solventes pueden intercambiarse sin provocar inconvenientes. Al mismo tiempo se extrae el filtrado con el mismo solvente. Partiendo de unos 2 - 3 gr de hidrazona es suficiente un volumen total de 250 - 400 ml de solvente, utilizando 60 - 80 ml por cada extracción. Los líquidos orgánicos reunidos se lavan con agua hasta pH neutro y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se evaporan a sequedad.

El residuo, de color oscuro, se disuelve en la menor cantidad posible de benceno y se cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con el mismo solvente. Aparecerá casi siempre una primera banda amarilla, debida al indazol formado, a la cual le siguen diversas otras debidas a la hidrazona sin transformar y a productos de reacciones secundarias. Solo en un caso, que se describe ulteriormente (m-nitrofenilhidrazona de la p-metil-acetofenona), se produjo simultáneamente el indol.

Llevando a sequedad los líquidos de elución de la primera fracción se obtiene un residuo cristalino, el cual puede volver a cromatografiarse si fuese necesario. En caso contrario, por recristalización en el solvente adecuado, que se indica en cada caso se obtiene el indazol en estado puro.

2-(p-Metil-fenil)-indol: Se mezclaron 2 g de la fenilhidrazona de la p-metil-acetofenona con 30 g de ácido polifosfórico y se calentaron en baño de aceite hasta 130°, en la forma ya descrita. Luego de diluir con agua y extraer con benceno se cromatografiaron los extractos concentrados sobre alúmina, empleando la técnica habitual. El residuo obtenido por evaporación del líquido de elución, se recristalizó de benceno-éter de petróleo (60-70°), obteniendo agujas incoloras de p.f.: 215-216°. Se obtuvieron 1,7 g (Rend.: 85 %).

λ max.	217	241	309
log. ϵ	4,34	4,20	4,39

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{13}N$: C: 86,92 %; H: 6,32 % ; N: 6,76 %
 Encontrado C: 86,71 %; H: 6,20 % ; N: 6,52 %

2-(p-Metil-fenil)-5-bromo-indol. Se calientan 200 mg de la p-bromo-fenilhidrazona de la p-metil-acetofenona con 3 ml de ácido polifosfórico hasta 150° en la forma usual, manteniendo esa temperatura durante 4 minutos. Siguiendo la técnica general ya descrita por cromatografía sobre alúmina eluyendo con benceno se obtiene una sustancia blanca de los líquidos de elución de la primer fracción. Esta, recristalizada de etanol diluido da prismas blancos de p.f. 237.238°(cap.) y 248°(Kofler).

λ max.	216	235	317
log. ϵ	4,41	4,35	4,44

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}NBr$: C: 62,95 %; H: 4,23%; N: 4,90%
 Br: 27,92 %

Encontrado: C: 62,95 %; H: 4,36 %; N: 5,05 %; Br: 28,20 %

2,5-Di-cloro-fenilhidrazona de la p-metil-acetofenona. Se obtiene por calentamiento de cantidades equimoleculares de ambos reactivos en solución alcohólica, con catálisis ácida. Prismas blancos por recristalización de etanol, p.f. 92-93° (cap. y Kofler).

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{14}Cl_2N_2$:

C: 61,48; H: 4,82; Cl: 24,19; N: 9,55

Encontrado: C: 61,52; H: 5,1 ; Cl: 23,88; N: 9,84

Calentando esta hidrazona con ácido polifosfórico según la técnica habitual no se obtiene ningún producto caracterizable.

1-p-Nitrofenil-3-metil-indazol: Se obtiene con un rendimiento del 29 % calentando la p-nitrofenilhidrazona de la acetofenona con ácido polifosfórico a 160° y manteniendo esa temperatura durante 2 - 3 minutos. Siguiendo la técnica ya descrita se obtienen agujas amarillas de p.f. 148-149°.

Frasca (1962) da p.f. 150°.

λ max.	232	355
log. ϵ	4,30	4,25

1-(p-Aminofenil-)-3-metil-indazol: Se siguió la técnica ensayada por Frasca, disolviendo el indazol anterior (150 mg) en 2 ml de ácido acético y se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 850 mg de cloruro estañoso. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos y luego de enfriar se diluyó con agua, se alcalinizó con carbonato de potasio y la amina formada se extrajo con éter. Luego de evaporar el éter se recristalizó el residuo varias veces de benceno-éter de petróleo obteniendo 120 mg (80 %) de agujas incoloras de p.f. 120 - 121°, igual al que da Frasca para este compuesto.

$\lambda_{\text{max.}}$	216	258	303
log. ϵ	4,22	4,08	3,75

3-Metil-indazol: Fue preparado siguiendo la técnica descrita por Frasca; 100 mg de la amina anterior se disolvieron en 2 ml de ácido sulfúrico al 25 %. A la solución, mantenida en baño de hielo, se le agregaron lentamente 50 mg de dicromato de sodio, disueltos en 0,5 ml de agua. Finalizado el agregado se mantuvo la mezcla en la heladera durante 2 horas, diluyendola luego con agua y efectuando un arrastre con vapor. Las aguas madres se alcalinizaron con solución de hidróxido de sodio al 10 % y se extrajeron con éter, que luego de evaporar y recristalizar de agua dió el 3-metil-indazol como agujas incoloras de p.f. 110-111° con un rendimiento de 60 % (60 mg). El punto de fusión coincide

con el mencionado en la literatura.

;

,

1-(p-Nitrofenil)-3,6-dimetil-indazol. Se obtiene por calentamiento de la p-nitrofenilhidrazona de la p-metil-acetofenona (2 g) con 30 g de ácido polifosfórico hasta la temperatura de 160° y manteniendo la misma durante 2 a 3 minutos, de acuerdo a la técnica general descrita anteriormente. Por recristalización de etanol da 820 mg de agujas amarillas (42 %) de p.f. 158-159°(cap.). Este punto de fusión coincide con el mencionado por Frasca para este compuesto.

λ max.	216	236	266	356
log. ϵ	4,27	4,26	3,87	3,56

1-(p-Aminofenil)-3,6-dimetil-indazol. El nitro-indazol se redujo en forma similar a la indicada para el 1-p-nitrofenil-3-metil-indazol obteniendo la amina correspondiente con un 85 % de rendimiento. Por recristalización de bencenoéter de petróleo da agujas incoloras de p.f. 114-115°(cap.) que coincide con el valor dado por Frasca.

3,6-Dimetil-indazol. La amina descrita se oxidó en la forma indicada, siguiendo el método de Frasca obteniéndose un 65 % de agujas incoloras, que recristalizadas de etanol diluido funden a 149°(cap.). Frasca indica p.f.148-149°.

λ max.	215	267	290	299
log. ϵ	4,57	3,60	3,66	3,59

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-6-metoxi-indazol. De acuerdo a la técnica ensayada por Frasca se obtiene por calentamiento de 800 mg de la p-nitrofenilhidrazona del acetanisol con 15 g de ácido polifosfórico hasta 160°. Luego de diluir con agua, se extrajo con cloroformo, el cual por evaporación dio un residuo que se cromatografió en la forma habitual. Por recristalización de benceno se obtienen 380 mg de agujas amarillas (47 %) de p.f. 209-210°, igual al mencionado en la literatura.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-6-metoxi-indazol. El derivado nitrado anterior se redujo en la forma descrita anteriormente, obteniéndose agujas incoloras con un rendimiento de 90 %. Luego de recristalarlas de etanol diluído muestran un p.f. de 109-111°. Frasca da p.f. 111-112°.

λ max.	218	264	290 sh.
log. ϵ	4,39	4,37	3,96

3-Metil-6-metoxi-indazol. La amina anterior se oxidó en la forma ya descrita con dicromato de sodio en medio ácido y se obtuvieron agujas incoloras, que recristalizadas de benceno-eter de petróleo funden a 168-169° (cap.) coincidiendo con los valores tabulados. (Rendimiento 55 %).

λ max.	216	282-287	294
log. ϵ	4,45	3,83	3,81

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-6-bromo-indazol. Por calentamiento de 1 g de la p-nitro-fenilhidrazona de la p-bromo-acetofenona con 15 g de ácido polifosfórico de acuerdo al método habitual se obtiene un producto, el cual recristalizado de acetona da 80 mg (8 %) de largas agujas amarillas de p.f. 180 - 181^o, el mismo valor que obtuvo Frasca.

$\lambda_{max.}$	231	266-272	344
log. ϵ	4,52	3,88	4,31

1-(p-Aminofenil)-3-metil-6-bromo-indazol. Por reducción del producto anterior, de acuerdo al método ya descrito se obtuvieron agujas incoloras, recristalizadas de etanol diluído, p.f. 123-124^o(cap.) con un rendimiento del 80%. Frasca da para este compuesto p.f. 124-125^o.

$\lambda_{max.}$	220	264	288-297
log. ϵ	4,40	4,30	3,83

3-Metil-6-bromo-indazol. Se obtiene por oxidación de la amina anterior, en la forma habitual. Recristalizado de etanol diluído, agujas incoloras de p.f. 191^o(cap.) con un rendimiento de 50 %. Coincide con el punto de fusión tabulado.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-6-cloro-indazol. Se mezclaron 1,7 g de la p-nitrofenilhidrazona de la p-cloro-acetofenona con 12 ml de ácido polifosfórico y se calentó hasta 160^o

manteniendo esa temperatura durante 3 minutos bajo continua agitación. Luego de diluir se extrajo con benceno, siguiendo la técnica habitual y los extractos concentrados se cromatografiaron sobre alúmina, eluyendo con el mismo solvente. De los líquidos de elución de la primera fracción (color amarillo) se obtuvo por evaporación del solvente y recristalización del residuo en etanol 130 mg (rendimiento 8 %) de agujas ligeramente amarillas de p.f. 172-173° (cap.) y 175° Kofler.

λ max.	230	269	343
log. ξ	4,25	3,74	4,22

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

C: 58,45; H: 3,51; Cl: 12,31; N: 14,60

Encontrado C:58,31; H: 4,15; Cl: 12,53; N: 14,29

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol. A 2,5 g de la p-nitro-fenilhidrazona de la o-cloro-acetofenona (p.f. 213-215°) se le agregaron 20 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 160°. Siguiendo la técnica habitual se extrajo con benceno, y luego de cromatografiar se recristalizó el producto de etanol, obteniéndose 180 mg (7 %) de agujas blancas. La recristalización debe hacerse con enfriamiento muy lento y agitación constante pues en caso contrario el producto gelifica muy rápidamente; por sucesivas

recristalizaciones de etanol se obtienen agujas de p.f. 176-177° (cap. y Kofler).

λ max.	227	267	346
log. ϵ	4,19	3,70	4,17

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

C: 58,45; H: 3,51; Cl: 12,32; N: 14,60

Encontrado C: 58,20; H: 3,71; Cl: 12,08; N: 14,51

p-Nitro-acetofenona. Por calentamiento con ácido polifosfórico de la p-nitrofenilhidrazona de esta cetona, solamente se pudo recuperar una pequeña cantidad de p-nitro-anilina, la cual fue identificada por su punto de fusión, punto de fusión mezcla y espectro infrarrojo. Además se obtienen trazas de la cetona original, sin poder aislar ningún producto de ciclación.

m-Nitro-acetofenona. Calentando la p-nitrofenilhidrazona de la m-nitro-acetofenona con ácido polifosfórico en las condiciones habituales de trabajo solamente se pudo aislar p-nitroanilina, que fue caracterizada como en el caso anterior.

o-Nitro-acetofenona. Por calentamiento de su p-nitrofenilhidrazona de acuerdo a la técnica habitual descrita anteriormente no se pudo obtener ninguna sustancia cristalizable.

4-Hidroxi-acetofenona. Por calentamiento de la p-nitro-fenilhidrazona de esta cetona con ácido polifosfórico y siguiendo las técnicas descritas, solo se obtuvo trazas de sustancias no cristalizables.

3-Hidroxi-acetofenona. Al calentar la p-nitrofenil-hidra-zona de la m-hidroxi-acetofenona con ácido polifosfórico de acuerdo al método habitual, se obtuvo como único producto caracterizable p-nitro-anilina, que fue identificada por su punto de fusión y espectros.

2-Hidroxi-acetofenona. Al calentar una mezcla de la p-nitro-fenilhidrazona de esta cetona con ácido polifosfórico no se ha podido aislar ningún producto de ciclación.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-6-fenil-indazol. Se mezclaron 2,6 g de la p-nitro-fenilhidrazona del 4-acetil-difenilo (p-fenil-acetofenona) con 24 ml de ácido polifosfórico y se calentó hasta 160^o, manteniendo esa temperatura durante 5 minutos. Siguiendo la técnica habitual se diluyó con agua, extrajo con cloroformo y se cromatografió el residuo obtenido por evaporación del solvente. Para la cromatografía se utilizó alúmina neutra eluyendo con benceno. De los líquidos de elución de la primer fracción (color amarillo) se obtuvo una sustancia cristalina. Esta se recristalizó primero de etanol y luego de cloroformo-etanol, obteniéndose 520 mg

(rendimiento 20 %) de placas amarillas de p.f. 196-197° (cap.) y 203-204° (Kofler).

λ max.	216	247	280	356
log. ϵ	4,23	4,42	4,08	4,21

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{15}N_3O_2$ C: 72,94; H: 4,59; N: 12,76
Encontrado C: 73,28; H: 4,72; N: 13,05

1-(p-Nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol. A 2,3 g de la p-nitro-fenilhidrazona de la m-metil-acetofenona se le añadieron 20 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 160°. Siguiendo la técnica general ya descrita se extrajo con cloroformo y se cromatografió el residuo de la evaporación del solvente, sobre alúmina, eluyendo con benceno. El producto obtenido por evaporación de los líquidos de elución de la primera fracción (color amarillo) se volvió a cromatografiar y luego se lo recristalizó de etanol obteniéndose agujas amarillas de p.f. 145-146° (cap.) y 149-150° (Kofler). Se obtuvieron 530 mg (23 %).

λ max.	214	236	360
log. ϵ	4,23	4,19	4,26

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_2$ C: 67,41; H: 4,90; N: 15,72
Encontrado C: 68,16; H: 4,97; N: 15,0

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-(5)-cloro-indazol. A 1,1 g de la p-nitrofenilhidrazona de la m-cloro-acetofenona (p.f. 174-176°) se agregaron 10 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 145° manteniendo esa temperatura durante 5 minutos. Luego de diluir con agua, se extrajo con benceno, siguiendo siempre la técnica habitual, y se cromatografió los extractos concentrados, eluyendo con el mismo solvente. El producto de la primera fracción (color amarillo) se recristalizó de etanol dando 130 mg (12 % de rendimiento) de placas ligeramente amarillentas de p.f. 213-214° (cap. y Kofler).

λ max.	216	231-235	266	348
log. ϵ	4,21	4,10	3,72	4,11

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

C: 58,45; H: 3,51; Cl: 12,32; N: 14,60

Encontrado

C: 58,38; H: 3,79; Cl: 12,60; N: 14,69

Reacciones de la m-nitro-fenilhidrazona de la p-metil-acetofenona. A 3 g de la m-nitro-fenilhidrazona de la p-metil-acetofenona se añadieron 15 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó lentamente hasta 155°. A los 4 minutos de calentar a esta temperatura se retiró la mezcla, se enfrió rápidamente y diluyó con agua, formándose un precipitado de color marrón. Luego se extrajo con benceno y de

acuerdo con la metódica habitual se cromatografió sobre alúmina los extractos concentrados. Durante la elución con benceno se observó la formación de cuatro bandas coloreadas, que se recogieron separadamente, dando los productos que se describen a continuación.

1-(m-Nitrofenil)-3,6-dimetil-indazol. Los líquidos de elución que contenían la banda de mayor desplazamiento (color amarillo) se evaporaron obteniéndose 160 mg (rendimiento 5 %) de un residuo cristalino. Se recristalizó varias veces de etanol, dando agujas amarillas de p.f. 122-123°(cap.)

λ max.	215	258	306
log. ϵ	4,28	4,36	4,06

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_2$ C: 67,41; H: 4,90; N: 15,72

Encontrado C: 67,64; H: 5,14; N: 15,51

m-Nitro-fenilhidrazona de la p-metil-acetofenona. Los líquidos de elución de la segunda fracción (color rojizo) dieron por concentración y recristalización del residuo un producto de p.f. 161-162° (cap.) que fue identificado como la hidrazona de la p-metil-acetofenona, o sea el compuesto original. (P.f. mezcla.)

2-(p-Metil-fenil)-4-nitro-indol. Los extractos bencénicos que contenían la tercera banda de elución (color rojo-anaranjado) dieron por evaporación a seco una sustancia semi-

cristalizada la cual se disolvió en el mismo solvente y se cromatografió nuevamente seleccionando la parte central de la banda. Estos extractos se evaporaron a sequedad dando un residuo cristalino (p.f. 210.215°) que recristalizado de etanol dió prismas rojo-anaranjados de p.f. 215° (cap.)
 Rendimiento : 90 mg (3 %).

λ max.	216	277	411
log. ϵ	4,18	4,20	3,98

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_2$ C: 71,42; H: 4,80; N: 11,10
 Encontrado C: 71,45; H: 4,97; N: 11,26

2-(p-Metil-fenil)-6-nitro-indol. Por evaporación de los líquidos de elución de la cuarta fracción (color rojizo) se obtuvo un producto, que fue cromatografiado nuevamente eluyendo con benceno y recogiendo solo la parte central de la banda. Por recristalización del residuo de evaporación del solvente, en etanol diluido, se obtuvo 90 mg (rendimiento 3 %) de prismas rojizos de p.f. 193-194°(cap.)

λ max.	217	258	394
log. ϵ	4,20	4,22	4,20

1-(p-Nitrofenil)-6-metoxi-indazol. A 2 g de la p-nitrofenilhidrazona del anisaldehído (p.f. 158-159°) se agregaron 11 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 150° manteniendo esa temperatura durante 2 a 3 minutos.

Siguiendo la técnica habitual se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido de la evaporación del solvente se cromatografió sobre alúmina, eluyendo con benceno. Por evaporación de los líquidos de elución de la primer banda (color amarillo) y recristalización del residuo de etanol, se obtuvieron 500 mg (rendimiento 25 %) de agujas amarillas de p.f. 172-173° (cap.)

λ_{max}	228	280	342
log. ϵ	4,34	4,04	4,21

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3$ C: 62,46; H: 4,12; N: 15,60

Encontrado C: 62,56; H: 4,06; N: 15,79

1-(p-Nitrofenil)-(5),6-dimetoxi-indazol. Se mezclaron 2 g de la p-nitrofenilhidrazona del aldehído verátrico con 10 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó lentamente hasta 140°, manteniendo esa temperatura durante 2 a 3 minutos. Finalizado el calentamiento y una vez fría la mezcla de reacción, se diluyó con aproximadamente 100 ml de agua y se filtró el precipitado producido. El sólido obtenido se suspendió en 50 ml de solución al 5 % de hidróxido de sodio, se calentó a ebullición durante 5 minutos y luego de enfriar, se extrajo repetidas veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua hasta neutralidad, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se recristalizó

de etanol lo cual dió 800 mg (rendimiento 40 %) de agujas amarillas de p.f. 210-211^o(cap.) y 216-217^o(Kofler).

λ max.	236	299	350
log. ϵ	4,16	3,93	4,15

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_4$	C: 60,18;	H: 4,38;	N: 14,04
Encontrado	C: 60,11;	H: 4,61;	N: 13,87

1-(p-Nitrofenil)-(5)-metoxi-indazol. Se mezcló 1 g de la p-nitro-fenilhidrazona del m-metoxi-benzaldehido con 8 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 150^o. Siguiendo la técnica habitual ya descrita por evaporación de los líquidos de elución de la primera banda (amarilla) se obtuvo un producto cristalino, que recristalizado de etanol diluído dió 30 mg (rendimiento 3 %) de agujas amarillas de p.f. 169-170^o(cap.)

λ max.	240	315-320	360
log. ϵ	3,86	3,53	3,93

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3$	C: 62,46;	H: 4,12;	N: 15,60
Encontrado	C: 62,51;	H: 4,31;	N: 15,42

1-(p-Nitrofenil)-(5)-metoxi-6-hidroxi-indazol. Se mezclaron 2 g de p-nitro-fenilhidrazona de la vainillina (p.f. 226^o) con 10 ml de ácido polifosfórico y la mezcla

se calentó hasta 160°. Se siguió luego la metódica general y por cromatografía se obtuvo un residuo cristalino, que recristalizado de etanol dió 300 mg (rendimiento 15 %) de agujas amarillas de p.f. 207-208° (cap.) y 211° (Kofler)

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_4$ C: 58,95; H: 3,88; N: 14,73

Encontrado C: 59,02; H: 3,90; N: 14,89

Metilación del 1-(p-nitrofenil)-(5)-metoxi-6-hidroxi-

indazol. Se disolvieron 20 mg del indazol anterior en 5 ml de acetona y se trataron con exceso de ioduro de metilo y carbonato de potasio anhidro. La mezcla se calentó durante 2 horas a baño maría y luego de filtrar en caliente, cristalizó por enfriamiento el 1-(p-nitrofenil)-(5),6-dimetoxi-indazol de p.f. 217° (cap.). El punto de fusión mezcla de este producto con el obtenido por ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del aldehído verátrico no mostró depresión. Los espectros infrarrojos también coinciden.

p-Tolualdehído. Por calentamiento de la p-nitro-fenilhidrazona de este aldehído con ácido polifosfórico no se obtiene ningún producto de ciclación. Solamente se recupera una pequeña parte de la hidrazona original, de p.f. 196°, que fue identificada por su punto de fusión mezcla y espectro infrarrojo.

2,3-Dimetoxi-benzaldehido. Calentando la p-nitro-fenilhidrazona del aldehido o-verátrico con ácido polifosfórico, luego de procesar los productos de acuerdo a los métodos habituales, se obtiene una sustancia cristalina amarilla, en poca cantidad, que pudo identificarse como p-nitro-anilina, por su p.f., punto de fusión mezcla y espectros ultravioleta e infrarrojo.

1-(p-Nitrofenil)-3-fenil-indazol. A 1 g de la p-nitro-fenilhidrazona de la benzofenona se le agregaron 8 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 150°. Luego se diluyó con agua y se extrajo con benceno, de acuerdo a los métodos ya descritos. Los extractos concentrados se cromatografiaron sobre alúmina, eluyendo con el mismo solvente. Luego de evaporar el líquido de elución de la primer fracción (color amarillo) se obtuvo un residuo, que reoristalizado de etanol, dió agujas amarillas de p.f. 160-161°(cap.) Se obtuvieron 300 mg (rendimiento 30 %).

$\lambda_{\text{max.}}$	231	307	361
$\log. \epsilon$	4,47	3,84	4,32

Análisis :

Calculado para $C_{19}H_{13}N_3O_2$	C: 72,37; H: 4,16; N: 13,33
Encontrado	C: 72,18; H: 4,03; N: 13,21

1-(p-Nitrofenil)-3-(p-metoxifenil)-6-metoxi-indazol. Se calentaron 2 g de la p-nitro-fenilhidrazona de la 4,4'-di-

metoxi-benzofenona con 15 ml de ácido polifosfórico hasta 160°. Siguiendo luego la técnica habitual se extrajo con cloroformo y el residuo obtenido de la evaporación de los extractos se cromatografió sobre alúmina eluyendo con benceno. Los líquidos de elución de la primer fracción, se llevaron a sequedad y el residuo volvió a cromatografiarse recogiendo solamente la primer parte de la banda. Luego de recrystalizar de alcohol etílico se obtuvieron 20 mg (rendimiento 1 %) de agujas amarillas de p.f. 206-207°(cap) y 211-213 °(Kofler).

λ max.	241	288	367
log. ϵ	4,28	4,08	4,12

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{17}N_3O_4$	C: 67,19; H: 4,57; N: 11,19
Encontrado	C: 66,95; H: 4,77; N: 11,40

De la segunda fracción (color rosado) se obtienen 500 mg (rendimiento 25 %) de placas blancas que por su p.f. 140-141°, p.f. mezcla y espectro infrarrojo se identificaron como la 4,4'-dimetoxi-benzofenona.

1-(p-Nitrofenil)-3,4,6-trimetil-indazol. A 1,5 g de la p-nitro-fenilhidrazona de la 2,4-dimetil-acetofenona se le agregaron 12 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 165°, diluyendo luego con agua y extrayendo con cloroformo, de acuerdo al método usual. Por evaporación

del solvente se obtiene un residuo que se cromatografió sobre alúmina, eluyendo con benceno. De la primer fracción (color amarillo) se obtienen agujas amarillentas de p.f.167-168°(cap.) y 176-177°(Kofler).

λ max.	215	236	266	261
log. ϵ	4,37	4,26	3,96	4,25

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_2$ C: 68,31; H: 5,37; N: 14,94

Encontrado C: 68,39; H: 5,78; N: 14,66

1-(p-Nitrofenil)-^{3-metil}4,6-dimetoxi-indazol. Sobre 2,8 g de la p-nitrofenilhidrazona de la 2,4-dimetoxi-acetofenona se añaden 20 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta hasta 160°. Siguiendo el método ya descrito, se diluye con agua, extrae con cloroformo y se lleva a sequedad los extractos. El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con benceno. Por recristalización del producto de la primer fracción (color amarillo) de etanol, se obtienen 130 mg (rendimiento 4,7 %) de agujas amarillas de p.f.206-207° (cap.) y 212-213° (Kofler).

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_4$ C: 61,33; H: 4,83; N: 13,41

Encontrado C: 61,80; H: 4,71; N: 13,18

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-(5),6-dimetoxi-indazol. Se mezclaron 2 g de la p-nitrofenilhidrazona de la 3,4-dimetoxi-ace-

tofenona con 10 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 160°. Igual que en los casos descritos se diluyó con agua, extrajo con cloroformo y el residuo obtenido por evaporación del solvente se ~~cromatografió~~ **cromatografió** sobre alúmina eluyendo con benceno. Por recristalización del producto de la primer fracción (color amarillo) se obtuvo 500 mg (rendimiento 25 %) de una sustancia cristalizada en forma de agujas amarillas de p.f. 212-213° (cap. y Kofler)

λ max.	215	240	265	305	365
log. ϵ	4,17	4,23	3,96	3,89	4,21

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_4$ C: 61,32; H: 4,83; N: 13,42

Encontrado C: 61,16; H: 5,00; N: 13,71

2,4,5-Trimetil-acetofenona. Por calentamiento de la p-nitro-fenilhidrazona de esta cetona con ácido polifosfórico no se obtuvo ningun producto de ciclación. Solamente se ha podido recuperar trazas de la hidrazona original.

2,5-Dimetoxi-acetofenona. Al calentar una mezcla de la p-nitro-fenilhidrazona de la 2,5-dimetoxi-acetofenona con ácido polifosfórico, solamente se ha podido obtener sustancias amorfas en poca cantidad, que no presentaban carácter indólico o indazólico. Por esa razón no se elaboró ulteriormente .

3,5-Dimetoxi-4-hidroxi-acetofenona. Tratando la p-nitro-fenilhidrazona de esta acetofenona con ácido polifosfórico de acuerdo a la técnica habitual, solo se obtuvo p-nitro-anilina, que fue caracterizada por su punto de fusión mezcla y su espectro infrarrojo.

1-(p-nitrofenil)-3-metil-4,5-benzo-indazol. Se mezcló 1 g de p-nitrofenilhidrazona del 1-acetil-naftaleno (metil-1-naftil-cetona) con 7 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 160°. Siguiendo la técnica habitual se diluyó con agua, extrajo con cloroformo y se llevaron a sequedad los extractos reunidos. El residuo se cromatografió sobre alúmina eluyendo con benceno. Los líquidos de elución de la primer fracción (color amarillo) dieron un producto que recristalizado de benceno-éter de petróleo formó agujas amarillas. Se obtuvieron 200 mg (rendimiento 20 %) que luego de sucesivas recristalizaciones fundieron a 209-210° (cap. y Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	218	242	280-288	350
log. ϵ	4,29	4,39	3,85	4,14

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{13}N_3O_2$	C: 71,28; H: 4,32; N: 13,85
Encontrado	C: 71,42; H: 4,19; N: 14,12

1-(p-Aminofenil)-3-metil-4,5-benzo-indazol. a) Se disolvieron 100 mg del nitro-indazol anterior en una mezcla de

10 ml de dioxano y 3 ml de agua. A la solución anterior se le añadieron 400 mg de bisulfito de sodio y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después del tiempo indicado se agregaron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calentó nuevamente a reflujo durante 10 minutos. Una vez fría la mezcla de reacción, se extrajo con éter, y luego de alcalinizar las aguas madres de reducción, se extrajeron con el mismo solvente.

De los extractos etéreos, lavados y secados sobre sulfato de sodio anhidro, se obtuvo por evaporación y luego de recrystalizar de etanol diluído y posteriormente de benceno-éter de petróleo, agujas incoloras de p.f. 172-173°(cap.) con un rendimiento del 95 %. Estas agujas calentadas lentamente en el microscopio Kofler cambian a prismas de p.f. 188-189°.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{15}N_3$	C: 79,10; H: 5,53; N: 15,37
Encontrado	C: 79,21; H: 5,68; N: 15,49

b) Se disolvieron 200 mg del 1-p-nitrofenil-3-metil-4,5-benzo-indazol en 3 ml de ácido acético y la solución se trató con 850 mg de cloruro estañoso y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. Finalizada la reacción se enfrió, se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, lavados con agua hasta pH neutro y seca-

dos sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporaron a sequedad y el residuo se recristalizó de benceno-éter de petróleo, obteniéndose agujas incoloras de p.f. 172-173° (cap.) con un rendimiento del 80 %. Esta sustancia es idéntica a la obtenida por reducción con bisulfito de sodio.

3-Metil-4,5-benzo-indazol . La amina anterior (120 mg) se disolvió en 2,5 ml de ácido sulfúrico al 25 % y a la solución, enfriada con hielo, se le añadieron lentamente y agitando 75 mg de dicromato de sodio disueltos en 1 ml de agua. Finalizado el agregado, la mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas en la heladera. Pasado el tiempo indicado, se diluyó con 50 ml de agua y se arrastró con vapor para eliminar la p-quinona formada y otros productos volátiles. Las aguas madres de oxidación se extrajeron en medio ácido para liberarlas de impurezas y luego de alcalinizar con hidróxido de sodio, se extrajeron agitándolas repetidas veces con éter. El extracto etéreo, lavado y secado en la forma habitual, se evaporó a sequedad y el residuo se recristalizó de etanol-agua obteniéndose agujas incoloras de p.f. 216-217° con un rendimiento del 80 % . Fries y Schimmelschmidt (1925) dan para este compuesto p.f. 216°.

λ max.	218	235	278	289	3 15	329
log. ϵ	3,76	4,12	3,47	3,51	2,80	2,80

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-6,7-benzo-indazol. A 1 g de la p-nitro-fenilhidrazona del 2-acetil-naftaleno (metil-2-naftil-cetona) se le agregaron 7 ml de ácido polifosfórico y se calentó la mezcla hasta 160°. Luego de diluir con agua, se extrajo con cloroformo y el residuo obtenido por evaporación de dicho solvente, se disolvió en benceno y se cromatografió sobre alúmina empleando la técnica habitual. El residuo cristalino que se obtuvo evaporando los líquidos de elución de la primer fracción (color amarillo), se recristalizó de etanol, dando 500 mg (rendimiento 50 %) de agujas amarillas de p.f. 145-146° (cap. y Kofler).

$\lambda_{\max.}$	221	241	321	355
log. ϵ	4,46	4,48	3,80	3,93

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{13}N_3O_2$	C: 71,28; H: 4,32; N: 13,85
Encontrado	C: 71,41; H: 4,14; N: 14,20

1-(p-Aminofenil)-3-metil-6,7-benzo-indazol. El nitro-derivado anterior se disolvió en ácido acético y se redujo con cloruro estañoso y ácido clorhídrico en forma similar al caso ya descrito para el 1-p-nitrofenil-3-metil-4,5,-benzo-indazol. La amina se recristalizó de etanol diluido, obteniéndose agujas incoloras de p.f. 184-185° (cap.) con un rendimiento de 85 %.

$\lambda_{\max.}$	218	247	317	334
log. ϵ	4,36	4,45	3,55	3,50

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{15}N_3$ C: 79,10; H: 5,53; N: 15,37
Encontrado C: 78,86; H: 5,56; N: 15,63

3-Metil-6,7-benzo-indazol. El 1-p-aminofenil-3-metil-6,7-benzo-indazol se disolvió en ácido sulfúrico 25 % y se oxidó con solución acuosa de dicromato de sodio, siguiendo el método descrito anteriormente para el isómero 3-metil-4,5-benzo-indazol. El producto de reacción se recristalizó de benceno-éter de petróleo, obteniéndose agujas incoloras de p.f. 204-205° (cap.) con un rendimiento de 85 %.

$\lambda_{max.}$	224	247	271-286	315	330
log. ϵ	4,13	4,30	3,46	3,20	3,20

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{10}N_2$ C: 79,10; H: 5,53; N: 15,37
Encontrado C: 79,07; H: 5,66; N: 15,42

6,7-Benzo-indazol. Se obtuvo según el método de Veselý y col. (1935) a partir del 2-metil-1-nitro-naftaleno. Se reduce el grupo **nitro** a amino con hierro y ácido acético y luego se acetila la amina obtenida. El derivado acetilado se nitrosa y el producto se disuelve en benceno, dejando la solución en reposo durante 48 horas, luego de las cuales se evapora el solvente y se recristaliza el sólido obtenido de agua. Se obtuvieron agujas incoloras de p.f. 158-159° (cap.) y

162-163°(Kofler). Vesely y col. dan para este compuesto p.f. 158°.

$\lambda_{\text{max.}}$	225	246	280-283	315	329
log. ϵ	4,37	4,58	3,69	3,38	3,46

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-fenantro(9,10-d)pirazol. Se mezclaron 1,6 g de la p-nitro-fenilhidrazona del 9-acetil-fenantreno con 13 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 160°. Siguiendo la técnica habitual, por recristalización final del producto obtenido de cloroformo-etanol se obtuvieron prismas blancos de p.f. 276-277° (Kofler) con un rendimiento de 15 % (240 mg).

$\lambda_{\text{max.}}$	221	252	321	348
log. ϵ	4,16	4,79	4,01	3,93

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ C: 74,77; H: 4,28; N: 11,89
Encontrado C: 74,35; H: 4,54; N: 11,83

3-Metil-fenantro(9,10-d)pirazol. Se disolvieron 400 mg del nitro-indazol anterior en 15 ml de una mezcla 1:2 de ácidos acético y clorhídrico y luego de agregar una granalla de estaño metálico se hirvió a reflujo durante 1 hora. Luego de enfriar la mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con éter. El residuo de la evaporación del solvente se recristalizó de etanol diluido

obteniendo 320 mg (rendimiento 80 %) de prismas blancos de p.f. 227-230°(Kofler). Este 1-p-aminofenil-3-metil-fenantro(9,10)pirazol no se pudo obtener con suficiente pureza para análisis, sino que se disolvieron 150 mg en 5 ml de ácido sulfúrico al 25 % y se oxidó en la forma ya descrita para los benzo-indazoles. Recristalizando el producto de etanol diluido se obtuvieron 80 mg (60 %) de agujas blancas de p.f. 279-280°(Kofler). Alberti (1959) da para este producto p.f. 283-284°, los espectros infrarrojos del compuesto sintetizado por nosotros y el publicado por Alberti son idénticos.

λ max.	341	325	266	251	219 sh.
log. ϵ	3,23	3,23	4,19	4,83	3,97

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indeno(3,2-g)indazol y 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indeno(2,3-f)indazol. A 2,5 g de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-fluoreno se le añadieron 20 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 160° manteniendo esa temperatura durante 5 minutos. Luego de diluir con agua se extrajo con cloroformo, de acuerdo al método habitual y el residuo obtenido por evaporación de los extractos se cromatografió sobre alúmina eluyéndose con benceno.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indeno(3,2-g)indazol. De los líquidos de elución de la primer fracción (color amarillo)

se obtuvo por evaporación del solvente un sólido que recristalizado de cloroformo-etanol y luego etanol dió 200 mg (rendimiento 8 %) de agujas amarillas de p.f. 210-213° (Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	359	295	258	219
log. ϵ	4,06	4,06	4,26	4,08

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{15}N_3O_2$ C: 73,88; H: 4,43; N: 12,31

Encontrado C: 74,03; H: 4,52; N: 12,25

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indeno(2,3-f)indazol. Por evaporación de los líquidos de elución de la segunda fracción, (color amarillo) se obtuvo una sustancia cristalina, que por recristalización de cloroformo dió 460 mg (rendimiento 18 %) de agujas levemente amarillas, de pf. 250-251° (Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	363	310	282	258	219
log. ϵ	3,95	4,00	3,75	4,06	3,85

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{15}N_3O_2$ C: 73,88; H: 4,43; N: 12,31

Encontrado C: 73,96; H: 4,45; N: 12,45

3-Metil-indeno(3,2-g)indazol. Se suspendieron 120 mg del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indeno(3,2-g)indazol anterior en 15 ml de etanol y se añadieron 25 mg de catalizador de

reducción (paladio sobre carbón, al 10 %). La suspensión así obtenida se redujo catalíticamente en un aparato Parr trabajando durante dos horas a una presión de hidrógeno de 43 lbs/sq.in. Transcurrido ese tiempo se evaporó el solvente, luego de filtrar el material sólido, y el residuo de evaporación se disolvió en 1,5 ml de ácido sulfúrico al 25 %. La solución se enfrió en baño de hielo y se agregó lentamente 50 mg de dicromato de sodio, disueltos en 0,5 ml de agua. Luego de 2 horas de reposo en la heladera, se diluyó con agua, se arrastró con vapor la quinona formada y los líquidos madres se alcalinizaron para ser extraídos con éter. El residuo de evaporación de los extractos se recristalizó de etanol diluido y luego de benceno-éter de petróleo obteniéndose 50 mg (rendimiento 40 %) de agujas blancas de p.f. 230-232° (Kofler).

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}N_2$ C: 81,78; H: 5,50

Encontrado C: 81,32; H: 5,14

3-Metil-pirazolo(d-2,3)fluorenona. Se suspendieron 260 mg del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indeno-(2,3-f)indazol junto con 60 mg de carbón paladiado al 10 % en un volumen de 26 ml de etanol. La suspensión se redujo en un aparato Parr durante 2 horas con una presión de hidrógeno de 41 lbs/sq.in. Luego de filtrar el catalizador se evaporó el

solvente y el residuo se disolvió en 6 ml de ácido sulfúrico al 25 %, oxidándose luego con 150 mg de dicromato de sodio, como se describió en el caso anterior. Por recristalización de etanol diluido y luego benceno-éter de petróleo se obtuvieron 90 mg (rendimiento 35 %) de agujas amarillas de p.f. 264-266° (cap.) y 266-267° (Kofler).

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{10}N_2O$ C: 76,90; H: 4,31

Encontrado C: 76,68; H: 4,60

9-Acetil-antraceno. Por calentamiento de 1,8 g de la p-nitrofenilhidrazona del 9-acetil-antraceno con 15 ml de ácido polifosfórico hasta 140° y procesando la mezcla de reacción de acuerdo a las técnicas habituales, se obtuvo un residuo cristalino, que fue cromatografiado sobre alúmina eluyendo con benceno. De los líquidos de elución de la primer fracción se obtuvieron trazas de sustancias amorfas, mientras que de la segunda fracción se obtuvo un sólido, que recristalizado de etanol y luego cloroformo-etanol da 350 mg de prismas incoloros de p.f. 210-211°(cap.) y 219-220° (Kofler). Esta sustancia fue identificada como antraceno por su espectro ultravioleta, infrarrojo, punto de fusión mezcla y por oxidación con óxido crómico en ácido acético se transformó en antraquinona de p.f. 285-286°(Kofler) cuyos espectros coinciden con una muestra auténtica.

4-Acetil-piridina. Por calentamiento con ácido polifosfórico de la p-nitro-fenilhidrazona de esta cetona, siguiendo los métodos ya descritos, no se pudo obtener ningún producto de ciclación.

3-Acetil-piridina. Calentando la p-nitro-fenilhidrazona de esta piridina sustituida, con ácido polifosfórico hasta 160°, de acuerdo a la técnica habitual, solamente se pudo aislar una pequeña cantidad de p-nitro-anilina, que fue identificada por su p.f. mezcla y espectros.

2-Acetil-piridina. Calentando la p-nitrofenilhidrazona de la 2-acetil-piridina con ácido polifosfórico en las condiciones habituales de trabajo no se logró aislar ninguna sustancia cristalina, además de trazas de la hidrazona original.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-tieno(3,2-c)pirazol. A 500 mg de la p-nitro-fenilhidrazona del 2-acetil-tiofeno se le añadieron 4 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 130° manteniendo esa temperatura durante 4 minutos. Siguiendo el método habitual, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Por cromatografía sobre alúmina, de acuerdo a la técnica habitual, y posterior recristalización de etanol se obtuvieron 50 mg (rendimiento 10 %)

de prismas amarillos, que luego se convierten en agujas, de p.f. 152-153°(cap) y 158-159°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	346	271	236
$\log. \epsilon$	4,28	3,52	3,98

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_9N_3O_2S$

C: 55,58; H: 3,50; N: 16,21; S: 12,37

Encontrado C: 55,72; H: 3,54; N: 16,50; S: 12,57

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4-(o-aminofenil)-pirazol. Se mezclaron 950 mg de la p-nitro-fenilhidrazona del 3-acetil-indol con 8 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 150° manteniendo esa temperatura durante 4 minutos. Transcurrido ese tiempo se diluyó con agua, se extrajo con benceno y el residuo obtenido por evaporación del solvente se cromatografió sobre alúmina, eluyendo con benceno. Por reeristalización del producto de la primer fracción, de etanol diluído se obtuvieron 400 mg (rendimiento 42 %) de placas amarillas de p.f. 134-135°(cap. y Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	333	217
$\log. \epsilon$	4,10	4,24

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_2$ C: 65,30; H: 4,76; N: 19,10

Encontrado C: 65,01; H: 4,84; N: 19,22

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4-fenil-pirazol. El producto obtenido a partir de la p-nitrofenilhidrazona del 3-acetil-indol se disolvió (140 mg) en una mezcla de 4 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se diazotó con una solución de 40 mg de nitrito de sodio en 0,5 ml de agua. Una vez terminada la diazotación se añadieron 12 ml de ácido hipofosforoso y se dejó en reposo durante 2 horas. A continuación se extrajo con éter y el producto se recristalizó de etanol obteniendo 100 mg (rendimiento 70 %) de prismas amarillos de p.f. 134-135°(cap.) y 141-142° (Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	339	235	215
log. ϵ	4,21	4,02	4,02

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_2$	C: 68,80; H: 4,70; N: 15,04
Encontrado	C: 68,98; H: 4,86; N: 14,72

1-(m-Nitrofenil)-3-metil-4-(o-aminofenil)-pirazol. A 350 mg de la m-nitro-fenilhidrazona del 3-acetil-indol se le añadieron 3 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calentó hasta 140° manteniendo esa temperatura durante 5 minutos. Siguiendo la técnica usual se obtuvo una sustancia, que recristalizada de etanol dió 180 mg (rendimiento 80 %) de agujas amarillas de p.f. 152-153° (cap.) y 156-157° (Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	265	216
$\log.\epsilon$	4,27	4,33

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_2$	C: 65,30; H: 4,78; N: 19,10
Encontrado	C: 65,51; H: 4,70; N: 19,28

1-(m-Nitrofenil)-3-metil-4-fenil-pirazol. El derivado pirazólico aminado, obtenido de la m-nitrofenilhidrazona del 3-acetil-indol, se disolvió (30 mg) en una mezcla de 0,4 ml de agua y 0,2 ml de ácido clorhídrico y se diazotó con 10 mg de nitrito de sodio. Terminada la diazotación se agregaron 3 ml de ácido hipofosforoso y la solución se dejó en reposo durante 2 horas, luego de las cuales se extrajo con éter. Por recristalización del residuo de etanol diluido se obtuvieron 15 mg (rendimiento 55 %) de prismas amarillos de p.f. 120-121°(cap.) y 123-124°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	278	226-231sh.	215
$\log.\epsilon$	4,22	4,12	4,30

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_2$	C: 68,80; H: 4,70
Encontrado	C: 68,87; H: 4,57

1-(o-Nitrofenil)-3-metil-4-(o-aminofenil)-pirazol. Se calentaron 850 mg de la o-nitro-fenilhidrazona del 3-acetil-indol con 7 ml de ácido polifosfórico hasta 150° manteniendo

esa temperatura durante 5 minutos. Siguiendo la técnica ya descrita se obtuvieron 410 mg (rendimiento 47 %) de agujas amarillas recristalizadas de etanol diluido.

P.f. 146-147° (cap.) y 153° (Kofler).

$\lambda_{\max.}$	284-292 sh.	241	215
log. ϵ	3,81	4,26	4,42

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_2$ C: 65,30; H: 4,76; N: 19,10

Encontrado C: 65,32; H: 4,51; N: 18,92

1- (o-Nitrofenil)-3-metil-4-fenil-pirazol. El producto aminado anterior, correspondiente a la o-nitro-fenilhidrazona del 3-acetil-indol, se diazotó (100 mg) con 30 mg de nitrito de sodio, de acuerdo a lo descrito para los isómeros para- y meta-nitrados. Por recristalización de etanol diluido se obtuvieron 80 mg de placas amarillas de p.f. 70-71° (cap. y Kofler). Rendimiento 85 %.

$\lambda_{\max.}$	320 sh.	230-240 sh	214
log. ϵ	3,57	4,20	4,33

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_2$ C: 68,80; H: 4,70; N: 15,04

Encontrado C: 68,30; H: 4,73; N: 15,30

Oxidación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-fenil-pirazol.

Se disolvieron 100 mg del producto mencionado en 7 ml de piridina y se añadieron 400 mg de permanganato de potasio

disueltos en 1 ml de agua. La solución se reflujo durante 2 horas hasta decoloración del permanganato, luego de acidificar con ácido sulfúrico se volvió a reflujo durante 30 minutos. Una vez fría la suspensión se extrajo con éter y el residuo se recristalizó de agua, obteniendo placas incoloras de p.f. 118°. El compuesto se identificó como ácido benzoico por su punto de fusión mezcla y sus espectros infrarrojo y ultravioleta. Se obtuvieron 15 mg (rendimiento aproximadamente 30 %).

Oxidación del 1-(o-nitrofenil)-3-metil-4-fenil-pirazol.

Por oxidación de 30 mg de este compuesto, siguiendo la técnica descrita para el compuesto p-nitrado, se obtuvieron 3 mg de una sustancia cristalina, que por su punto de fusión mezcla y espectro infrarrojo fue identificada como ácido benzoico.

Método general de obtención de nitroindoles

La hidrazona a ciclar se disuelve en aproximadamente 15 veces su peso de una mezcla 1 : 1 de ácidos clorhídrico y acético y luego se calienta la solución durante unas 3 horas a 90 - 100°, en baño de aceite, con un refrigerante a reflujo. Terminado el calentamiento se enfría exteriormente y luego se vuelca en agua, utilizando aproximadamente un volumen de agua 15 - 20 veces mayor al de la mezcla de reacción. La solución o suspensión acuosa así obtenida se extrae con cloroformo o benceno hasta que el líquido orgánico no disuelva más sustancia coloreada. Los extractos reunidos se lavan con agua hasta neutralidad y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se evaporan a sequedad.

El residuo oscuro obtenido se disuelve en la menor cantidad de benceno y se cromatografía en una columna de alúmina neutra, eluyéndose con el mismo solvente. Los líquidos de elución de las distintas bandas se llevan a sequedad y en general se obtienen ya por este procedimiento productos cristalinos, que están formados por el nitroindol o dos nitroindoles isómeros (cuando se emplea una m-nitro-fenilhidrazona) y en algunos casos por nitrofenilhidrazona que no ha reaccionado. Se purifican por recristalización, como se indica en cada caso particular.

2-Nitro-6,7,8-trihidro-ciclopent-5H-(b)indol. Lo obtuvimos de acuerdo al método de Plant (1929), como agujas color amarillo anaranjado de p.f. 164-165^o (cap.). Plant da para este compuesto p.f. 165^o.

$\lambda_{\text{max.}}$	215	277	332
log. ϵ	4,30	4,27	3,85

4-Nitro-6,7,8-trihidro-5H-ciclopent-(b)-indol. Se sintetizó a partir de la o-nitro-fenilhidrazona de la ciclopentanona según el método descrito por Plant (1929) obteniéndose prismas rojos de p.f. 121-122^o. (cap.) Plant da para esta sustancia p.f. 123^o.

$\lambda_{\text{max.}}$	215	240	264	364
log. ϵ	4,33	4,07	4,07	3,75

1-Nitro-6,7,8-trihidro-5H-ciclopent-(b)-indol y 3-nitro-6,7,8-trihidro-5H-ciclopent-(b)-indol. Siguiendo el método de Plant (1929) se calentó 1 g de la m-nitro-fenilhidrazona de la ciclopentanona con 30 ml de ácido sulfúrico al 23 % durante 20 minutos, con refrigerante a reflujo. Luego se enfrió la solución y se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación del solvente se cromatografió sobre alúmina eluyéndose con benceno.

1-Nitro-6,7,8-trihidro-5H-ciclopent-(b)-indol. De los líquidos de elución de la primer fracción (color rojizo) se

obtuvo luego de recrystalizar de etanol diluido placas rojas de p.f. 196-197° (cap.) Plant da para su "6-nitro-dihidro-pentindol" p.f. 199°.

$\lambda_{\max.}$	216	240-250	417
log. ϵ	4,32	3,90	3,66

3-Nitro-6,7,8-trihidro-5H-ciclopent-(b)-indol. De los líquidos de elución de la segunda fracción (color anaranjado) se obtuvo, luego de recrystalizar de etanol diluido, agujas amarillas de p.f. 151-152° (cap.). Plant da para su "4-nitro-dihidro-pentindol" p.f. 153°.

$\lambda_{\max.}$	395	272	250	220
log. ϵ	4,01	3,68	3,88	4,28

2-Nitro-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-ciclooct(b)indol. Se disolvieron 900 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la ciclooctanona en 15 ml de una mezcla 1:1 de ácidos acético y clorhídrico y se calentó durante 2 horas a 90°. Siguiendo la técnica general, descrita anteriormente, se obtuvieron por recrystalización de etanol diluido 220 mg (rendimiento 25 %) de agujas amarillas de p.f. 175-176° (cap. y Kofler) Rice y col. dan para este compuesto p.f. 177-178° (1964)

$\lambda_{\max.}$	216	278	334
log. ϵ	4,22	4,27	3,90

4-Nitro-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-ciclooct(b)indol. Se calentaron 900 mg de la o-nitro-fenilhidrazona de la ciclooctanona, la cual no se pudo obtener al estado cristalino, en una mezcla de ácidos clorhídrico-acético de acuerdo a la técnica habitual. Por recristalización de etanol se obtuvieron 250 mg (rendimiento 27 %) de prismas rojizos de p.f. 128-129°(cap.) y 130-131°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	216	240	265	367
log. ϵ	4,16	3,71	3,71	3,54

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_2$	C: 68,83; H: 6,60; N: 11,47
Encontrado	C: 69,02; H: 6,83; N: 11,40

1-Nitro-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-ciclooct(b)indol y 3-nitro-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-ciclooct(b)indol. Se calentó 500 mg de la m-nitro-fenilhidrazona de la ciclooctanona con 8 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 2 horas a 90°. Luego de diluir con agua se extrajo con cloroformo y el residuo obtenido por evaporación del solvente se **cromatografió** sobre alúmina, eluyendose con benceno.

1-Nitro-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-ciclooct(b)indol. De los líquidos de elución de la primer fracción (color rojizo) se obtuvo por recristalización de etanol diluído 150 mg (rendimiento 30 %) de cristales anaranjados de p.f. 191-192° (cap.) y 195-196°(Kofler).

$\lambda_{\max.}$	405-413	245	219
$\log. \epsilon$	3,62	3,90	4,49

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_2$	C: 68,83; H: 6,60; N: 11,47
Encontrado	C: 68,87; H: 6,77; N: 11,10

3-Nitro-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-ciclooct(b)indol. Por recristalización de etanol diluido de la sustancia obtenida de la segunda fracción (color amarillo) se obtuvieron 220 mg (rendimiento 44 %) de cristales amarillos de p.f. 127-129°(Cap.) y 131-132°(Kofler).

$\lambda_{\max.}$	220	250	272	399
$\log. \epsilon$	4,24	4,00	3,74	3,99

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_2$	C: 68,83; H: 6,60; N: 11,47
Encontrado	C: 69,08; H: 6,53; N: 11,43

m-Nitro-fenilhidrazona de la ciclooctanona. Se obtuvo por la técnica habitual, calentando ambos componentes en solución alcohólica, con catálisis ácida. Prismas rojizos de p.f. 101-102°(cap.)

<u>Análisis:</u>	Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_2$	N: 16,08
	Encontrado	N: 15,89

p-Nitro-fenilhidrazona de la cyclononanona. Se obtuvo de acuerdo al método usual. Recristalizada de etanol diluido

da p.f. 138-139°(cap.) y 142°(Kcfler)

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2$ N: 15,26
Encontrado N: 15,62; 15,67

2-Nitro-6,7,8,9,10,11,12-heptahidro-5H-ciclonon(b)indol.

A partir de 400 mg de la p-nitrofenilhidrazona de la ciclononanona se obtuvo por el método usual, calentando 3 horas a 90°, un producto, que por recristalización de etanol diluído da 240 mg (rendimiento 60 %) de cristales anaranjados de p.f. 182-183°(cap.) y 189-190°(Kofler).

$\lambda_{max.}$	217	278	337
log. ϵ	4,19	4,24	3,87

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_2$ C: 69,74; H: 7,02; N: 10,85
Encontrado C: 69,68; H: 7,32; N: 10,84

o-Nitro-fenilhidrazona de la ciclononanona . Se obtuvo por el método general descrito anteriormente. Recristalizada de etanol diluído, prismas color naranja de p.f.78-79° (cap. y Kofler)

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2$ N: 15,26
Encontrado N: 15,24

4-Nitro-6,7,8,9,10,11,12-heptahidro-5H-ciclonon(b)indol.

Calentando durante 3 1/2 horas a 90° 450 mg de la o-nitrofenilhidrazona de la ciclononanona y procesando los pro-

ductos de acuerdo a la metódica usual, por recristalización de etanol se obtuvieron 220 mg (rendimiento 50 %) de agujas color naranja claro de p.f. 136-137°(cap.) y 138-139°(Kofler).

λ max.	216	240	265	369
• log. ϵ	4,38	3,95	3,95	3,78

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_2$ C: 69,74; H: 7,02; N: 10,85

Encontrado C: 69,79; H: 7,21; N: 11,02

m-Nitro-fenilhidrazona de la ciclononanona. Por el método habitual y recristalización de etanol diluido se obtuvo como prismas amarillo-anaranjados de p.f. 101-102° (cap.); luego de unos días se transformó en un jarabe oscuro.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2$ N: 15,26

Encontrado N: 15,07

1-Nitro-6,7,8,9,10,11,12-heptahidro-5H-ciclonon(b)indol.

y 3-Nitro-6,7,8,9,10,11,12-heptahidro-5H-ciclonon(b)indol.

Se calentaron 500 mg de la m-nitro-fenilhidrazona de la ciclononanona durante 3 1/2 horas a 100°, en la mezcla de ácidos descrita en la técnica general. Por **cromatografía** sobre alúmina, eluyéndose con benceno se obtuvieron dos productos.

1-Nitro-6,7,8,9,10,11,12-heptahidro-5H-ciclonon(b)indol.

Se obtuvieron 150 mg (rendimiento 30 %) por recristalización de etanol diluido del producto de la primera fracción

(color rojo). Placas rojizas de p.f. 181-182°(cap. y 188-189°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	220	245	397-405
$\log. \epsilon$	4,46	3,85	3,57

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_2$ C: 69,74; H: 7,02; N: 10,85

Encontrado C: 69,98; H: 7,07; N: 10,54

3-Nitro-6,7,8,9,10,11,12-heptahidro-5H-ciclonon(b)indol.

Se obtuvo de los líquidos de elución de la segunda fracción (color amarillo), por recristalización de etanol diluído, dando 180 mg (rendimiento 36 %) de prismas amarillos de p.f. 134-135°(cap.) y 138-139°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	219	250	272	397
$\log. \epsilon$	4,27	3,94	3,74	3,99

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_2$ C: 69,74; H: 7,02; N: 10,85

Encontrado C: 69,30; H: 7,06; N: 10,94

p-Nitrofenilhidrazona de la ciclodecanona. Se obtuvo por la técnica general descrita anteriormente. Recristalizada de etanol diluído, agujas amarillas de p.f. 120.121°(cap. y Kofler).

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_2$ N: 14,52

Encontrado N: 14,22

2-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13-octahidro-5H-ciclododec(b)indol.

Calentando 500 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la ciclo-

decanona durante 3 horas en las condiciones descritas en la metódica general, por recristalización de etanol diluído se obtuvieron 160 mg de prismas amarillos (rendimiento 32 %) de p.f. 211-212^o(cap.) y 218-219^o(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	217	278	335
log. ϵ	4,15	4,25	3,89

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2$ C: 70,56; H: 7,40; N: 10,29

Encontrado C: 70,86; H: 7,80; N: 10,23

o-Nitrofenilhidrazona de la ciclodecanona. Se obtuvo por el método usual; por recristalización de etanol diluído dió prismas rojos de p.f. 76-78^o(cap. y Kofler).

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_2$ N: 14,52

Encontrado N: 14,52

4-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13-octahidro-5H-ciclododec(b)indol.

Se obtuvo calentando 500 mg de la o-nitrofenilhidrazona de la ciclodecanona durante 3 1/2 horas a 90^o, en una mezcla de ácidos acético y clorhídrico, como se describió en la técnica general Por recristalización de etanol dió 190 mg (rendimiento 38%) de agujas amarillas de p.f. 175-176^o (cap.) y 181-182^o(Kofler)

$\lambda_{\text{max.}}$	216	240	265	371
log. ϵ	4,30	3,88	3,88	3,75

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2$ C: 70,56; H: 7,40; N: 10,29

Encontrado C: 70,47; H: 7,8 ; N: 10,49

m-Nitro-fenilhidrazona de la ciclodecanona. Se obtuvo por el método habitual, por recristalización de etanol diluido dió prismas anaranjados de p.f. 125-126° (cap. y Kofler).

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_2$ N: 14,52

Encontrado N: 14,28

1-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,octahidro-5H-ciclodec(b)-indol y 3-nitro-6,7,8,9,10,11,12,13-octahidro-5H-ciclodec(b)indol.

Se calentaron 600 mg de la m-nitrofenilhidrazona anterior con la mezcla de ácidos clorhídrico acético durante 3 1/2 horas a 85°. Luego de diluir y extraer con cloroformo se cromatografió el residuo sobre alúmina, eluyendo las bandas con benceno.

1-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,octahidro-5H-ciclodec(b)indol

De los líquidos de elución de la primer fracción de color amarillo se obtuvieron por recristalización de etanol diluido 130 mg (rendimiento 22 %) de cristales amarillos de p.f. 221-222° (cap.) y 226-227° (Kofler).

$\lambda_{max.}$	220	245	395
log. ϵ	4,42	3,90	3,57

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2$ C: 70,56; H: 7,40; N: 10,29

Encontrado C: 70,21; H: 7,49; N: 10,6

3-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,octahidro-5H-ciclodec(b)indol.

De los líquidos de elución de la segunda fracción amarilla

se obtuvieron por recristalización de etanol diluído 250 mg (rendimiento 42 %) de agujas del mismo color , de p.f. 168-170°(cap. y Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	220	250	272	392
log. ϵ	4,23	3,94	3,74	3,93

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2$ C: 70,56; H: 7,40; N: 10,29
 Encontrado C: 70,9 ; H: 7,3 ; N: 10,02

2-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,14,nonahidro-5H-cicoundec(b) indol. Por calentamiento de la p-nitro-fenilhidrazona de la cicloundecanona en la mezcla de ácidos, como se describió en la técnica general, y posterior recristalización de etanol, se obtuvo 60 mg de producto a partir de 400 mg de hidrazona (rendimiento 15 %). Prismas amarillos de p.f. 209-211°(cap.) y 212-214°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	217	279	337
log. ϵ	4,34	4,24,	3,89

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_2$ C: 71,31; H: 7,74; N: 9,78
 Encontrado C: 71,59; H: 7,59; N: 9,77

La p-nitro-fenilhidrazona de la cicloundecanona no pudo ser analizada por descomponerse con gran rapidez. El mismo fenómeno ocurrió con las orto- y meta-nitro-fenilhidrazonas, que se transforman en jarabes oscuros y no pudieron ser analizadas.

4-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,14-nonahidro-5H-cicoundec(b) indol. Por calentamiento de 220 mg de la o-nitro-fenilhidrazona de la cicloundecanona en las condiciones usuales de síntesis, y luego finalmente recristalización de etanol se obtuvieron 100 mg (rendimiento 45 %) de prismas amarillos de p.f. 174-175°(cap.) y 177-178°(Kofler)

$\lambda_{\text{max.}}$	216	240	265	372
log. ϵ	4,38	3,96	3,96	3,79

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_2$	C: 71,31; H: 7,74; N: 9,78
Encontrado	C: 71,59; H: 7,59; N: 9,77

1-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,14-nonahidro-5H-cicoundec(b) indol y 3-nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,14-nonahidro-5H-cicoundec(b)indol. Se calentaron 600 mg de la m-nitro-fenilhidrazona de la cicloundecanona con la mezcla acética-clorhídrica durante 3 horas a 100°. Siguiendo luego la técnica habitual, por cromatografía se separan los dos isómeros indólicos.

1-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,14-nonahidro-5H-cicoundec(b) indol. De los líquidos de elución de la primer fracción se obtuvo por recristalización de etanol prismas amarillos de p.f. 186-187°(cap.) y 189-170°(Kofler). Rendimiento 95 mg 15 %.

$\lambda_{\max.}$	220	245	395
$\log. \epsilon$	4,42	3,90	3,57

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_2$ C: 71,31; H: 7,74; N: 9,78

Encontrado C: 71,57; H: 7,98; N: 10,00

3-Nitro-6,7,8,9,10,11,12,13,14-nonahidro-5H-cicoundec(b)

indol. De los líquidos de elución de la segunda fracción se obtuvo por recristalización de etanol 100 mg (rendimiento 16 %) de agujas amarillas de p.f. 180-181°(cap. y Kofler)

$\lambda_{\max.}$	219	250	272	395
$\log. \epsilon$	4,30	4,00	3,80	4,02

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_2$ C: 71,31; H: 7,74; N: 9,78

Encontrado C: 71,41; H: 7,85; N: 9,95

2-Nitro-6-15-decahidro-5H-ciclododec(b)indol. Se trataron 1 g de la p-nitro-fenilhidrazona de la ciclododecanona en las condiciones habituales de trabajo y siguiendo la técnica habitual por recristalización de etanol se obtuvo 400 mg (rendimiento 40 %) de prismas amarillos de p.f. 182-184°(cap.) y 189-190°(Kofler).

$\lambda_{\max.}$	217	279	337
$\log. \epsilon$	4,27	4,29	3,94

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_2$ C: 71,96; H: 8,05; N: 9,34

Encontrado C: 72,23; H: 8,11; N: 9,58

La p-nitro-fenilhidrazona de la ciclododecanona no pudo ser analizada por transformarse rápidamente en un jarabe oscuro.

o-Nitro-fenilhidrazona de la ciclododecanona. Se obtuvo de acuerdo al método general. Recristalizada de etanol : prismas rojos de p.f. 111-112^o (cap. y Kofler).

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₇N₃O₂ N:13,24
Encontrado N:13,30

4-Nitro-6-15-decahidro-5H-ciclododec(b)indol. Se trataron 650 mg de la o-nitro-fenilhidrazona anterior según el método general, ya descrito, y por recristalización del producto cromatografiado, de etanol; se obtuvieron 230 mg (rendimiento 35 %) de agujas amarillas de p.f. 145-146^o (cap.) y 148-149^o (Kofler).

λ max.	216	240	265	369
log. ϵ	4,37	3,92	3,92	3,68

Análisis:

Calculado para C₁₈H₂₄N₂O₂ C: 71,96; H: 8,05; N: 9,34
Encontrado C: 71,95; H: 7,92; N: 9,72

m-Nitro-fenilhidrazona de la ciclododecanona. Se obtuvo siguiendo la técnica corriente, por recristalización de etanol da prismas anaranjados de p.f. 145-146^o (cap. y Kofler)

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₇N₃O₂ N: 13,24
Encontrado N: 13,34

1-Nitro-6-15-decahidro-5H-ciclododec(b)indol y 3-nitro-6-15-decahidro-5H-ciclododec(b)indol. Se trataron 700 mg de la m-nitrofenilhidrazona de la ciclododecanona en la forma indicada en la técnica general, y el producto bruto obtenido se cromatografió sobre alúmina, eluyendo con benceno.

1-Nitro-6-15-decahidro-5H-ciclododec(b)indol. De la primer fracción (color rojizo) se obtuvo por recristalización de etanol 140 mg (rendimiento 20 %) de agujas anaranjadas de p.f. 188-189°(cap. y Kofler).

λ max.	220	245	397
log ξ	4,49	3,90	3,59

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_2$	C: 71,96; H: 8,05; N: 9,34
Encontrado	C: 71,61; H: 8,03; N: 9,24

3-Nitro-6-15-decahidro-5H-ciclododec-(b)-indol. De la segunda fracción (anaranjada) se obtuvieron por recristalización de etanol 150 mg (rendimiento 21 %) de una mezcla de agujas y prismas amarillos de p.f. 152-153°(cap. y Kofler)

λ max.	219	250	272	392
log. ξ	4,30	4,00	3,80	3,98

Análisis:

Calculado para : $C_{18}H_{24}N_2O_2$	C: 71,96; H: 8,05; N: 9,34
Encontrado	C: 72,31; H: 8,18; N: 9,53

p-Nitrofenilhidrazona de la ciclotridecanona. Se obtuvo de acuerdo al método usual, recristalizada de etanol dió agujas amarillas de p.f. 143-144°(cap.) y 145-146°(Kofler)

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_2$ N: 12,68

Encontrado N: 12,68

2-Nitro-6-16-undecahidro-5H-ciclotridec(b)indol. Por tratamiento de 500 mg de la hidrazona anterior de acuerdo a la técnica habitual, y recristalización ulterior del producto de cromatografía, de etanol, se obtuvieron 110 mg (rendimiento 22 %) de prismas amarillos de p.f. 173-174° (cap.) y 177-178° (Kofler).

λ max.	216	279	335
log. ϵ	4,25	4,24	3,86

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_2$ C: 72,58; H: 8,34; N: 8,91

Encontrado C: 72,35; H: 8,11; N: 9,20

o-Nitro-fenilhidrazona de la ciclotridecanona. Se obtuvo por la técnica habitual, recristalizada de etanol, prismas rojos de p.f. 80-81°(cap. y Kofler).

Análisis : Calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_2$ N: 12,68

Encontrado N: 13,03

4-Nitro-6-16-undecahidro-5H-ciclotridec(b)indol. Tratando 450 mg de la o-nitro-fenilhidrazona anterior en la mezcla

de ácidos acético y clorhídrico, como se describió en la técnica general, y recristalizando el producto de cromatografía, se obtuvieron de etanol 150 mg (rendimiento 33 %) de prismas anaranjados de p.f. 140-141° (cap. y Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	215	240	267	367
log. ϵ	3,95	3,51	3,51	3,28

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_2$ C: 72,58; H: 8,34; N: 8,91

Encontrado C: 72,61; H: 8,28; N: 8,99

m-Nitro-fenilhidrazona de la ciclotridecanona. Fue obtenida por el método usual. Por recristalización de etanol dió prismas amarillos de p.f. 117-118° (cap. y Kofler). Luego de unos días se transformó en un jarabe oscuro.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_2$ N: 12,68

Encontrado N: 12,68

1-Nitro-6-16-undecahidro-5H-ciclotridec(b)indol, y 3-nitro-6-16-undecahidro-5H-ciclotridec(b)indol. Se calentaron 470 mg de la m-nitro-fenilhidrazona anterior en la mezcla ácida habitual y el producto de la extracción posterior se cromatografió sobre alúmina, utilizando benceno como fase móvil. 1-Nitro-6-16-undecahidro-5H-ciclotridec(b)indol. De los líquidos de elución de la primer fracción se obtuvo, por recristalización de etanol diluido 80 mg (rendimiento 17 %) de prismas rojizos de p.f. 193-194° (cap.) y 200-201° (Kofler)

$\lambda_{\max.}$	220	245	397
$\log. \epsilon$	4,45	3,90	3,57

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_2$	C: 72,58; H: 8,34; N: 8,91
Encontrado	C: 72,28; H: 8,33; N: 9,23

3-Nitro-6-16-undecahidro-5H-ciclotridec(b)indol. De la segunda fracción se obtuvo por recristalización de etanol diluido 90 mg (rendimiento 19%) de prismas amarillos de p.f. 173-174°(cap.) y 179-180° (Kofler).

$\lambda_{\max.}$	219	250	272	392
$\log. \epsilon$	4,23	3,90	3,68	3,92

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_2$	C: 72,58; H: 8,34; N: 8,91
Encontrado	C: 72,61; H: 8,69; N: 8,65

p-Nitrofenilhidrazona de la ciclotetradecanona. Se obtuvo por el método usual. Por recristalización de etanol dió cristales amarillos de p.f. 134-135°(Cap. y Kofler)

<u>Análisis:</u> Calculado para $C_{20}H_{31}N_3O_2$	N: 12,17
Encontrado	N: 11,87

2-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-ciclotetradec(b)indol. Se trataron 700 mg de la p-nitro-fenilhidrazona anterior según la técnica general descrita anteriormente. Por recristalización de etanol se obtuvieron 150 mg (rendimiento 21%) de prismas amarillos de p.f. 166-167°(cap.) y 170°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	216	279	337
$\log. \epsilon$	4,26	4,31	3,94

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O_2$	C: 73,13; H: 8,59; N: 8,53
Encontrado	C: 72,93; H: 8,81; N: 8,67

o-Nitro-fenilhidrazona de la ciclotetradecanona. Se obtuvo por el método habitual. Por recristalización de etanol da prismas anaranjados de p.f. 71-72°(cap. y Kofler).

<u>Análisis:</u> Calculado para $C_{20}H_{31}N_3O_2$	N: 12,17
Encontrado	N: 12,52

4-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-ciclotetradec(b)indol. Siguiendo la técnica habitual descrita inicialmente se trataron 500 mg de la o-nitro-fenilhidrazona anterior con la mezcla de ácidos clorhídrico y acético. Por recristalización de etanol del producto de cromatografía se obtuvieron 150 mg (rendimiento 30 %) de agujas levemente anaranjadas de p.f. 151-152°(cap.) y 157-158°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	215	240	264	369
$\log. \epsilon$	4,40	3,98	3,98	3,80

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O_2$	C: 73,13; H: 8,59; N: 8,53
Encontrado	C: 73,40; H: 8,67; N: 8,28

m-Nitro-fenilhidrazona de la ciclotetradecanona. Fue obtenida según el método usual. Por recristalización de etanol, agujas amarillas de p.f. 126-127° (cap. y Kofler).

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{31}N_3O_2$ N: 12,17
Encontrado N: 12,16

1-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-ciclotetradec(b)indol y 3-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-ciclotetradec(b)indol. Se calentaron 800 mg de la m-nitro-fenilhidrazona anterior en la mezcla de ácidos acético y clorhídrico durante 3 horas a 90°. Luego se diluyó con agua, de acuerdo a la técnica habitual, se extrajo con cloroformo y el residuo de evaporación de los extractos se cromatografió en alúmina, con benceno como fase móvil.

1-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-ciclotetradec(b)indol. De la primer fracción se obtuvieron por recristalización de etanol 110 mg (rendimiento 14 %) de prismas rojizos de p.f. 206-207° (cap.) y 212-213° (Kofler).

$\lambda_{max.}$	220	245	397
$\log. \epsilon$	4,44	3,90	3,59

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O_2$ C: 73,13; H: 8,59; N: 8,53
Encontrado C: 73,31; H: 8,85; N: 8,51

3-Nitro-6-17-dodecahidro-5H-ciclotetradec(b)indol. Se obtuvieron 160 mg (rendimiento 16 %) de cristales amarillos

por recristalización de la segunda fracción de etanol.

p.f. 137-138°(cap.) y 140 -141°(Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	219	250	272	395
log. ξ	4,65	3,95	3,74	3,97

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O_2$ C: 73,13; H: 8,59; N: 8,53

Encontrado C: 73,45; H: 8,87; N: 8,49

p-Nitrofenil-hidrazona de la ciclopentadecanona (exaltona)

Se sintetizó por el método empleado en los otros casos.

Agujas amarillas de p.f. 139-140°(cap.) y 142-143°(Kofler)

por recristalización de etanol diluído y de etanol.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{33}N_3O_2$ N: 11,69

Encontrado N: 12,08

2-Nitro-6-18-tridecahidro-5H-ciclopentadec(b)indol. Proce-

sando 350 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la exaltona de acuerdo a la técnica habitual, por recristalización de etanol diluído del producto de la cromatografía, se obtuvieron 70 mg (rendimiento 20 %) de prismas amarillos de p.f. 153-155°(cap. y Kofler).

$\lambda_{\text{max.}}$	217	279	337
log. ξ	4,18	4,24	3,90

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2$ C: 73,64; H: 8,83; N: 8,18

Encontrado C: 73,96; H: 8,60; N: 8,69

1-Nitro-6-18-tridecahidro-5H-ciclopentadec(b)indol y 3-nitro-6-18-tridecahidro-5H-ciclopentadec(b)indol. Se trataron 450 mg de la m-nitro-fenilhidrazona de la ciclopentadecanona según el método usual. El residuo obtenido por evaporación de los extractos cloroformicos se cromatografió sobre alúmina, eluyéndose con benceno.

1-Nitro-6-18-tridecahidro-5H-ciclopentadec(b)indol. De los líquidos de elución de la primer fracción se obtuvieron, por recristalización de etanol diluído, 70 mg (rendimiento 15 %) de prismas rojizos de p.f. 196-197° (cap.) y 201+202° (Kofler).

$\lambda_{\max.}$	220	245	397
log. ϵ	4,46	3,90	3,58

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2$	C: 73,64; H: 8,83; N: 8,18
Encontrado	C: 73,79; H: 9,12; N: 8,59

3-Nitro-6-18-tridecahidro-5H-ciclopentadec(b)indol. De los líquidos de elución de la segunda fracción se obtuvieron por recristalización de etanol diluído 90 mg (rendimiento 20 %) de prismas anaranjados de p.f. 139-140° (cap. y Kofler)

$\lambda_{\max.}$	219	250	272	395
log. ϵ	4,30	3,90	3,70	3,95

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2$	C: 73,64; H: 8,83; N: 8,18
Encontrado	C: 73,51; H: 9,05; N: 8,09

Las meta- y orto- nitro-fenilhidrazonas de la ciclopentadecanona (exaltona) no pudieron ser analizadas por descomponerse con suma rapidez dando jarabes de color oscuro.

Resumen

- 1) Se ha efectuado un estudio de la extensión en que puede aplicarse la reacción de formación de indazoles a partir de nitrofenilhidrazonas por catálisis ácida (ácido polifosfórico).
- 2) Se ha comprobado por la influencia de los sustituyentes presentes en las acetofenonas empleadas, que esta síntesis es una reacción de sustitución nucleofílica, estando de acuerdo los rendimientos con lo que podía esperarse de los efectos eléctricos de los mismos.
- 3) Se ha podido extender la reacción a algunos benzaldehidos sustituidos. Esto ha permitido comprobar que el grupo metilo vecino al carbonilo en las acetofenonas, tiene una acción favorecedora de la reacción de síntesis de indazoles. También se ha podido llevar a cabo con dos casos de benzofenonas.
- 4) La reacción de síntesis de indazoles compite con la síntesis de Fischer para indoles. El predominio de una u otra parece depender del pK de la fenilhidracina empleada. El estudio de la condensación de algunas fenilhidrazonas de la p-metil-acetofenona da base experimental a esta afirmación.
- 5) De las cetonas aromáticas policíclicas también se logran obtener indazoles. Se han empleado el 1-acetil-naftaleno y su isómero sustituido en 2, el 9-acetil-fenantreno y el 2-acetil-fluoreno, obteniéndose de este último

los dos isómeros posibles, mientras que los otros compuestos dan un solo producto.

6) Se ha investigado el método para eliminar el sustituyente p-nitrofenilo del nitrógeno 1 de los indazoles por reducción del grupo nitro a amino y posterior oxidación liberándose el sustituyente como p-quinona. En estas reacciones se han utilizado diversos reactivos.

7) Las nitrofenilhidrazonas del 3-acetil-indol, tratadas con ácido polifosfórico, conducen por una reacción de apertura del núcleo, a la formación de pirazoles, reacción que había sido descrita como ocurriendo más bien en medios alcalinos. La estructura de estos pirazoles fue demostrada por reacciones de degradación.

8) La p-nitro-fenilhidrazona del 2-acetil-tiofeno también da lugar a un anillo pirazólico por ciclación en las condiciones habituales.

9) En el estudio de los indazoles formados se ha hecho un empleo constante de los espectros ultravioleta, infrarrojo y de resonancia nuclear magnética. Los espectros IR han sido principalmente empleados para asegurar el curso seguido por la reacción, mediante el estudio de grupos funcionales, mientras que el ultravioleta y la resonancia nuclear magnética han sido más utilizados para establecer estructuras moleculares.

10) Se sintetizaron los nitroindoles derivados de

las cetonas alicíclicas con un anillo de 8 a 15 átomos de carbono. Para ello se utilizaron las tres nitro-fenilhidrazinas isómeras, obteniendo salvo en un solo caso los cuatro nitroindoles esperados.

11) Se utilizó el espectro ultravioleta para asignar la posición del grupo nitro en estos isómeros, en especial en aquellos derivados de la m-nitro-fenilhidrazona.


12) Los puntos de fusión de los cicloindoles obtenidos presentan un máximo en los derivados de la ciclodecagona, coincidiendo con los ciclos de mayor tensión. Esta variación es particularmente visible en los originados en las orto- y para-nitrofenilhidrazonas.

13) Los espectros ultravioleta de estos cicloindoles no muestran diferencia con la variación del ciclo, y tampoco se diferencian de los nitroindoles con sustituyentes alquílicos en las posiciones 2 y 3.

14) En todo el trabajo se han sintetizado numerosos compuestos no descritos en la literatura, que se detallaron en la parte experimental.



E. J. ...



Bibliografía

- Aggarwal J.S, Darbari N.L. y Ray J.N. J.Chem.Soc.(1929),1941
- Alberti, C., Gazz.Chim.Ital., 77, 398 (1947)
- Alberti, C., Gazz.Chim.Ital., (1955), 85, 245
- Alberti, C., Gazz.Chim.Ital., (1957), 87, 720-788
- Alberti,C., Gazz.Chim.Ital., (1959), 89, 1033
- Atkinson C.,Simpson J., Taylor A., J.Chem.Soc., (1954),165
- Auwers K.v., y Meyenburg F.v., Chem.Ber., (1891), 24, 2370
- Auwers K.v., Chem.Ber. (1896), 29, 1255
- Auwers K.v. y Duesberg M., Chem.Ber., (1920), 53, 1179
- Auwers K.v. y Lange H., Chem.Ber. (1922), 55, 1139
- Auwers K.v., Chem.Ber., (1924), 57, 1723
- Auwers K.v. y Allardt H.G., Annalen, (1924), 438, 1
- Auwers K.v. y Frese E., Chem.Ber., (1925), 58, 1369
- Auwers K.v., Chem.Ber., (1925), 58, 2081
- Bamberger E., Annalen, (1899), 305, 289
- Berti,G., Da Settimo A.y Segnini G., Gazz.Chim.Ital. (1960)
90, 539
- Black P.J. y Heffernan M.L., Austral.J.Chem., (1963), 16,1051
- Borsche W., Annalen (1908), 359, 49
- Borsche W. y Diacont K., Annalen, (1934), 510, 287
- Borsche W. y Bütschli L., Annalen, (1936), 522, 285
- Borsche W. y Scriba W., Annalen (1939), 540, 88
- Borsche W. y Wagner-Roemmich M., Annalen, (1941), 546, 273
- Bunnett J.F. y Zahler R.E., Chem.Rev., (1951), 49, 273
- Buu-Hoi N.P., Hoeffinger J.P. y Jacquignon P.,
Bull.Soc.Chim.France, (1964) 2019
- Cadogan J.I.G. y Searle R.J.G., Chem and Ind.,(1963), 1282
- Campbell N. y Barclay B., J.Chem.Soc., (1945), 530
- Carlin R., J. Amer.Chem.Soc., (1964), 86, 5300
- Carré P., Ann. Chim., (1910), (8), 19, 208
- Chardonens L. y Heinrich P., Helv.Chim.Acta, (1940), 23, 1399

- Chardonnens L. y Buchs M., Helv.Chim.Acta, (1946), 29, 872
Cerný V., Joska J. y Labler L., Coll.CzechChem.Comm. (1961)
26, 1658
- Derkosch J., Polansky O.E., Rieger E., y Derflinger G.
Monatsh., (1961), 92, 1131
- DeTar D.F. y Yun-Wen-Chu, J.Amer.Chem.Soc., (1954), 76, 1686
- Dunitz J.D. y Prelog V., Angew.Chem, (1960), 72, 896
- Elderfield R.C., Heterocyclic compounds, Vol.V, Cap.3. (1957)
- Fischer E. y Kuzel H., Annalen, (1883), 221, 264
- Fischer E. y Tafel J., Annalen, (1885), 227, 303
- Fowkes y McClelland, J.Chem.Soc. (1941), 187
- Frasca A.R., (1961) Tesis de Doctorado
Anal.Asoc.quim.Argentina, (1962), 50 N° 2
- Frasca A.R., Tetrahedron Letters, (1962), 1115
- Freundler P., Bull.Soc.Chim.France, (1903), (3), 29, 742
- Freundler P., Compt.rend., (1903), 136, 1136
- Freundler P., Compt.rend., (1903), 137, 521, 983
- Freundler P., Bull.Soc.Chim.France, (1904), (3), 31, 382, 862
- Freundler P., Compt.rend., (1904), 138, 1276, 1425
- Freundler P., Compt.rend., (1906), 143, 909
- Freundler P., Bull.Soc.Chim.France, (1907), (4), 1, 206
- Fries K. y Schimmelschmidt K., Chem.Ber., (1925), 58, 2835
- Fries K. y Tampke H., Annalen, (1927), 454, 303
- Gabriel S. y Stelzner H., Chem.Ber. (1896), 29, 303
- Hammond G. y Shine H., J. Am.Chem.Soc., (1950), 72, 220
- Heusler F., Chem.Ber., (1891), 24, 4160
- Huisgen R. y Nakaten H., Annalen, (1954) 586, 84
- Jacobson P y Huber L., Chem.Ber., (1908), 41, 660
- Kohlrausch K.W.F. y Seka R., Chem.Ber., (1940), 73, 162
- Marthe J.P. y Munavalli S., Bull.Soc.Chim.France, (1963), 2679
- Martsokha B.K. y Simonov A.M., Zhur.obshchei.Khim.,
(1963), 33, 3777
- Meisenheimer J. y Diedrich A., Chem.Ber., (1924), 57, 1715
- Meyer V., Chem.Ber., (1889), 22, 319

- Meyer V. y Jacobson P., Lehrbuch der Organischen Chemie (1920)
Vol.II, 3. parte, pag. 422
- Müller H.H., Inaug.Diss.Berlin (1883), p.20
- Müller H., Montigel C. y Reichstein T., Helv.Chim.Acta, (1937)
20, 1468
- Noelting E., Chem.Ber., 37, 2556, (1904)
- Nozoe T., Takase K., y Tada M., Bull.Chem.Soc.Japan, (1963)
36, 1016
- Paal, C., Chem.Ber., (1890), 23, 2640; (1891), 24, 959
- Plant S.G.P., J.Chem.Soc., (1929), 2493
- Platt J.R., J.Chem.Phys., (1951), 19, 101
- Popp F. y McEwen W., Chem.Rev., (1958), 58 N^o2
- Polansky O.E. y Derflinger G., Monatsh. (1961), 92, 1114
- Reich S. y Gaigallian G., Chem.Ber., (1913), 46, 2380
- Reich S., Bull.Soc.Chim.France, (1917), 21, 111
- Reich S. y Ghazarian M., Bull.Soc.Chim.France, (1916), 260
- Reich S y Turkus B., Bull.Soc.Chim.France, (1917), 107
- Rice L.M., Hertz E. y Freed M.E., J.Med.Chem., (1964), 7, 313
- Ried W. y Dietrich R., Angew.Chem., (1963), 75, 476
Annalen, (1963) 656, 135
- Robinson B., Chem.Rev., (1963), 63, 373
- Robinson F.P. y Brown R.K., Can.J.Chem., (1964), 42, 1940
- Rodd E.H., Chemistry of Carbon Compounds, Vol IV, Part A, (1957)
- Rousseau V., Lindwall H.G., J.Am.Chem.Soc., (1950), 72, 3047
- Secareanu S. y Lupas I., Bull.Soc.Chim.France (1935), 69
- Sicher J., Progress in Stereochemistry 3 (1962), cap.6.
- Sparatore F., Gazz.chim.Ital., 92, 596, (1962)
- Stollé R., J.prakt.Chem., (1927), 116, 192
- Stroh H.H. y Westphal G., Chem.Ber., (1963), 96, 184
- Stroh H.H., y Westphal G., Chem.Ber., (1964), 97, 83
- Sullivan D.O., J.Chem.Soc., (1960), 3283
- Surrey, Hammer y Suter, J.Am.Chem.Soc., (1944), 66, 1933
- Thesing J y Funk F., Chem.Ber., (1956), 89, 2498

Vesely V., Medvedeva A. y Müller E., Coll.Czech.Chem.Comm.
(1935), 7, 228

Walti D. y Whittaker D., Chem. and Ind., (1962), 986

Witt O., Noelting E. y Grandmougin E., Chem.Ber., (1890),
23, 3635