

Tesis de Posgrado

Síntesis de derivados del indazol y de heterociclos relacionados

Portal, Carlos René

1968

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:

Portal, Carlos René. (1968). Síntesis de derivados del indazol y de heterociclos relacionados. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1330_Portal.pdf

Cita tipo Chicago:

Portal, Carlos René. "Síntesis de derivados del indazol y de heterociclos relacionados". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1968. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1330_Portal.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

130

Informe sobre la Tesis realizada por el Ldo. Carlos
René Portal.

SINTESIS DE DERIVADOS DEL INDAZOL
Y DE HETEROCICLOS RELACIONADOS.

Dr. Adolfo R. Frasca
Director de Tesis

1330
R
ef. 2

Informe sobre el trabajo de Tesis del Ldo. Carlos René Portal .

SINTESIS DE DERIVADOS DEL INDAZOL Y DE HETEROCICLOS
RELACIONADOS.

El tema del trabajo de Tesis encomendado al Ldo. Carlos René Portal consistía en el estudio de la síntesis y propiedades de compuestos heterocíclicos.

Como método de síntesis se empleó una reacción estudiada en nuestros laboratorios, por medio de la cual resultaba posible la ciclación de p-nitrofenilhidrazonas de aldehídos y cetonas aromáticas con formación de heterociclos derivados del indazol y del pirrazol. Dentro de ellos tenía especial interés el empleo de compuestos carbonílicos asimétricamente sustituidos, lo cual debía conducir a la formación de sustancias isómeras. Efectivamente, por empleo de las p-nitrofenilhidrazonas de la m-cloro, m-bromo, m-iodo, m-metil y m-metoxi-acetofenonas, se obtuvieron, en todos los casos, dos indazoles isómeros que fueron separados cromatográficamente.

La misma síntesis se aplicó también a diversas acetofenonas orto-sustituidas, obteniéndose de ellas los correspondientes 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles 4-sustituidos.

Como ejemplo de compuestos carbonílicos disustituidos se emplearon con idéntico fin, el 5-acetil-indano y la 3,4-dimetil-acetofenona. De cada uno de ellos se obtuvieron, como

en el caso de las acetofenonas m-sustituídas, dos isómeros, a los que, luego de separarlos, se les eliminó el sustituyente en posición 1 mediante reacciones degradativas.

Dos diferentes benzofenonas fueron utilizadas, dando los resultados esperados.

Posteriormente, la misma reacción se aplicó a diversos compuestos heterocíclicos acilados pues ello ofrecía la posibilidad de sintetizar sistemas aromáticos novedosos. Así se obtuvieron por ciclación del 2-acetil-dibenzofurano, 2-acetil-dibenzotiofeno y 4-acetil-dibenzotiofeno, el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol, el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol, el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(3,2-f)indazol y el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(2,3-e)indazol respectivamente. Dos de estos compuestos fueron luego reducidos a los amino-derivados correspondientes y después, de ellos se eliminó por oxidación el resto p-aminofenilo, obteniéndose el 1-H-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol y el 1-H-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol.


Durante el desarrollo de este trabajo se sintetizaron 44 sustancias no descritas anteriormente en la literatura.

Las estructuras de los compuestos obtenidos se determinaron en base a los espectros R.M.N. de los mismos, técnica que resultó de utilidad sobretodo en los casos donde las posibilidades de ciclación eran más de una.

La correlación de los mencionados espectros, junto con

los de otras sustancias preparadas previamente, permitió observar ciertas regularidades en los mismos, como ser el valor del desplazamiento químico de los protones aromáticos del indazol en función del sustituyente. Por otra parte, por el mismo método, se pudo establecer la falta de coplanaridad entre el resto 1-p-nitrofenilo y el anillo indazólico, cuando éste está sustituido en la posición 7, relacionando además las variaciones obtenidas en los espectros con el volumen del sustituyente. La no coplanaridad en estos casos fue confirmada mediante la interpretación de los espectros ultravioleta de los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles sintetizados.

Finalmente, cabe mencionar, que en la Tesis del Ldo. Carlos René Portal, se discuten, en razón de los nuevos resultados, ciertos aspectos del mecanismo de la reacción estudiada.



Dr. Adolfo R. Frasca

1330

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS DE DERIVADOS DEL INDAZOL Y DE HETERO-
CICLOS RELACIONADOS

Carlos René Portal

Tesis presentada para optar al
título de Doctor en Química
(Orientación Química Orgánica)

1968

1330
42

A mis padres

Mi más sincero agradecimiento
al Dr. Adolfo R. Frasca, quien
dirigiera el presente trabajo

Mi más sincero agradecimiento

al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, por haberme concedido una beca que permitió llevar a cabo parte de este trabajo.

al Dr. Venancio Deulofeu por el interés demostrado en el transcurso del presente trabajo.

al Dr. E. B. Pennler, por sus consejos y colaboración desinteresada.

a la Dra. Blanca B. de Deferrari por la mayoría de los microanálisis realizados.

a la Lda. M. E. Lalli y al Sr. J. J. Ferrer, por los espectros realizados.

a la Srta Ana María Romero por su inestimable ayuda y colaboración.

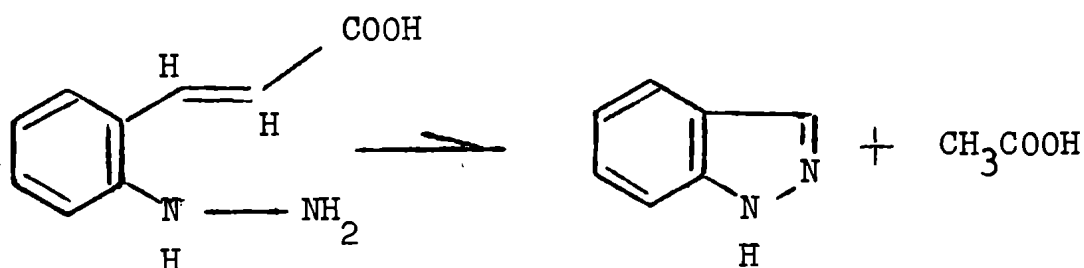
a mis amigos, compañeros, profesores y personal del Departamento de Química Orgánica de la Facultad, por su apoyo y cordialidad permanentes.

al personal de Biblioteca y Publicaciones, y a todos aquellos que de una u otra forma colaboraron en el desarrollo del presente trabajo.

CAPITULO I

SINTESIS DE INDAZOLES A PARTIR DE FENILHIDRAZONAS

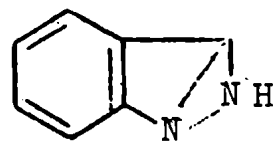
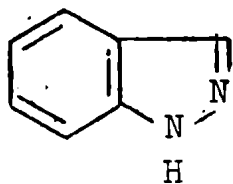
El anillo indazólico fue sintetizado por primera vez por Fischer y Kuzel (1) en el año 1883. Estos autores observaron que por calentamiento del ácido o-hidracino-cinámico se



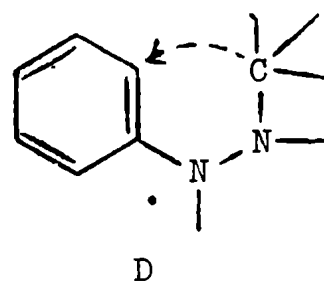
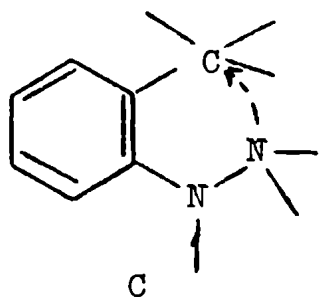
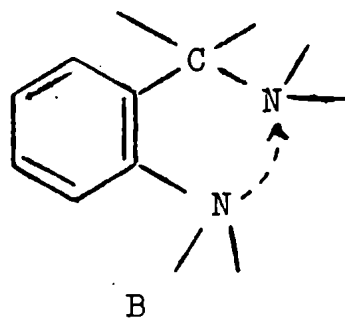
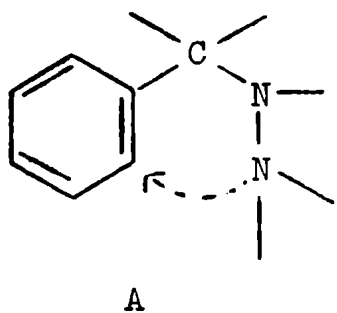
formaba una base de propiedades similares a las del indol, razón por la cual la denominaron indazol.

El método de obtención consistía en calentar el ácido o-hidracino-cinámico por encima de su punto de fusión y luego destilar el indazol, separándolo del ácido acético que se formaba en la reacción. De esa manera obtenían un sólido cristalino de p.f. 146,5 °, que si bien tenía propiedades básicas, resultaba más estable que la hidracina de origen frente a oxidantes como el reactivo de Fehling. Dadas las propiedades de esta sustancia, postularon para la misma, las siguientes estruc-

turas alternativas:

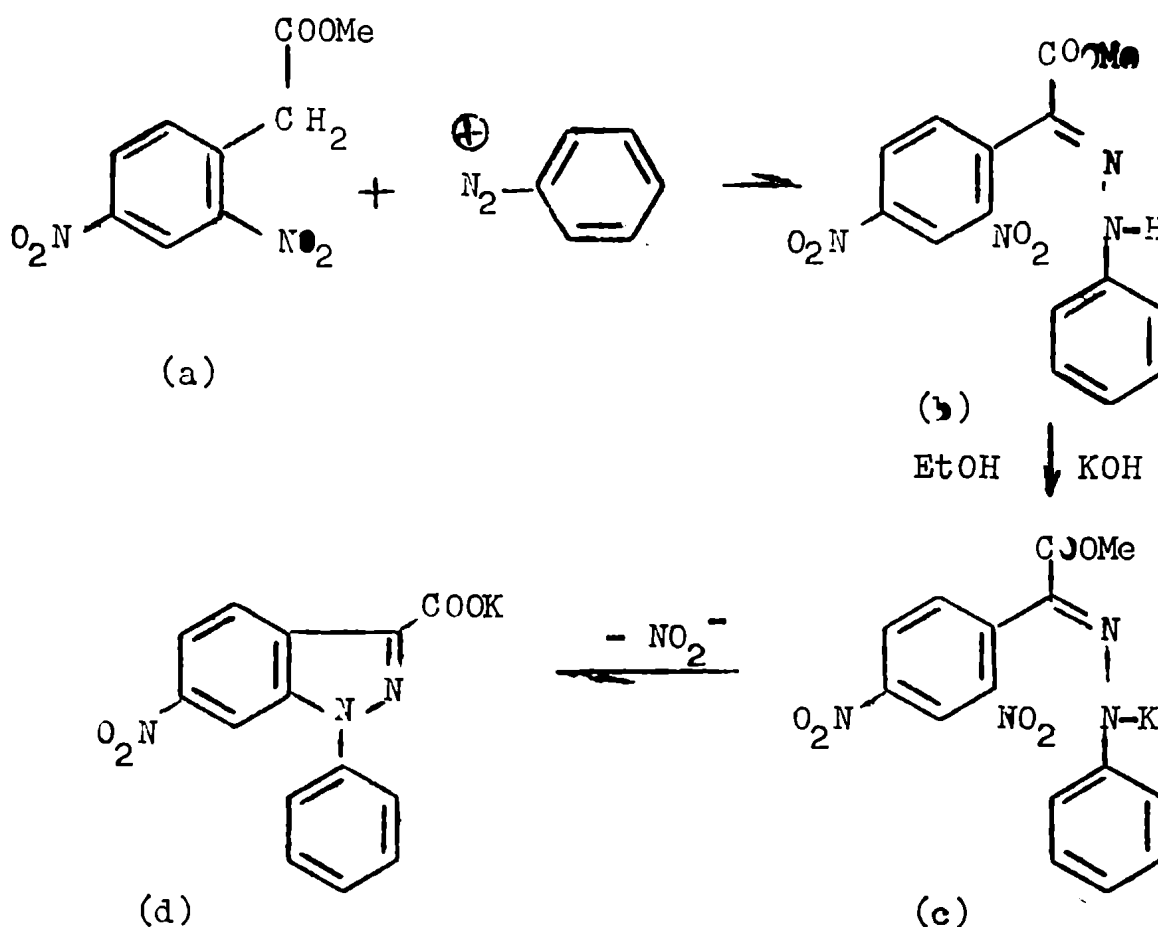


Desde ese tiempo, son varios los autores que estudiaron las propiedades de este heterociclo como así también sus distintos métodos de síntesis, los cuales pueden esquematizarse de la manera siguiente:



Una revisión de estos métodos fue hecha anteriormente por Dennler (2). Nosotros nos limitaremos al método A, es decir, aquél en que la agrupación $>C=N-NH-$ ya se encuentra formada y el anillo del indazol se producirá por ataque del grupo NH sobre el carbono bencénico situado en posición orto a la cadena lateral.

El primer trabajo de síntesis de indazoles a partir de hidrazonas se debe a V. Meyer (3), quién observó que el éster metílico del ácido 2,4-dinitro-fenilacético (a) reacciona con sales de bencenodiazonio formando la hidrazona correspondiente (b). Cuando esta hidrazona se trata con hidróxido



de potasio en solución alcohólica diluida, da una coloración azul, posiblemente debido a la formación de su sal potásica (c), que luego de unos minutos vira al amarillo, precipitando finalmente la sal del ácido 1-fenil-3-carboxi-6-nitro-indazol (d).

Durante esta reacción el grupo nitro, en posición orto a la cadena lateral, es desplazado como ión nitrito.

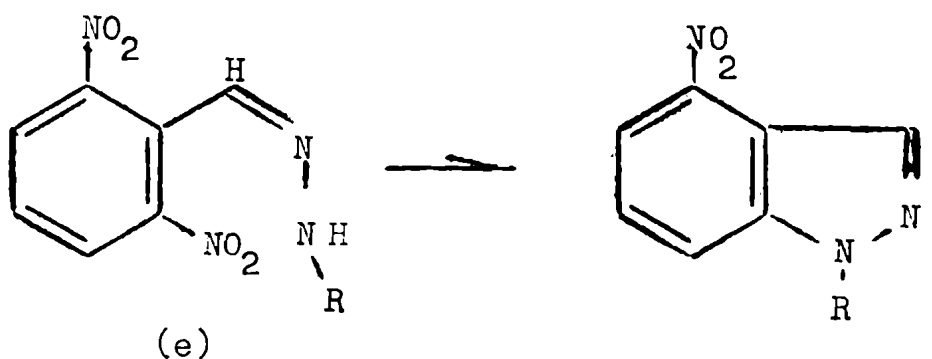
En esa época eran conocidas otras reacciones donde la ciclación se producía con la simultánea eliminación de un grupo nitro (4, 5).

Posteriormente, Fehrlin (6) y Strassmann (7) estudiaron el comportamiento del indazol sintetizado por V. Meyer, aunque no lograron una demostración completa de la estructura de esta sustancia.

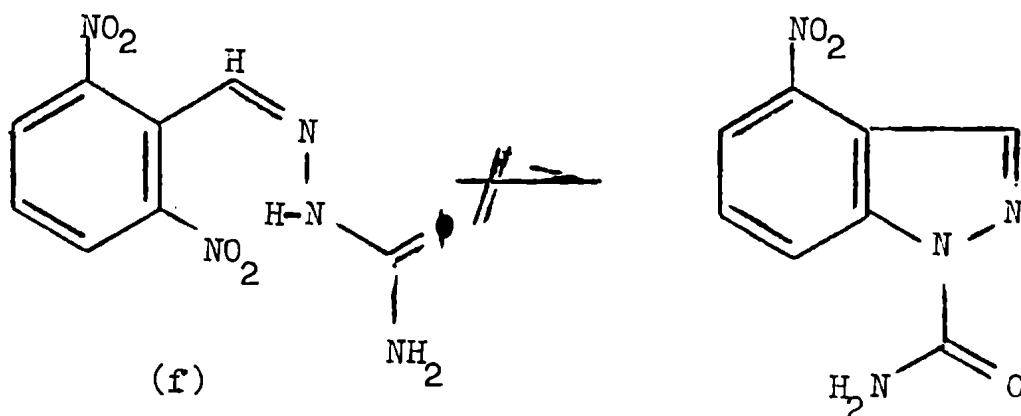
Fehrlin también observó (6) que la reacción no tenía lugar en el caso de la fenilhidrazona del ácido o-nitrofenil-glioxílico. Tampoco ocurría con dinitro-compuestos donde ninguno de los grupos nitro estuviera en posición orto a la cadena lateral (8). Es decir, que la ciclación de estas hidrazonas sólo se producía en el caso de la existencia simultánea de grupos nitro en las posiciones 2 y 4. Estas observaciones implicarían un mecanismo de tipo nucleofílico para esta reacción, donde el ataque se produciría sobre el átomo de carbono que lleva el grupo nitro en posición orto a la cadena lateral, siendo el nucleófilo el átomo de nitrógeno de la hidrazona.

Posteriormente, Reich (9), estudió la síntesis del núcleo indazólico a partir de distintas hidrazonas (e, R: p-

bromofenil, p-nitrofenil, o-nitrofenil, alfa-naftil, beta-naftil y bencil) del 2,6-dinitro-benzaldehído. Este autor observó que la ciclación se producía con facilidad, salvo en los casos en que el grupo NH de la hidrazona se hubiera reem-



plazado por restos N-alquilo (metilo o bencilo). Tampoco se



producía ciclación cuando se empleaban las semicarbazonas de los mismos aldehídos(f).

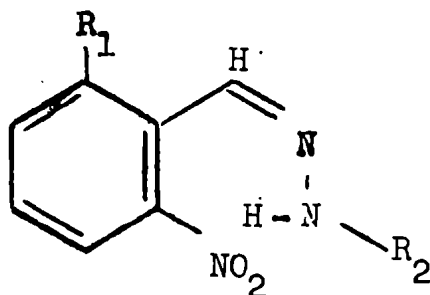
Más tarde, Reich (10, 11, 12) extendió esta reacción

a la ciclación de distintas fenilhidrazonas de benzaldehídos, donde el grupo nitro colocado en orto a la cadena lateral estaba activado por la presencia de un halógeno en posición 6. En cambio, no se observaba reacción cuando se empleaban las hidrazonas del 2,4-dinitro-benzaldehído y del 2-nitro-4-ciano-benzaldehído.

Años después, v. Auwers y Frese (13) estudiaron la influencia que tiene la sustitución en el resto de la hidrazina sobre el transcurso de la reacción. Con este fin, intentaron sin resultados la ciclación de la N-benzoíl, N-carboetoxi, N-picril y 2,4-dinitrofenil hidrazonas del éster metílico del ácido fenil-glioxílico. Por otra parte, la reacción transcurría normalmente cuando se empleaban la o-tolil, la p-tolil y la m-xilil hidrazonas del mismo compuesto.

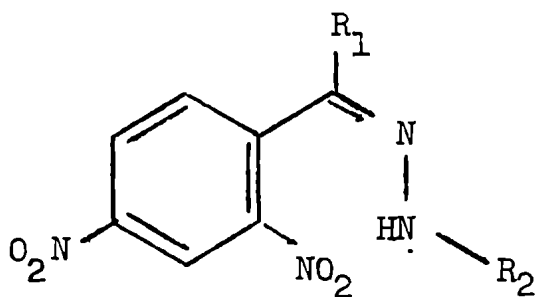
A partir de 1934, Borsche realizó un estudio sistemático de esta reacción que dió motivo a una serie de publicaciones (14, 15, 16, 17). Los resultados obtenidos en esos trabajos le permitieron establecer tres reglas generales que indicaban las condiciones que debían cumplir los compuestos carbonílicos para poder formar indazoles.

La primera de estas decía, que para que pueda formarse un indazol a partir de un o-nitro-benzaldehído es necesario que exista otro grupo, como ser cloro, bromo o nitro en la posición 6 del compuesto carbonílico inicial (g). También se observó que la sustitución en cualquier otra posición, además de las indicadas, no tenía influencia en la reacción.



(g) $R_1 : \text{NO}_2, \text{Cl}, \text{Br}$

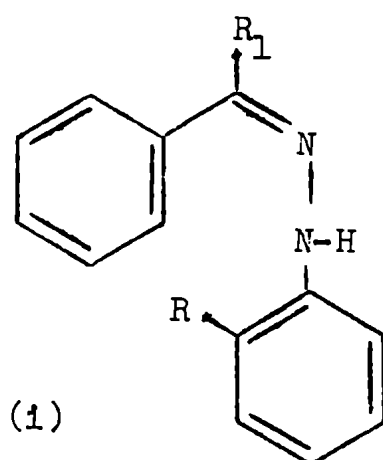
En la segunda regla enunciaba que los compuestos donde el hidrógeno del aldehído se hubiera reemplazado por otros sustituyentes (h), sólo forman indazoles cuando los grupos nitro se encuentran en las posiciones 2 y 4.



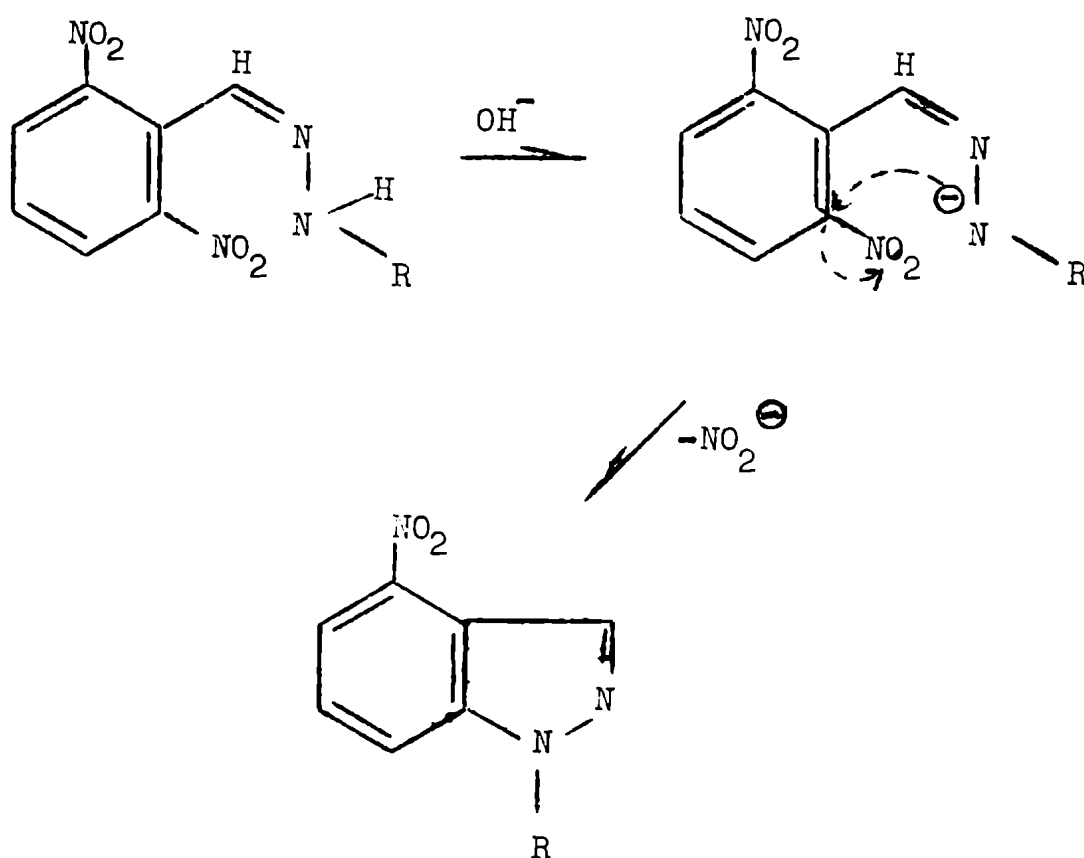
(h)

$R_1 \neq \text{H}$

La tercera regla postulaba que cuando las fenilhidracinas tienen sustituyentes en posición orto (i), éstos pueden, en algunos casos, impedir la reacción.



Como se indicó anteriormente, esta reacción es sin duda de tipo nucleofílico:

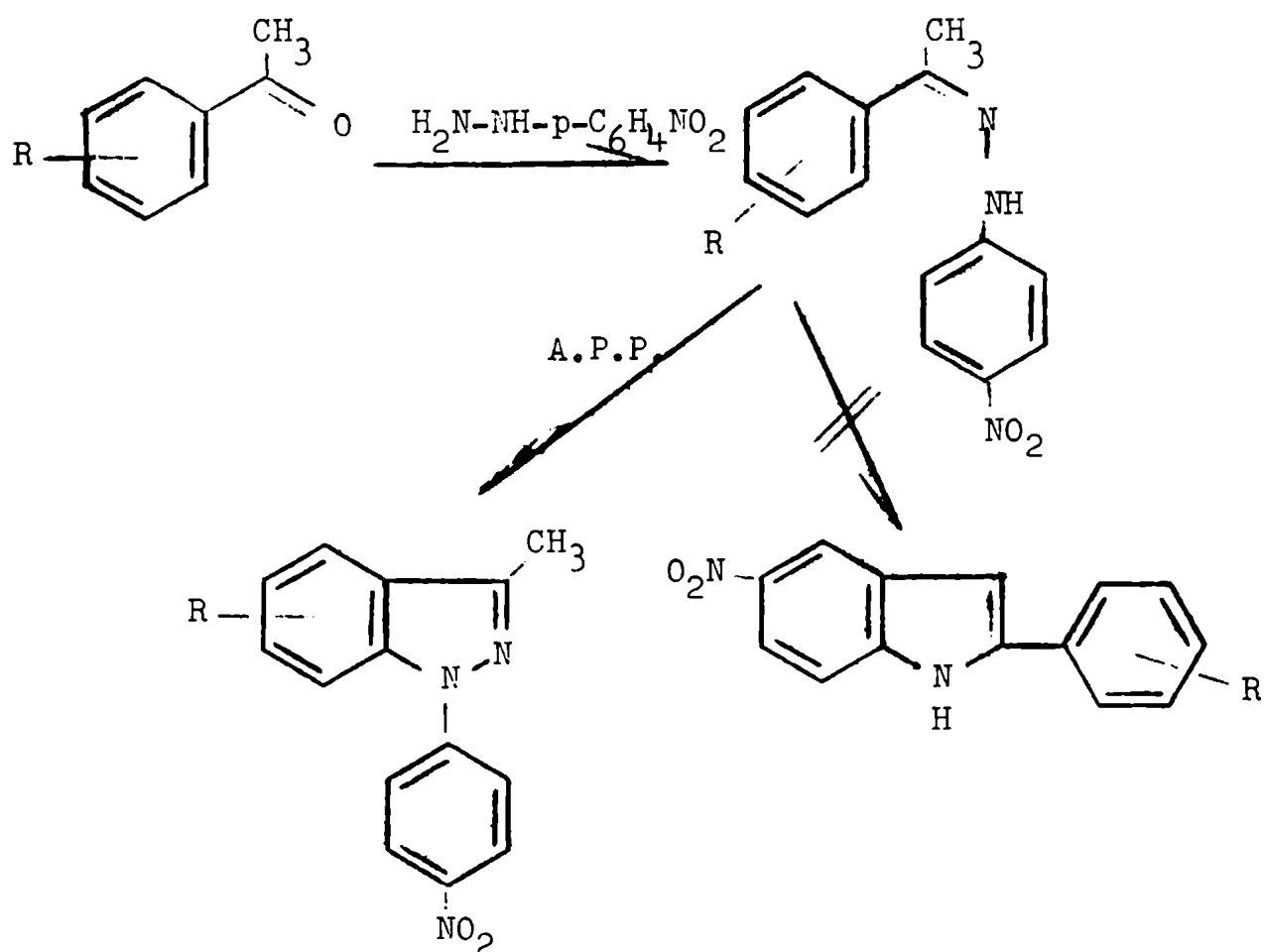


En el medio alcalino en que se lleva a cabo la misma es posible que se pierda un protón del grupo N-H de la hidrazona quedando el átomo de nitrógeno cargado negativamente, aumentando en consecuencia su carácter de nucleófilo. Por otra parte, todos los factores que hagan más positivo el carbono bencénico en posición orto a la cadena lateral, facilitarán la reacción.

Este método tiene dos limitaciones importantes. En primer lugar, dadas las características de la síntesis sólo es posible obtener indazoles nitrados, a excepción del caso de los benzaldehídos. La principal dificultad del método reside, por otra parte, en la preparación del compuesto carbonílico sustituido que cumpla las condiciones antes expuestas para llevar a cabo la reacción.

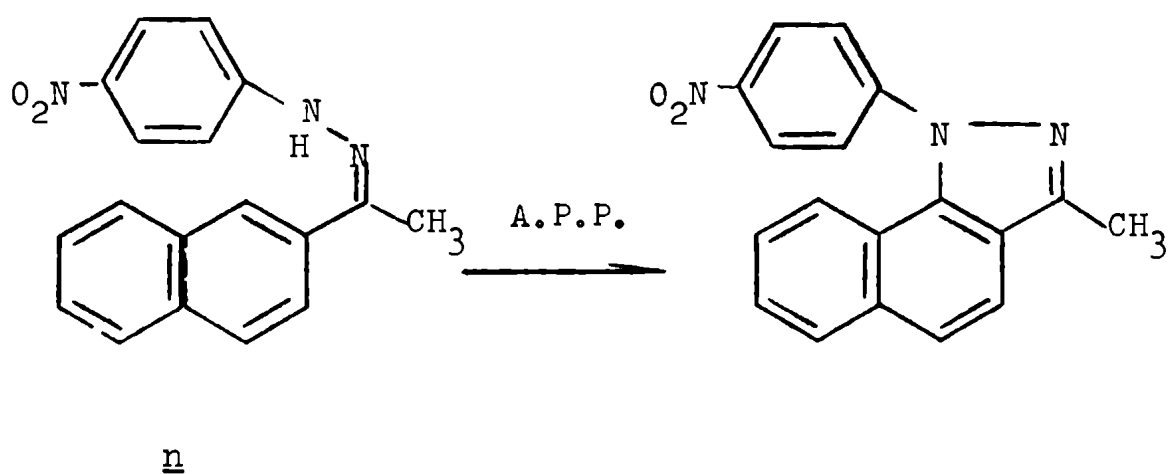
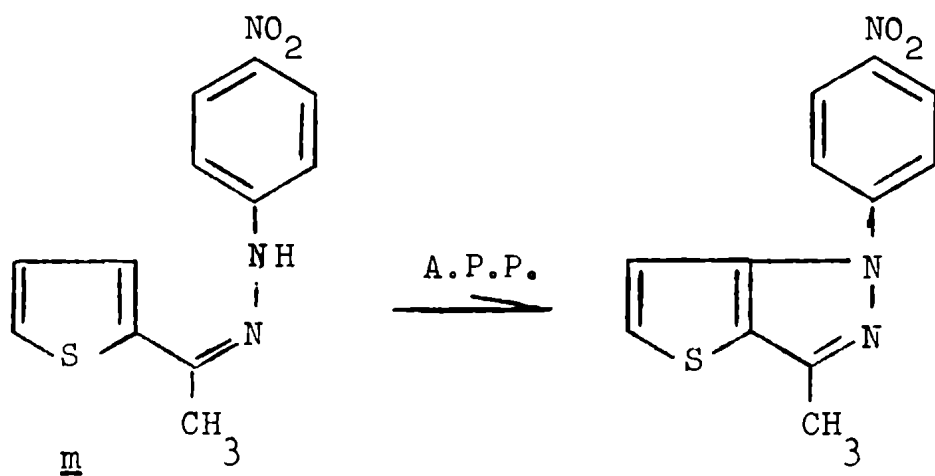
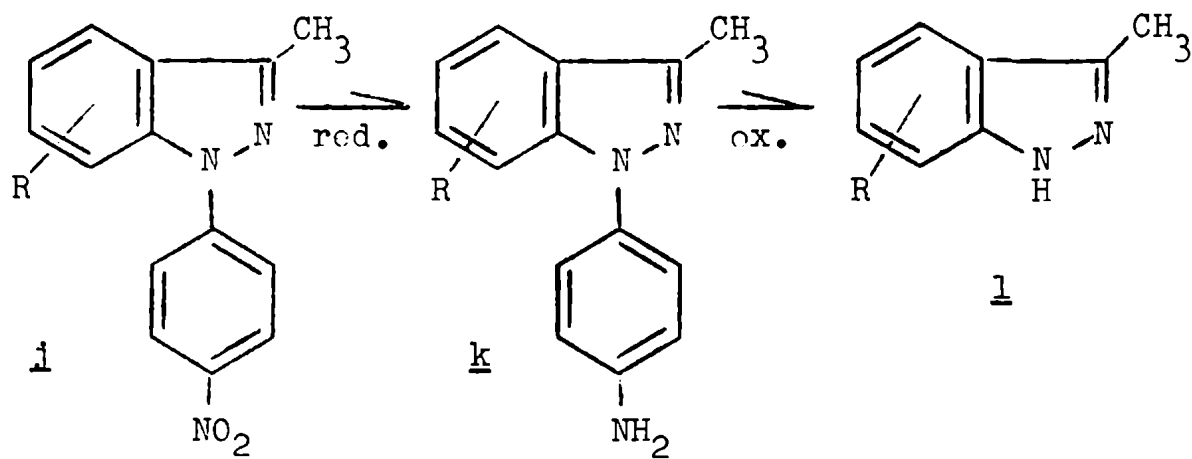
En 1962, fue observado en nuestros laboratorios (18) que calentando la p-nitrofenilhidrazona de la acetofenona con ácido polifosfórico, en lugar de seguir el curso normal de la reacción de Fischer para la obtención de indoles, se obtenía una sustancia diferente, que fue caracterizada como el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol. Este consistía en un nuevo método de síntesis de indazoles.

La misma reacción se aplicó posteriormente (19, 20) a distintas acetofenonas sustituidas en posición para, benzofenonas y derivados acilados de hidrocarburos aromáticos (acil-naftalenos, fenantrenos y fluoreno) y del tiofeno.



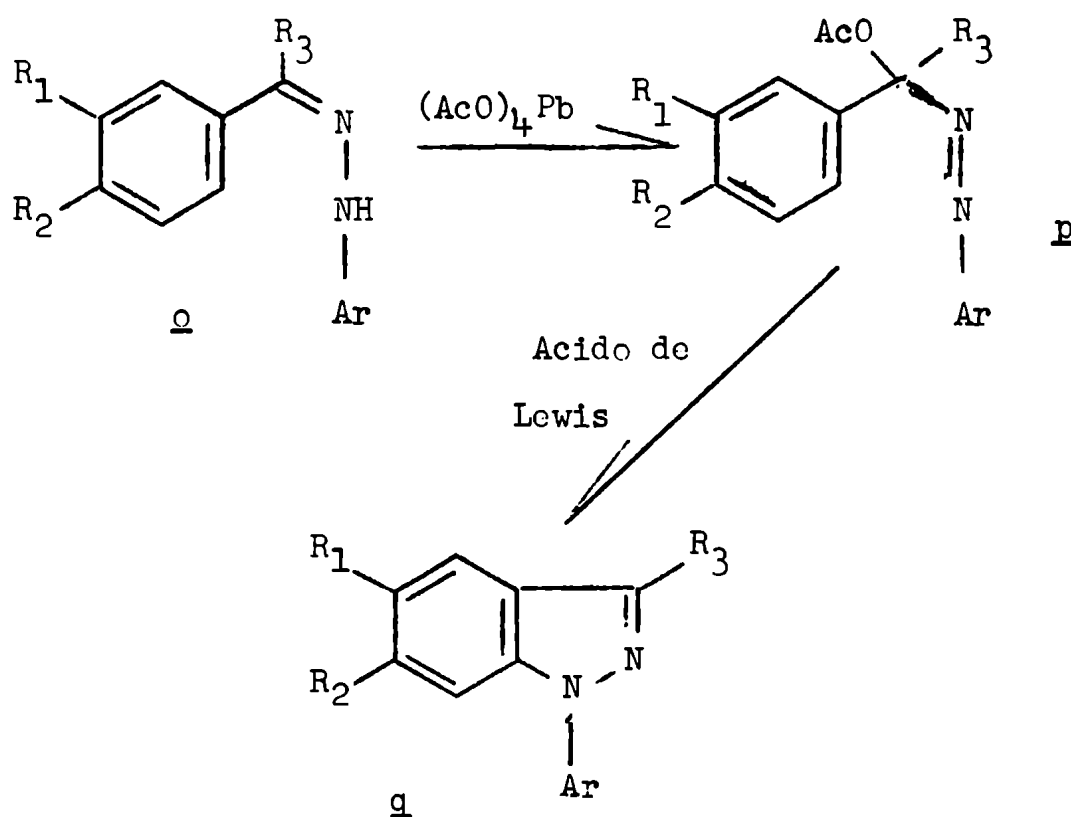
En varios casos, los 1-(p-nitrofenil)-indazoles obtenidos (j) fueron reducidos a los amino-derivados respectivos (k) y de éstos por oxidación, se eliminó el grupo p-aminofenilo, obteniéndose los indazoles correspondientes (l).

Como ejemplo de otras sustancias que se obtuvieron por este método, a parte de las que figuran en el presente trabajo (ver Capítulo III), mencionaremos la ciclación de las p-nitrofenilhidrazonas del 2-acetil-tiofeno (m) y del 2-acetil-naftaleno (n), lo cual permite la obtención de compuestos no sintetizables por el método de V. Meyer.



La reacción que nos ocupa posibilita la síntesis de indazoles y de pirrazoles de núcleos condensados con distintos sustituyentes, a excepción del caso de encontrarse presente un grupo nitro en el anillo aromático de la cetona original. Tampoco fue observada ciclación cuando el anillo bencénico era reemplazado por otros tales como piridina, indol y carbazol.

En 1965, Gladstone y Norman (21, 22) han observado que por tratamiento de diversas fenilhidrazonas con tetra-acetato de plomo, se produce la ciclación de las mismas a los correspondientes indazoles. Esta reacción puede esquematizarse de la manera siguiente:



La hidrazona (o) es tratada primeramente con tetraacetato de plomo en cloruro de metileno para formar el azoacetato (p) (23). Esta sustancia en presencia de un ácido de Lewis se cicla al indazol correspondiente (q). Dada la dificultad de aislar y purificar el azoacetato, es preferible, en algunos casos, llevar a cabo la reacción en un solo paso.

El rendimiento de los indazoles obtenidos es variable, dependiendo de la naturaleza del azo-compuesto, del ácido de Lewis utilizado y de la temperatura de ciclación empleada. El estudio de las condiciones de reacción ha permitido establecer ciertas consideraciones generales. Así, por ejemplo, los azoacetatos que contengan un grupo donador de electrones, tratados con el complejo trifloruro de boro-éter a temperatura ambiente, dan el indazol correspondiente con buen rendimiento. En cambio, cuando los azo-compuestos están sustituidos por grupos nitro no se produce la ciclación bajo las mismas condiciones, siendo necesario, en este caso, un calentamiento para que ella ocurra.

Gladstone y Norman, han utilizado también tricloruro de aluminio como ácido de Lewis, obteniendo en la reacción de ciclación del azoacetato derivado de la acetofenona, el 1-fenil-3-metil-indazol con un rendimiento mayor del 40 %.

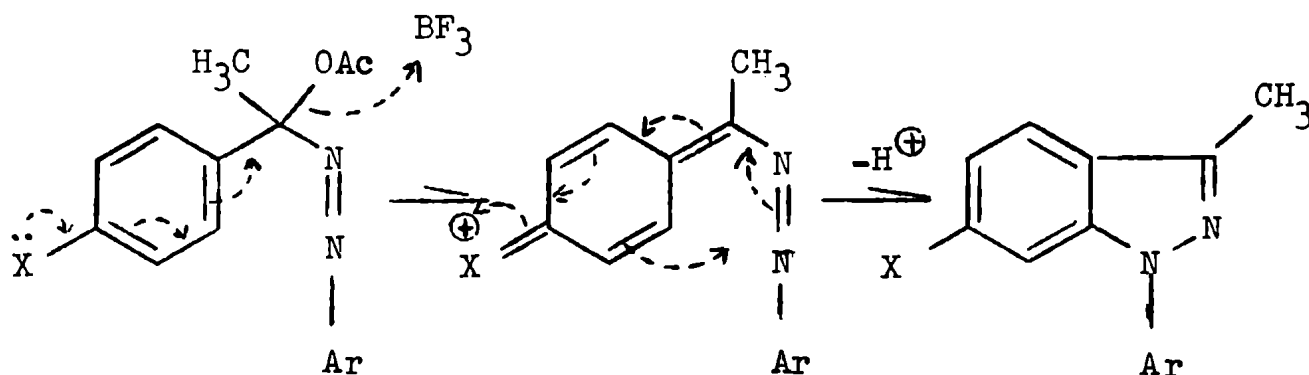
Cuando la reacción se lleva a cabo en un solo paso, es decir, sin aislar el azo-derivado, el rendimiento generalmente disminuye, posiblemente debido a la existencia de reacciones laterales.

La ciclación puede efectuarse de distintas maneras:

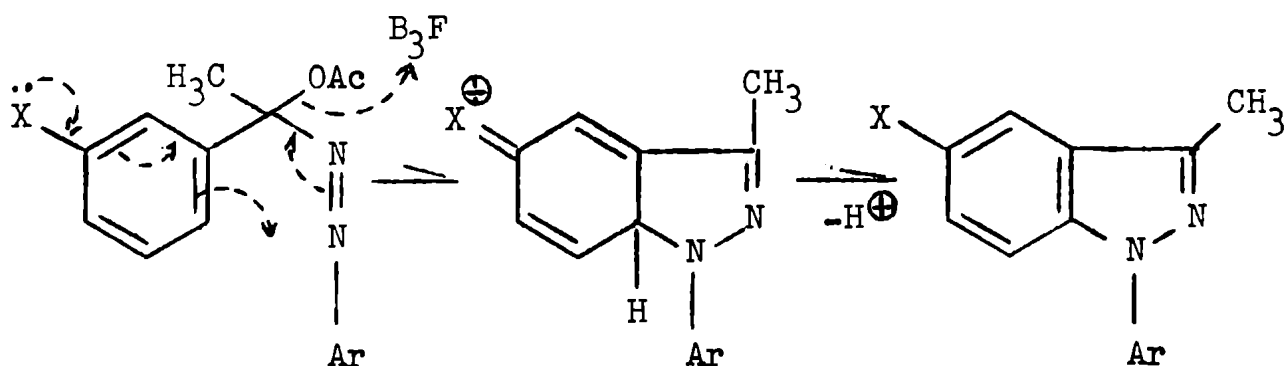
- a) Tratamiento del azo-acetato con un exceso de tricloruro de aluminio suspendido en benceno.
- b) Tratamiento del azo-acetato con la cantidad equimolecular de tricloruro de aluminio.
- c) Tratamiento del azo-acetato con el complejo trifloruro de boro-éter.
- d) Tratamiento de la aril-hidrazona con tetra-acetato de plomo en cloruro de metileno, agregando a la reacción, sin aislar el intermediario, el complejo trifloruro de boro-éter.
- e) Tratamiento del azo-compuesto crudo, con el complejo trifloruro de boro-éter.

El mecanismo de esta reacción, sugerido por los autores, es el siguiente:

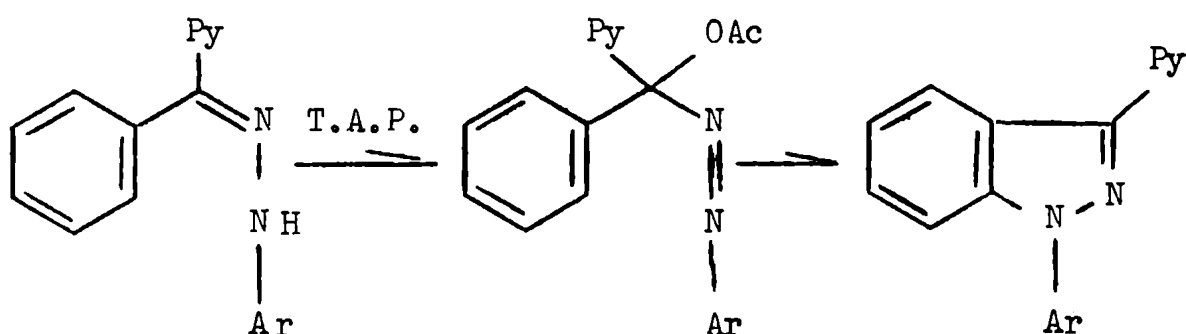
para-sustitución:



meta-sustitución:

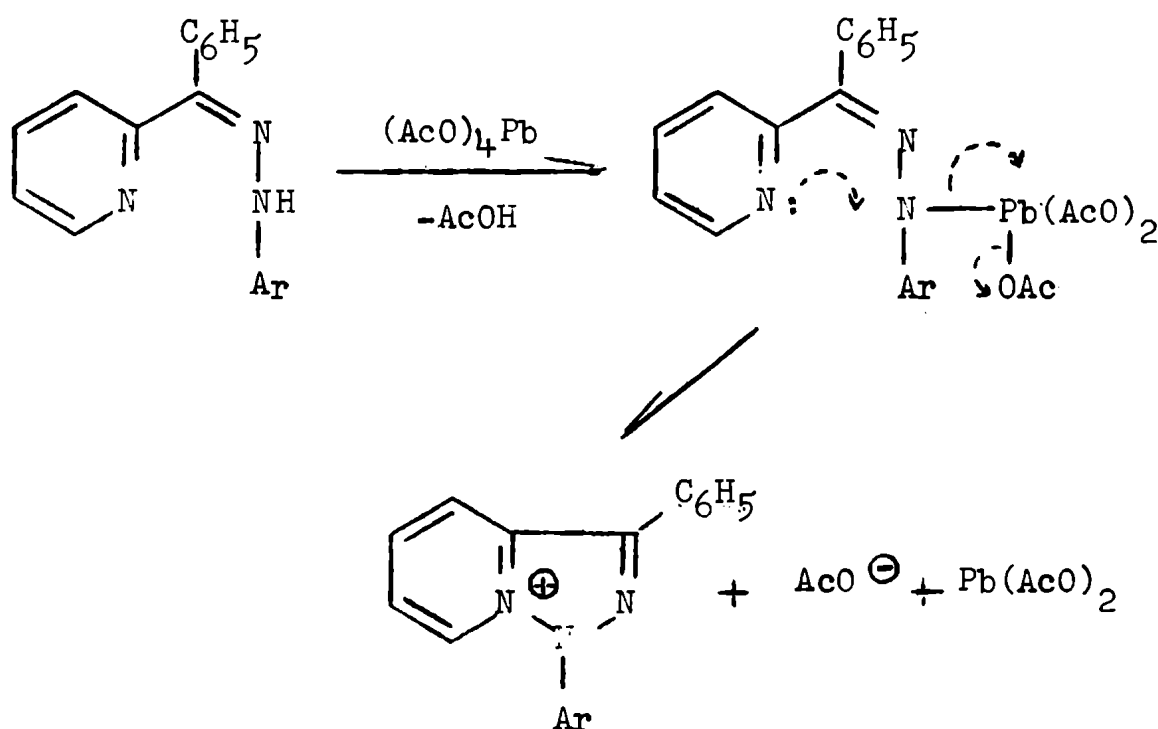


Posteriormente, Gladstone y Norman (24) estudiaron la ciclación de diversas fenilhidrazonas de benzoil-piridinas, encontrando en todos los casos que el ataque se producía sobre el anillo bencénico y no sobre el piridínico.

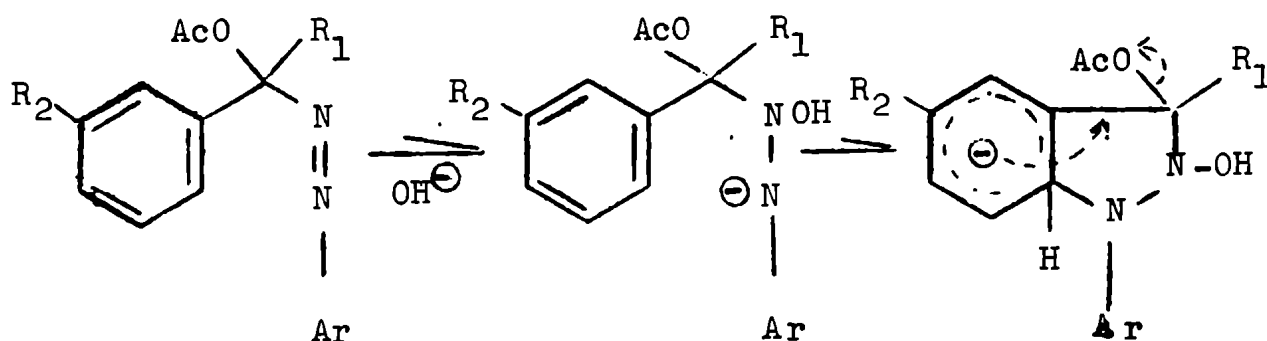


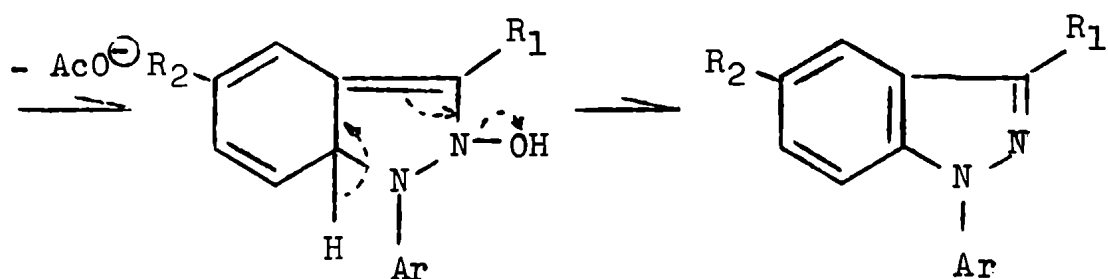
Por otra parte, cuando en la piridina original, el átomo de nitrógeno se encuentra en posición orto a la cadena lateral, el rendimiento de la reacción de ciclación es mucho menor que cuando se halla en las otras posiciones. Los autores atribuyen la disminución del rendimiento al ataque que tendría lugar por parte del nitrógeno de la hidrazona sobre el á-

tomo de nitrógeno de la piridina, lo cual formaría un producto soluble en agua, que no fue aislado.

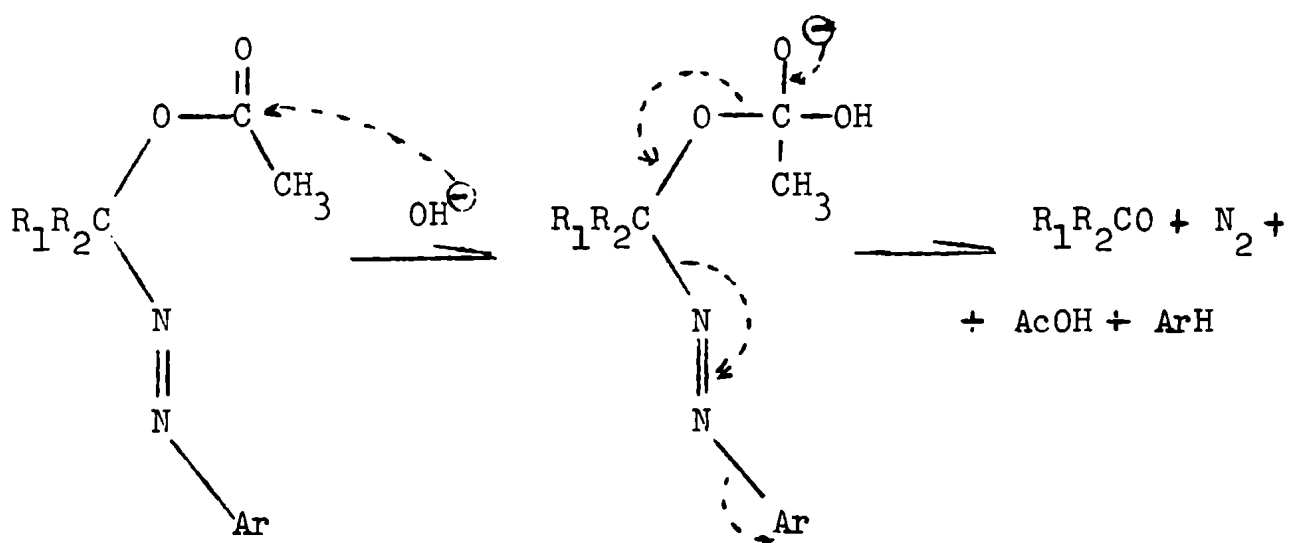


Más tarde, Norman y col. (25), observaron que la reacción también se producía en medio alcalino. El mecanismo propuesto en este caso es el siguiente:





Debido a que en algunos casos se recupera la cetona original, los autores postularon que la ruptura de la unión carbono-nitrógeno se producía de la manera siguiente:



Este método permite la obtención de indazoles sustituidos por grupos donores o aceptores de electrones. Además, los rendimientos son en general mayores a los que se obtienen

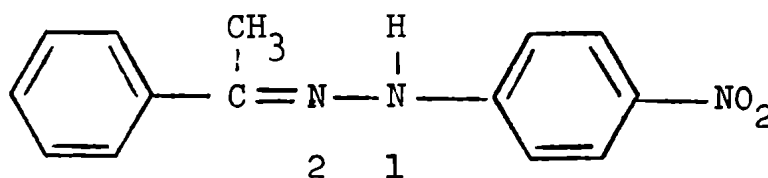
por empleo del método anterior.

Debe mencionarse finalmente que, mientras en nuestro caso la ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-metoxiacetofenona dió lugar a la formación de los dos isómeros previstos (5-metoxi (XVII) y 7-metoxi-derivado (XVIII), ver Parte Experimental), Norman y col.(22) sólo observaron la formación del 5-metoxi-compuesto por ciclación de la misma hidrazona con tetra-acetato de plomo.

CAPITULO II

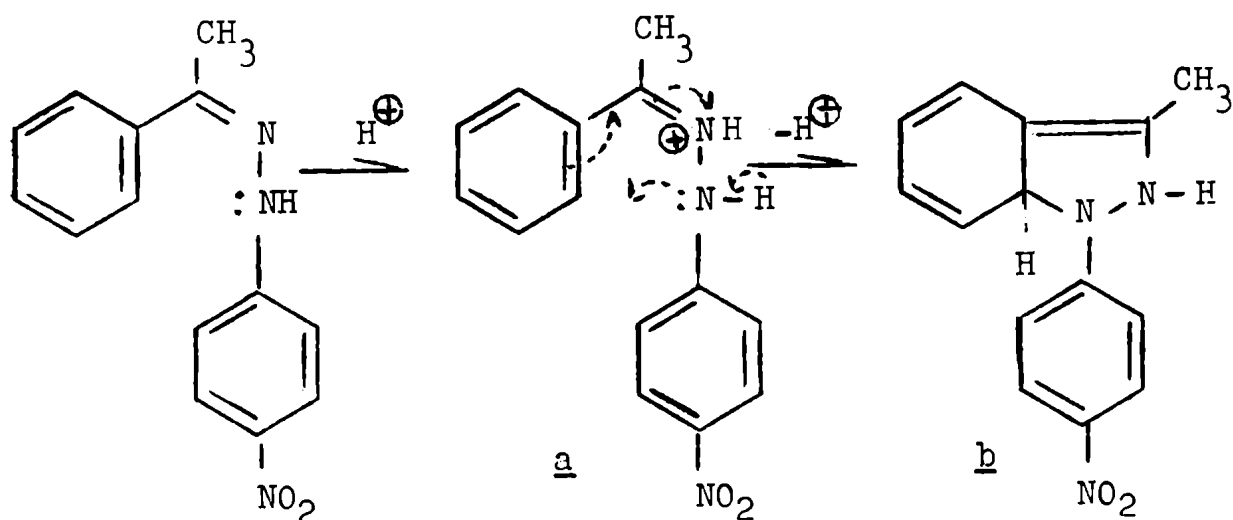
MECANISMO DE LA REACCION DE SINTESIS DE INDAZOLES
A PARTIR DE NITROFENILHIDRAZONAS CON ACIDO POLI-
FOSFORICO

El mecanismo propuesto originalmente (18) para esta reacción considera que la reacción se produce por un ataque nucleofílico del átomo de nitrógeno 1 (N₁) de la hidrazona sobre el núcleo bencénico del compuesto carbonílico empleado.

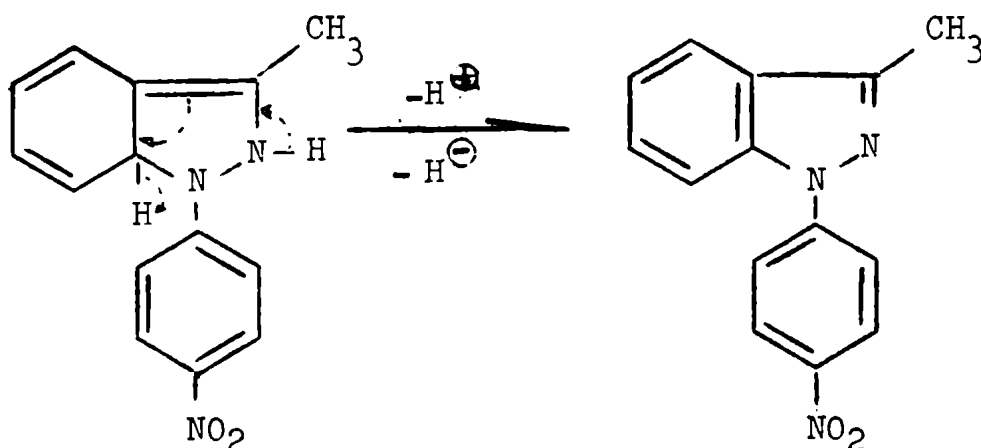


En la primera de las etapas, el nitrógeno 2 (N₂) de la hidrazona se protona formando el intermediario a, el cual, mediante los corrimientos electrónicos representados, se cicla por un ataque nucleofílico, dando el dihidro-compuesto b.

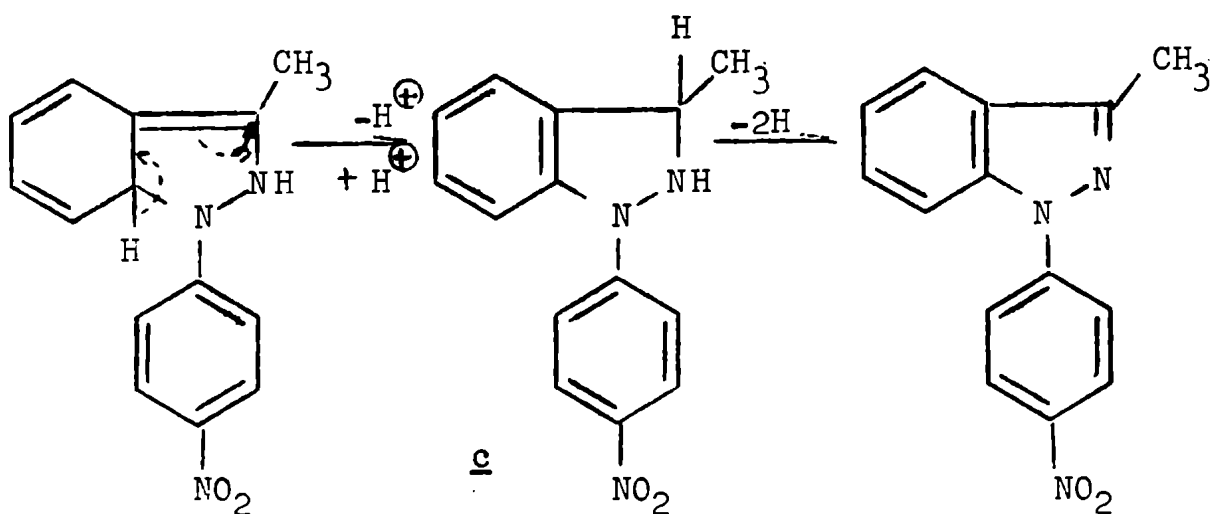
La transformación de este intermediario b en el producto final puede seguir dos caminos diferentes. En el primero de ellos, un nuevo desplazamiento electrónico, eliminaría



un protón y un ión hidruro formándose el núcleo del indazol.



En el segundo, un desplazamiento de electrones en sentido inverso al anterior produciría la transposición de un protón desde la posición angular al átomo de carbono 3 del indazol. El dihidro-intermediario **c** tendría una estabilidad mayor que su similar **b**, dado que **c** mantiene el sistema electrónico del anillo bencénico. La oxidación posterior del intermediario **c** daría el indazol correspondiente.



Recientemente, Robinson (26) ha propuesto para esta reacción un mecanismo distinto. Según este autor, del análisis de los resultados obtenidos por aplicación de este método de síntesis (18, 19, 20) resultan las siguientes observaciones:

1) Con sustituyentes donores de electrones en las posiciones orto y para del anillo aromático de la cetona original, que impedirían un ataque nucleofílico, el rendimiento aumenta, mientras que un grupo nitro, en ese mismo anillo, que facilitaría un ataque nucleofílico, inhibe completamente la reacción.

2) Los indazoles derivados de las p-nitrofenilhidrazonas de la 3,4-dimetoxi-acetofenona, del 3,4-dimetoxi-benzaldehído y del 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehído, resultaron ser exclusivamente los derivados 5,6-disustituídos y no los correspondientes isómeros 6,7-disustituídos, que se hubieran formado de la otra dirección alternativa de ciclación, y cuyos rendi-

mientos serían mayores que los de los otros isómeros en caso que el mecanismo implique un ataque nucleofílico.

3) Se encontró que por ciclación de las p-nitrofenilhidrazonas de acetyl-derivados de hidrocarburos aromáticos, donde hubiera dos direcciones posibles de ciclación, el núcleo de pirrazol se formaba por ataque del átomo de nitrógeno de la hidrazona sobre el átomo de carbono aromático más susceptible a la sustitución electrofílica. Similarmente, en el caso de la p-nitrofenilhidrazona del 2-benzoil-tiofeno, la ciclación se realiza sobre el núcleo del tiofeno.

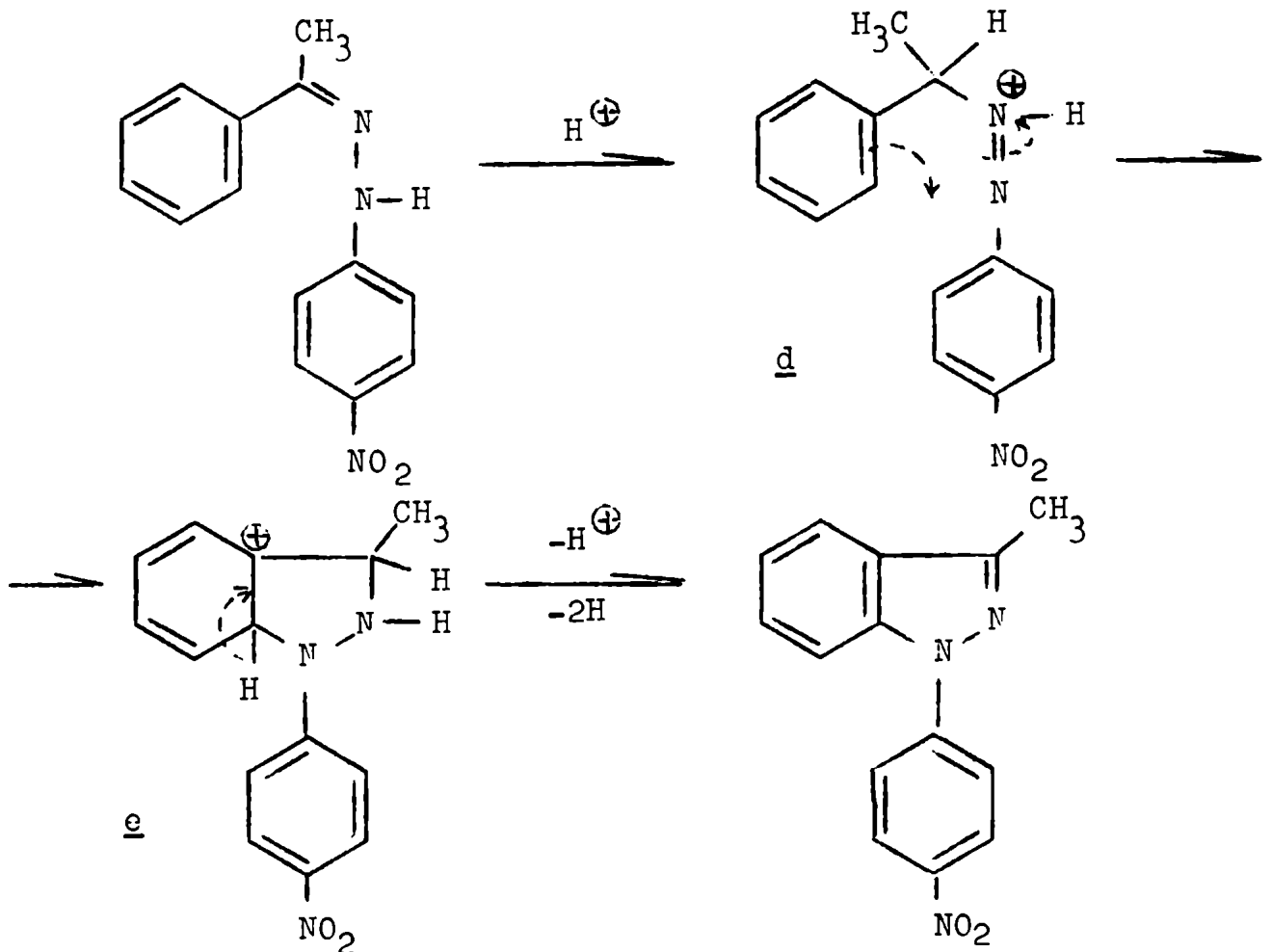
4) Las p-nitrofenilhidrazonas de la 2-cloro y de la 2,4-dimetoxi-acetofenona producen por ciclación el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol y el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4,6-dimetoxi-indazol. Si la reacción involucrara un ataque nucleofílico por el N_1 se hubiera esperado la eliminación del cloro y del metoxilo como aniones, más que la eliminación de un ión hidruro del carbono en posición 6 de la cetona original.

5) La presencia de un grupo nitro en las posiciones meta o para del anillo bencénico de la hidracina, que disminuiría la densidad electrónica sobre el N_1 , en comparación con las fenilhidrazonas no sustituidas, parece ser fundamental para la formación del indazol.

Por otro lado, sólo se produce ciclación al indazol correspondiente, cuando se utiliza ácido polifosfórico como catalizador y no se realiza cuando se utiliza ácido clorhídrico o sulfúrico. Tampoco se obtienen indazoles a partir de las

correspondientes *o*-nitrofenilhidrazonas.

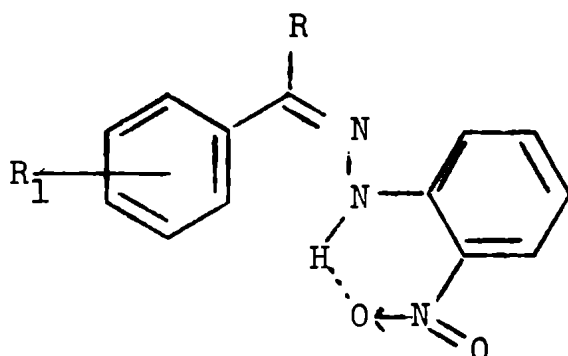
Debido a todas estas razones, Robinson propone, para esta reacción el siguiente mecanismo:



En este mecanismo, se produciría un ataque electrofílico del nitrógeno sobre el carbono orto del núcleo bencénico de la cetona, posiblemente iniciado por la protonación del nitrógeno 2 de la hidrazona que se encontraría bajo la forma azo d que luego se ciclaría al intermediario e. Si bien, según Robinson, no se observó la formación del azo-compuesto en solventes neutros ni ácidos fuertes, dicho autor lo atribuye a un efecto específico del ácido polifosfórico o al efec-

to del grupo nitro.

Para explicar el fracaso de la reacción cuando el grupo nitro se encuentra en posición orto, Robinson argumenta que la presencia de dicho grupo en esa posición impediría la formación del tautómero azo por formación de puente de hidrógeno con el hidrógeno del nitrógeno 1 y en consecuencia no se formarían indazoles



Resulta evidente, de lo expuesto anteriormente, la falta de una prueba experimental concluyente en favor de uno u otro mecanismo. Las consideraciones de Robinson pueden ser de interés, pero debemos, sin embargo, señalar que dicho autor no ha realizado ninguna experiencia al respecto.

Los resultados experimentales obtenidos en el presente trabajo contradicen algunos puntos cuestionados por Robinson, dado que cuando dicho autor propuso su mecanismo, sólo habían sido estudiados con cierta amplitud, en nuestros laboratorios, la formación de indazoles partiendo de acetofenonas sustituidas en posición para. Por esta razón, creemos conveniente revisar las observaciones de Robinson.

1') Si bien la presencia de grupos atractores de electrones (halógenos) sobre el anillo de la acetofenona disminuyen el rendimiento de la reacción, hasta llegar a inhibirla (nitro), ello puede explicarse en base al primer mecanismo, pues, aunque éste implique un ataque nucleofílico, deberán producirse los desplazamientos electrónicos esquematizados en a, a los cuales se oponen los grupos atractores de electrones.

La variación de los rendimientos en función de los sustituyentes fue observada, naturalmente, tiempo atrás (2). Si consideramos los rendimientos obtenidos por empleo de la acetofenona (29 %), p-metil-acetofenona (42 %) y p-metoxi-acetofenona (47 %) vemos que mientras el aumento registrado por la presencia de un grupo metilo situado en para, puede explicarse considerando la ciclación como un ataque electrofílico (mecanismo de Robinson), no ocurre lo mismo con el metoxilo, dado que encontrándose éste en posición meta al sitio de reacción debería dificultar el ataque electrofílico (27) si no se considera su conjugación con la cadena lateral (intermediario d). Sin embargo, la secuencia anterior de rendimientos, estaría de acuerdo con el mecanismo original, dado que los grupos metilo y metoxilo favorecen desde la posición para los desplazamientos extranucleares (intermediario a) a la par que el metoxilo activa la posición orto a la cadena lateral para un ataque nucleofílico.

2') En el tiempo en que Robinson postuló su mecanis-

mo, la literatura sólo registraba pocos ejemplos de indazoles obtenidos por empleo de compuestos carbonílicos asimétricamente sustituidos (3,4-dimetoxi-acetofenona, 3,4-dimetoxi-benzaldehído y 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehído) y de todos ellos sólo habían sido aislados los indazoles 5,6-disustituidos.

Robinson argumenta que, de seguir la reacción un mecanismo nucleofílico, los otros isómeros alternativos (indazoles 6,7-disustituidos) se hubieran formado con mayor rendimiento. Esto, aunque Robinson no lo menciona, debe naturalmente basarse en las diferencias del efecto inductivo del grupo metoxilo sobre las posiciones orto y para, y estaría de acuerdo con lo expresado por dicho autor, si éste fuera el único efecto que opera desde dichas posiciones. Sin embargo, como será tratado con más amplitud en los capítulos IV y V existen pruebas experimentales que en los 1-(p-nitrofenil)-indazoles 7-sustituidos se ejerce un impedimento estérico entre el sustituyente de la posición 7 y el resto 1-p-nitro-fenilo.

En todas las reacciones realizadas en el presente trabajo a partir de acetofenonas m-sustituidas fueron siempre obtenidos los dos isómeros previstos (ver Capítulo III). Los rendimientos relativos de 5 y 7-R-indazoles con sustituyentes donores de electrones son los siguientes : metilo 2,3 : 1 y metoxilo 5 : 1 . En cambio esta relación disminuye en los casos de sustituyentes aceptores de electrones : cloro 1,4 : 1 ; bromo 1,2 : 1 ; iodo 2 : 1 , hecho que también estaría de acuerdo con el mecanismo original, dado que el efecto inductivo ne-

gativo del halógeno sería mayor sobre la posición orto, favoreciendo entonces un ataque nucleofílico sobre esa posición y disminuyendo la relación 5-R : 7-R . Debe tenerse en cuenta en estos casos no sólo la variación del efecto inductivo de los halógenos, sino también la de sus respectivos volúmenes.

3') Las observaciones realizadas por Robinson en el punto 3 guardan estrecha relación con los puntos 1' y 2' recientemente comentados.

4') Es conocido que la eliminación de un átomo de halógeno requiere menos energía que la de un ión hidruro (28). En base a esto, Robinson considera que la ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la o-cloro-acetofenona debería conducir al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol en lugar del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol. Sin embargo, resulta difícil creer que la energía de unión del grupo que se desplaza sea el único factor que opera en esta reacción. Si la consideramos como una sustitución nucleofílica intramolecular, los efectos estéricos deben jugar un papel importante. Fue mencionado anteriormente por Reich (10) que en la reacción de V. Meyer estos efectos tendrían una marcada influencia, dado que mientras la ciclación de la hidrazona del 2,6-dinitro-benzaldehído se produce normalmente, no ocurre lo mismo con la del 2,4-dinitro-benzaldehído.

También es probable, observando los modelos moleculares, que en la p-nitrofenilhidrazona de la o-cloro-acetofenona exista una conformación de menor energía que coloque el átomo

mo de halógeno más alejado del átomo de nitrógeno atacante.

Por otra parte, se conocen reacciones de sustitución nucleofílica donde un halógeno activado no es reemplazado por el ión atacante, como por ejemplo la reacción de von Richter (29), donde por tratamiento del p-bromo-nitrobenceno con cianuro de sodio se obtiene el ácido m-bromo-benzoico y no el producto de sustitución esperado (30).

Debe mencionarse finalmente que en otras reacciones donde el ión desplazado era un hidruro, fue necesario la presencia de un agente oxidante (31) para llevar a cabo la reacción. En el caso que nos ocupa, dicho papel, podría ser desempeñado como ya fue mencionado anteriormente (18), por los grupos nitro o por la unión $C=N$ de las hidrazonas de origen.

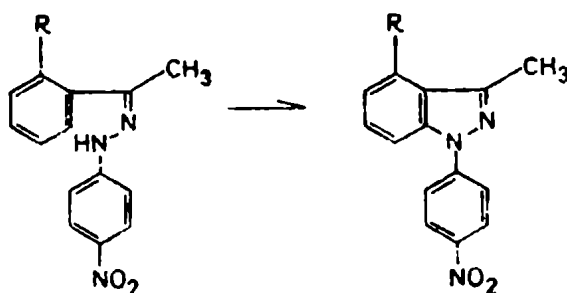
CAPITULO III

DESCRIPCION DEL TRABAJO REALIZADO

En el presente trabajo se ha extendido el empleo del método de síntesis de indazoles a partir de p-nitrofenilhidrazonas con ácido polifosfórico.

De acuerdo con la naturaleza de la sustancia carbonílica utilizada, éste puede dividirse de la siguiente manera:

a) Indazoles obtenidos por empleo de p-nitrofenilhidrazonas de acetofenonas orto-sustituídas. La existencia



R: Cl

Me

MeO

R: Cl (I)

Me (IV)

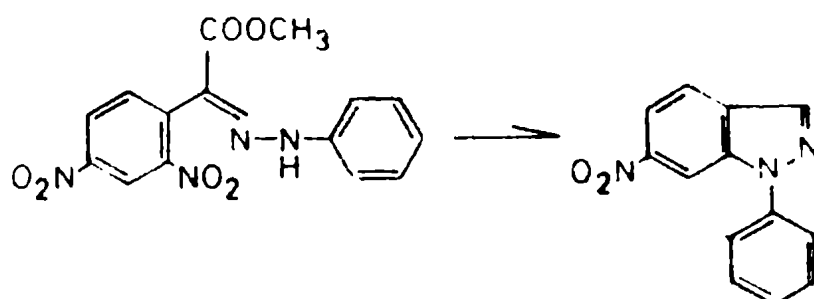
MeO (VII)

de un sustituyente en posición orto al grupo carbonilo original limita a una las posibilidades de formación del anillo pirrazólico y los indazoles que resulten tendrán, entonces, una única posibilidad estructural.

Dentro de esta serie, se han empleado tres distintos sustituyentes: cloro, metilo y metoxilo. Los rendimientos obtenidos en estos casos fueron del 12, 24 y 8 % respectivamente.

La asignación de la estructura indazólica a estos productos se basó principalmente en la correlación de sus propiedades físicas con las de sustancias donde la naturaleza del heterociclo había sido demostrada por métodos químicos. Así, por ejemplo, la comparación de los espectros ultravioletas de estos compuestos con el del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol previamente sintetizado (18) determina una similitud estructural entre ellos, como se indica en el Capítulo V.

Los resultados del análisis elemental indicaban, por otra parte, que el sustituyente no había sido desplazado



en la reacción de ciclación como ocurre en el método de V. Meyer (3,9, 14), donde el ataque del nitrógeno de las hidrazonas provoca la eliminación del sustituyente en orto, cuando éste se encuentra convenientemente activado.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de los productos obtenidos confirman las estructuras propuestas para estas sustancias. De ellos, y a modo de ejemplo, se indica en la Figura 1 la parte aromática del espectro del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol (I). En dicha figura se observa el protón 7 que aparece como multiplete centrado a τ 2,28. El triplete ubicado a τ 2,58 fue asignado al protón 6. En la misma figura se indica la señal del protón 5 la cual se superpone con el H-6 y restos de solvente no deuterado.

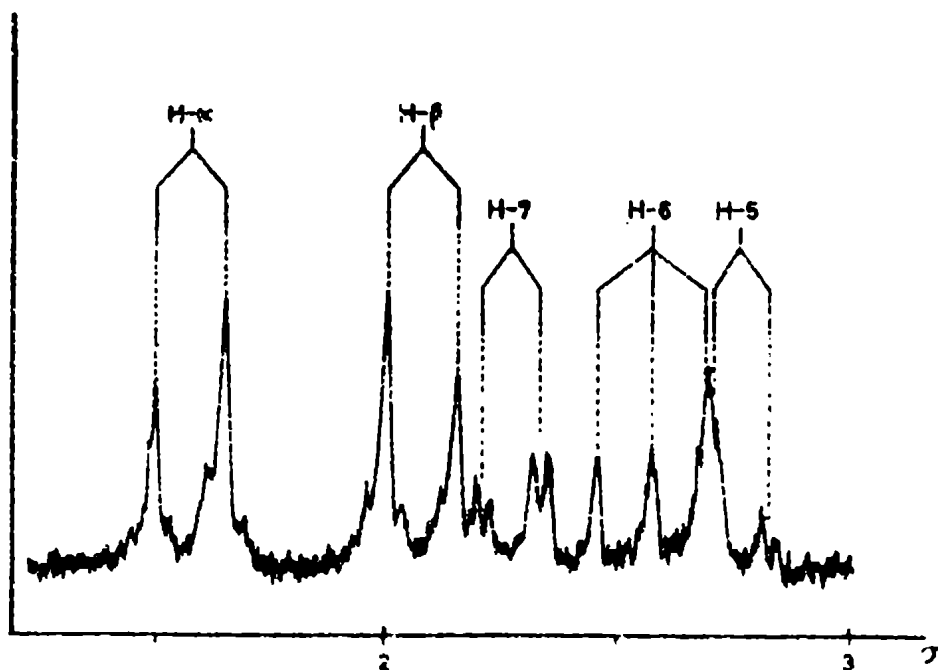
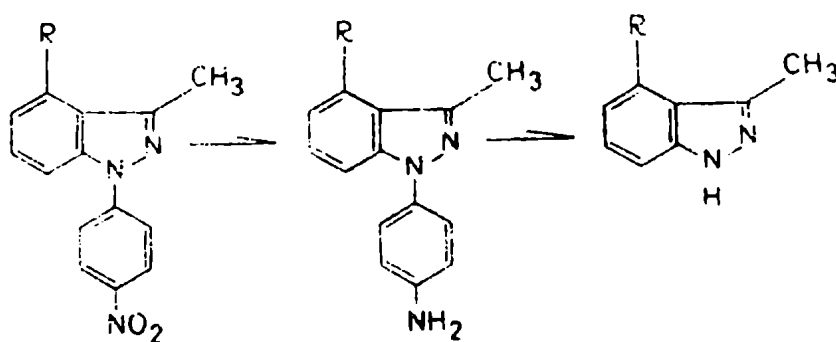


Fig. 1.- Espectro R.M.N. parcial del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol (I).

Las otras señales que aparecen, pertenecen a los H- α y H- β del resto p-nitrofenilo, mientras que el grupo 3-CH₃, que no se indica en la figura, tiene un valor de τ 7,15.

Los valores de los desplazamientos químicos de las otras sustancias mencionadas están dados en la Parte Experimental.

El 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol (I) y el 1-(p-nitrofenil)-3,4-dimetil-indazol (IV), fueron luego reducidos a los 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazoles correspondientes (II y V) y de ellos se eliminó el sustituyente en po-



R: Cl (I)

R: Cl (II)

R: Cl (III)

Me (IV)

Me (V)

Me (VI)

sición 1 por oxidación con dicromato de sodio y ácido sulfúrico, obteniéndose así el 3-metil-4-cloro-indazol (III) y el 3,4-dimetil-indazol (VI).

Aplicando la misma degradación al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-metoxi-indazol (VII) no fue posible obtener resul-

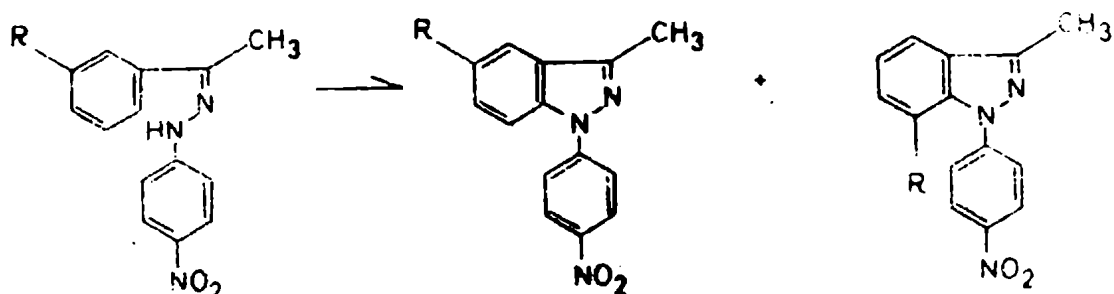
tados similares a los anteriores.

Las propiedades de estos compuestos estaban de acuerdo con lo esperado y sus espectros ultravioletas y de resonancia magnética nuclear serán tratados con mayor amplitud más adelante.

b) Indazoles obtenidos por empleo de p-nitrofenilhidrazonas de acetofenonas meta-sustituídas. La ciclación de las p-nitrofenilhidrazonas de la m-metil y de la m-cloro-acetofenona por tratamiento con ácido polifosfórico, había sido realizada anteriormente (2), obteniéndose un compuesto indazólico en cada caso. Al grupo sustituyente le fue asignada en forma tentativa la posición 5. Posteriormente, Norman (22) estudió la ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-metoxi-acetofenona, obteniendo una sustancia que resultó ser el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-metoxi-indazol. La estructura de este compuesto se comprobó por métodos químicos, dado que su nitración condujo al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-nitro-5-metoxi-indazol, que era idéntico al producto de dinitración del 1-fenil-3-metil-5-metoxi-indazol.

Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la serie de acetofenonas sustituídas en posición orto, en estos casos, debido a la posición del sustituyente, la ciclación puede conducir a la formación de dos compuestos isómeros. A fin de estudiar esta posibilidad, se han empleado en el pre-

sente trabajo la m-cloro, m-bromo, m-yodo, m-metil, y m-metoxi-acetofenona, obteniéndose siempre los dos isómeros previstos.



R: Cl

Br

I

Me

MeO

R: Cl (VIII)

Br (X)

I (XII)

Me (XIV)

MeO (XVII)

R: Cl (IX)

Br (XI)

I (XIII)

Me (XV)

MeO (XVIII)

Para la separación de estos compuestos, en los casos de la m-metoxi y de la m-metil-acetofenona, se procedió a recristalizar el producto mezcla de etanol, con lo cual se obtuvo un isómero prácticamente puro. Por otra parte, el producto obtenido al evaporar las aguas madres de recristalización, que resultaba enriquecido en el otro isómero, se cromatografió a través de una columna de gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (100:2). De esta manera se logró la separación del segundo indazol de restos del isómero anterior.

En los casos de la m-cloro, m-bromo y m-iodo-acetofenona debió procederse directamente a la separación cromatográfica, dado que la recristalización previa no daba buenos resultados.

La determinación de las estructuras de los compuestos obtenidos fue realizada en base a la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear.

Por ejemplo, al isómero obtenido por recristaliza-

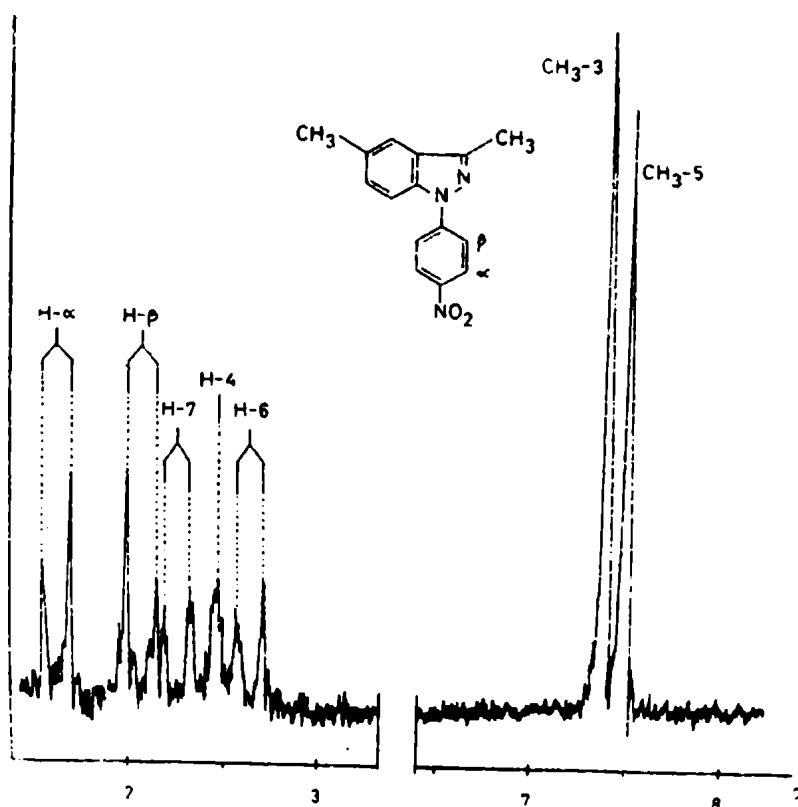


Fig. 2.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol (XIV).

ción del producto de ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de

la *m*-metil-acetofenona le fue asignada la estructura XIV dado que su espectro R.M.N. (Fig. 2) presenta dos dobletes (H-7 \mathcal{T} 2,25, J: 8 cps y H-6 \mathcal{T} 2,62, J: 8 cps) y un singulete (H-4 \mathcal{T} 2,45) lo cual es característico de este tipo de sustitución. La diferenciación entre el H-6 y el H-7 se hizo por correlación de los valores de los desplazamientos químicos con los de indazoles de estructura conocida (ver Capítulo IV).

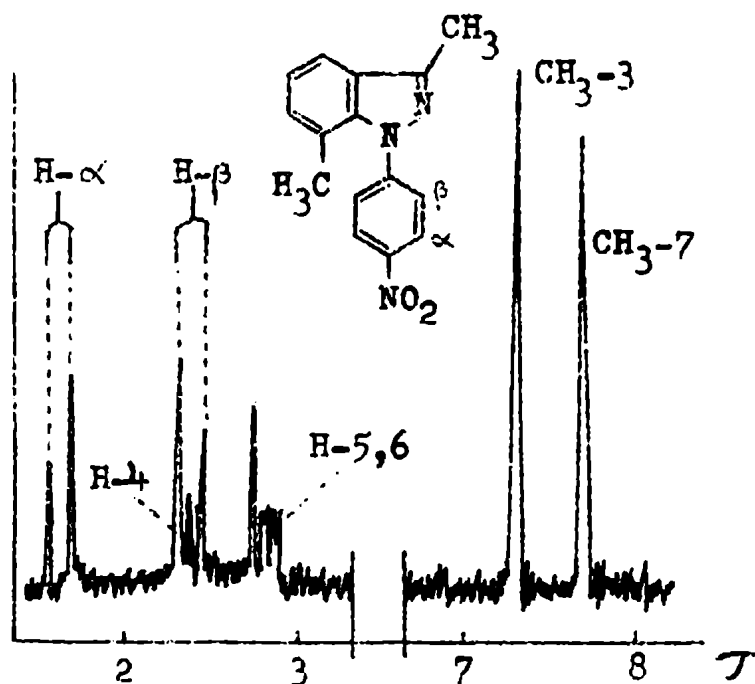


Fig. 3.- Espectro R.M.N. del 1-(*p*-nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol (XV).

Por otra parte, como era de esperar, la señal del grupo metilo en posición 5 (\mathcal{T} 7,48) aparece a un valor similar al del mismo grupo ubicado en posición 6 (\mathcal{T} 7,47, ver Capítulo IV).

Estos resultados confirman la estructura sugerida por Dennler (2) para esta sustancia.

El espectro de resonancia magnética nuclear del otro isómero, 1-(p-nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol (XV) (Fig. 3), resulta más complejo que el anterior. En él se observa un multiplete, superpuesto parcialmente con los H- β , asignado al H-4 (τ 2,40) y un conjunto de bandas atribuidas a los protones 5 y 6. En el espectro puede observarse, además, que el grupo 7-CH₃ (τ 7,75) se halla desplazado hacia campos más altos en relación al 5-CH₃ del isómero anterior y que los H- β se desplazaron también en ese mismo sentido con relación al mismo compuesto. Como se trata en el capítulo IV, esto sería consecuencia de la no coplanaridad, en el 7-metil-derivado, del anillo indazólico con el grupo en posición 1, resultando entonces los H- β menos desprotegidos, mientras que el metilo en posición 7 se correrá a campos mayores por efecto de la anisotropía del resto p-nitrofenilo.

Las estructuras de los indazoles provenientes de la m-cloro, m-bromo, m-yodo y m-metoxi-acetofenona fueron determinadas en forma similar y los valores de los espectros de resonancia magnética nuclear correspondientes se indican en la Parte Experimental.

Los rendimientos totales de indazolés obtenidos a partir de las acetofenonas m-sustituidas fueron: cloro 17 %, bromo 11 %, iodo 15 %, metilo 33 % y metoxilo 12 %. La curva

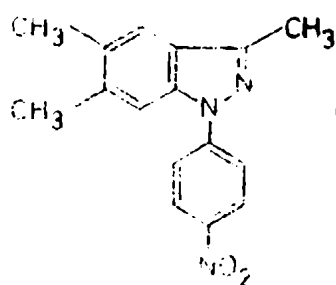
de integración de los espectros R.M.N. de las mezclas de indazoles isómeros, permitió en los casos de los derivados de la m-metil y de la m-metoxi-acetofenona, la determinación de las proporciones relativas de los 5 y 7-derivados. En las mezclas provenientes de la m-cloro, m-bromo y m-yodo acetofenona, la determinación se realizó luego de la separación de ambos isómeros por cromatografía (ver Parte Experimental).

c) Indazoles obtenidos a partir de la p-nitrofenilhidrazona de la 3,4-dimetil-acetofenona y del 5-acetil-indano. La reacción de síntesis de indazoles fue aplicada también a la ciclación de dos p-nitrofenilhidrazonas de acetofenonas disustituidas: la 3,4-dimetil-acetofenona y el 5-acetil-indano, que puede considerarse una acetofenona disustituida en las posiciones 3 y 4 por un ciclo que las une.

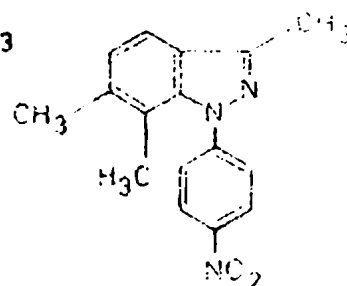
Dado que estas cetonas poseen ambas posiciones orto sin sustituir, la reacción de ciclación, como en el caso de la serie anterior, conducirá a la formación de dos indazoles isómeros.

A partir de la p-nitrofenilhidrazona de la 3,4-dimetil-acetofenona se obtuvieron el 1-(p-nitrofenil)-3,5,6-trimetil-indazol (XX) y el 1-(p-nitrofenil)-3,6,7-trimetil-indazol (XXI), mientras que por ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 5-acetil-indano se aislaron el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-ciclopenta(f)indazol (XXVI) y el 1-(p-nitrofenil)-3-

metil-ciclopenta(g)indazol (XXVII).

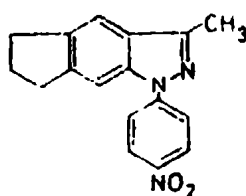


(XX)

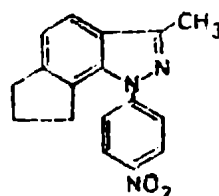


(XXI)

Para la separación de los isómeros se siguió en am-



(XXVI)



(XXVII)

bos casos un procedimiento similar al indicado anteriormente para los indazoles provenientes de la m-metil-acetofenona. La mezcla de indazoles se recrystalizó de etanol, con lo cual se obtuvo un isómero casi puro y luego, el producto obtenido de las aguas madres, se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con lo cual resultó posible la separación del segundo compuesto (ver Parte Experimental).

Como en otros casos, la asignación de las estructu-

ras de estas sustancias se basó en la interpretación de los

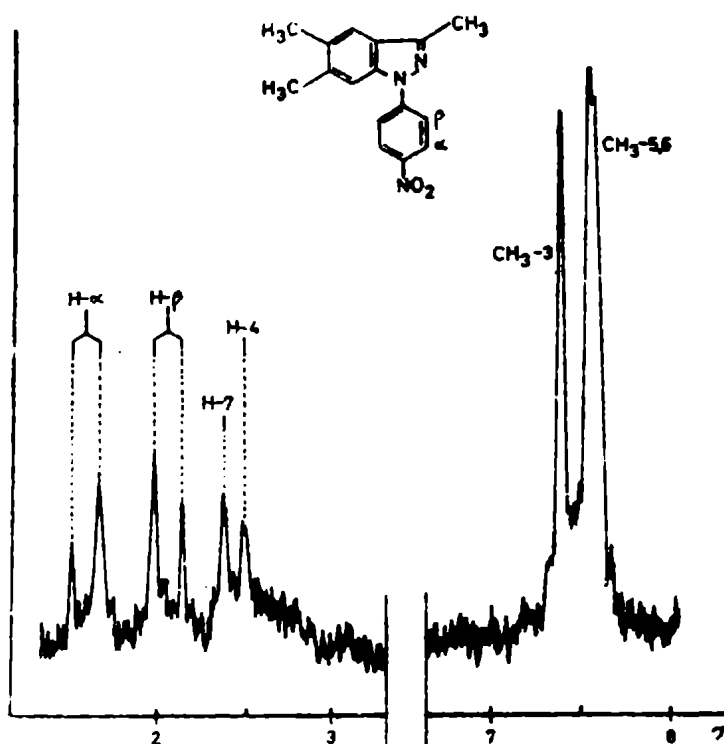


Fig. 4.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-
3,5,6-trimetil-indazol (XX).

correspondientes espectros R.M.N. (Figs. 4, 5, 6 y 7).

La reducción de los nitro-indazoles provenientes de la 3,4-dimetil-acetofenona (XX y XXI) dió el 1-(p-aminofenil)-3,5,6-trimetil-indazol (XXII) y el 1-(p-aminofenil)-3,6,7-trimetil-indazol (XXIII), y de estos compuestos se eliminó el resto p-aminofenilo, como en los casos anteriores, obteniéndose el 3,5,6-trimetil-indazol (XXIV) y el 3,6,7-trimetil-in-

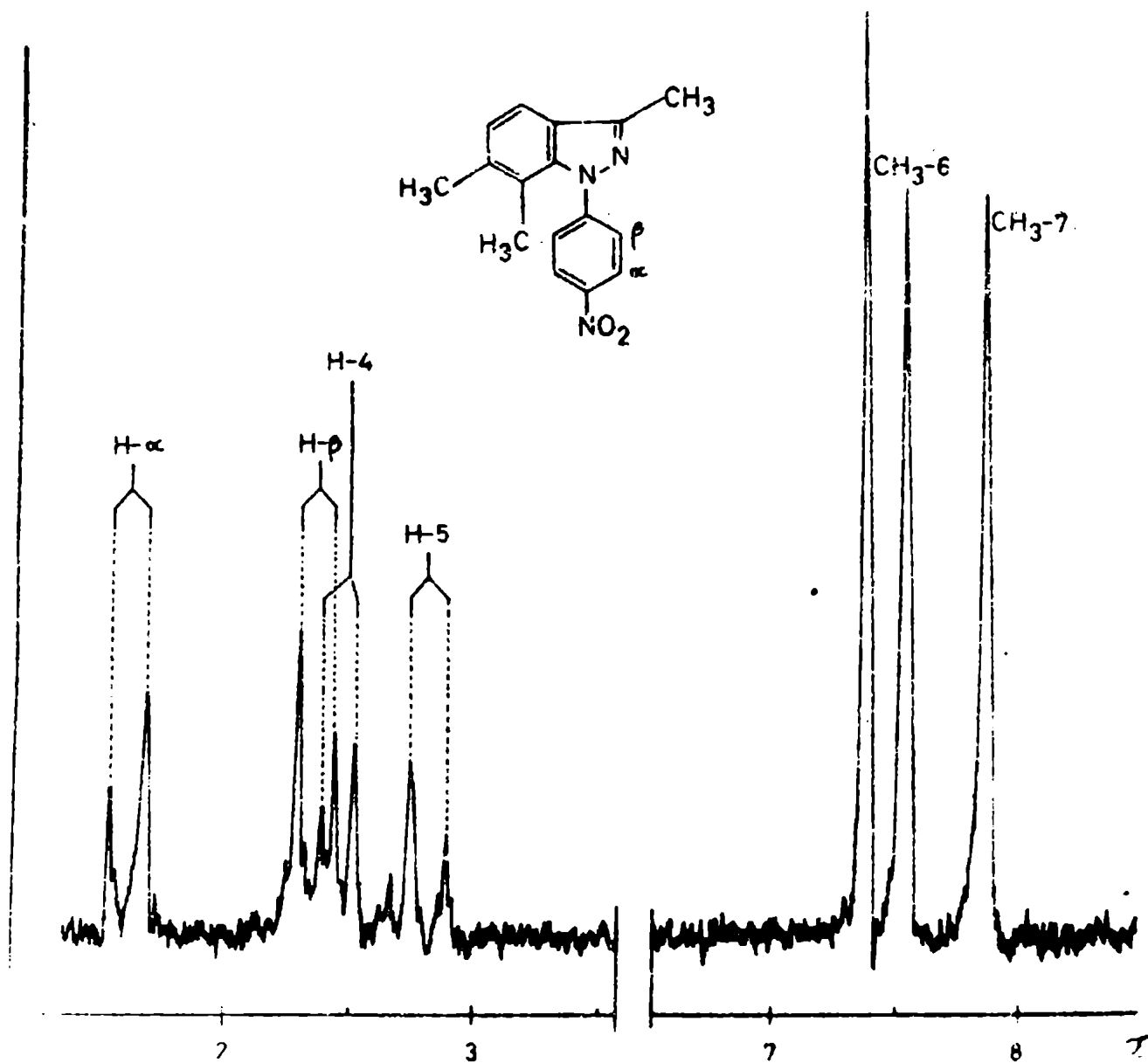


Fig. 5.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-
3,6,7-trimetil-indazol (XXI).

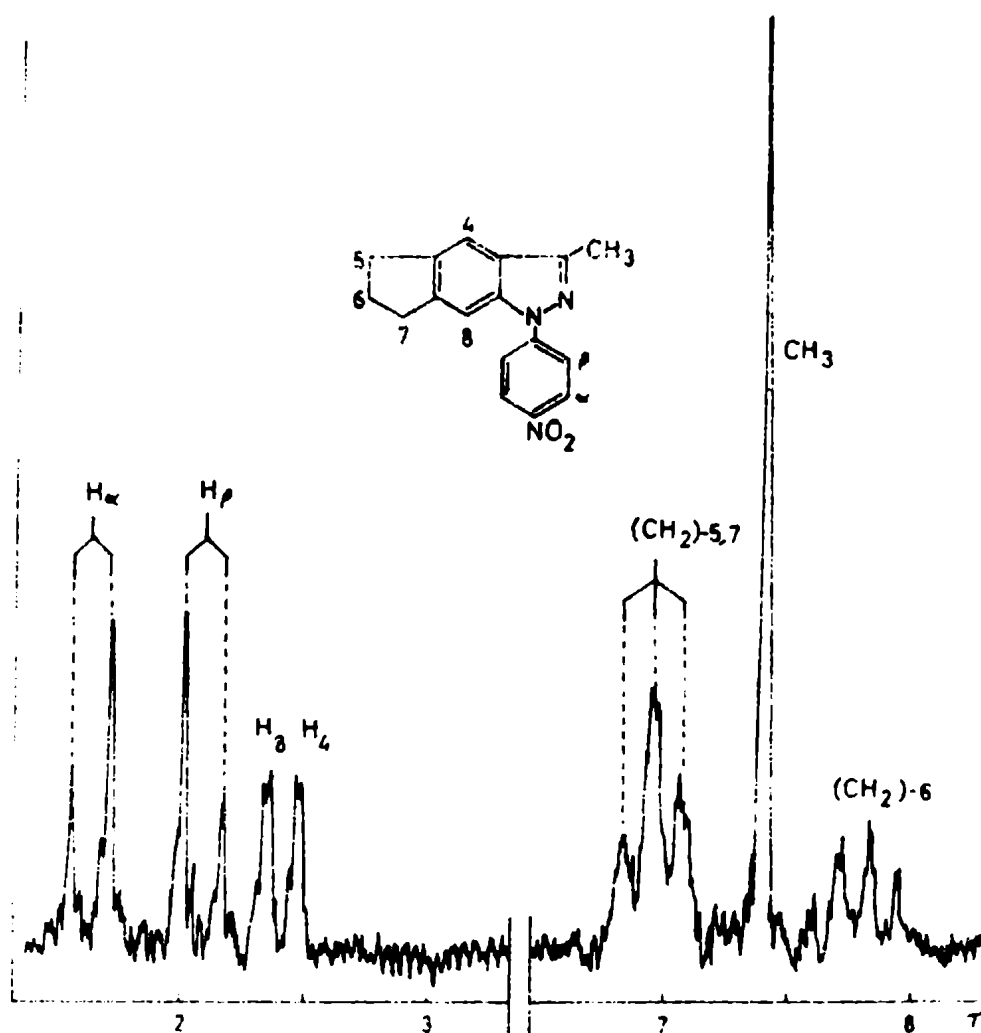


Fig. 6.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-ciclopenta(f)indazol (XXVI).

dazol (XXV) respectivamente.

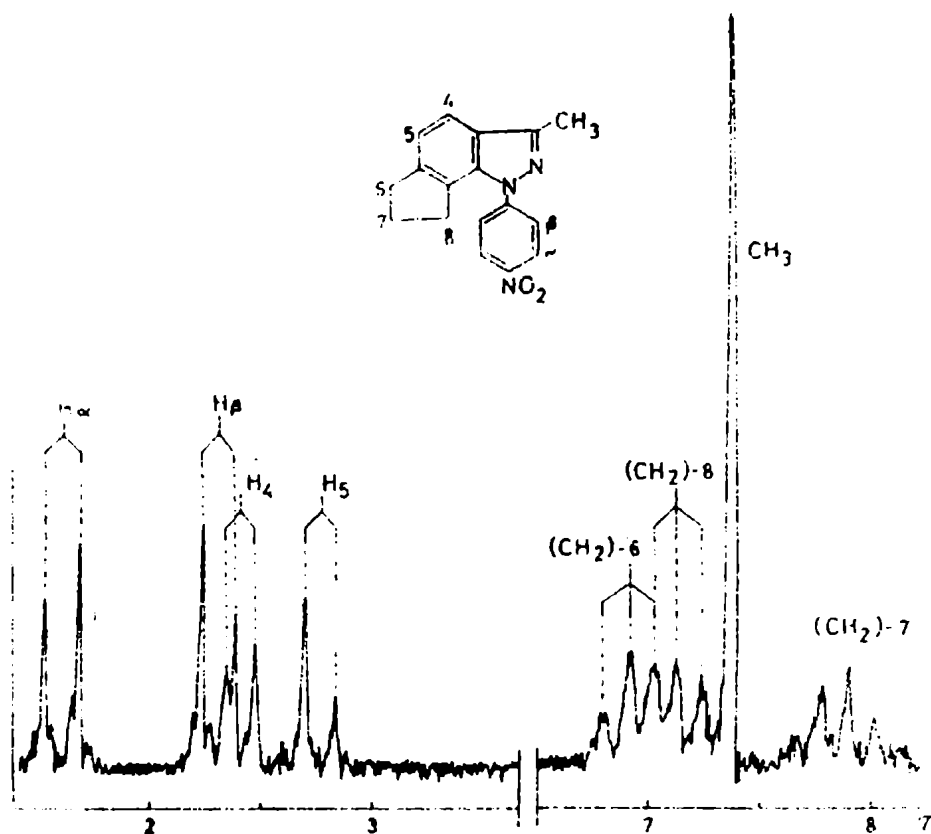
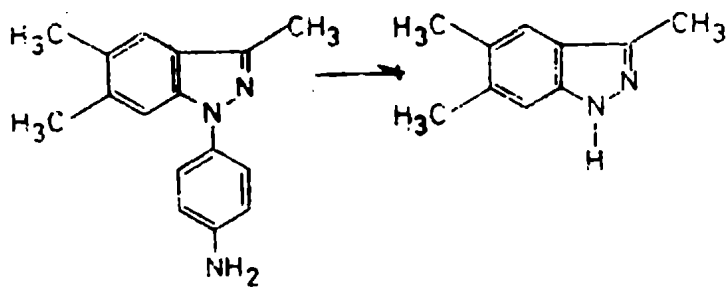


Fig. 7.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-ciclopenta(g)indazol (XXVII).

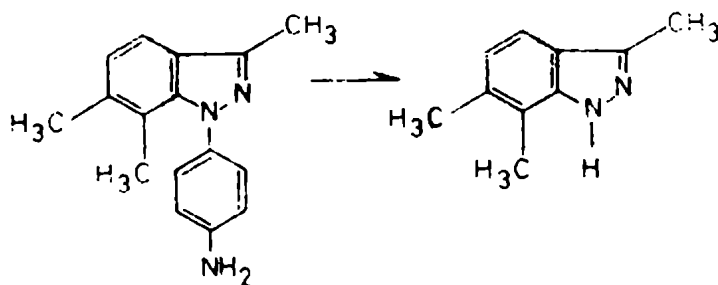
Los espectros de resonancia magnética nuclear de las dos últimas sustancias mencionadas (Figs 8 y 9), confirman las estructuras de los compuestos de origen.

Procediendo en forma similar al caso anterior, se obtuvieron, de los indazoles derivados del 5-acetil-indano, el 1-(p-aminofenil)-3-metil-ciclopenta(f)indazol (XXVIII) y



(XXII)

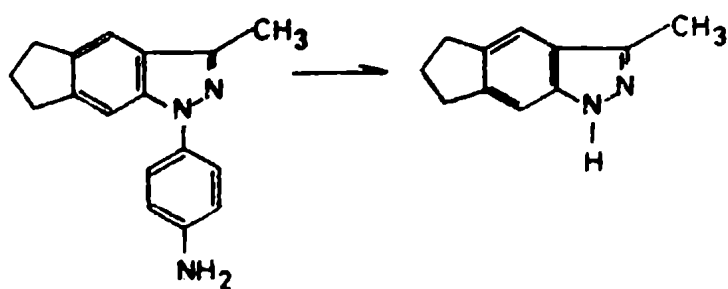
(XXIV)



(XXIII)

(XXV)

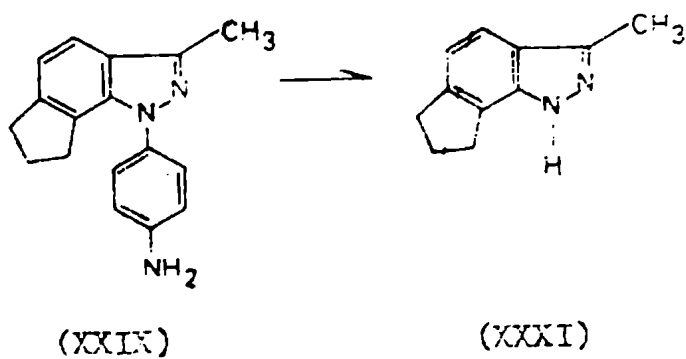
el 1-(p-aminofenil)-3-metil-ciclopenta(g)indazol (XXIX), compuestos que oxidados en la forma habitual, dieron el 1-H-3-



(XXVIII)

(XXX)

metil-ciclopenta(f)indazol (XXX) y el 1-H-3-metil-ciclopenta (g)indazol (XXXI) respectivamente.



Los espectros R.M.N. de los dos ciclopenta-indazoles

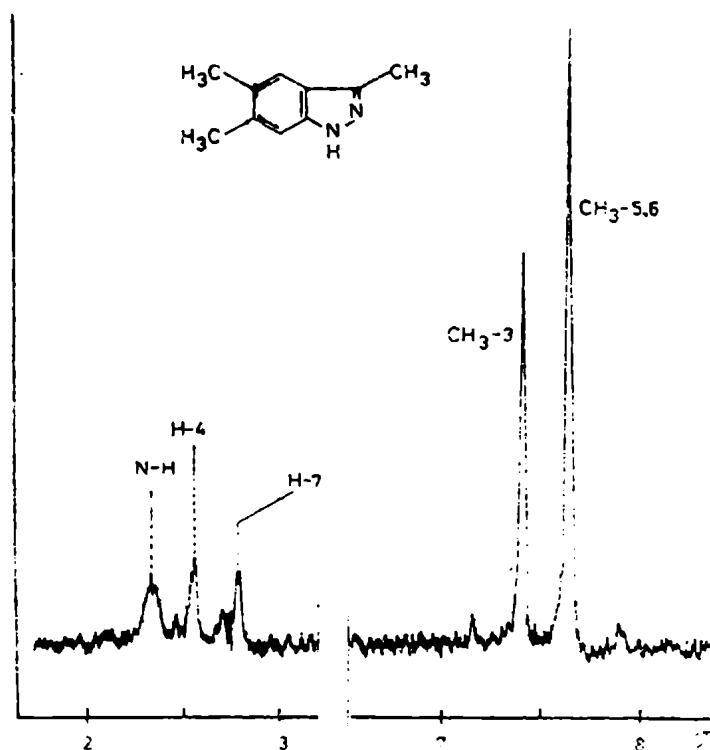


Fig. 8.- Espectro R.M.N. del 3,5,6-trimetil-indazol (XXIV).

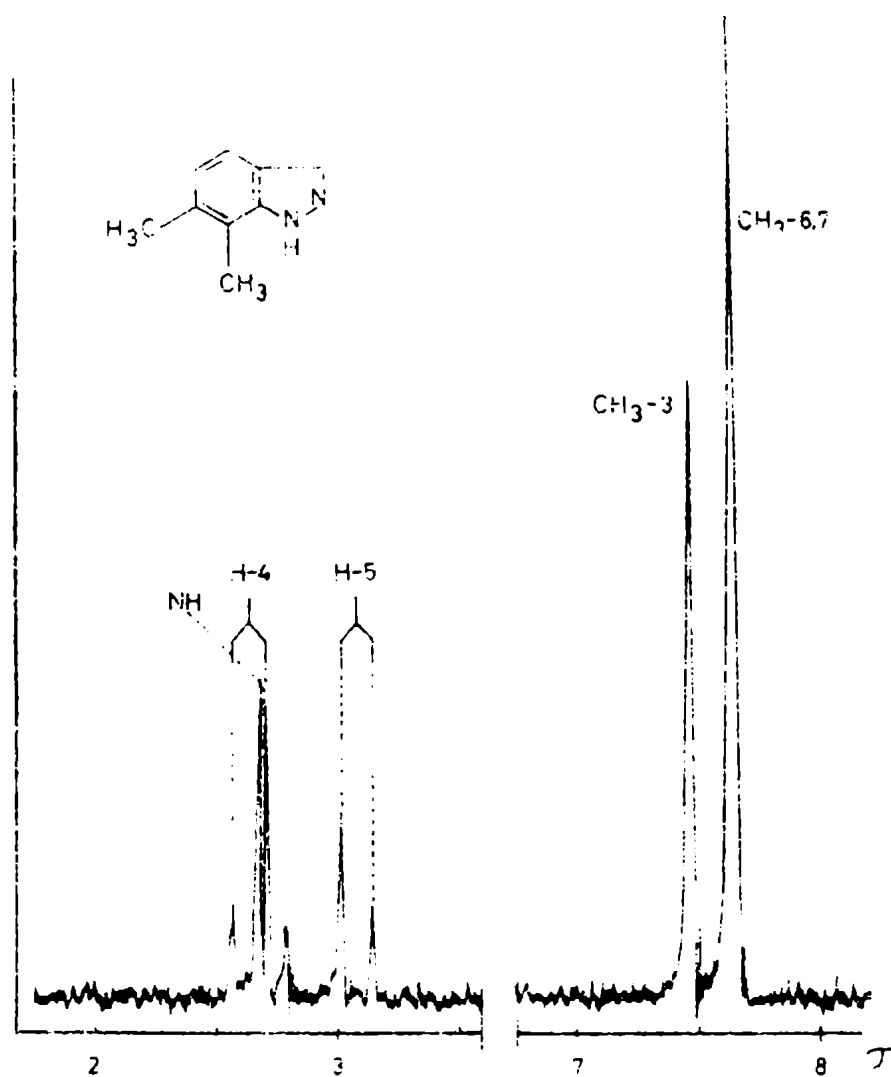


Fig. 9.- Espectro R.M.N. del 3,6,7-trimetil-indazol (XXV).

isómeros se indican de las Figuras 10 y 11.

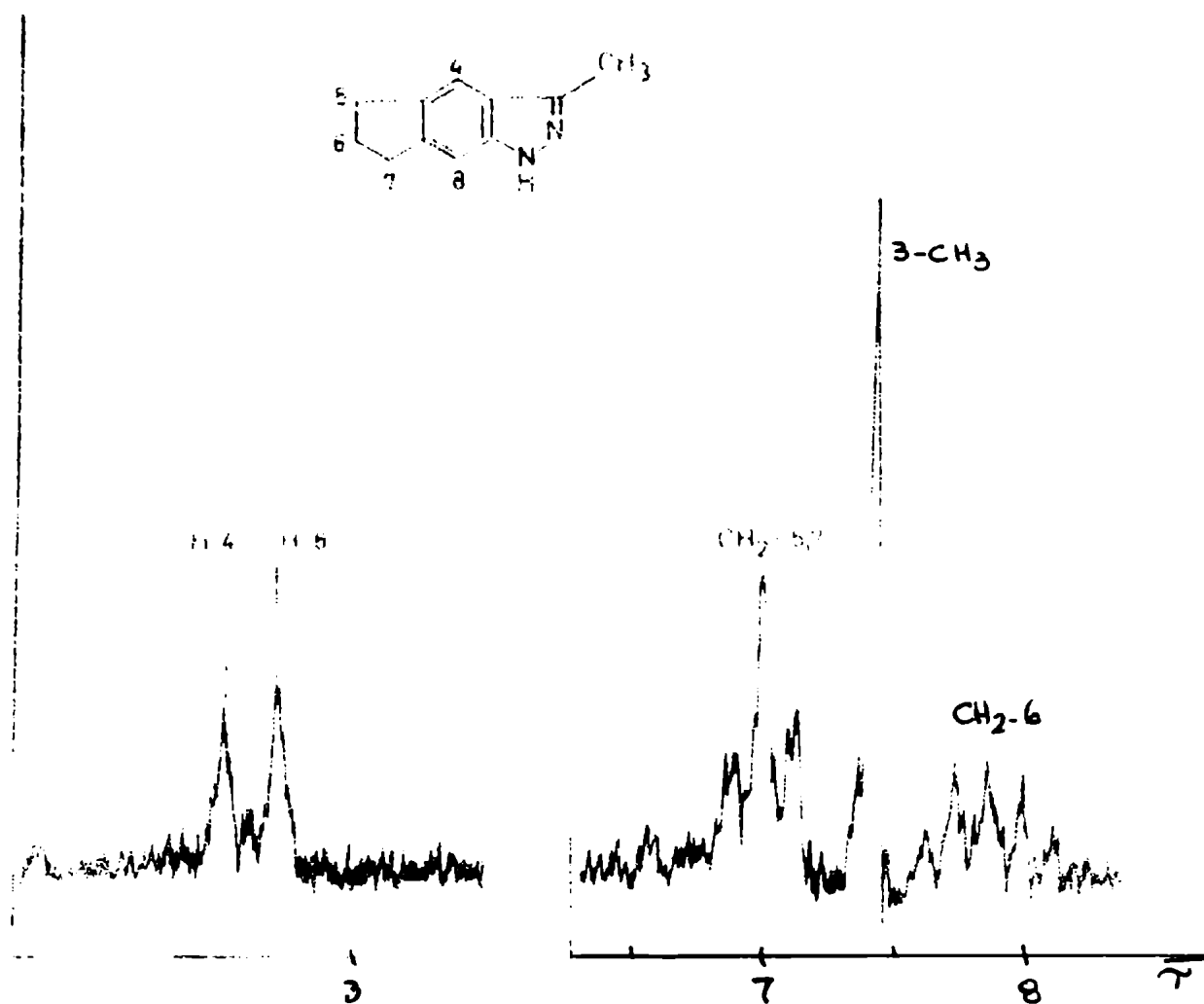


Fig. 10.- Espectro R.M.N. del 1-H-3-metil-ciclo-penta(f)indazol (XXX).

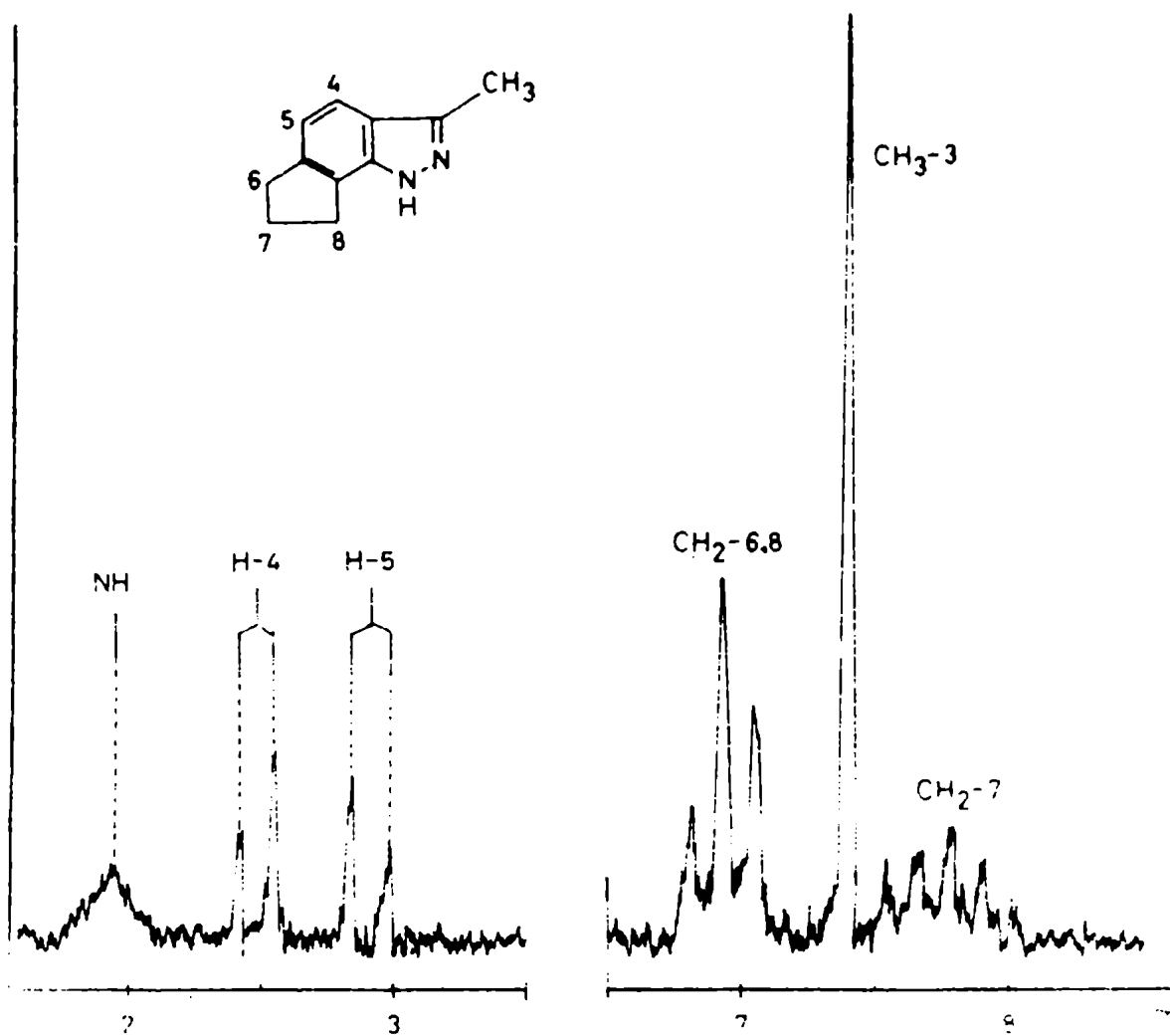
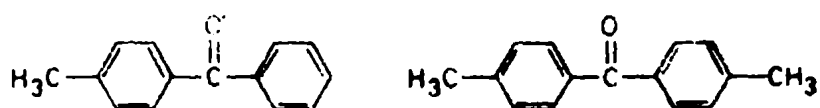


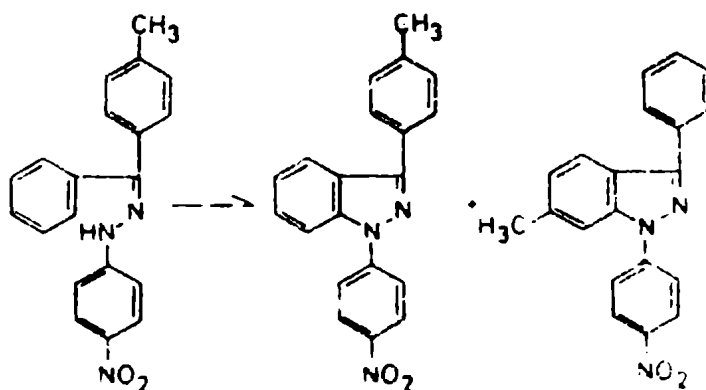
Fig. 11.- Espectro R.M.N. del 1-H-3-metil-ciclo-penta(g)indazol (XXXI).

d) Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenilhidrazonas de benzofenonas sustituidas. La síntesis de indazoles a partir de la benzofenona y de la 4,4'-dimetoxi-benzofenona fue estudiada anteriormente (2).

En el presente trabajo el mismo método fue aplicado a la 4-metil-benzofenona y a la 4,4'-dimetil-benzofenona.



La primera de ellas resultaba interesante, dado que tenía dos posibilidades para la formación del núcleo indazólico.



(XXXII)

La ciclación de la 4,4'-dimetil-benzofenona fue realizada con fines de comparación.

Pese a las posibilidades mencionadas, de la reacción de la p-nitrofenilhidrazona de la 4-metil-benzofenona se aisló un solo producto.

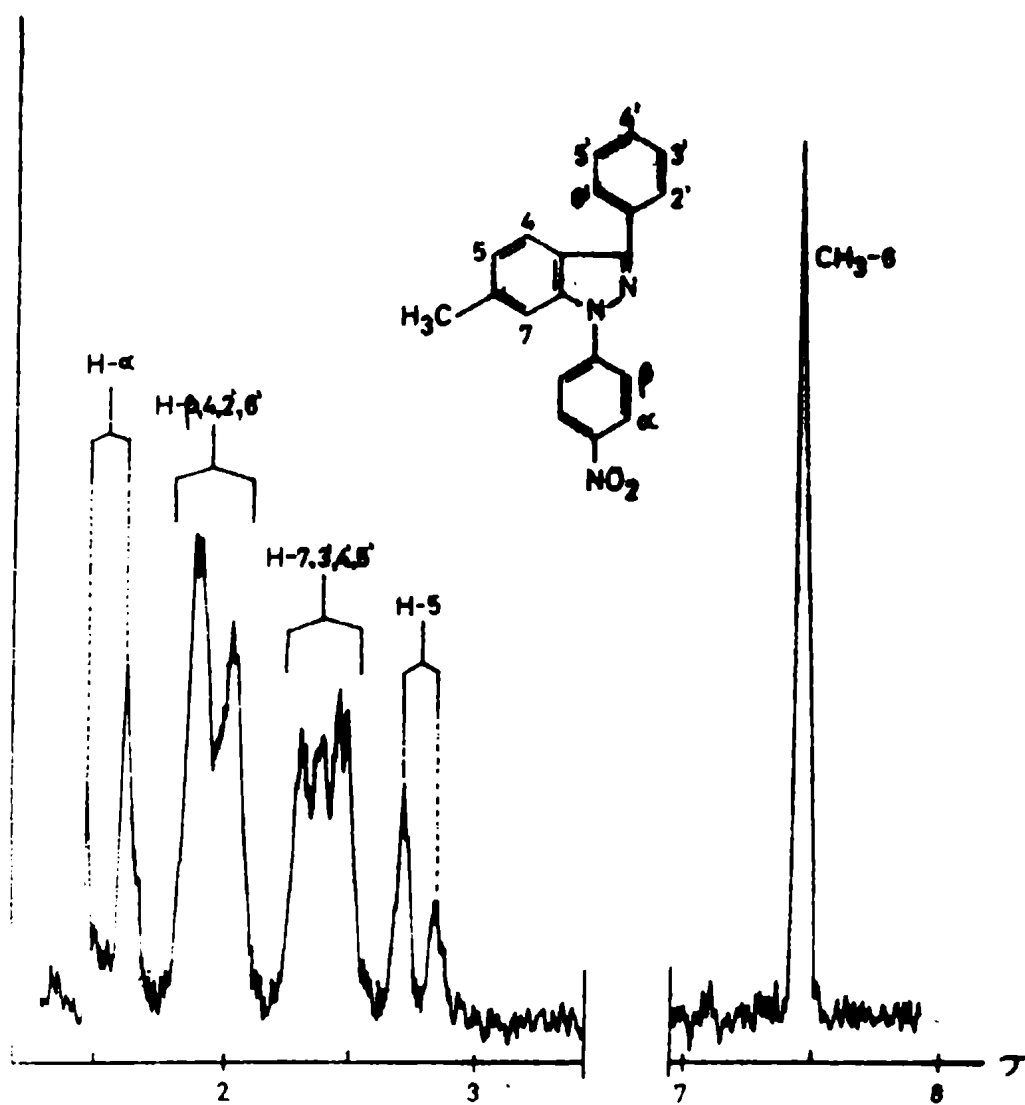
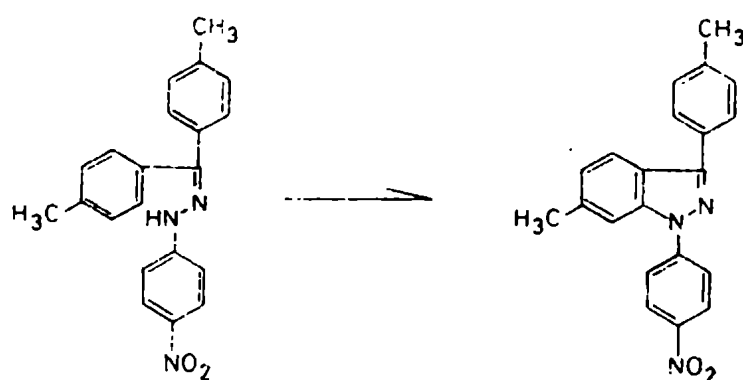


Fig. 12.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-3-fenil-6-metil-indazol (XXXII).

El espectro de resonancia magnética nuclear de la sustancia obtenida (Fig. 12), aunque complejo, está más de acuerdo con la estructura XXXII, sobre todo por la presencia de un doblete correspondiente a un protón a τ 2,81 (J: 8 cps), que fue atribuido al H-5. Esto no puede explicarse con la estructura alternativa. Los protones 2' y 6' del fenilo en posición 3, aparecen desprotegidos debido al núcleo del indazol y se superponen con los H- β y con el H-4, cuya señal, por influencia del sustituyente en posición 3, se presenta a un valor de campo menor que en los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles.

Los protones 5 y 7 presentan valores similares a los de sustancias relacionadas (ver Capítulo IV).

De la 4,4'-dimetil-benzofenona se obtuvo, por el



(XXXIV)

proceso habitual, un indazol cuya estructura es sin duda la del 1-(p-nitrofenil)-3-(p-metilfenil)-6-metil-indazol (XXXIV). Su espectro de resonancia magnética nuclear se indica en la

Figura 13.

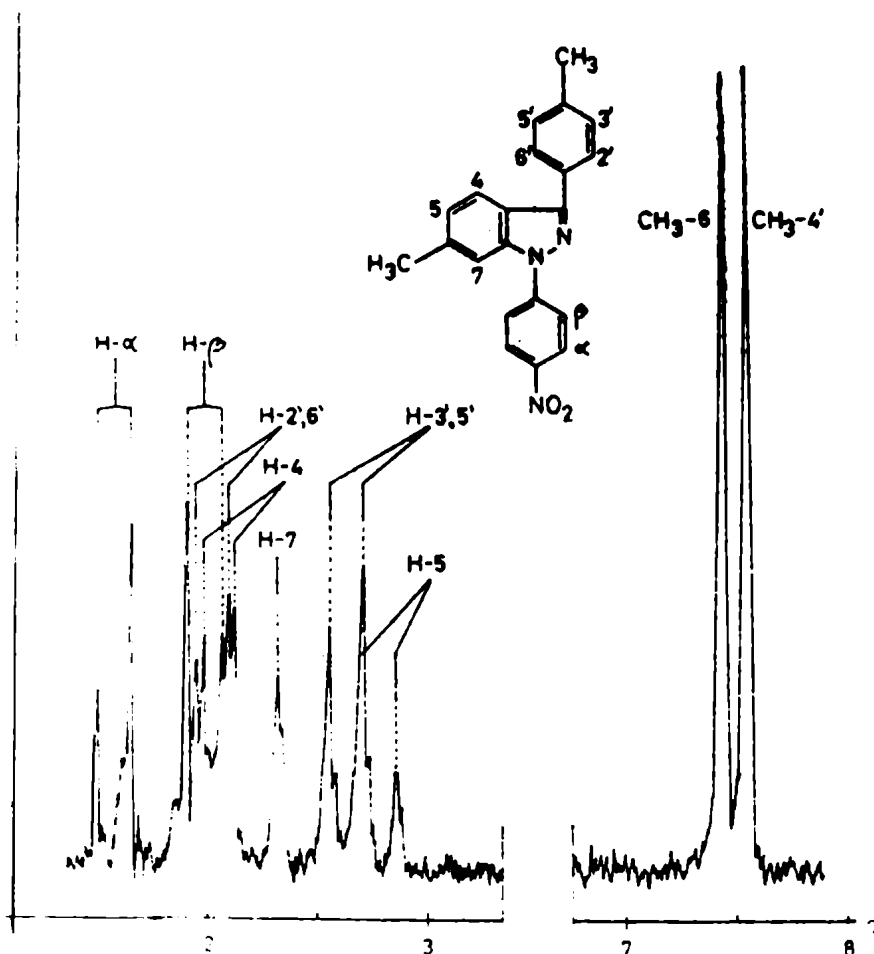


Fig. 13.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-3-(p-metilfenil)-6-metil-indazol (XXXIV).

Los dos nitro-indazoles obtenidos en estas reacciones (XXXII y XXXIV) fueron reducidos a los correspondientes amino-compuestos: el 1-(p-aminofenil)-3-fenil-6-metil-indazol

(XXXIII) y el 1-(p-aminofenil)-3-(p-metilfenil)-6-metil-indazol (XXXV).

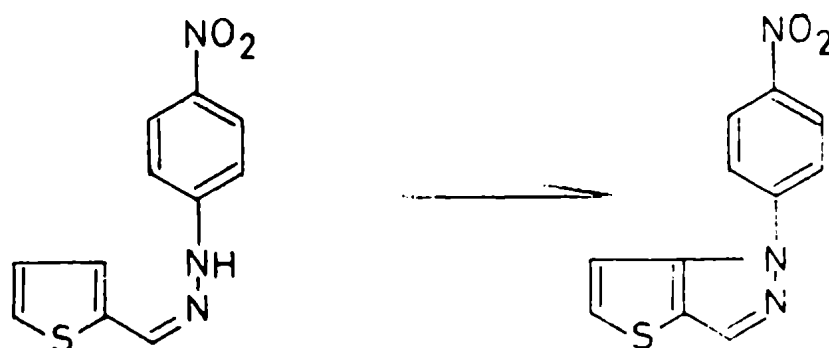
Los intentos de degradación de estas aminas no dieron resultados satisfactorios.

e) Síntesis de heterociclos de núcleos condensados con el pirrazol. La reacción de síntesis estudiada en este trabajo fue posteriormente aplicada a la ciclación de diversas p-nitrofenilhidrazonas de compuestos heterocíclicos acilados, con la finalidad de obtener sustancias donde al heterociclo original se hubiera fusionado el anillo del pirrazol. De ello resultaba de interés la posibilidad de obtener sistemas cíclicos no mencionados anteriormente en la literatura y difíciles de obtener por otros medios.

Se utilizaron a este fin, el tiofeno 2-aldehído, el 2-acetil-dibenzofurano, el 2 y 4-acetil-dibenzotiofeno, el 2-acetil-carbazol, el 2,9-diacetil-carbazol y el 2-acetil-9-metil-carbazol. Mientras los derivados del furano y del tiofeno dieron buenos resultados, con los compuestos carbazólicos mencionados no fue posible la obtención de productos de condensación (ver Parte Experimental). Resulta difícil poder explicar, en base a la conocida reactividad de los heterociclos, el diferente comportamiento que presenta el dibenzofurano y el dibenzotiofeno respecto al del carbazol. Es probable, sin embargo, que la presencia de la agrupación NH en el

último favorezca, en algún grado, reacciones laterales de oxidación impidiendo, de ese modo, la obtención de los productos de ciclación esperados.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del tiofeno-2-aldehído. La ciclación de la hidrazona mencionada, no ofrece más que una posibilidad y el tieno-pirrazol correspondiente fue obtenido, aunque con bajo rendimiento (5 %).



(XXXVI)

Este sistema heterocíclico había sido preparado anteriormente por Dennler (20) y por Norman (24) quienes a partir de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-tiofeno obtuvieron el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-tieno(2,3-d)pirrazol.

El espectro de resonancia magnética nuclear del 1-(p-nitrofenil)-tieno(2,3-d)pirrazol (XXXVI) obtenido, no deja dudas acerca de su estructura (Fig. 14). En el mismo, se observa la presencia de dos dobletes debidos a los protones 5 (τ 2,34) y 6 (τ 2,60) del heterociclo. El protón situa-

do en posición 3 aparece como un singulete a τ 2,15, valor que es sensiblemente similar al observado para el H-3 en el 1-(p-nitrofenil)-5,6-dimetoxi-indazol.

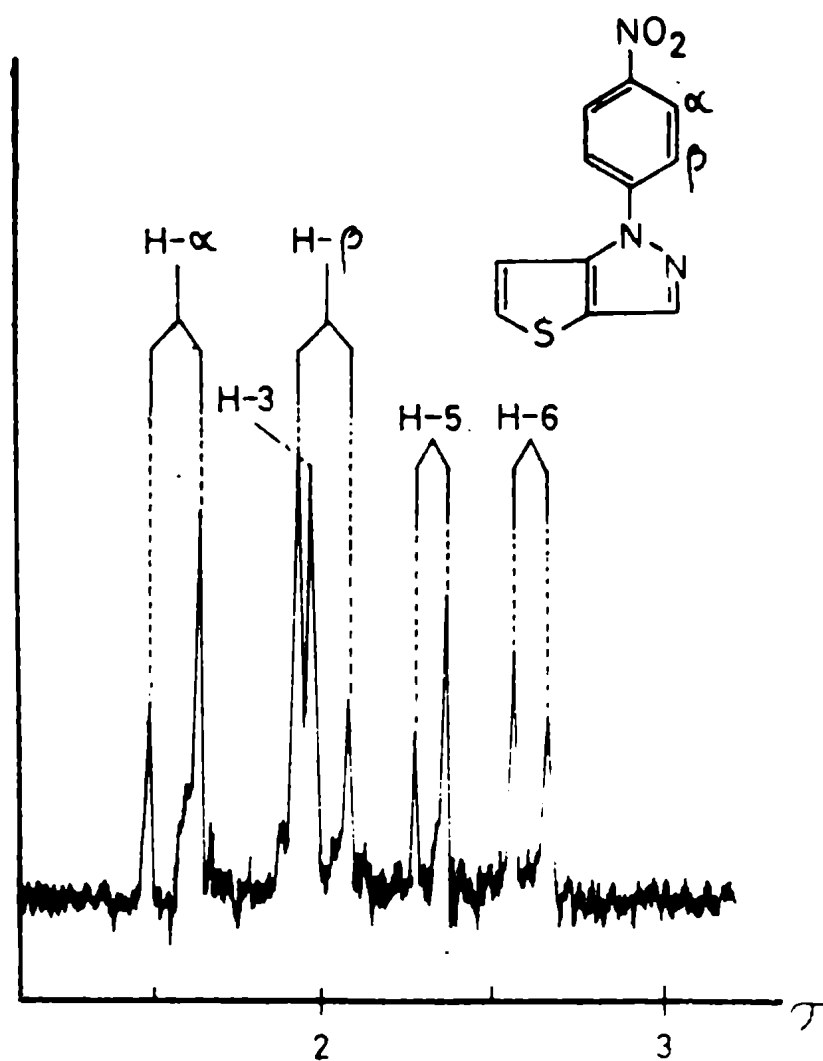
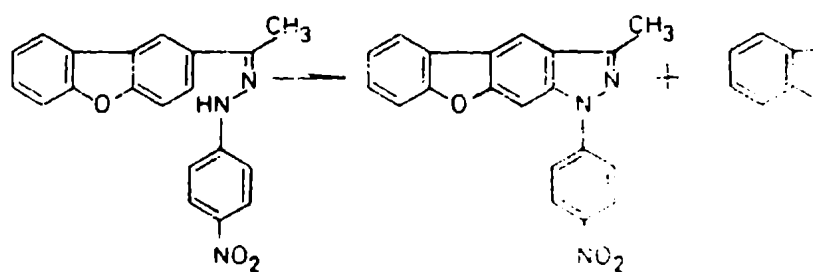


Fig. 14.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-tieno(2,3-d)pirrazol (XXXVI).

Acetilación del dibenzofurano. El 2-acetil-dibenzofurano empleado, fue preparado de acuerdo al método descrito por Kern y otros (32), acilando el dibenzofurano con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio como catalizador. El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto concuerda con la estructura asignada por los autores y los valores del mismo se dan en la Parte Experimental.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-dibenzofurano. La ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del dibenzofurano, realizada en las condiciones habituales, dió



(XXXVII)

(XXXVIII)

dos sustancias isómeras de acuerdo con lo esperado.

Si bien dichas sustancias se separaban bien por cromatografía en capa delgada, los intentos de separarlas por cromatografía en columna, variando el adsorbente y el solvente de desarrollo, no dieron buenos resultados. Para la sepa-

ración de las mismas se procedió a recristalizar la mezcla de cloroformo, obteniéndose de este modo uno de los componentes, el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol (XXXVII), en buen estado de pureza. El residuo obtenido, lue-

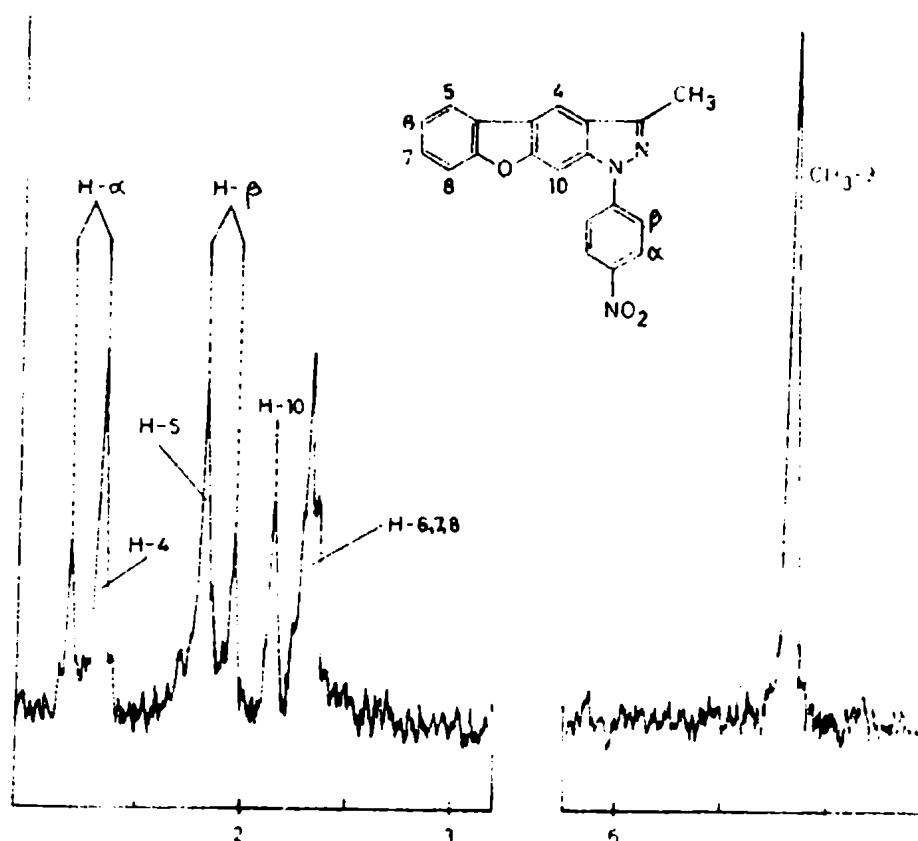


Fig. 15.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol (XXXVII).

go de evaporar las aguas madres anteriores, se recristalizó de una mezcla de benceno-etanol, con lo cual se logró la purificación del otro isómero, el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-ben-

zo(b)furo(2,3-g)indazol (XXXVIII). Las estructuras de ambos compuestos fueron asignadas mediante la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de estas sustancias (Figs 15 y 16).

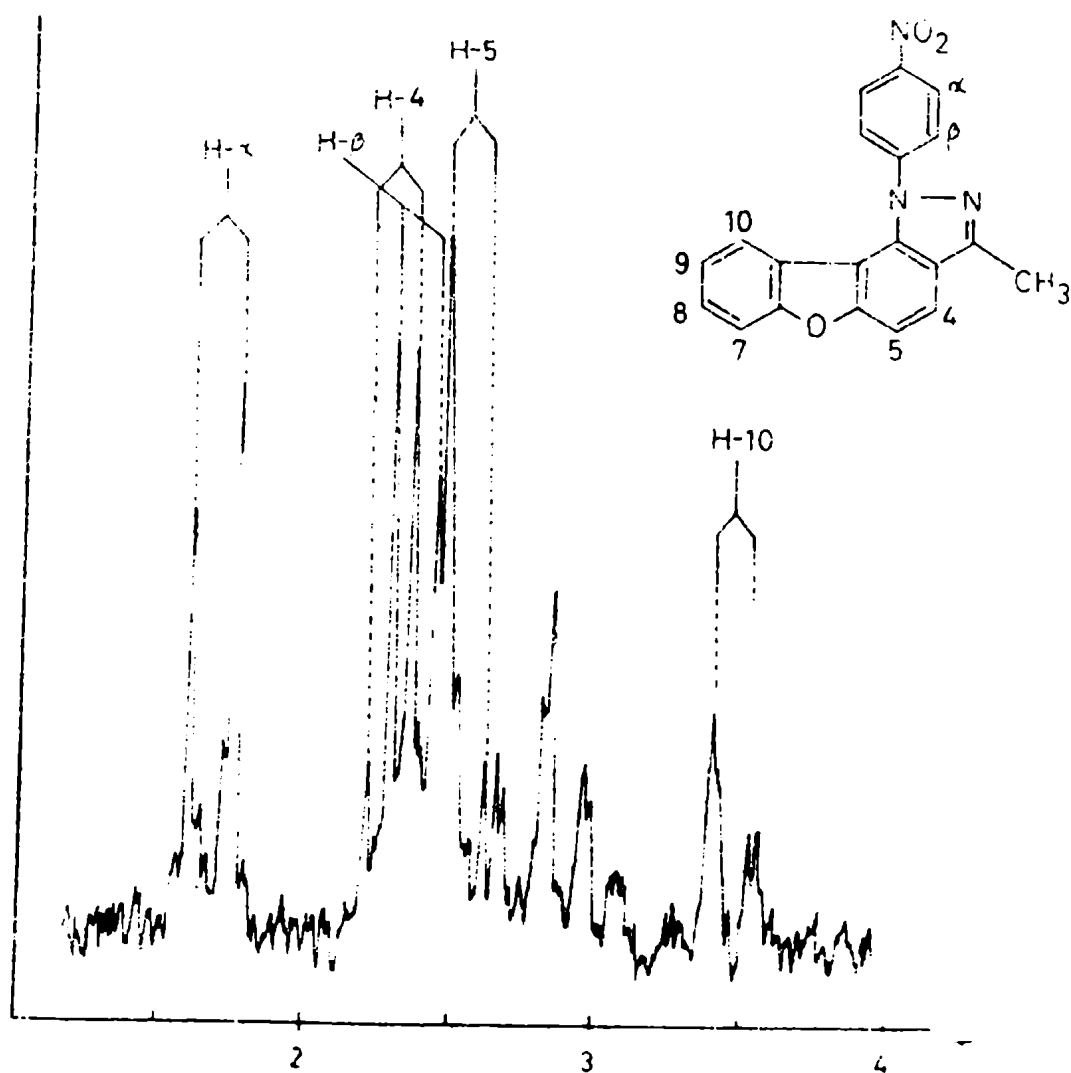


Fig. 16.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol (XXXVIII).

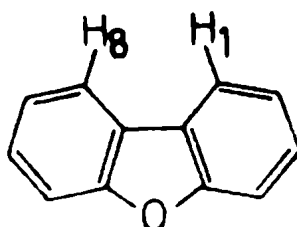
En el espectro de XXXVII (Fig. 15) se observa superpuesto el H-4 con los protones α del resto p-nitrofenilo,

mientras que el H-5 estaría superpuesto con los protones β del mismo resto. Esta asignación está basada en la mayor desprotección que debe experimentar el H-4 al condensarse en las posiciones 2 y 3 del dibenzofurano original, el anillo de pirrazol. Por otra parte, el H-5 (\mathcal{T} 1,80) tendrá un valor similar al que presenta el mismo protón en el dibenzofurano (33). El singulete presente a \mathcal{T} 2,15 fue atribuido al H-10 dado que aparece a un valor del campo semejante al de un protón colocado en la posición 7 del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol (ver Capítulo IV).

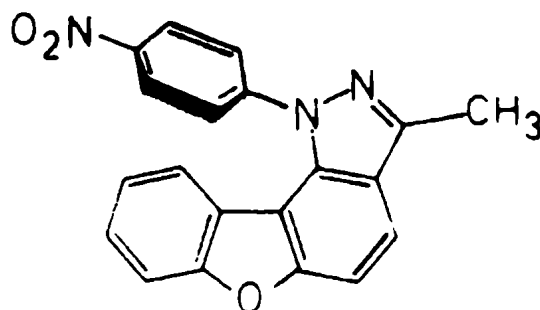
El resto de las señales aparecen a los valores corrientes (33). Estas observaciones están de acuerdo con la estructura lineal dada al compuesto XXXVII.

El espectro de resonancia magnética nuclear de la segunda sustancia obtenida, a la cual se ha asignado la estructura angular, está representado en la Figura 16. Las asignaciones del H-4 (\mathcal{T} 2,22) y del H-5 (\mathcal{T} 2,49) se realizaron teniendo en cuenta que los protones correspondientes del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol (H-4 y H-5), se verían desplazados hacia campos menores al condensarse el anillo del bense (b)furano sobre las posiciones 6 y 7 de aquél. Además, como es de esperar, esta desprotección es mayor sobre el H-5 que sobre el H-4 (ver Capítulo IV). El hecho más saliente en este espectro lo constituye la aparición de una señal, asignada al H-10 a \mathcal{T} 3,40, valor que resulta poco frecuente para

un protón aromático del indazol (ver Capítulo IV). El mismo protón (H-1 - H-8), aparece en el dibenzo-furano (33) a τ 1,90 , lo cual implica un corrimiento hacia valores mayores de campo de 1,50 p.p.m. Este desplazamiento puede explicarse



considerando que en el compuesto XXXVIII el grupo p-nitrofenilo, por razones estéricas, no es coplanar con el resto de la molécula, y enfrenta de ese modo al H-10, produciendo el



corrimiento de éste.

Por otra parte, las señales de los protones α y β del resto p-nitrofenilo concuerdan con los valores hallados por los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles sustituidos en la posición 7 (ver Capítulo IV).

Los espectros ultravioletas de estas sustancias

(XXXVII y XXXVIII) coinciden con las asignaciones anteriores y en ellos puede observarse (Fig. 17) el menor desplazamiento de las bandas situadas a mayores longitudes de onda en el compuesto XXXVIII dada la no coplanaridad del sustituyente en posición 1 con el sistema benzo(b)furo-indazol.

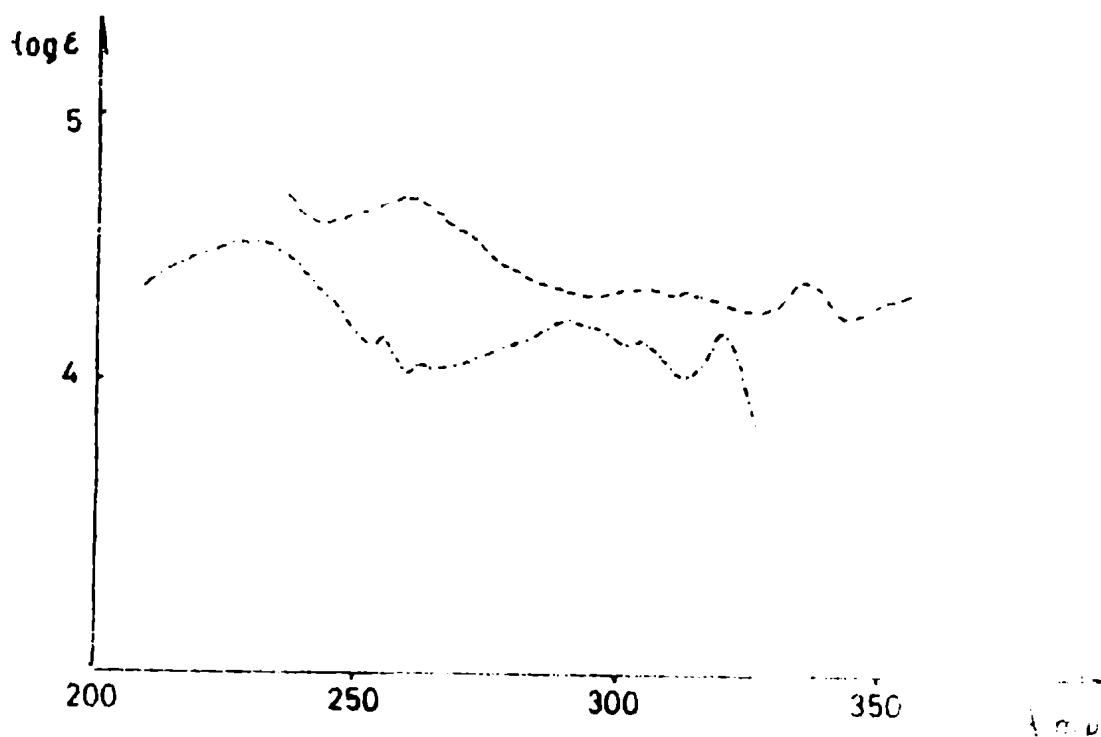


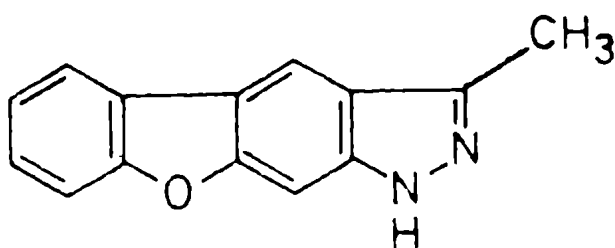
Fig. 17.- Espectros U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol (XXXVII) (---) y del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol (XXXVIII) (-.-.).

Los nitro-compuestos anteriores (XXXVII y XXXVIII) fueron reducidos luego a los amino-derivados correspondientes

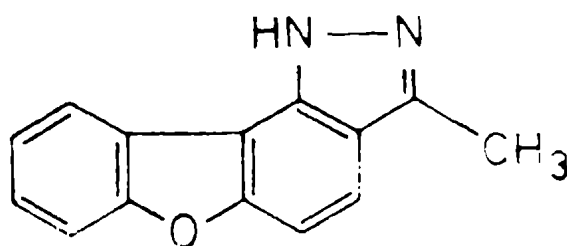
(XXXIX y XL).

Merece señalarse que la fuerte protección experimentada por el H-10 en el nitro-compuesto XXXVIII se mantiene en el caso de la amina XL, donde la señal de dicho protón aparece a τ 3,65 (ver Parte Experimental).

Posteriormente, como en otros casos, ambas aminas se oxidaron, obteniéndose el 1-H-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol (XLI) y el 1-H-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol (XLII) respectivamente.

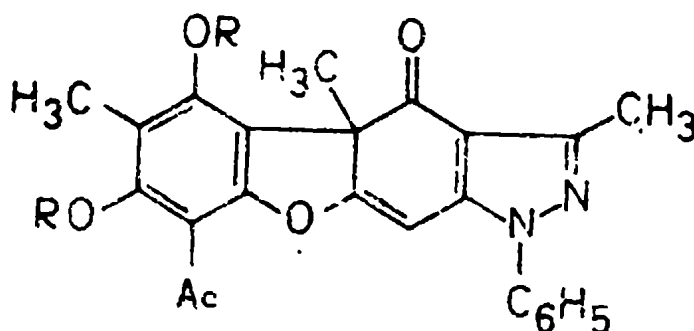


(XLI)



(XLII)

De estas sustancias, el compuesto XLII constituye un sistema heterocíclico novedoso, mientras que un sistema similar al del compuesto XLI fue preparado por Barton (34) por ciclación de la fenilhidrazona del ácido úsnico.



Los espectros ultravioletas de los compuestos XLI y XLII se indican en la Figura 18.

Acetilación del dibenzotiofeno. El dibenzotiofeno fue acetilado de acuerdo a la técnica de Burger y col. (35) obteniéndose una mezcla de 2 y 4-acetil-dibenzotiofeno. La separación de los mismos se llevó a cabo según detalles que se indican en la Parte Experimental.

Las estructuras de ambos isómeros fueron confirmadas mediante la interpretación de sus espectros de resonancia magnética nuclear (ver Parte Experimental).

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-dibenzotiofeno. El producto de ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-dibenzotiofeno mostraba por cromatografía en capa delgada la presencia de dos sustancias, como era

de esperar.

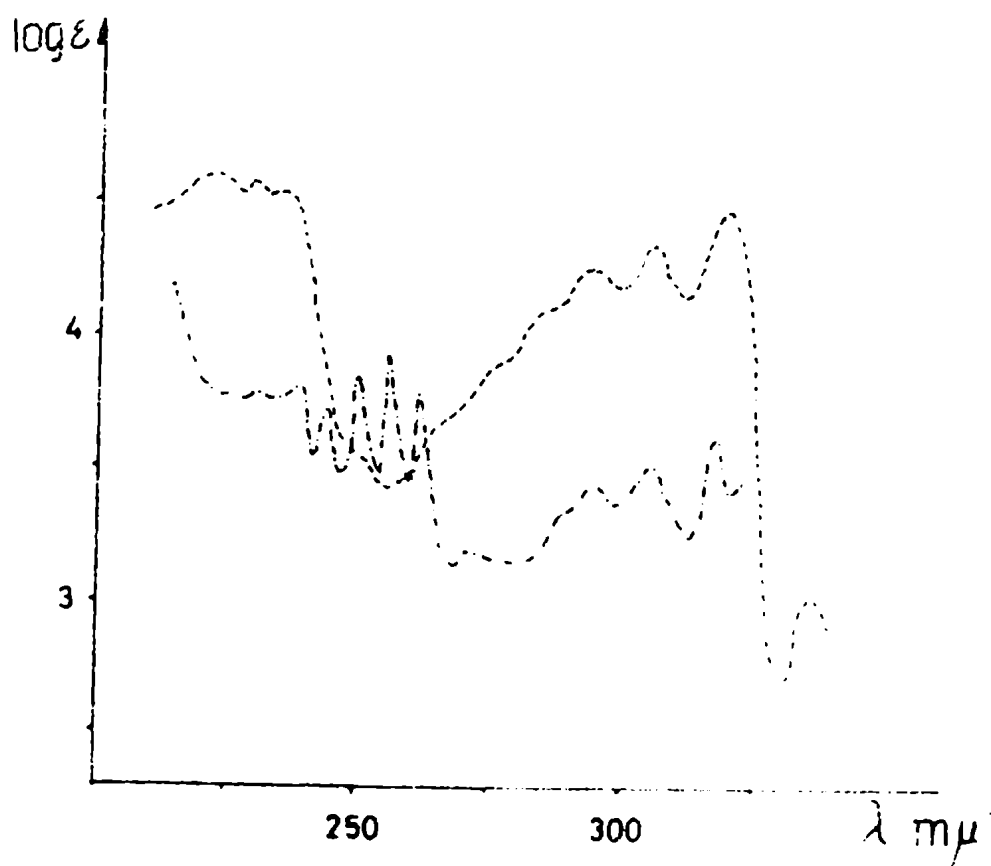


Fig.18.- Espectros U.V.del 1-H-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol (XLI)(---) y del 1-H-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol (XLII) (-.-.-).

Sin embargo, dado que una de ellas estaba en muy pequeña proporción, sólo fue posible obtener y purificar una de las sustancias. La comparación del espectro ultravioleta de este compuesto con los de los derivados obtenidos a partir del dibenzofurano (Fig. 19) sugiere que el producto aislado sería el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(3,2-f)indazol

(XLII). Esta asignación está confirmada por el espectro R. M.N. (Fig. 20) de la amina derivada de XLIII.

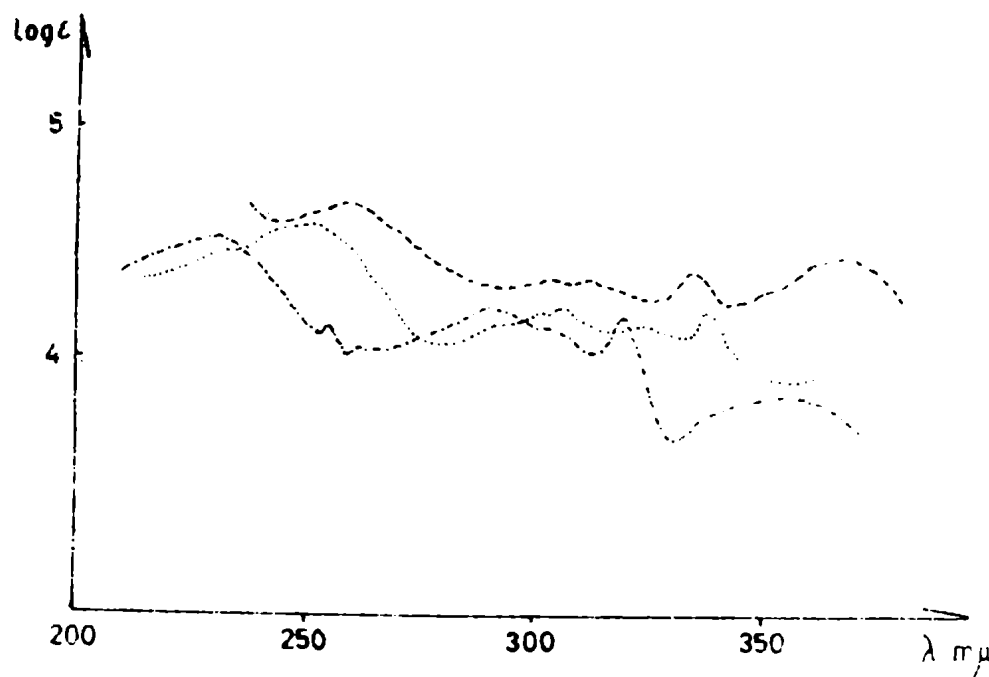


Fig. 19.- Espectros U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol (XXXVIII) (---); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol (XXXVIII)(-.-.); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(3,2-f)indazol (XLIII)(...).

En la zona de campos débiles de dicho espectro, se observa un conjunto de bandas que integran para tres protones y que fueron asignadas al H-5 (multiplete) y a los protones 4 y 10 (singuletes). La aparición de estas señales está

de acuerdo con la estructura propuesta.

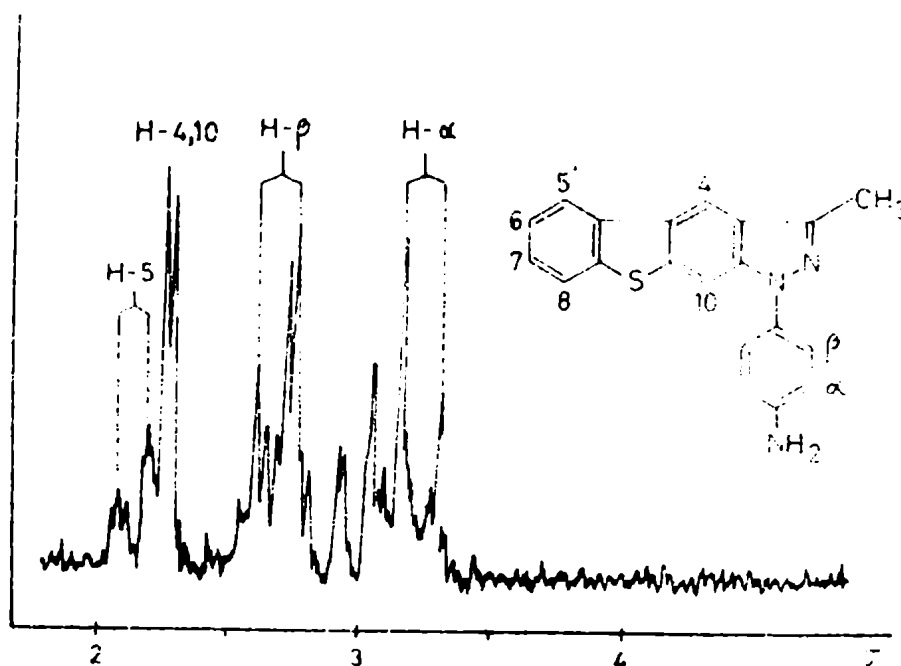


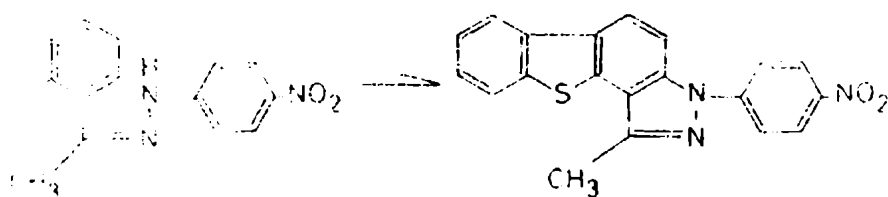
Fig. 20.- Espectro R.M.N. del 1-(p-aminofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(3,2-f)indazol (XLIV).

La oxidación de la amina XLIV no dió los resultados esperados (ver Parte Experimental).

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 4-acetil-dibenzotiofeno. Tratando la p-nitrofenilhidrazona del 4-acetil-dibenzotiofeno en la forma corriente se obtuvo el único producto de ciclación esperado: 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(2,3-e)indazol (XLV).

El espectro ultravioleta de este compuesto se mues-

tra en la Figura 21.



(XLV)

Los compuestos obtenidos por ciclación de las p-nitrofenilhidrazonas del 2-acetil y del 4-acetil-dibenzotiofeno resultaron ser heterocíclidos no mencionados anteriormente en la literatura.

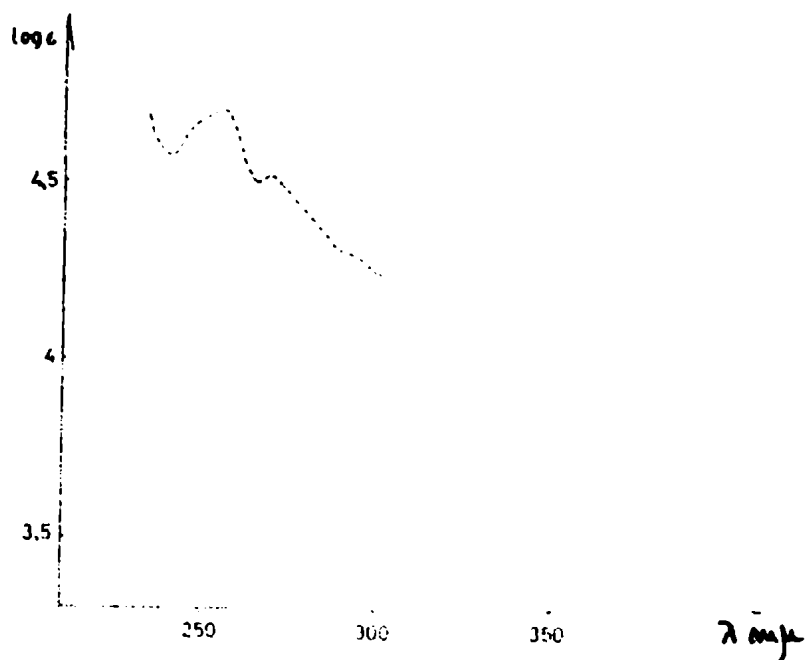


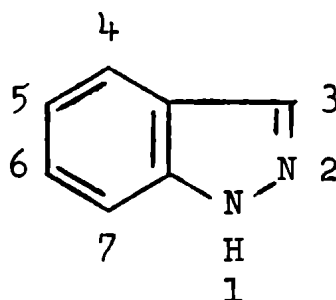
Fig.21.- Espectro U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(2,3-e)indazol (XLV).

CAPITULO IV

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE
INDAZOLES

Estructura del indazol

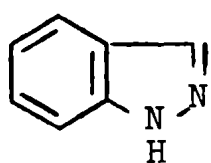
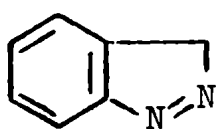
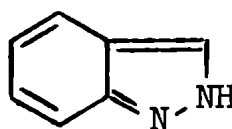
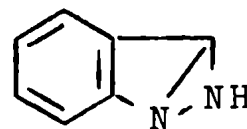
La primera mención en la literatura de la determinación del espectro de resonancia magnética nuclear del indazol se debe a un trabajo de Black y Heffernan (36). Estos autores han comparado los resultados experimentales obtenidos con los provenientes del cálculo. Ello les permitió correlacionar las bandas del espectro con cada uno de los protones del núcleo, que presentaban los siguientes valores de tau: H-3 1,94; H-4 2,23; H-5 2,89; H-6 2,66 y H-7 2,41.



El espectro realizado a 100 Mc/s (en deutero-acetona), muestra multiplicidad de picos como consecuencia de las interacciones entre los protones vecinos, y de otras entre aquellos más alejados, como es el caso del acoplamiento H-3 - H-7.

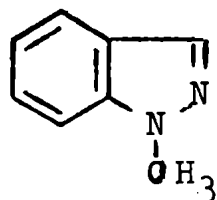
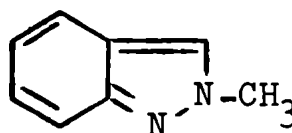
Buu-Hoi y colaboradores intentaron posteriormente

asignar al indazol una estructura en concordancia con su espectro de resonancia magnética nuclear (37). Para ello, realizaron los espectros del indazol y de tres derivados 5-sustituídos (F, Cl, CH₃) observando en el caso del indazol, una banda ancha en τ -2,4 atribuida al grupo NH y otra a τ 1,88 asignada al protón de la agrupación >N-N=C-H . Según los autores, ello les permite fijar para el indazol una estructura definitiva (a), excluyendo las otras posibilidades (b, c y d) que habían sido postuladas con anterioridad (38, 39, 40, 41). Sin embargo, a nuestro juicio, los valores hallados sólo excluyen las fórmulas b y d y no así la a y la c. La fórmula b quedaría excluida, dada la no aparición del grupo

abcd

metileno, que sería de esperar para esa estructura, mientras que para la d, el valor de H-3 (τ 1,88) resulta demasiado pequeño para corresponder a un protón unido a un carbono terciario. Por otra parte, se considera poco probable que sólo el empleo de dicho valor, permita decidir entre las estructuras -NH-N=C-H y =N-NH-CH= requeridas por las fórmulas a y c respectivamente. Esta observación está apoyada por los datos obtenidos por Elguero (42) para el 1-metil-indazol (e) y el 2-metil-indazol (f). En estos compuestos, que sólo

pueden ser representados por las fórmulas e y f (corresponden a la a y c respectivamente), los valores obtenidos para el H-3 resultan similares y no hay una clara diferencia entre ellos ($\mathcal{T}2,05$ y $\mathcal{T}1,95$) como para poder asignar,

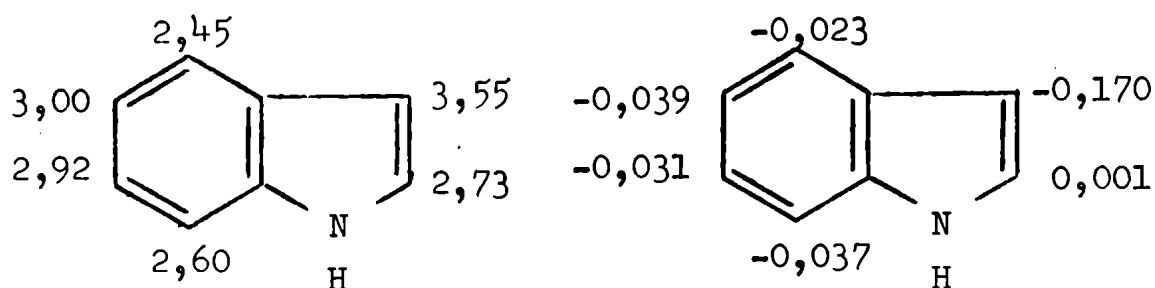
ef

en base a su espectro de resonancia magnética nuclear, una estructura única al indazol cuando no se encuentra sustituido sobre el nitrógeno. Esto sería aún más complejo, si consideramos la posibilidad de una rápida tautomería entre ambas formas, donde los valores observados serían los promedios pesados de las contribuciones individuales. Sin embargo, la fórmula a es la más aceptada como surge, entre otras observaciones, de trabajos anteriores de espectroscopía ultravioleta del indazol y de sus derivados N-sustituídos (43).

Comparación de los espectros de resonancia magnética nuclear del indol y del indazol.

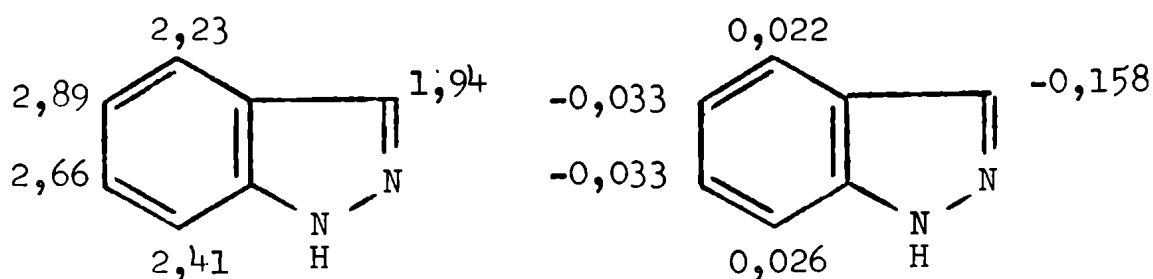
El espectro de resonancia magnética nuclear del indol, en deutero-acetona, presenta una compleja serie de bandas, que fueron motivo de estudio operando a 100 Mc/s y empleando la técnica de doble irradiación. Como resultado de ello Black y Heffernan (44) han asignado una absorción caracterís-

tica a cada uno de los protones del núcleo indólico, siendo los valores obtenidos los siguientes:



El orden de aparición de los protones, en este caso, guarda cierta relación con datos de distribución electrónica en el mismo compuesto (45). La principal divergencia entre ellos resulta en la ubicación del H-2 que aparece entre los protones 6 y 7 y no como el más desplazado hacia campos menores

Considerando los valores anteriormente indicados para el indazol, vemos que el reemplazo del grupo C-H en posición 2 del indol por un átomo de nitrógeno produce un des-



plazamiento hacia campos menores de todos los protones del anillo bencénico, manteniéndose el orden de aparición de los mismos: H-4, H-7, H-6 y H-5. Como es de esperar, el más afectado por esta sustitución es el H-3 que es ahora el más desprotegido de los protones del indazol. Similarmente a lo observado para el indol, hay una cierta relación entre el valor del desplazamiento químico de los distintos átomos de hidrógeno y la densidad de carga en la misma posición. Sin embargo, esto no se cumple en el caso del H-3. Ello es naturalmente consecuencia de la vecindad del heteroátomo, el cual probablemente ejerce sobre el H-3 no sólo su influencia de carácter electrostático sino también como consecuencia de la anisotropía del par libre de electrones existentes sobre el nitrógeno. Lo mismo se observa en otros heterociclos, como ser la quinolina y la isoquinolina, donde los protones vecinos al nitrógeno terciario resultan ser los más desprotegidos (46, 47).

El hecho que el H-4 y el H-7 aparezcan a campos menores que el H-6 y el H-5 se debería a las menores densidades de carga y a la mayor influencia que tiene la anisotropía del anillo del pirrazol sobre dichas posiciones.

Efecto de la sustitución sobre el valor del desplazamiento químico de los protones del indazol.

Indazoles C-sustituídos. Se conocen pocos ejemplos de espectros de resonancia magnética nuclear de indazoles C-sustituí-

dos como para poder estudiar en sentido amplio el efecto de los sustituyentes sobre los protones del núcleo indazólico. Sin embargo, en base a datos de la literatura (42, 48) se puede establecer ciertas correlaciones.

De los valores dados en la Tabla 1, puede observar-

TABLA I

Espectros R.M.N. (acetona) de indazoles C-sustituídos.

Sustituyente	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	CH ₃
H	1,94	2,23	2,89	2,66	2,41	
5-Metil	2,07	2,53	--	2,85	2,56	7,62
	0,13	0,30	--	0,19	0,15	
7-Metil	1,92	2,40	2,90	2,90	--	7,43
	-0,02	0,17	0,01	0,24	--	
5-Nitro	1,66	1,22	--	1,78	2,27	
	-0,28	-0,99	--	-0,88	-0,14	
6-Nitro	1,72	2,00	2,00	--	1,46	
	-0,22	-0,23	-0,89	--	-0,95	
7-Nitro	1,70	1,85	2,65	1,75	--	
	-0,24	-0,38	-0,24	-0,91	--	

se que, en forma similar a lo que ocurre en otros heterociclos

(14), la presencia de un grupo metilo sobre el anillo del indazol produce, en general, un corrimiento de las señales en el sentido de los campos mayores, mientras que en el caso de derivados nitrados las mismas señales se hallan desplazadas en sentido opuesto.

Por otra parte, los efectos observados son de mayor magnitud para los protones en posición orto respecto del sustituyente siguiendo luego en el orden, los ubicados en posición para (ver valores de Δ en la Tabla 1). Esto está de acuerdo con la mayor importancia del efecto inductivo y de la anisotropía del sustituyente sobre la posición orto.

En la misma Tabla, y en base a los desplazamientos relativos al indazol (Δ), puede verse, en el caso de compuestos 5-sustituídos, una mayor influencia del sustituyente sobre la posición 4 que sobre la posición 6. Lo mismo ocurre en el caso del 6-nitro-indazol donde el valor del desplazamiento relativo resulta mayor para el protón 7 que para el protón 5. Estas observaciones pueden interpretarse en base a la mejor transmisión de los efectos, dado el mayor carácter de doble unión de las ligaduras C_4-C_5 y C_6-C_7 que el de la ligadura C_5-C_6 (45).

La sustitución del H-3 del indazol por un grupo metilo, afecta las señales de los protones del núcleo, produciendo un ligero corrimiento de las mismas, manteniéndose la secuencia H-4, H-7, H-6, H-5 en el sentido de los campos crecientes. Los datos de los espectros de resonancia magnética nu-

clear de ambos compuestos son los siguientes:

	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
Indazol (Cl_3CD)	1,80	2,15	2,80	2,66	2,40
3-Metil-indazol (Cl_3CD)		2,33	2,95	2,70	2,50

3-Metil-indazoles. En general, a los pocos ejemplos que registra la Tabla 2 de 3-metil-indazoles mono-sustituídos (compuestos III, VI y 3,6-dimetil-indazol) pueden aplicarse consideraciones análogas a las dadas anteriormente, estando los desplazamientos observados dentro del orden previsto.

En los casos de derivados 5,6-disustituídos (compuestos XXIV, XXX y 3-metil-5,6-dimetoxi-indazol) puede verse que los valores del desplazamiento químico del H-4 y del H-7 disminuyen en el orden $\text{MeO} > \text{Me} > \text{CH}_2$, como era de esperar. Algo similar ocurre comparando los valores de los protones H-4 y H-5 en los compuestos 6,7-disustituídos (XXV y XXXI).

El hecho más saliente en esta serie de compuestos es el desplazamiento hacia campos más débiles de la señal del 3-metilo cuando el indazol se encuentra además sustituido en la posición 4 (III y VI). La influencia de la sustitución sobre la posición de la señal del grupo 3-metilo será tratada más adelante.

N-Metil-indazoles. En la Tabla 3 se han recopilado los datos de los espectros de resonancia magnética nuclear, en deuteroacetona, obtenidos por Figuero (42) para los derivados 1 y 2

	Compuesto	3-CH ₃	Sustituyente	H-4	H-5	H-6	H-7	Ref.
	H	7,35		2,33	2,95	2,70	2,50	(50)
III	4-Cl	7,20			2,67	2,87	2,67	
IV	4-Me	7,25	7,30		3,15	2,78	2,72	
	6-Me	7,40	7,53	2,43	3,03		2,80	(50)
XXIV	5,6-di-Me	7,42	7,65(6)*	2,57			2,78	
XXV	6,7-di-Me	7,47	7,63(6)	2,63	3,07			
	5,6-di-MeO	7,33	5,98(6)	2,85			3,05	(50)
XXX	5,6-tri-metilen ^a	7,42	6,98(2 CH ₂)	2,50			2,70	
XXXI	6,7-tri-metilen ^b	7,40	6,93(2 CH ₂)	2,48	2,90			

* El número entre paréntesis indica la posición del sustituyente.

^a Corresponde al 1-H-3-metil-ciclopenta(f)indazol.

^b Corresponde al 1-H-3-metil-ciclopenta(g)indazol.

TABLA 3

Espectros R.M.N. de N-metil-indazoles

Compuesto	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	N-CH ₃
Indazol	1,96	2,23	2,89	2,66	2,41	
1-Metil-indazol	2,05	2,28	2,90	2,65	2,49	5,98
2-Metil-indazol	1,95	2,37	3,01	2,81	2,37	5,87
5-Nitro-indazol	1,66	1,22		1,78	2,27	
1-Metil-5-nitro-indazol	1,72	1,23		1,75	2,25	5,82
2-Metil-5-nitro-indazol	1,42	1,25		1,97	2,30	5,70
6-Nitro-indazol	1,72	2,00	2,00		1,46	
1-Metil-6-nitro-indazol	1,85	2,00	2,00		1,47	5,78
2-Metil-6-nitro-indazol	1,58	2,10	2,16		1,45	5,67

metilados del indazol, 5-nitro-indazol y 6-nitro-indazol.

La presencia de un grupo metilo en las posiciones 1 ó 2 del indazol, en general, modifica poco el espectro de éste y el de sus 5 y 6-nitro-derivados. Los corrimientos de las señales, aunque pequeños, operan casi siempre en el mismo sentido a lo largo de las tres series de compuestos. Por otra parte, puede verse (Tabla 4) que, cuando el 1 y el 2-metil-indazol se sustituyen con grupos nitro se observan efectos similares a los indicados anteriormente para el indazol en el sentido que el sustituyente colocado en posición 5 tiene mayor influencia sobre el H-4 que sobre el H-6, mientras que colocado en posición 6 muestra un mayor efecto sobre el H-7 que sobre el H-5.

En todos los casos recopilados, la señal del N-CH₃ de los 1-metil-indazoles aparece a campos más fuertes que la de los correspondientes 2-metil-indazoles. Por otra parte, Elguero (42) ha correlacionado los valores de las constantes de acoplamiento del indazol, 1-metil-indazol y 2-metil-indazol con los índices de doble unión de estos compuestos encontrando una estrecha relación entre ambos (Tabla 5).

N-Acetil-indazoles. La Tabla 6 registra ejemplos de 1 y 2-acetil-indazoles mencionados en la literatura (42). De la comparación de los datos se observa que el grupo acetilo modifica fundamentalmente la ubicación de los protones aromáticos más próximos a él, respecto de las sustancias de origen.

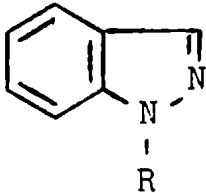
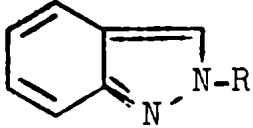
TABLA 4

Diferencias de los desplazamientos químicos (Δ) de los protones aromáticos del 1-metil-5 y 6-nitro-indazol y del 2-metil-5 y 6-nitro-indazol respecto del 1 y 2-metil-indazol.

Compuesto	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
1-Metil	2,05	2,28	2,90	2,65	2,49
1-Metil-5-nitro	1,72	1,23		1,75	2,25
Δ	0,33	1,05		0,90	0,24
1-Metil-6-nitro	1,85	2,00	2,00		1,47
Δ	0,20	0,28	0,90		1,02
2-Metil	1,95	2,37	3,01	2,81	2,37
2-Metil-5-nitro	1,42	1,25		1,97	2,30
Δ	0,53	1,12		0,84	0,07
2-Metil-6-nitro	1,58	2,10	2,16		1,45
Δ	0,37	0,27	0,85		0,92

TABLA 5

Relación entre constantes de acoplamiento e índices de unión en indazoles N-sustituídos.

					
	J_{H-H} cps	Indice de unión	J_{H-H} cps	Indice de unión	
R = H	4-5	7,8*	0,72**	0,74**	
	5-6	7,0*	0,61**	0,59**	
	6-7	7,9*	0,71**	0,73**	
	4-6	1,2*			
	5-7	1,2*			
	4-7	1,0*			
	3-7	0,8*			
R = CH ₃	4-5	8,0	0,72**	8,4	0,73**
	5-6	6,5	0,61**	6,6	0,59**
	6-7	8,0	0,71**	8,4	0,73**
	4-6	1,3		1,3	
	5-7	1,4		1,3	
	4-7	0,9			
	3-7	0,8		0,9	
	3-Me			0,6	

** Polansky y Derflinger (45); * Black y Heffernan (36)

TABLA 6

Espectros R.M.N. de N-acetil-indazoles

	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	CC-CH ₃
5-nitro-indazol	1,66	1,22		1,78	2,27	
1-Acetil-5-nitro-indazol	1,44	1,20		1,57	1,50	7,22
2-Acetil-5-nitro-indazol	0,75	1,18		1,85	2,18	7,07
6-nitro-indazol	1,75	2,00	2,00		1,46	
1-Acetil-6-nitro-indazol	1,58	1,95	1,86		0,97	7,23
2-acetil-6-nitro-indazol	0,98	2,00	2,16		1,42	7,07

Así, en el 1-acetil-5 y 6-nitro-indazol la señal del protón 7 se encuentra desplazada en el sentido de los campos menores, mientras que en los 2-acetil-derivados es el protón 3 el que sufre un desplazamiento similar. Según los autores, la anisotropía del grupo carbonilo sería responsable de este efecto, lo cual les permite asignar una estructura determinada a estos compuestos. Por otra parte, las demás señales resultan muy poco afectadas y sólo se observa, **en general**, una ligera desprotección de las mismas.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-indazoles. El espectro de resonancia magnética nuclear del 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazol sólo presenta ligeros cambios respecto al del 3-metil-indazol.

	H-4	H-5	H-6	H-7	CH ₃
3-Metil-indazol (Cl ₃ CD)	2,33	2,95	2,70	2,50	7,35
1-(p-Aminofenil)-3-metil-indazol (Cl ₃ CD)	2,25	2,83	2,62	2,38	7,35

En general, a excepción de la señal del grupo 3-metilo, que permanece invariable, el resto de las señales se desplazan ligeramente hacia campos más bajos por efecto de la sustitución y los valores que resultan se asemejan a los dados para el indazol. Por otra parte, el orden de aparición de los protones no se modifica por la presencia del sustituyente en 1, manteniéndose igual que para el 3-metil-indazol:

TABLA 7

Espectros R.M.N. de 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazoles sustituidos

Ref.	Compuestos	3-CH ₃	Sustituyentes	H-4	H-5	H-6	H-7	H- α	H- β	$\Delta\alpha\beta$	NH ₂		
(50)		7,35		2,25	2,83	2,62	2,38	3,20	2,55	0,65	6,38		
II	4-Cl	7,18			2,80	2,72	2,57	3,18	2,57	0,61	6,18		
(50)	6-Br	7,37			2,40	2,72		2,23	3,17	2,57	0,60	6,45	
V	4-Me	7,22	7,25		3,08	2,75	2,58	3,13	2,55	0,63	6,50		
XVI	5-Me	7,38	7,52		2,50	2,78	2,48	3,20	2,55	0,65	6,28		
(50)	6-Me	7,40	7,52		2,42	3,00		2,63	3,18	2,55	0,63	6,20	
(50)	4,6-di-Me	7,27	7,60 (6)*	7,33 (4)	3,25			2,83	3,22	2,58	0,63	6,30	
XXIII	6,7-di-Me	7,43	7,63 (6)	8,00 (7)	2,53	2,98		3,28	2,78	0,50	6,60		
XXVIII	5,6-trimetilen	7,40	7,03 (2 CH ₂)	7,88 (1 CH ₂)	2,50			2,60	3,20	2,55	0,65	6,37	
(50)	Indeno(2,3-f)	7,33	5,97 (CH ₂)		2,08			2,20	3,13	2,52	0,61		
(50)	Indeno(3,2-g)	7,37	6,40 (CH ₂)		2,35	2,37		3,23	2,68	0,55			
(50)	4-MeO	7,25	6,05		3,52	2,83	2,77	3,22	2,59	0,63	6,25		
XIX	5-MeO	7,37	6,08		2,88			2,90	2,65	3,18	2,55	0,63	6,77
(50)	6-MeO	7,40	6,08		2,38	3,13		3,08	3,20	2,55	0,65	6,40	

* Indica la posición del sustituyente.

H-4, H-7, H-6 y H-5.

En la Tabla 7 se indican los casos estudiados de 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazoles sustituidos. En general, se observa una estrecha relación entre el efecto eléctrico de los sustituyentes y el valor del desplazamiento químico de los protones aromáticos del anillo del indazol. Las diferencias en las dos principales series (Me y MeO), respecto a los valores de los protones correspondientes en el 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazol, se dan en la Tabla 8.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indazoles. La sustitución de la posición 1 del 3-metil-indazol por un resto p-nitrofenilo, produce modificaciones en el espectro de resonancia magnética nuclear de éste, alterando el ordenamiento de las señales de los protones aromáticos:

	3-Me	H-4	H-5	H-6	H-7
3-Metil-indazol	7,35	2,33	2,95	2,70	2,50
1(p-Nitrofenil)-3-metil-indazol	7,37	2,27	2,70	2,45	2,20

De los datos anteriores, se observa un corrimiento general de las señales de los protones aromáticos hacia campos más bajos, siendo el H-7 el más afectado, el cual, resulta ser ahora el más desprotegido de ellos.

En la Tabla 9 se hallan recopilados los valores obtenidos en esta serie de compuestos.

Dada la mayor cantidad de datos, resulta conveniente

TABLA 8

Variaciones relativas de los protones aromáticos entre el 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazol y los 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazoles sustituidos.

Sustituyente	H-4	H-5	H-6	H-7
4-Me		0,25	0,13	0,20
5-Me	0,25		0,16	0,10
6-Me	0,17	0,17		0,25
4-MeO		0,69	0,21	0,39
5-MeO	0,63		0,28	0,27
6-MeO	0,13	0,30		0,70

Todos los datos de esta Tabla se calcularon en base a los valores dados en la Tabla 7 y se hallan en p.p.m.

Compuestos	3-CH ₃	Sustituyentes	H-4	H-5	H-6	H-7	H α	H β	$\Delta\alpha\beta$	Refer.
	7,37		2,27	2,70	2,45	2,20	1,63	2,07	0,44	(50)
	7,22	7,25		2,98	2,62	2,35	1,63	2,09	0,46	IV
	7,38	7,48	2,45		2,62	2,25	1,60	2,08	0,48	XIV
	7,40	7,47	2,40	2,92		2,43	1,70	2,15	0,45	(50)
	7,37	7,75	2,40	2,75	2,70		1,63	2,37	0,74	XV
	7,37	7,13 (CH ₂)	2,32	2,83		2,38	1,60	2,08	0,48	(50)
di-Me	7,27	7,53 (6)*		3,15		2,60	1,67	2,13	0,46	(50)
di-Me	7,40	7,55 (6)	2,48			2,37	1,60	2,05	0,45	XX
di-Me	7,40	7,55 (6)	2,47	2,80			1,63	2,38	0,75	XXI
tri-metilen ^a	7,40	7,83 (1 CH ₂)	2,45			2,33	1,63	2,08	0,45	XXVI
tri-metilen ^b	7,37	7,88 (1 CH ₂)	2,40	2,75			1,62	2,30	0,68	XXVII
no (3,2-g)	7,32	6,22 (CH ₂)	2,22	2,22			1,52	2,18	0,66	(50)

Los números entre paréntesis indican la posición del sustituyente.
 corresponde al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-ciclopenta(f)indazol.
 corresponde al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-ciclopenta(g)indazol.

TABLA 9 (Continuación)

Compuestos	CH ₃ -3	Sustituyentes	H-4	H-5	H-6	H-7	H- α	H- β	$\Delta\alpha\beta$	Refer.
4-MeO	7,25	6,00		3,37	2,63	2,62	1,60	2,05	0,45	VII
5-MeO	7,37	6,07	2,90		2,78	2,25	1,63	2,08	0,45	XVII
6-MeO	7,40	6,07	2,33	3,05		2,78	1,57	2,07	0,50	(50)
7-MeO	7,37	6,10	2,60	2,75	3,07		1,67	2,22	0,55	XVIII
6-EtO	7,42	5,88 (CH ₂)	2,42	3,08		2,83	1,65	2,13	0,48	(50)
4,6-di-MeO	7,35	6,07 (4)		3,75		3,30	1,65	2,15	0,50	(50)
5,6-di-MeO	7,40	6,00 (5)	2,80			2,95	1,61	2,11	0,50	XLVI
4-Cl	7,15			2,78	2,58	2,28	1,58	2,08	0,50	I
5-Cl	7,35		2,23		2,50	2,18	1,57	2,07	0,50	VIII
6-Cl	7,35		2,30	2,72		2,20	1,58	2,10	0,52	(50)
7-Cl	7,33		2,25	2,62	2,45		1,57	2,25	0,68	IV
5-Br	7,33		2,11		2,33	2,30	1,59	2,08	0,49	X
6-Br	7,35		2,32	2,55		2,00	1,53	2,07	0,54	(50)
7-Br	7,32		2,36	2,89	2,28		1,66	2,36	0,70	XI
5-I	7,34		1,95		2,33	2,42	1,64	2,14	0,50	XII
6-I	7,37		2,42	2,42		1,77	1,55	2,07	0,52	XLVII
7-I	7,33		2,41	3,01	2,04		1,61	2,35	0,74	XIII

en este caso, analizar con mayor detalle la influencia de los sustituyentes (Me, MeO y halógenos) sobre las distintas posiciones del indazol, lo cual, en general, se puede correlacionar con los efectos $\pm I \pm M$. Las variaciones que ellos introducen en relación a la ubicación de los protones correspondientes en el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol se dan en la Tabla 10.

Estas diferencias coinciden bastante bien, en magnitud y sentido y dentro del error experimental, con los efectos esperados sobre las distintas posiciones. Así en la serie de indazoles sustituidos por grupos metilos, se observan ligeros corrimientos de las señales hacia campos más altos como consecuencia del efecto $+ I$ de este grupo. Cuando el sustituyente es un grupo metoxilo, las variaciones son mayores y guardan relación con su efecto $-I$ (débil) y $+ M$ (fuerte). Por otra parte, en el caso del cloro, serían de esperarse modificaciones pequeñas, dado su efecto $-I, + M$, lo que efectivamente se observa. La influencia de los otros halógenos (Br, I) resulta similar a la encontrado en la serie bencénica (51). Comparando los valores de los indazoles halogenados en posición 7 se observa que el cloro modifica muy poco el espectro del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, pero que, en los derivados bromados y iodados, mientras el protón en orto (H-6) resulta desprotegido, los protones meta (H-5) y para (H-4) se mueven hacia campos más altos (ver Tabla 10). El hecho que los protones en posición para se muevan en el sentido indicado, puede interpre-

TABLA 10

Variaciones relativas de los protones, entre el
1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol y 1-(p-nitrofenil)-3-metil-
indazoles sustituidos.

Sustituyente	H-4	H-5	H-6	H-7
4-Me		0,28	0,17	0,15
5-Me	0,18		0,17	0,05
6-Me	0,13	0,22		0,23
7-Me	0,13	0,05	0,25	
4-MeO		0,67	0,18	0,42
5-MeO	0,63		0,33	0,05
6-MeO	0,06	0,35		0,58
7-MeO	0,33	0,05	0,62	
4-Cl		0,08	0,13	0,08
5-Cl	-0,04		0,05	-0,02
6-Cl	0,03	0,02		0,00
7-Cl	-0,02	-0,08	0,00	
5-Br	-0,15		-0,12	0,16
6-Br	0,05	-0,15		-0,20
7-Br	0,11	0,19	-0,17	

TABLA 10 (continuación)

Sustituyente	H-4	H-5	H-6	H-7
5-I	-0,32		-0,12	0,22
6-I	0,15	-0,28		-0,43
7-I	0,14	0,31	-0,41	

Datos calculados en base a los valores dados en la Tabla 9 y se hallan todos el p.p.m.

TABLA 11

Valores calculados y observados del desplazamiento químico de los protones aromáticos en indazoles polisustituídos.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indazoles						
Sustituyentes	H-4		H-5		H-7	
	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.
4,6-di-Me			3,20	3,15	2,58	2,60
5,6-di-Me	2,58	2,48			2,48	2,37
6,7-di-Me	2,53	2,47	2,97	2,80		
4,6-di-MeO			3,72	3,75	3,20	3,30

1-(p-Aminofenil)-3-metil-indazoles						
4,6-di-Me			3,25	3,25	2,83	2,83

Valores calculados en base a las variaciones indicadas en la Tabla 10.

tarse considerando que en ese caso el efecto mesomérico del halógeno (+ M) supera a su efecto inductivo (- I). Resulta, en cambio, difícil poder explicar el comportamiento de los protones meta al halógeno. En la serie bencénica (52, 53) el hecho fue atribuido a una modificación de la distribución de los electrones π , dado que los efectos mesomérico y de anisotropía del sustituyente, sobre esa posición, deben ser de segundo orden.

En la Figura 1 se indican los desplazamientos que introducen los halógenos sobre las distintas posiciones, en función de la electronegatividad de los mismos. Es interesante observar en esa Figura que cuando se involucra la ligadura C₅-C₆ (o C₆-C₅) no se obtiene un ordenamiento lineal y ello se debería, como fue explicado anteriormente, a la menor transmisión del efecto dado el menor carácter de doble unión de dicha ligadura.

Aplicando los valores de las diferencias dadas en la Tabla 10, es posible calcular con buena aproximación la ubicación de los distintos protones en los casos de 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles disustituídos. La influencia total de los distintos sustituyentes sobre un determinado protón es considerada igual a la suma de sus contribuciones individuales (Tabla 11).

En el primero y en los dos últimos casos de la Tabla 11, se observa una buena coincidencia entre los valores calculados y los observados, produciéndose diferencias, en

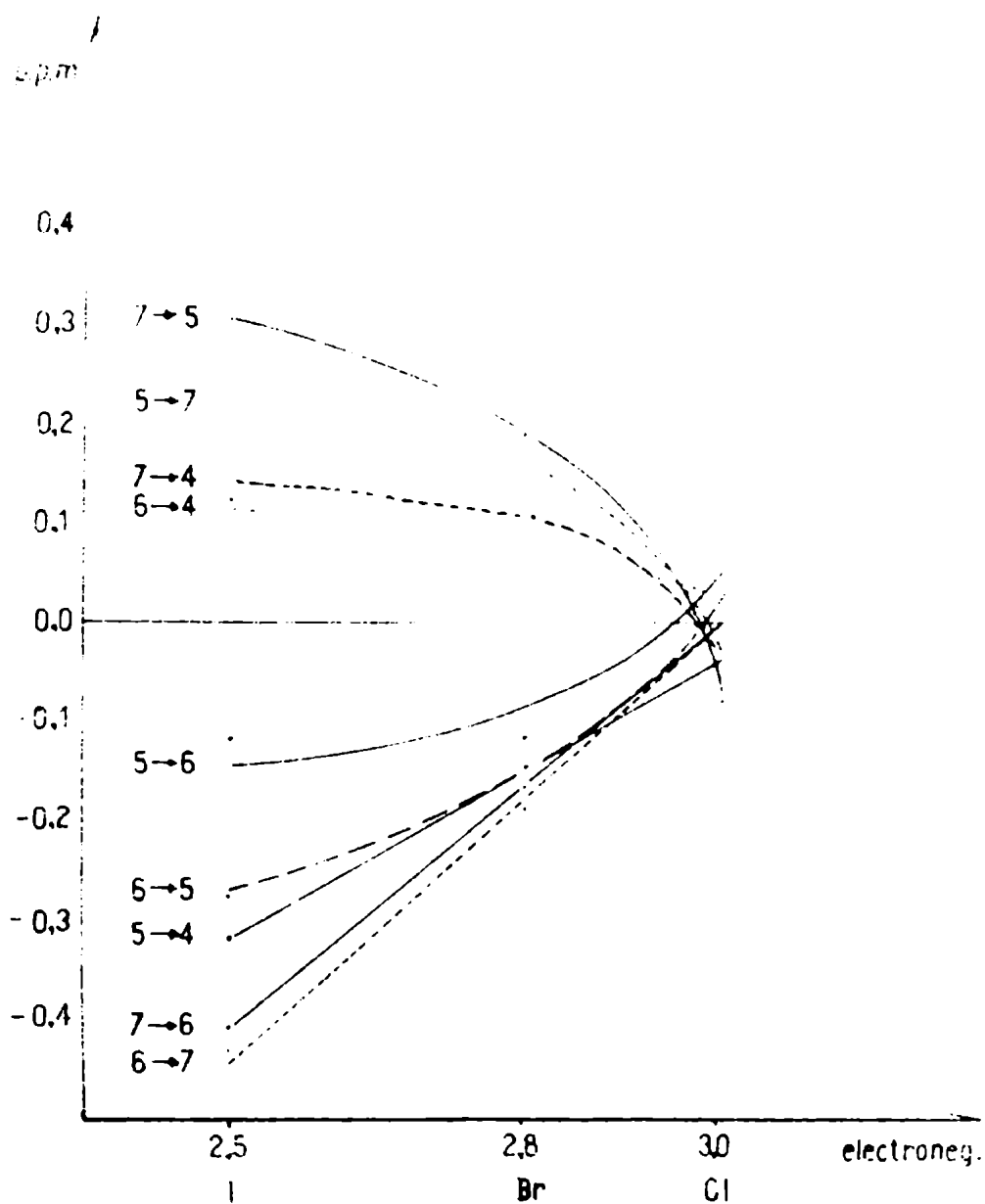


Fig.1.- Influencia de la posición del halógeno sobre los desplazamientos químicos de los distintos protones aromáticos en función de la electronegatividad de los sustituyentes (7 → 6, significa el efecto del halógeno colocado en la posición 7 sobre el H-6).

más o en menos, que están dentro del error experimental. En los otros dos ejemplos de indazoles orto-disustituídos citados en la misma Tabla (5,6-di-Me y 6,7-di-Me) las divergencias son mayores y resultan siempre los valores calculados mayores que los experimentales. Esto sería debido a la existencia de dos sustituyentes en posición orto entre sí, resultando que el efecto que opera sobre un determinado protón es menor que la suma de las contribuciones individuales y por tanto será menor el desplazamiento relativo. Otros autores han señalado un hecho similar en el caso de anillos bencénicos orto-disustituídos (54):

Los valores de los grupos metilos ubicados sobre el anillo bencénico del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol son los siguientes:

4-Me	5-Me	6-Me	7-Me
7,25	7,48	7,47	7,75

El orden de aparición de los mismos es igual al de los respectivos protones, a excepción del 7-Me que se encuentra fuertemente protegido por el anillo bencénico del sustituyente en posición 1.

En los casos de indazoles polimetilados de la Tabla 9 puede observarse que la existencia de un segundo grupo metilo modifica ligeramente los valores indicados anteriormente, produciendo pequeños corrimientos hacia campos mayores. Estos desplazamientos serían consecuencia del efecto inducti-

vo de los grupos sustituyentes y guardan cierta relación con lo observado cuando se compara la ubicación de los metilos en la serie: tolueno (τ 7,68); o-xileno (τ 7,75); m-xileno (τ 7,70); p-xileno (τ 7,70) y mesitileno (τ 7,75) (55). Es de destacar que los corrimientos de los grupos metilos son siempre menores que los de los correspondientes protones, lo cual sería de esperar si fuera el efecto inductivo el que predomina en estos casos.

La presencia de sustituyentes sobre las posiciones 5, 6 y 7 del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, cambia muy poco el valor de la señal del grupo 3-Me como puede verse en la Tabla 9. Si bien el sentido de estos desplazamientos parece estar de acuerdo con el efecto de los sustituyentes, las magnitudes, lo que es lógico, son muy pequeñas como para poder ser analizadas en detalle.

Mayores variaciones se observan cuando un sustituyente está ubicado en la posición 4 del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol. En todos los casos de indazoles 4-sustituídos de la Tabla 9, el grupo 3-Me se halla desplazado hacia campos menores respecto del valor habitual. Los valores de estos desplazamientos, relativos al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, son los siguientes (compuestos VII, IV y I): MeO -0,12 p.p.m.; Me -0,15 p.p.m.; Cl -0,22 p.p.m. Como puede observarse, estos corrimientos no tienen relación con el efecto eléctrico del sustituyente y la anisotropía de la unión C_4 -sustituyente sería la responsable de los mismos. En los casos,

donde además del sustituyente en posición 4 existe algún otro, (metilo o metoxilo) los valores de los corrimientos resultan menores, dado que el efecto eléctrico del segundo sustituyente se opone al efecto anterior.

Consideraciones análogas pueden aplicarse a los compuestos indicados en las Tablas 2 y 7.

Efectos estéricos en los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles 7-sustituídos.

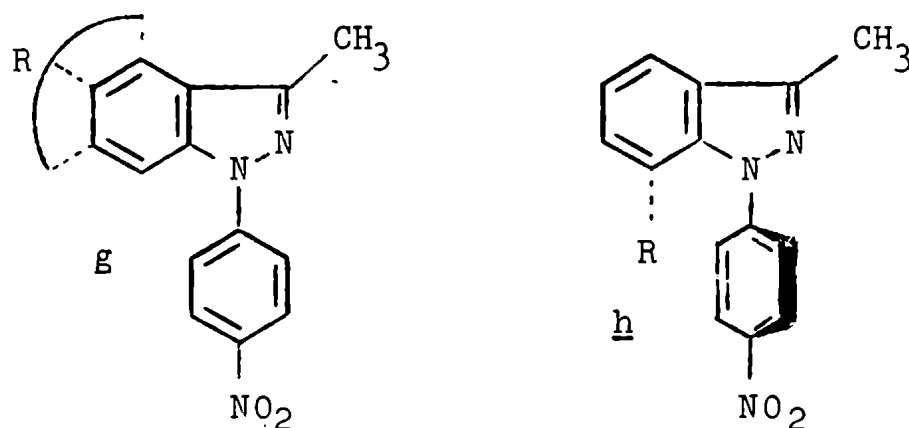
El empleo de la resonancia magnética nuclear nos permite establecer ciertas relaciones conformacionales en los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles estudiados. Los datos de los espectros R.M.N. de varios nitro-compuestos para sustituidos (Tabla 12) muestran que mientras la ubicación de los protones en posición orto al grupo nitro ($H-\alpha$) varía poco, los protones meta a dicho grupo ($H-\beta$) sufren mayores desplazamientos acordes con el efecto del sustituyente ubicado en po-

TABLA 12

	H- α	H- β	$\Delta\alpha\beta$
p-Cloro-nitrobenceno	1,83	2,48	0,65
p-Cianometil-nitrobenceno	1,75	2,43	0,67
p-Nitrofenilhidrazona de la			
2,4-dimetil-acetofenona	1,80	2,85	1,05
N-Metil-p-nitro-anilina	1,90	3,45	1,55

sición para.

En los 1-(p-nitrofenil)-indazoles indicados en la Tabla 9 vemos que el valor de los H- α oscila ligeramente alrededor de τ 1,60, mientras que el valor de H- β , a excepción de los indazoles 7-sustituídos, lo hace entre τ 2,05 y τ 2,15, siendo la diferencia $\Delta\alpha\beta$ cercana a 0,50 p.p.m. Esta diferencia resulta pequeña cuando se la compara con los datos dados en la Tabla 12. Si bien, en los 1-(p-nitrofenil)-indazoles ambas señales se corren hacia campos más débiles que en los ejemplos anteriores, los H- β se desplazan más que los H- α y en consecuencia la diferencia $\Delta\alpha\beta$ disminuye. Esto puede ser interpretado como un efecto de desprotección de la corriente del anillo indazólico que opera más sobre los H- β que sobre los H- α por estar aquellos más cerca del anillo heterocíclico. En estos compuestos hay gran probabilidad que ambos anillos sean coplanares (Forma g).



En los indazoles sustituidos en la posición 7 registrados en la Tabla 9 se observa que, mientras los H- α conservan su valor, los H- β aparecen a campos mayores que en los otros ejemplos, aumentando la diferencia $\Delta\alpha\beta$. Los valo-

res obtenidos para los distintos sustituyentes son los siguientes: metoxilo 0,55 (XVIII), metileno 0,68 (XXVII), cloro 0,68 (IX), bromo 0,70 (XI), metilo 0,74 (XV) y iodo 0,74 (XIII). Por otra parte, estas diferencias se modifican poco por la presencia de otro sustituyente además del indicado, como se observa cuando se comparan los valores de dichas diferencias en los compuestos XV (0,74) y XXI (0,75).

La existencia de un sustituyente en la posición 7 del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, probablemente, impide la coplanaridad entre el anillo de indazol y el resto p-nitrofenilo (Forma h). De esa manera, los protones β estarán menos desprotegidos que en el caso de los indazoles no sustituidos en 7 y, por consiguiente, la diferencia $\Delta\alpha\beta$ aumentará.

Fue mencionado anteriormente (56) que en los difenilos orto-sustituídos resulta difícil correlacionar el valor de la desprotección de los protones orto, con el tamaño de los sustituyentes, dado que el efecto eléctrico de éstos tiene influencia sobre los valores de los desplazamientos químicos de los referidos protones. En cambio, en los 1-(p-nitrofenil)-indazoles sustituidos en la posición 7, como ya se indicó, la presencia de otros sustituyentes adicionales modifica muy poco el valor de $\Delta\alpha\beta$ y puede entonces establecerse una relación aproximada entre el impedimento a la coplanaridad debido al volumen efectivo del sustituyente y la desprotección ejercida sobre los protones β (referida al $\Delta\alpha\beta$) (ver Tabla 13).

TABLA 13

Compuesto	Radio de van der Walls	$\Delta\alpha\beta$
Cloro	1,80	0,68
Bromo	1,95	0,70
Iodo	2,15	0,74
Metilo	2,27	0,74

Debe mencionarse, que afin de realizar esta correlación, resulta menor el error cuando se utiliza el $\Delta\beta$ en lugar del desplazamiento químico de los H- β , dado que, como no se conoce la influencia de la anisotropía del sustituyente en posición 7 sobre los H- β , puede considerarse que en la diferencia $\Delta\alpha\beta$ se elimina dicho factor.

Por otra parte, sería de esperar, dado el impedimento a la coplanaridad, que el resto p-nitrofenilo quede enfrentando al sustituyente en posición 7, y de ese modo se ejerza sobre éste un efecto protector que desplace su señal en el sentido de los campos fuertes. Esto se observa bien en los compuestos XXVII y XXXI (ver Figuras 7 y 11 del Capítulo III), donde el sustituyente en 7 es un grupo metileno, cuya señal aparece a valores mayores del campo en XXVII debido a la presencia del sustituyente en posición 1. Lo mismo ocurre cuando se comparan los valores obtenidos para el grupo CH₃-7 en los compuestos XXI y XXV (Figs 2 y 3). Mientras que en el primero, dicho grupo aparece a τ 7,87, en el segundo lo hace a τ 7,60. Dicha diferencia sería consecuencia de

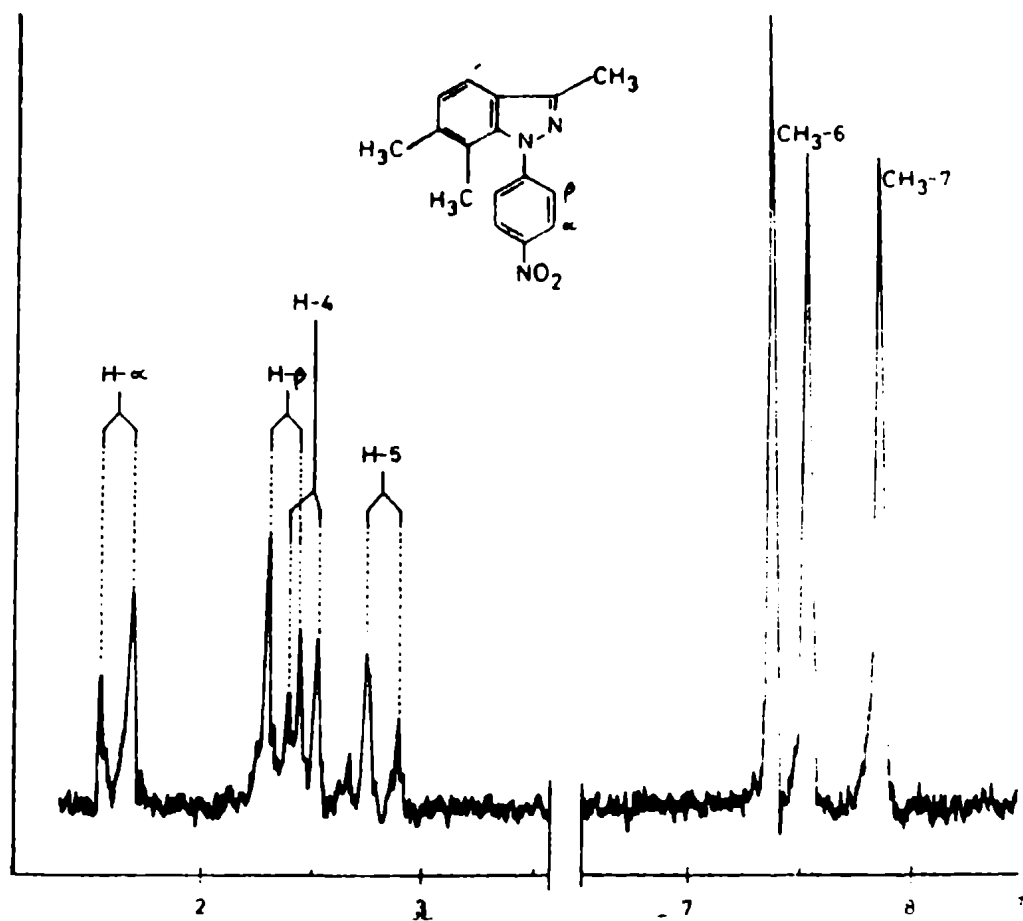


Fig. 2.- Espectro R.M.N. del 1-(p-nitrofenil)-
3,6,7-trimetil-indazol (XXI).

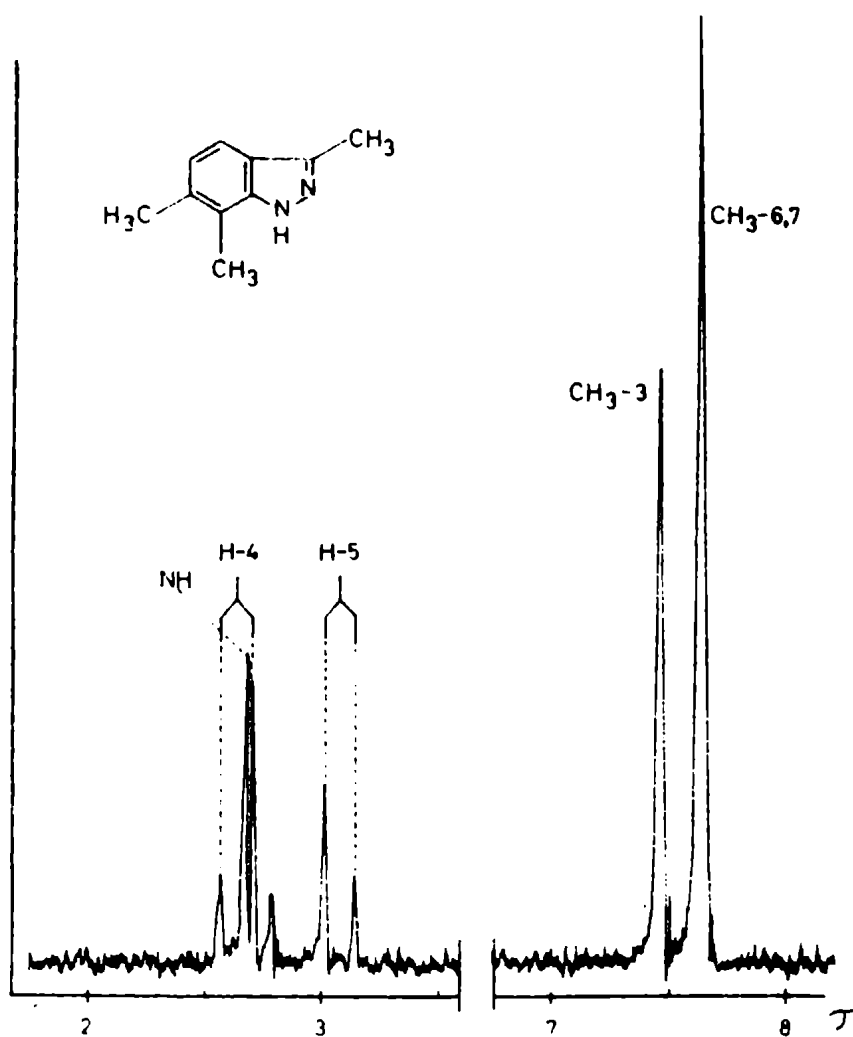


Fig. 3.- Espectro R.M.N. del 3,6,7-trimetil-indazol (XXV).

la protección del 7-Me por el resto p-nitrofenilo. Debe notarse que, de actuar, el efecto inductivo del sustituyente en posición 1 operaría en sentido opuesto al desplazamiento observado.

En los dos casos de 1-(*o*-aminofenil)-indazoles sustituidos en 7 que se indican en la Tabla 7, se manifiesta el mismo efecto, aunque en sentido inverso, dadas las características del grupo amino, observándose para estas sustancias una disminución del $\Delta\alpha\beta$.

CAPITULO VESPECTROS ULTRAVIOLETA DE 1-(p-NITROFENIL)-3-METIL-INDAZOLES

La determinación de los espectros de absorción en el ultravioleta de los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles sintetizados en el presente trabajo, conjuntamente con otros obtenidos anteriormente en estos laboratorios, ha permitido relacionar la posición y el efecto de los distintos sustituyentes con los desplazamientos de las bandas en estos espectros.

Como puede verse en la Figura 1, el espectro ultravioleta del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol presenta dos bandas principales, una a 232 $m\mu$ y otra a 355 $m\mu$.

La introducción de distintos sustituyentes (cloro, bromo, iodo, metilo o metoxilo) en el núcleo bencénico del indazol, produce, como es de esperar, cambios muy leves en los espectros de absorción en el ultravioleta de estas sustancias. Sin embargo, considerando la banda que aparece a mayores longitudes de onda se pueden observar ciertas regularidades (ver Tabla 1).

Según la posición del sustituyente pueden postularse distintas formas resonantes, de las cuales consideraremos algunas (a, b, c y d). Dos de estas formas, b y d, involucran al átomo de nitrógeno en posición 1 (N_1) del indazol en un

sistema quinoide (5-R-indazoles, para-quinoide; 7-R-indazoles, orto-quinoide) y sería de esperar en estos casos que la influencia del sustituyente fuera más marcada que desde las otras posiciones.

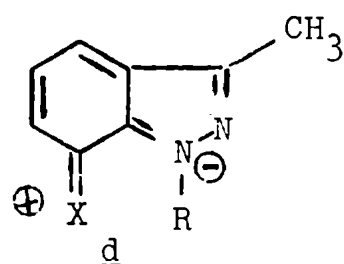
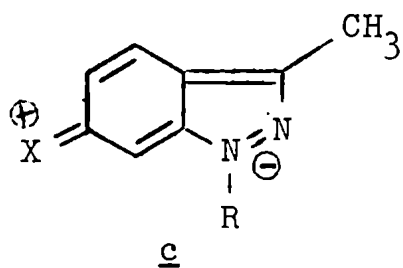
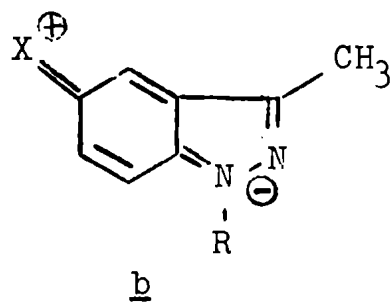
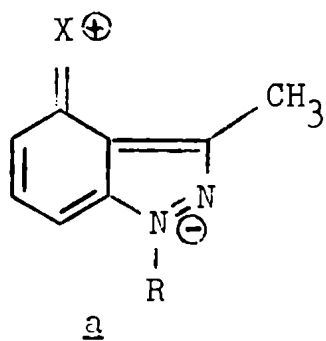
TABLA 1

Efecto de los sustituyentes en el espectro U.V. de los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles.

Sustituyente	λ máx.	$\log \epsilon$	$\Delta = \lambda_R - \lambda_H$	Refer.
H	355	4,25		(2)
4-Cl	346	4,17	-9	I
5-Cl	352	4,51	-3	VIII
6-Cl	343	4,21	-12	(2)
7-Cl	337	4,15	-18	IX
5-Br	352	3,91	-3	X
6-Br	344	4,30	-11	(2)
7-Br	339	3,69	-16	XI
5-I	353	3,88	-2	XII
6-I	347	4,25	-8	XLVI
7-I	340	3,90	-15	XIII
4-Me	360	4,24	5	IV
5-Me	360	4,33	5	XIV
6-Me	356	4,31	1	(2)

TABLA 1 (Continuación)

Sustituyente	λ máx.	$\log \epsilon$	$\Delta = \lambda_R - \lambda_H$	refer.
7-Me	349	3,89	-6	XV
4-MeO	362	4,27	7	VI
5-MeO	362	4,22	7	XVII
6-MeO	352	4,22	-3	(2)
7-MeO	357	4,10	2	XVIII
5,6-di-Me	362	4,38	7	XX
6,7-di-Me	355	4,03	0	XXI
5,6-trimetilen	362	4,14	7	XXVI
6,7-trimetilen	358	5,01	3	XXVII



La sustitución en las posiciones 4 6 6 del indazol (meta respecto de N_1) indicaría una cierta similitud en sus espectros. Sin embargo, según se observa en la Tabla 1, los efectos de los sustituyentes en 4 son más parecidos a los que producen los mismos desde la posición 5. Esto puede interpretarse considerando las formas resonantes a, b y c y el número de uniones que ellas involucran.

En el caso del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol se observa que el carácter atractor de electrones del sustituyente produce un corrimiento hipsocrómico respecto a la banda situada a mayor longitud de onda del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol ($\Delta_{4-Cl} = \lambda_{4-Cl} - \lambda_H = -9 \text{ m}\mu$).

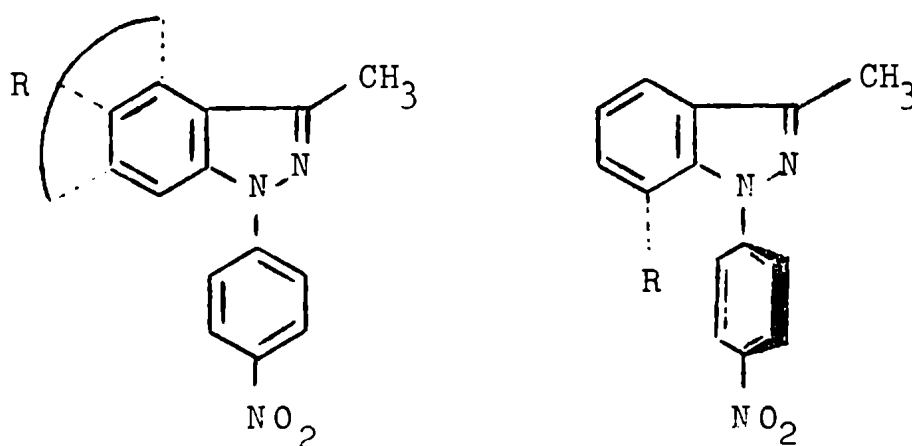
En cambio, cuando se trata de un sustituyente donador, el desplazamiento ocurre en sentido inverso ($\Delta_{4-Me} = 5 \text{ m}\mu$; $\Delta_{4-MeO} = 7 \text{ m}\mu$).

La diferencia que se observa en los espectros ultravioleta de los indazoles sustituidos en la posición 5 con halógenos es casi nula ($\lambda_{5-Cl} = 352 \text{ m}\mu$; $\lambda_{5-Br} = 350 \text{ m}\mu$; $\lambda_{5-I} = 353 \text{ m}\mu$). Sin embargo, todos ellos manifiestan, respecto del indazol sin sustituir, un efecto hipsocrómico ($\Delta_{5-Cl} = -3 \text{ m}\mu$; $\Delta_{5-Br} = -3 \text{ m}\mu$; $\Delta_{5-I} = -2 \text{ m}\mu$) el cual resulta de menor magnitud que el observado para el 4-cloro-derivado. Esto ocurre, posiblemente, debido a la mayor contribución del efecto mesomérico del halógeno desde la posición 5 (Forma b). Cuando el sustituyente en 5 es un grupo metilo o un metoxilo, se produce entonces un desplazamiento

to batocrómico (Δ 5-Me = 5 m μ ; Δ 5-MeO = 7 m μ) de acuerdo a lo esperado.

Los mismos sustituyentes producen desde la posición 6 desplazamientos que están, en general, de acuerdo con sus efectos inductivos (Δ 6-Cl = -12 m μ ; Δ 6-Br = -11 m μ ; Δ 6-I = -8 m μ ; Δ 6-MeO = -3 m μ ; Δ 6-Me = 1 m μ).

En los casos de indazoles 7-sustituídos, serían de esperar, basándose en la formas resonantes b y d, desplazamientos similares a los que ocurren cuando los mismos sustituyentes se encuentran en la posición 5. Sin embargo, los ejemplos indicados en la Tabla 1 muestran que los 7-R-indazoles absorben siempre a menores longitudes de onda que los 5-R-indazoles correspondientes, cualquiera sea el efecto eléctrico del sustituyente. Esto indicaría que, en estos últimos casos, opera simultáneamente con el efecto eléctrico, un efecto de distinta naturaleza. A fin de interpretar este hecho, puede considerarse que la existencia de un sustituyente en la posición 7 del indazol interfiere estéricamente con el resto p-



nitrofenilo de la molécula. La magnitud de este impedimento dependerá naturalmente del volumen del sustituyente. Por otra parte, la falta de coplanaridad, independientemente del efecto eléctrico del sustituyente, se traducirá en un corrimiento hipsocrómico, el cual será función del grado de desviación, dado que el grupo p-nitrofenilo disminuirá su conjugación con el anillo indazólico. Por la misma razón, los desplazamientos debidos a los efectos mesoméricos de los sustituyentes en posición 7, resultarán disminuidos y operarán entonces, principalmente, los efectos inductivos de los mismos. Por ello, es de esperar, en general, con relación a las mismas sustancias sustituidas en la posición 5 un efecto hipsocrómico, y con relación al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol un efecto similar o un efecto batocrómico atenuado. El efecto total dependerá de la contribución de los factores antes mencionados. Las diferencias observadas (ver valores de en la Tabla 1) están de acuerdo con el razonamiento anterior (Δ 7-Cl = -18 m μ ; Δ 7-Br = -16 m μ ; Δ 7-I = -15 m μ ; Δ 7-Me = -6 m μ ; Δ 7-MeO = 2 m μ).

Es interesante que en el 7-metoxi-derivado, se observa un ligero efecto batocrómico, siendo ello posiblemente debido al menor volumen efectivo del sustituyente, lo cual permite una mayor contribución de su efecto mesomérico. Estos resultados están de acuerdo con los datos de los espectros R.M.N. de las mismas sustancias, según se trata en el Capítulo IV.

Merece mencionarse, que a estos fines, la resonancia magnética nuclear resulta de mayor utilidad que la espectroscopía ultravioleta dado que el empleo de esta técnica permite diferenciar mejor los efectos eléctricos y de volumen de los sustituyentes.

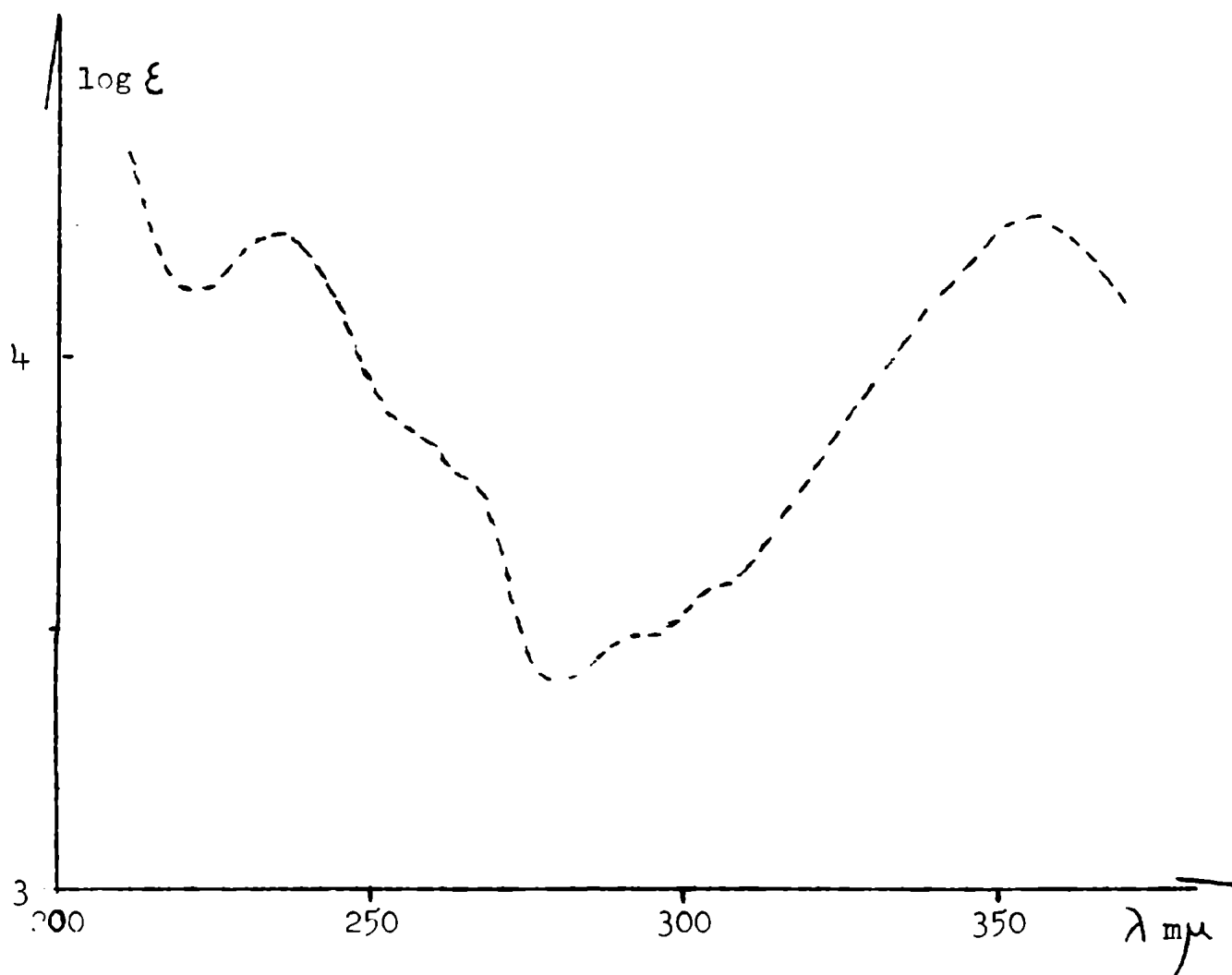


Fig.1.- Espectro U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol.

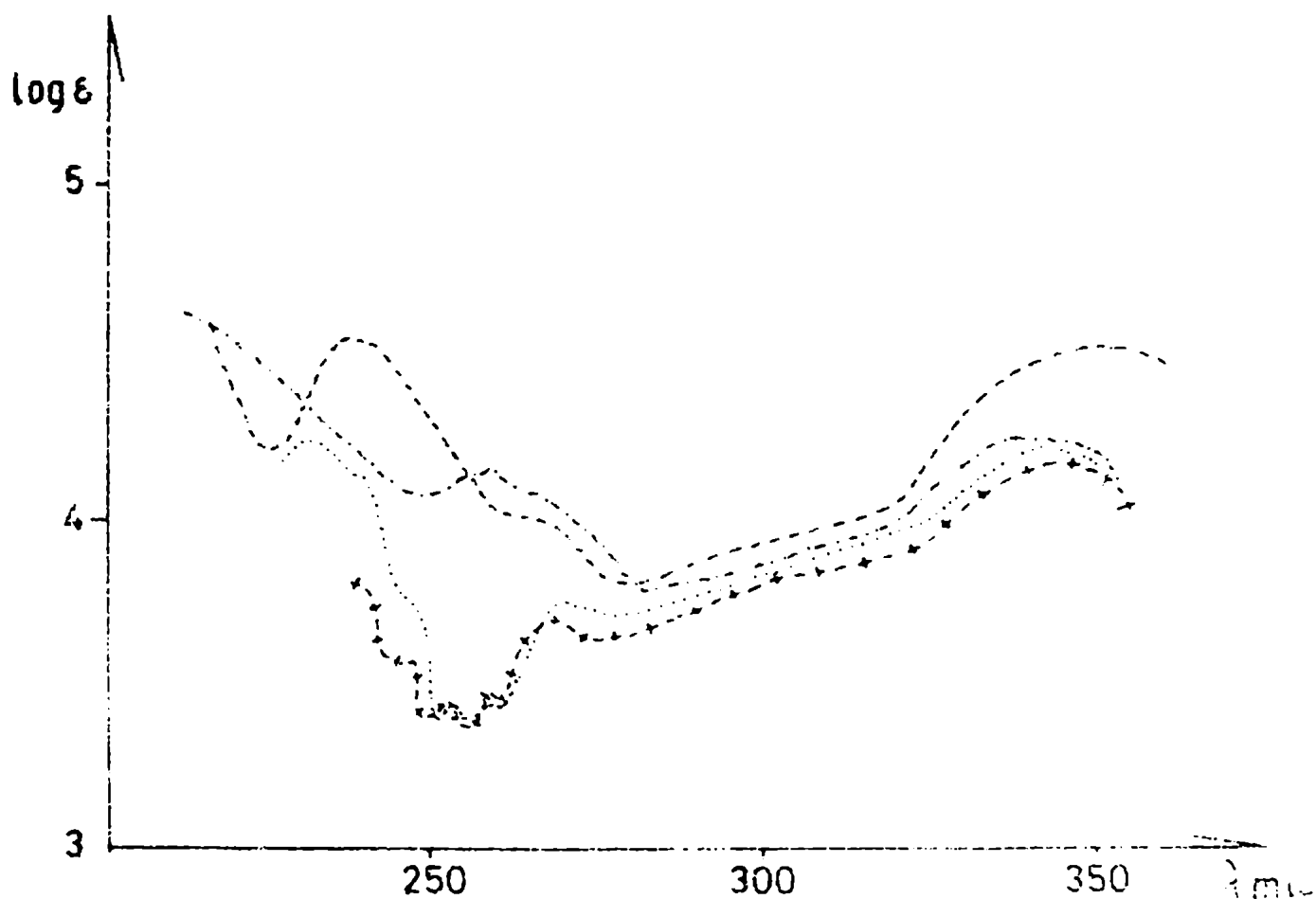


Fig.2.- Espectros U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol (I)(- + -); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-cloro-indazol (VIII)(---); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-cloro-indazol (2)(...); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-cloro-indazol (IX)(-.-.).

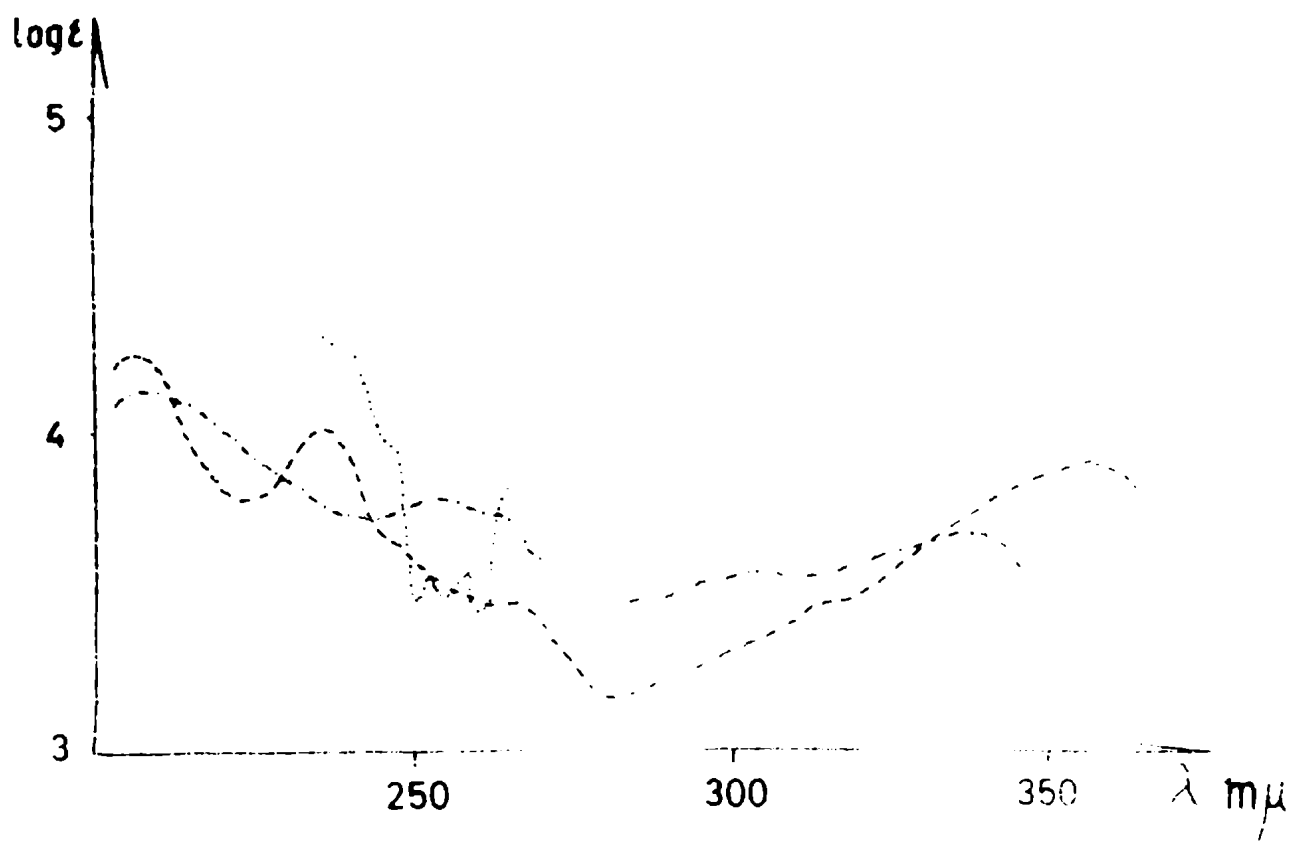


Fig. 3.- Espectros U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-bromo-indazol (X)(---); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-bromo-indazol (2)(...); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-bromo-indazol (XI)(.-.-).

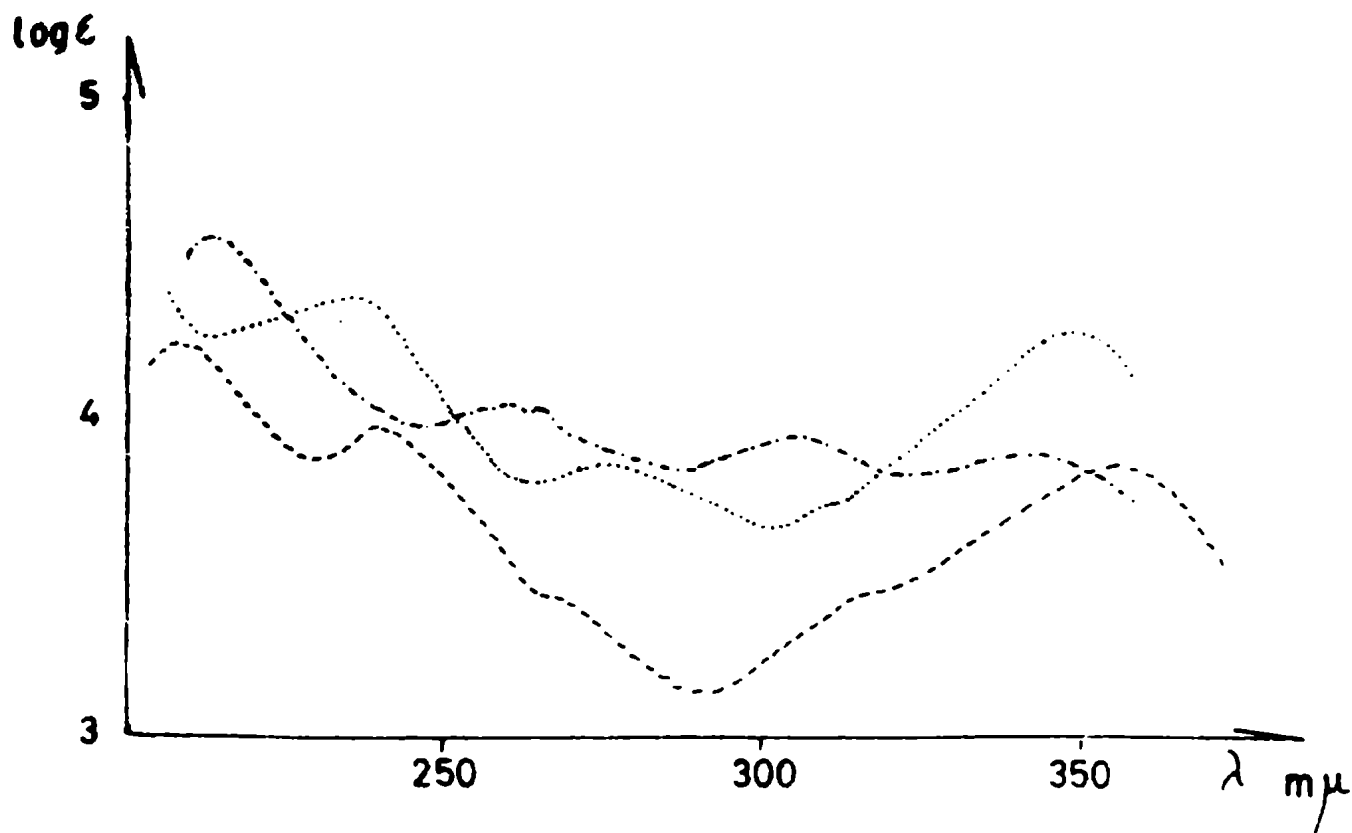


Fig. 4.- Espectros U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-iodo-indazol (XII)(---); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-iodo-indazol (XLVII)(...); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-iodo-indazol (XIII)(-.-.).

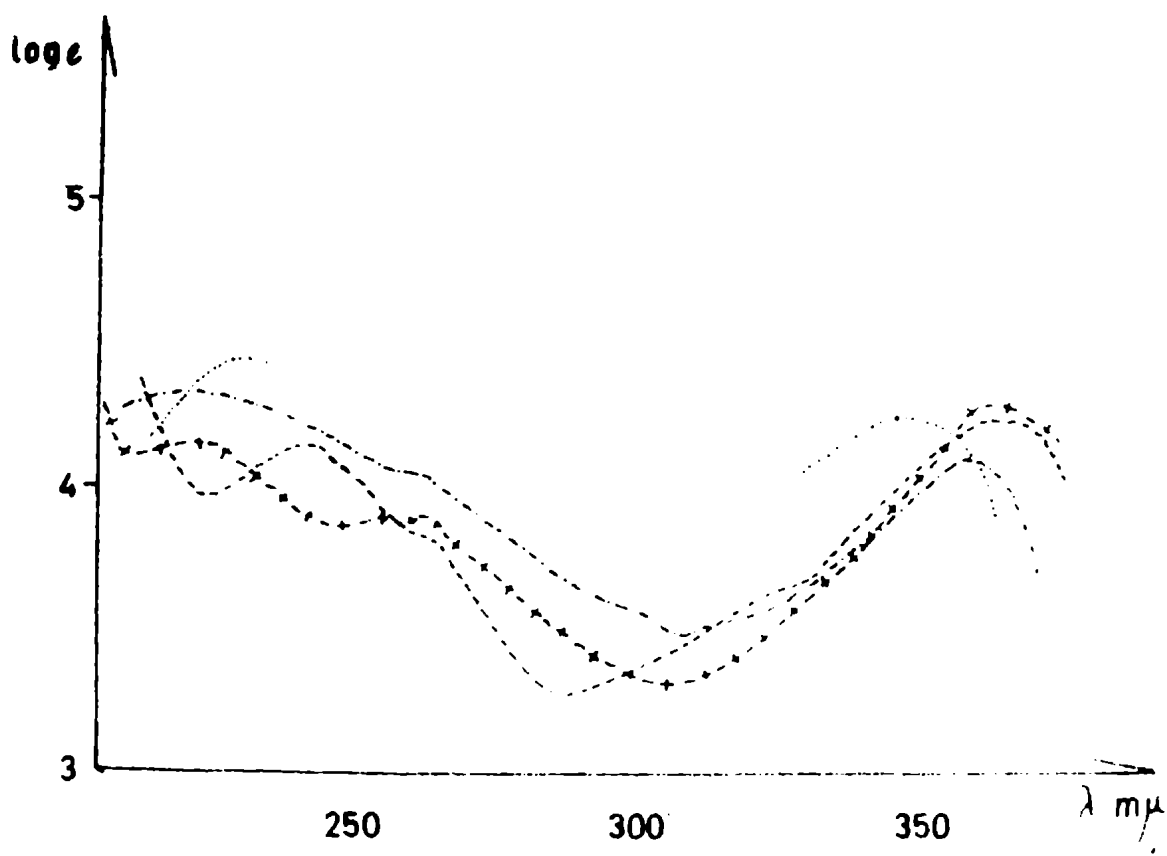


Fig. 5.- Espectros U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-metoxi-indazol (VII)(-+ -+ -); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-metoxi-indazol (XVII)(---); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-metoxi-indazol (2)(...); 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-metoxi-indazol (XVIII)(-.-.).

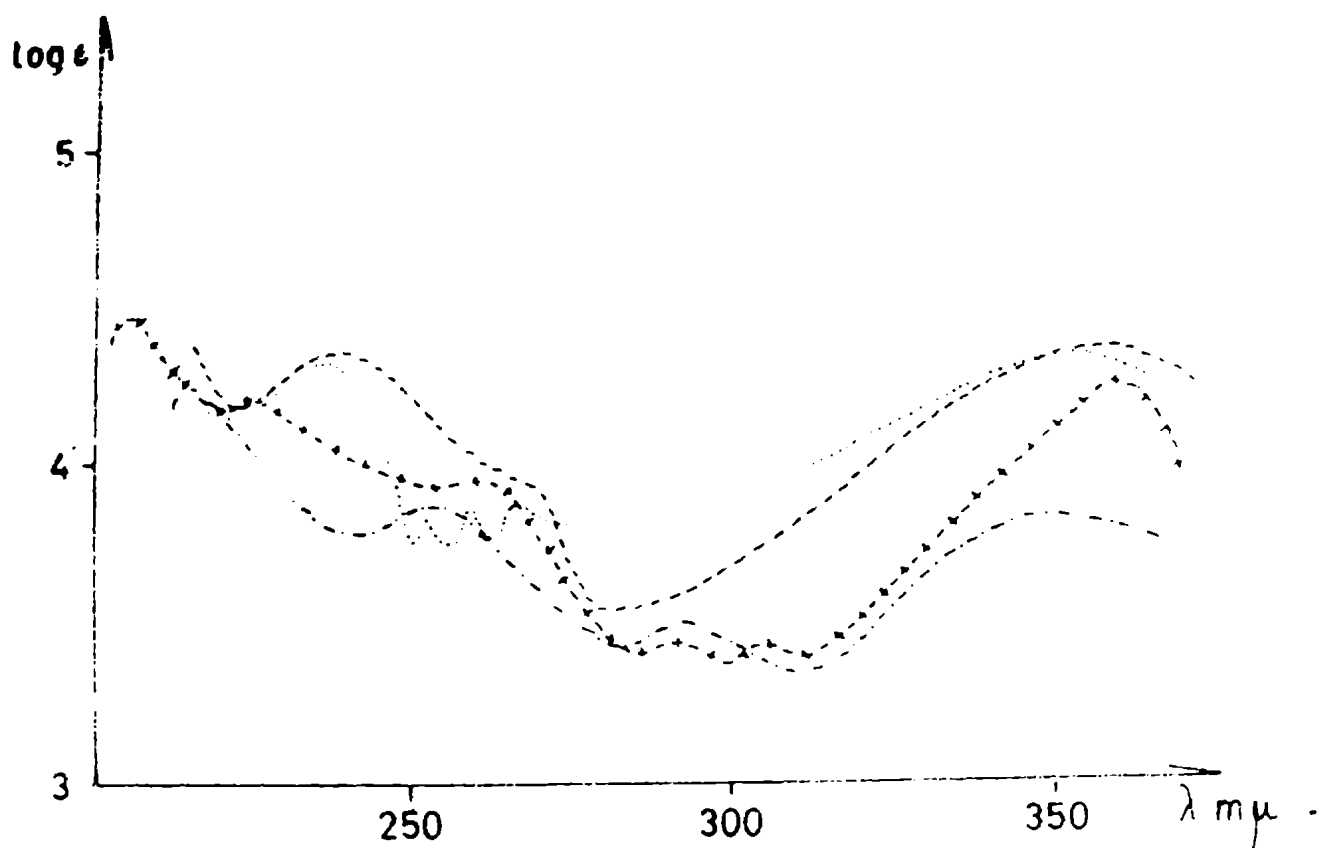


Fig.6.- Espectros U.V. del 1-(p-nitrofenil)-3,4-dimetil-indazol (2)(- + - + -); 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol (XIV)(---); 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-indazol (2)(...); 1-(p-nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol (XV)(-.-).

CAPITULO VI

PARTE EXPERIMENTAL

Aparatos utilizados.

Puntos de fusión. Los p.f. son sin corregir. Se determinaron por el método del tubo capilar o en microscopio Kofler, indicándose en cada caso con (cap.) o (Kofler) respectivamente.

Espectros ultravioleta. Se realizaron en un espectrofotómetro Beckman DK-2A, utilizando etanol 96 %, cuando no se indica otro solvente.

Espectros infrarrojo. Se determinaron en un aparato Perkin-Elmer Infracord.

Espectros de resonancia magnética nuclear. Se realizaron en un espectrómetro Varian A-60, utilizando tetrametilsilano como referencia interna. Como solvente se utilizó deuterocloroformo, salvo en los casos que se indican de otra manera: (TFA, ácido trifluoracético). Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, (m) multiplete.

Drogas utilizadas.

Acido polifosfórico. En todas las síntesis descriptas se usó un producto comercial (Fluka A.G., Suiza) que se guardaba en

un recipiente cerrado hasta el momento de su empleo. Para ello se calentaba en baño de aceite hasta aproximadamente 80-100 ° con lo cual, al disminuir la viscosidad, permitía el uso de pipetas para su transvase.

p-Nitrofenilhidracina. Se utilizó el producto comercial de la firma T. Schuchardt (Alemania) sin ulterior purificación.

Compuestos carbonílicos. La mayor parte de las sustancias utilizadas eran productos comerciales de las firmas Aldrich y E. Kodak (EE.UU). Las acetofenonas y los derivados acetilados de los heterociclos que fueron sintetizados, se describen más adelante.

Síntesis de p-nitrofenilhidrazonas. La p-nitrofenilhidracina se disuelve en la menor cantidad posible de etanol con el agregado de unas gotas de ácido acético. La mezcla se calienta a ebullición y una vez disuelta la hidracina, se agrega la cantidad equimolecular del compuesto carbonílico y se continúa el calentamiento durante aproximadamente 15 minutos más. En la mayoría de los casos se observa la inmediata formación de un precipitado. En otros, es necesario enfriar la solución para que precipite la hidrazona formada. El producto obtenido, filtrado y seco, puede utilizarse para la reacción de ciclación sin posterior purificación.

p-Nitrofenilhidrazonas sintetizadas en el presente trabajo

acetofenonas	p.f.	N calc.	N enc.
o-Cloro	181-182	14,52	14,29
m-Cloro	178-179	14,52	14,22
p-Iodo	241-242	11,02	10,74
m-Metil	153-154	15,60	15,29
3,4-Di-metil	180-181	14,81	14,50
o-Metoxi	177-178	14,73	14,69
m-Metoxi	181-182	14,73	14,69
Benzofenonas			
4-Metil	149-150	12,68	12,56
4,4'-di-Metil	150-151	12,17	11,88
Acetil-derivados			
5-Acetil-indano	188-190	14,22	13,79
2-Acetil-dibenzofurano	234-235	12,17	11,91
2-Acetil-dibenzotiofeno	260-261	11,63	11,38
4-Acetil-dibenzotiofeno	214-215	11,63	11,91
Formil-derivado			
Tiofeno-2-aldehído	196-197	16,99	16,66

Método general de ciclación. A fin de determinar la temperatura óptima de reacción, en todos los casos descritos en el presente trabajo, se han realizado ensayos de ciclación en pequeña escala, procediendo de la siguiente manera: una cierta cantidad de la p-nitrofenilhidrazona (aproximadamente 100 mg) se coloca en un tubo de ensayos y se añade ácido polifosfórico (2-3 ml). La mezcla se coloca en un baño de aceite y se calienta de tal modo que la temperatura ascienda a razón de 2-3° por minuto. Cuando la reacción alcanza la temperatura de 110 ° se toma una muestra y a partir de esa temperatura se toman muestras cada 10 °. Superados los 150 ° se toman cada 5 °. A los 170 ° se considera terminada esta operación. Cada una de las muestras obtenidas, se diluye con agua (aproximadamente 1 ml) y se extrae con cloroformo. Para una rápida información sobre el curso de la reacción puede realizarse una cromatografía empleando pequeñas placas de gel de sílice o alúmina extendidas sobre porta-objetos, utilizando benceno como solvente de desarrollo. Todas las fracciones obtenidas se cromatografían luego sobre un placa de gel de sílice de 10x20 cm desarrollándolas con el solvente antes mencionado. El sembrado se realiza por intermedio de tubos capilares, teniendo la precaución de evaporar bien el solvente de siembra antes de introducir las placas en la cuba de desarrollo. En general, en las muestras tomadas a bajas temperaturas se observa una sola mancha, que corresponde a la hidrazona original, en cambio, en las tomadas a mayores temperaturas, conjun-

tarente con ésta aparece otra mancha, débilmente coloreada y de mayor Rf.

Las placas anteriores se observan con luz ultravioleta o bien se colorean las manchas por inmersión en una cuba que contiene iodo.

En base a estos resultados, se determina la temperatura más conveniente para llevar a cabo la ciclación. Se ha encontrado que en la mayoría de los casos las temperaturas óptimas de reacción oscilan entre 150 ° y 160 °. En general, a mayores temperaturas, se observa una disminución del rendimiento debido al incremento de las reacciones laterales.

Determinada la temperatura de reacción por el procedimiento anterior, la cantidad de hidrazona a ciclar se reparte en tubos, colocando 500 mg en cada uno de ellos y agregando a los mismos 8 ml de ácido polifosfórico. La mezcla, se agita luego con una varilla a fin de obtener una solución homogénea. Es interesante señalar que en ensayos realizados con mayores cantidades de hidrazona se obtuvieron rendimientos menores.

Una vez homogeneizada la mezcla, el tubo se coloca en un baño de aceite y se comienza el calentamiento, hasta alcanzar la temperatura de reacción determinada en el ensayo anterior, donde se la mantiene aproximadamente dos minutos. Durante el calentamiento, se observa la disolución de la hidrazona y a medida que la reacción avanza, la coloración se intensifica hasta que al llegar a la temperatura de máximo

rendimiento presenta generalmente un aspecto oscuro.

Terminado el período de calentamiento, la mezcla se enfría rápidamente en un baño de hielo y luego se agrega agua (aproximadamente 100 ml por tubo). Se observa que la masa siruposa original se desprende de las paredes del tubo formándose una suspensión cuyo color varía del verde claro al marrón. Esta se coloca en una ampolla y se extrae con cloroformo o benceno. En los casos donde se forman emulsiones, la suspensión se filtra a través de filter-cell y el residuo se lava sobre el filtro con abundante cantidad de solvente. Se decanta, luego, la fase orgánica, se lava con agua hasta pH neutro, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad. El residuo obtenido de la evaporación de los líquidos de extracción, se disuelve en la menor cantidad posible de benceno y se cromatografía a través de una columna de alúmina neutra de actividad III (preparada a partir de alúmina de grado 0 con el agregado de 6 % de agua). Como eluyente se utiliza benceno. Durante el desarrollo de la cromatografía se observa la formación, entre otras, de una banda amarilla, que es la primera en eluir. A esta banda, generalmente, le sigue otra más intensamente coloreada que contiene rastros de la hidrazona original, quedando retenidas en la parte superior de la columna sustancias oscuras. La fracción que contiene la banda amarilla eluida en primer lugar, se evapora a sequedad obteniéndose un residuo de color amarillo que contiene la fracción indazólica.

En el caso de p-nitrofenilhidrazonas, que por sus características pueden dar lugar a la formación de un solo isómero, la fracción indazólica mencionada anteriormente se purifica por recristalización de un solvente adecuado.

En cambio, cuando la asimetría de la cetona empleada da lugar a la formación de isómeros, la mezcla puede ser resuelta empleando distintos procedimientos.

Según se detalla más adelante, en algunos ejemplos se logran buenos resultados recristalizando la mezcla de distintos solventes. En otros casos, puede procederse a recristalizar la mezcla de isómeros de un sólo solvente, con lo cual se obtiene un componente casi puro, mientras que las aguas madres resultan enriquecidas en el otro isómero. Para la purificación de éste, el residuo debe cromatografiarse como se indica más abajo. Cuando ninguno de estos procedimientos permite una buena separación de los componentes, la mezcla se cromatografía directamente.

La cromatografía puede realizarse sobre una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (100:2).

Dada la insolubilidad del producto, para llevar éste a la columna se recurre a distintas técnicas. En algunos casos puede disolverse la mezcla en un gran volumen de solvente y la solución se hace entrar lentamente en la columna quedando el producto adsorbido en una banda estrecha.

En otros, se disuelve la fracción indazólica en un

pequeño volumen de cloroformo, solvente en el cual es muy soluble, se agrega una pequeña cantidad de gel de sílice (2 g) y se evapora el solvente a sequedad. Posteriormente, esta sílice se deposita sobre la parte superior de la columna ya preparada y se eluye luego con el solvente de desarrollo. La velocidad de goteo, en este tipo de columna es de aproximadamente 1 gota cada 5 segundos. La relación de gel de sílice a producto es aproximadamente de 200-300 a 1.

Durante el desarrollo de la cromatografía se observa la formación de dos bandas amarillas que son eluidas y recogidas por separado. Por evaporación de estos líquidos se obtienen los isómeros al estado casi puro.

Acilación del dibenzotiofeno. Síntesis del 2-acetil y 4-acetil-dibenzotiofeno. El dibenzotiofeno (30 g) fue acilado con cloruro de aluminio y cloruro de acetilo en mezcla de nitrobenceno y tetra-cloro-etano, siguiendo en líneas generales el método descrito por Burger y otros (35), salvo en el proceso de aislamiento y purificación, donde se han introducido las siguientes modificaciones. El producto crudo obtenido, se disolvió en benceno y se cromatografió por una columna de alúmina (30 g) a fin de separarlo de sustancias que lo coloreaban. Luego de concentrar, al líquido de elución se le agregó tres veces su volumen de éter de petróleo (60-80 °) y se enfrió en baño de hielo. Se obtuvo así un producto (13 g, rend. 36 %), que de acuerdo a la cromatografía en

placa delgada resultó ser una mezcla. La separación de los componentes de dicha mezcla fue llevada a cabo refluendo una parte de la misma (3 g) con 2 porciones de éter de petróleo (60-80 °, 50 ml cada una), decantando el líquido cada vez. El residuo que permaneció insoluble después de este tratamiento se recrystalizó de metanol obteniéndose agujas incoloras de p.f. 109-110 ° (el p.f. indicado en la literatura para el 2-acetil-dibenzotiofeno es 111-112 °)

R.M.N. (TFA, γ) H-1 1,49 (J_{1-3} :2 cps); H-3 1,91 (J_{3-1} :2 cps, J_{3-4} :9 cps); H-4 2,96 (J_{4-3} :9 cps); H-6,7,8 2,50 (m); H-9 2,15 (m); CO-CH₃ 7,39 (s).

Los extractos de éter de petróleo anteriores se evaporaron a sequedad y el residuo (600 mg) se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y benceno (7:3). Dado que las sustancias eran incoloras y no eran fluorescentes a la luz ultravioleta, se recogieron fracciones de aproximadamente 100 ml cada una, en las cuales se investigaba la presencia de grupos carbonilos mediante la reacción con 2,4-dinitrofenilhidracina en solución alcohólica acidificada. Por evaporación del solvente que contenía la primera banda de elución se obtuvo un sólido que recrystalizado de metanol dió prismas incoloros de p.f. 128-129 ° (cap.). El p.f. indicado en la literatura para el 4-acetil-dibenzotiofeno es 129-130 °.

R.M.N. (γ), H-1,9 1,91 (m); H-2,7,8 2,54 (m); H-3,6 2,13 (m); CO-CH₃ 7,38 (s).

De la segunda fracción eluida se obtuvo mayor cantidad del 2-acetil-dibenzotiofeno.

Síntesis del 2-acetil-dibenzofurano. Se obtuvo de acuerdo al método de Kern y col. (32) por acetilación del dibenzofurano con cloruro de aluminio y cloruro de acetilo, usando nitrobenceno como solvente. Terminada la reacción el nitrobenceno fue destilado y el residuo obtenido se recristalizó de etanol, dando prismas incoloros de p.f. 79-80° (cap.). Los autores dan para este compuesto p.f. 80-81 °.

R.M.N. (τ), H-1 1,36 (d, $J_{1,3}:1,5$ cps); H-3 1,81 (d, $J_{3-4}:8,5$ cps, $J_{3-1}:1,5$ cps); H-4,6,7,8 2,45 (m); H-9 1,92 (m); CO-CH₃ 7,32 (s).

Síntesis del 9-acetil-carbazol. Se obtuvo según la técnica descrita por Bösenken y otros (57) acetilando el carbazol con anhídrido acético. Por recristalización de éter de petróleo se obtuvieron prismas incoloros de p.f. 64-66 ° (cap.). Los autores dan para este compuesto p.f. 68-69 °.

R.M.N. (τ), H-1,4,5,8 2,04 (m); H-2,3,6,7 2,61 (m); COCH₃ 7,12 (s).

Síntesis del 2,9-diacetil-carbazol. Siguiendo la técnica descrita en la literatura (58) se obtuvieron, por recristalización de etanol-agua, prismas incoloros de p.f. 102-103 ° (cap.). El p.f. indicado para esta sustancia es

104 °.

R.N.N. (γ), H-1 1,31 (s); H-3,4-5,8 2,02 (m); H-6,7 2,56 (m)
2-COCH₃ 7,37 (s); 9-COCH₃ 7,24 (s).

Síntesis del 2-acetil-carbazol. Se obtuvo por hidrólisis ácida del 2,9-diacetil-carbazol (58). Por recristalización de etanol se obtuvieron placas incoloras de p.f. 224-225 °(cap.). Los autores dan para esta sustancia p.f. 227 °.

Síntesis de la m-iodo-acetofenona. Se obtuvo de acuerdo a una técnica ya conocida en la literatura (59), partiendo de m-nitro-acetofenona.

Síntesis de la m-bromo-acetofenona. De acuerdo a un método indicado en la literatura (59), la m-nitro-acetofenona fue reducida y el producto de reducción se diazotó y se trató con bromuro cuproso en ácido bromhídrico. El producto obtenido se utilizó sin posterior purificación.

Síntesis de la p-iodo-acetofenona. Se obtuvo siguiendo la técnica ya descripta (59) a partir de la p-nitro-acetofenona.

Síntesis de la 3,4-dimetoxi-acetofenona. Siguiendo la técnica indicada en la literatura (60), se obtuvo a partir de pirocatequina por metilación con sulfato de metilo y posterior acetilación del veratrol, con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio en éter anhídrido.

Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenilhidrazonas de acetofenonas orto-sustituídas.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4-cloro-indazol (I). Se obtuvo de acuerdo a la técnica general, calentando la p-nitrofenilhidrazona de la o-cloro-acetofenona (5 g) con ácido polifosfórico (40 ml) hasta alcanzar la temperatura de 160°. El producto de reacción se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Los extractos, una vez secos, se concentraron a un pequeño volumen y se cromatografiaron sobre una columna de alúmina. Los líquidos de elución se evaporaron a sequedad y el producto obtenido se recristalizó de etanol, dando agujas amarillas (600 mg, rend. 12 %) de p.f. 177-178°. Dennler (2) da para esta sustancia igual p.f.

U.V. λ máx. 227 m μ (log ϵ 4,19); 267 (3,70); 346 (4,17).

R.M.N. (τ), H-5 2,78 (m); H-6 2,58 (m); H-7 2,28 (m); H- α 1,58 (d, J:9 cps); H- β 2,08 (d, J:9 cps); 3-Me 7,15 (s).

1-(p-Aminofenil)-3-metil-4-cloro-indazol (II). El nitro-fenil-indazol anterior (470 mg) se trató con cloruro estannoso (2 g), ácido clorhídrico (3 ml) y ácido acético (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. Finalizado el calentamiento, el producto de reacción se diluyó con agua (50 ml), se enfrió con hielo y se alcalinizó con hidróxido de sodio. La suspensión resultante se extrajo varias veces

con éter y los extractos reunidos se lavaron con agua y se se-
caron sobre sulfato de sodio. Por evaporación del éter se ob-
tuvo un producto cristalino (146 mg, rend. 32 %) que luego de
recristalizarlo de etanol-agua dió agujas incoloras de p.f.
120-121 ° (cap.).

U.V. λ máx. 212 m μ (log ξ 4,56); 254 (4,44); 294 inf1.(3,97);
310 (4,04).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-5 2,80 (m); H-6 2,72 (m); H-7 2,57 (m); H- α
3,18 (d, J:9 cps); H- β 2,57 (d, J:9 cps); NH₂ 6,18; 3-Me
7,18 (s).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₂N₃Cl, C: 65,25; H: 4,69; N:
16,31; Cl: 13,76. Encontrado, C: 65,46; H: 5,01; N: 16,59;
Cl: 14,00.

3-Metil-4-cloro-indazol (III). El amino-compuesto
II (170 mg) se disolvió en ácido sulfúrico al 25 % (15 ml) y
la solución se enfrió en baño de hielo. Posteriormente se a-
ñadió lentamente y con agitación, una solución de dicromato de
sodio al 10 % (1,6 ml). Luego de las primeras gotas la solu-
ción se tornó de color oscuro y, finalizado el agregado, la
agitación se prolongó durante dos horas más. Se diluyó poste-
riormente con agua (40-50 ml) y se arrastró con vapor la quino-
na formada. Luego de alcalinizar la mezcla con hidróxido de
sodio, se extrajo con éter, y los extractos, lavados y secados
sobre sulfato de sodio, se evaporaron a sequedad. El residuo
obtenido, ligeramente coloreado, se disolvió en un pequeño vo-

lumen de benceno y se cromatografió sobre una columna de alúmina (10 g), eluyéndose con el mismo solvente. El desarrollo de la cromatografía se observó mediante luz ultravioleta y la banda principal, que aparecía con fluorescencia azulada fue recogida separadamente. Por evaporación del solvente se obtuvo un producto (30 mg, rend. 18 %) que recristalizado de etanol-agua dió agujas incoloras de p.f. 176-177 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 213 m μ (log ϵ 4,43); 2,57 (3,72); 265 infl.(3,70); 287 infl.(3,72); 293 (3,76); 296 infl.(3,74); 303 (3,72).

R.M.N. (T), H-5 2,67 (m); H-6 2,87 (m); H-7 2,67 (m); 3-Me 7,20 (s).

Análisis. Calculado para C₈H₇N₂Cl, C: 57,74; H: 4,24; N: 16,84; Cl: 21,21. Encontrado, C: 57,94; H: 4,05; N: 16,71; Cl: 21,45.

1-(p-Nitrofenil)-3,4-dimetil-indazol (IV). Se obtuvo a partir de la p-nitrofenilhidrazona de la o-metil-acetofenona (5 g) de acuerdo al método anteriormente indicado. El producto obtenido, luego de la cromatografía por alúmina, se recristalizó de etanol dando agujas amarillas (360 mg, rend. 24 %) de p.f. 130-131 ° (cap.).

U.V. λ máx. 230 m μ (log ϵ 4,21); 257 (3,95); 264 infl.(3,90); 290 (3,42); 303 (3,42); 360 (4,24).

R.M.N. (T), H-5 2,98 (m); H-6 2,62 (m); H-7 2,35 (m); H- α 1,63 (d, J:9 cps); H- β 2,09 (d, J:9 cps); 3-Me 7,22 (s); 4-Me 7,25 (s).

Análisis. Calculado para C₁₅H₁₃N₃O₂, C: 67,40; H: 4,90; N: 15,72. Encontrado, C: 67,59; H: 4,96; N: 15,96.

1-(p-Aminofenil)-3,4-dimetil-indazol (V). Por reducción del nitro-compuesto IV (250 mg) con cloruro estannoso (1 g), ácido clorhídrico (2 ml) y ácido acético (2 ml), llevado a cabo en forma similar al caso anteriormente descrito, se obtuvo un producto (232 mg, rend. 94 %) que recristalizado de etanol-agua dió agujas incoloras de p.f. 124-125 ° (cap.).

U.V. λ máx. 213 m μ (log ϵ 4,56); 257 (4,34); 304 infl. (4,07); 309 (4,08).

R.M.N. (τ), H-5 3,08 (m); H-6 2,75 (m); H-7 2,58 (m); H- α 3,18 (d, J:9 cps); H- β 2,55 (d, J:9 cps); NH₂ 6,50; 3-Me 7,22 (s); 4-Me 7,25 (s).

Análisis. Calculado para C₁₅H₁₅N₃, C: 75,91; H: 6,37; N: 17,71. Encontrado, C: 76,21; H: 6,09; N: 17,42.

3,4-Dimetil-indazol (VI). El amino-derivado V (153 mg) se oxidó en forma similar a la del compuesto II. El 3,4-dimetil-indazol obtenido (29 mg, rend. 33%) se recristalizó de etanol-agua dando agujas incoloras de p.f. 144-145 ° (Kofler). A los 90 ° se observó un cambio en la forma cristalina, transformándose las agujas en prismas incoloros.

U.V. λ máx. 254 m μ (log ϵ 3,57); 262 (3,50); 287 infl. (3,62); 291 (3,73); 296 (3,70); 302 (3,68).

R.M.N. (τ), H-5 3,15 (m); H-6 2,78 (m); H-7 2,72 (m); 3-Me 7,25 (s); 4-Me 7,30 (s).

Análisis. Calculado para C₉H₁₀N₂, C: 73,93; H: 6,89; N: 19,17. Encontrado, C: 73,96; H: 6,82; N: 18,92.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4-metoxi-indazol (VII). Fue obtenido a partir de la p-nitrofenilhidrazona de la o-metoxiacetofenona (2,5 g). Recristalizado de etanol dió agujas amarillas (197 mg, rend. 8 %) de p.f. 223-224° (cap.).

U. V. λ máx. 227 m μ (log ϵ 4,13); 255 (3,88); 262 (3,89); 362 (4,27).

P. M. N. (τ), H-5 3,37 (m); H-6 2,63 (m); H-7 2,62 (m); H- α 1,60 (d, J:9 cps); H- β 2,05 (d, J:9 cps); 3-Me 7,25 (s); 4-MeO 6,00 (s).

Análisis. Calculado para C₁₅H₁₃N₃O₃, C: 63,59; H: 4,62; N: 14,84. Encontrado, C: 63,24; H: 4,56; N: 14,72.

Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenilhidrazonas de acetofenonas meta-sustituídas.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-cloro-acetofenona. La p-nitrofenilhidrazona de la m-cloro-acetofenona (3,75 g) se trató con ácido polifosfórico (20 ml) y la mezcla se calentó en baño de aceite lentamente hasta los 160 °. Luego de diluir con agua, el producto fue extraído con benceno y los extractos concentrados se cromatografiaron sobre una columna de alúmina (50 g) separando una banda amarilla que contenía la fracción indazólica. El residuo obtenido por evaporación del solvente (622 mg, rend. 17 %) resultó ser una mezcla, como pudo comprobarse por cromatografía en placa delgada de gel de sílice, donde se observaron dos manchas de Rf muy próximos.

A fin de separar los isómeros formados, una fracción del residuo anterior (206 mg) se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (100 g) de acuerdo a la técnica descripta. Como solvente se utilizó una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo (100:2) y durante el desarrollo se observó la formación de dos bandas amarillas, las que fueron eluidas y recogidas por separado.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-5-cloro-indazol (VIII). Los líquidos de elución que contenían la primera banda coloreada, se evaporaron a sequedad y el residuo obtenido (71 mg, rend.

57 %) se recristalizó de etanol dando prismas amarillo-pálido de p.f. 218-219 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 236 m μ (4,55); 263 infl. (4,01); 315 infl. (4,07); 352 (4,51).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,23 (s); H-6 2,50 (d, J:8 cps); H-7 2,18 (d, J:8 cps); H- α 1,57 (d, J:9 cps); H- β 2,07 (d, J:9 cps); 3-Me 7,35 (s).

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{10}N_3O_2Cl$, C: 58,51; H: 3,50; N: 14,60; Cl: 12,32. Encontrado, C: 58,75; H: 3,59; N: 14,52; Cl: 12,66.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-7-cloro-indazol (IX). De

la segunda fracción cluida, se obtuvo por evaporación del solvente, un producto cristalino (54 mg, rend. 43 %), que recristalizado de etanol dió agujas amarillo-pálido de p.f. 189-190 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 211 m μ (log ϵ 4,61); 254 infl. (4,12); 258 (4,13); 264 infl. (4,09); 307 infl. (3,93); 337 (4,15).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,25 (m); H-5 2,62 (m); H-6 2,45 (m); H- α 1,47 (d, J:9 cps); H- β 2,25 (d, J:9 cps); 3-Me 7,33 (s).

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{10}N_3O_2Cl$, C: 58,51; H: 3,50; N: 14,60; Cl: 12,32. Encontrado, C: 58,67; H: 3,61; N: 14,33; Cl: 12,20.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-bromo-

acetofenona. La p-nitrofenilhidrazona de la m-bromo-acetofenona se trató como en el caso anterior y el rendimiento total de

indazoles fue del 11 %. También en este caso la cromatografía sobre gel de sílice permitió la separación de ambos isómeros.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-5-bromo-indazol (X). Por evaporación del solvente de la primera fracción eluida de la columna, se obtuvo un sólido cristalino (150 mg, rend. 6 %), que por recristalización de etanol dió agujas amarillas de p.f. 194-194° (cap.).

U.V. λ máx. 206 m μ (log ϵ 4,23); 237 (4,01); 265 infl. (3,48); 314 (3,48); 352 (3,91).

R.M.N. (τ), H-4 2,11 (s); H-6 2,33 (d, J:8 cps); H-7 2,36 (d, J:8 cps); H- α 1,59 (d, J:9 cps); H- β 2,08 (d, J:9 cps); 3-Me 7,33 (s).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₀N₃O₂Br, C: 50,61; H: 3,08; N: 12,65; Br: 24,06. Encontrado, C: 50,78; H: 3,17; N: 12,50; Br: 23,97

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-7-bromo-indazol (XI). De la segunda fracción eluida de la columna, se obtuvo, por evaporación del solvente, un residuo (120 mg, rend. 5 %) que recristalizado de etanol dió agujas amarillas de p.f. 161-162° (cap.).

U.V. λ máx. 207 m μ (log ϵ 4,13); 258 (3,77); 265 infl. (3,74); 310 infl. (3,57); 339 (3,69).

R.M.N. (τ), H-4 2,36 (m); H-5 2,89 (m); H-6 2,28 (m); H- α 1,66 (d, J:9 cps); H- β 2,36 (d, J:9 cps); 3-Me 7,32 (s).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₀N₃O₂Br, C: 50,61; H: 3,08;

N: 12,65; Br: 24,06. Encontrado, C: 50,71; H: 3,21; N: 12,78;
Br: 24,26.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-iodoacetofenona. Esta reacción se llevó a cabo como en los ejemplos precedentes, obteniéndose una fracción indazólica con un rendimiento del 15 %. La separación de la mezcla (174 mg) se realizó sobre una columna de gel de sílice en la forma habitual.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-5-iodo-indazol (XII). Los líquidos de elución de la primera fracción recogida de la columna se evaporaron a sequedad y el residuo obtenido (112 mg, rend. 10 %) se recristalizó de etanol dando agujas amarillas de p.f. 187-189 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 207 m μ ($\log \epsilon$ 4,22); 240 (3,97); 265 inf1.(3,46); 316 inf1.(3,46); 353 (3,88).

R.M.N. (τ), H-4 1,95 (s); H-6 2,33 (d, J:8 cps); H-7 2,42 (d, J:8 cps); H- α 1,64 (d, J:9 cps); H- β 2,14 (d, J:9 cps); 3-Me 7,34 (s).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₀N₃O₂I, C: 44,34; H: 2,65; N: 11,08; I: 33,47. Encontrado, C: 44,56; H: 2,73; N: 11,18.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-7-iodo-indazol (XIII). Por evaporación de los líquidos de elución de la segunda fracción se obtuvo un compuesto (62 mg, rend. 5 %) que por recristalización de etanol-agua dió agujas amarillo-pálido de p.f. 177-

178 ° (cap.).

U.V. λ máx. 213 m μ (log ϵ 4,55); 261 (4,04); 305 (3,94); 340 (3,90).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,41 (m); H-5 3,01 (m); H-6 2,04 (m); H- α 1,61 (d, J:9 cps); H- β 2,35 (d, J:9 cps); 3-Me 7,33 (s).

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{10}N_3O_2I$, C: 44,34; H: 2,65; N: 11,08; I: 33,47. Encontrado, C: 44,24; H: 2,72; N: 11,20; I: 33,46.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-metil-acetofenona. Se llevó a cabo en la forma corriente. El producto obtenido luego de la cromatografía sobre alúmina (rend. 33 %) resultó ser una mezcla, como fue observado por cromatografía en placa delgada de gel de sílice y por el espectro de resonancia magnética nuclear, donde la curva de integración indicaba que el 5 y el 7-metil-derivado se encontraban en una relación de 7 a 3.

1-(p-Nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol (MIV). La fracción mezcla anterior se recrystalizó de etanol dando agujas amarillas de p.f. 149-150 ° (cap.).

U.V. λ máx. 237 m μ (log ϵ 4,31); 258 infl. (3,98); 360 (4,33).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,45 (s); H-6 2,62 (d, J:8 cps); H-7 2,25 (d, J:8 cps); H- α 1,60 (d, J:9 cps); H- β 2,08 (d, J:9 cps); 3-Me 7,38 (s); 5-Me 7,48 (s).

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_2$, C: 67,40; H: 4,90; N: 15,72. Encontrado, C: 67,45; H: 5,20; N: 15,52.

1-(p-Nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol (XV). El residuo obtenido por evaporación de las aguas madres de primera recristalización de la fracción indazólica original (105 mg) se cromatografió por una columna de gel de sílice (30 g) utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (100:2). Durante el desarrollo de la cromatografía se observó la presencia de dos bandas amarillas que fueron recogidas por separado. El producto obtenido de la primera fracción fue indentificado como el nitro-compuesto XIV, mientras que por evaporación de los líquidos de elución de la segunda fracción se obtuvo un compuesto que se recristalizó de etanol-agua y dió agujas incoloras de p.f. 150-151 ° (cap.).

U.V. λ máx. 217 m μ (log ϵ 4,21); 256 (3,87); 294 (3,51); 349 (3,81).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,40 (m); H-5 2,75 (m); H-6 2,70 (m); H- α 1,63 (d, J:9 cps); H- β 2,37 (d, J:9 cps); 3-Me 7,37 (s); 7-Me 7,75 (s).

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_2$, C: 67,40; H: 4,90; N: 15,72. Encontrado, C: 67,23; H: 5,10; N: 15,45.

1-(p-Aminofenil)-3,5-dimetil-indazol (XVI). Siguiendo la técnica indicada anteriormente, el nitro-derivado XIV (200 mg) se redujo con cloruro estannoso (800 mg), ácido clorhídrico (2 ml) y ácido acético (2 ml). El compuesto indicado se obtuvo, por recristalización de etanol-agua, como agujas incoloras (140 mg, rend. 75 %) de p.f. 115-116 ° (cap.).

U.V. λ máx. 262 m μ (log ϵ 4,33); 315 (3,83).

R.M.N. (τ), H-4 2,50 (s); H-6 2,78 (d, J:8 cps); H-7 2,48 (d, J:8 cps); H- α 3,20 (d, J:9 cps); H- β 2,55 (d, J:9 cps); NH₂ 6,28; 3-Me 7,38 (s); 5-Me 7,52 (s).

Análisis. Calculado para C₁₅H₁₅N₃, C: 75,91; H: 6,37; N: 17,71. Encontrado, C: 75,68; H: 6,12; N: 17,91.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-metoxi-acetofenona. La ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la m-metoxi-acetofenona se llevó a cabo en la forma habitual. La fracción indazólica (rend. 12 %) obtenida por cromatografía sobre alúmina, resultó ser una mezcla como pudo observarse por cromatografía sobre placa delgada de gel de sílice, así como por su espectro de resonancia magnética nuclear que mostraba la presencia de dos metoxilos distintos (τ 6,07 y τ 6,10), los que fueron atribuidos al 5 y 7-metoxi-derivado respectivamente. Estos isómeros estaban en una relación aproximada de 6 a 1.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-5-metoxi-indazol (XVII). La fracción mezcla anterior (472 mg) fue recristalizada de etanol y dió agujas amarillas de p.f. 186-187 ° (cap.). El p.f. indicado en la literatura (22) para este compuesto es idéntico.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-7-metoxi-indazol (XVIII). Las aguas madres de recristalización de la mezcla original se evaporaron a sequedad y el residuo (100 mg) se cromatografió por una columna de gel de sílice (60 g) utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (100:

2). Por elución de la primera fracción coloreada y evaporación del solvente, se obtuvo un residuo que luego de recrystalizar de etanol-agua dió agujas amarillas de p.f. 190-191 ° (Kofler).
U.V. λ máx. 220 m μ (log ϵ 4,33); 257 (4,04); 263 infl. (4,03); 299 infl. (3,58); 357 (4,10).

R.M.N. (τ), H-4 2,60 (m); H-5 2,75 (m); H-6 3,07 (m); H- α 1,67 (d, J:9 cps); H- β 2,22 (d, J:9 cps); 3-Me 7,37 (s); 7-MeO 6,10 (s).

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_3$, C: 63,59; H: 4,62; N: 14,84. Encontrado, C: 63,24; H: 4,31; N: 14,52.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-5-metoxi-indazol (XIX). Como en los casos análogos, el nitro-indazol XVII (260 mg) se redujo con cloruro estannoso (1 g), ácido acético (4 ml) y ácido clorhídrico (4 ml), obteniéndose un producto (180 mg, rend. 70 %) que luego de recrystalizar de etanol-agua dió agujas incoloras de p.f. 114-115 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 267 m μ (log ϵ 4,38); 326 (3,94).

R.M.N. (τ), H-4 2,88 (s); H-6 2,90 (d, J:8 cps); H-7 2,65 (d, J:8 cps); H- α 3,18 (d, J:9 cps); H- β 2,55 (d, J:9 cps); 3-Me 7,37 (s); 5-MeO 6,08 (s).

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{15}N_3O$, C: 71,12; H: 5,97; N: 16,59. Encontrado, C: 70,91; H: 6,04; N: 16,30.

Indazoles obtenidos a partir de la p-nitrofenilhidrazona de la 3,4-dimetil-acetofenona y del 5-acetil-indano.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la 3,4-dimetil-acetofenona. La p-nitrofenilhidrazona de la 3,4-dimetil-acetofenona (3 g) se calentó lentamente con ácido polifosfórico (25 ml), agitando ocasionalmente, hasta los 160°, siguiendo luego la técnica general. El producto obtenido se cromatografió por una columna de alúmina básica (60 g) observándose la formación de una banda amarilla que fue eluida con benceno. Por evaporación del solvente se obtuvo un sólido cristalino (1,55 g, rend. 52 %) que si bien aparecía como una banda homogénea en la columna de alúmina, era una mezcla de dos sustancias como lo indicaba la cromatografía en placa delgada.

1-(p-Nitrofenil)-3,5,6-trimetil-indazol (XX). El sólido cristalino mezcla, indicado arriba, se recrystalizó de etanol dando placas amarillas de p.f. 204-205°(Kofler).

U.V. $\lambda_{\text{máx.}}$ 239 m μ (log ϵ 4,39); 257 infl. (4,07); 265 infl. (4,03); 297 infl. (3,67); 306 (3,82); 362 (4,38).

R.M.N. (τ), H-4 2,48 (s); H-7 2,37 (s); H- α 1,60 (d, J: 9 cps); H- β 2,05 (d, J:9 cps); 3-Me 7,40 (s); 5-Me 7,58 (s); 6-Me 7,55 (s).

Análisis. Calculado para C₁₆H₁₅N₃O₂, C: 68,30; H: 5,37; N: 14,94. Encontrado, C: 68,15; H: 5,67; N: 14,72.

1-(p-Nitrofenil)-3,6,7-trimetil-indazol (XXI). El producto proveniente de la evaporación de las aguas madres de la primera recristalización de la fracción mezcla original (280 mg), se cromatografió por una columna de gel de sílice (150 g) utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo en una relación de 100 a 2, observándose la presencia de dos bandas amarillas que fueron eluidas y evaporadas por separado. De la primera de ellas se obtuvo una nueva fracción del compuesto XX, mientras que la segunda dió una sustancia que se recristalizó de etanol-agua dando agujas amarillas de p.f. 166-167 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 260 m μ (log ϵ 4,10); 266 infl. (4,08); 286 infl. (3,68); 295 infl. (3,66); 355 (4,02).

R.M.N. (τ), H-4 2,47 (d, J:8 cps); H-5 2,80 (d, J:8 cps); H- α 1,63 (d, J:9 cps); H- β 2,38 (d, J:9 cps); 3-Me 7,40 (s); 6-Me 7,55 (s); 7-Me 7,87 (s).

Análisis. Calculado para C₁₆H₁₅N₃O₂, C: 68,30; H: 5,37; N: 14,94. Encontrado, C: 68,39; H: 5,28; N: 14,62.

1-(p-Aminofenil)-3,5,6-trimetil-indazol (XXII). El indazol XX (730 mg) se suspendió en ácido clorhídrico (8 ml) y ácido acético (8 ml) y se agregó cloruro estannoso (3,3 g). La mezcla se calentó a reflujo durante un lapso de 10 minutos, siguiendo luego con la técnica ya descrita en otros casos. Se obtuvo de esa manera un residuo coloreado que fue cromatografiado por una columna de alúmina (10 g), usando benceno como fase móvil. El eluido de la tercera fracción de la columna,

que presentaba una fluorescencia azulada a la luz ultravioleta, se evaporó, obteniéndose un sólido cristalino (483 mg, rend. 68 %) que recristalizado de etanol-agua dió prismas incoloros de p.f. 148-150° (Kofler).

U.V. λ máx. 263 m μ (log ϵ 4,32); 311 (3,92).

Análisis. Calculado para C₁₆H₁₇N₃, N: 16,72. Encontrado, N: 16,40.

1-(p-Aminofenil)-3,6,7-trimetil-indazol (XXIII). El compuesto XXI (140 mg) se redujo con cloruro estannoso (700 mg), ácido clorhídrico (6 ml) y ácido acético (6 ml), manteniendo la mezcla a reflujo durante 15 minutos. El producto de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se alcalinizó con hidróxido de sodio y se extrajo con éter. Una vez seco, el extracto etéreo se evaporó a sequedad, dejando un residuo cristalino (121 mg, rend. 82 %) que por recristalización de etanol-agua dió agujas incoloras de p.f. 180-181° (cap.).

U.V. λ máx. 217 m μ (log ϵ 4,58); 230 infl. (4,52); 255 (4,31); 290 infl. (3,85); 297 (3,92); 304 infl. (3,90).

R.M.N. (τ), H-4 2,53 (d, J:8 cps); H-5 2,98 (d, J:8 cps); H- α 3,28 (d, J:9 cps); H- β 2,78 (d, J:9 cps); NH₂ 6,60; 3-Me 7,43 (s); 6-Me 7,63 (s); 7-Me 8,00(s).

Análisis. Calculado para C₁₆H₁₇N₃, C: 76,46; H: 6,82; N: 16,72. Encontrado, C: 76,33; H: 6,98; N: 16,56.

3,5,6-Trimetil-indazol (XXIV). El amino-derivado XXII (460 mg) se suspendió en ácido sulfúrico al 25 % (20 ml) y se

calentó suavemente hasta su total disolución. Luego se enfrió en baño de hielo y se agregó gota a gota una solución acuosa al 10 % de dicromato de sodio (4,8 ml), manteniendo la agitación durante dos horas. Terminada la reacción, la mezcla, intensamente coloreada, se diluyó con agua y se calentó 30 minutos a ebullición a fin de arrastrar la p-quinona formada. Una vez fría, dicha solución se alcalinizó con hidróxido de sodio y se extrajo con éter. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad, dando un residuo cristalino (200 mg, rend. 68 %) que recristalizado de etanol-agua dió prismas incoloros de p.f. 153-154° (Kofler).
U.V. λ máx. 258 m μ (log ϵ 3,69); 265 infl. (3,66); 294 (3,73); 305 (3,68).

R.M.N. (τ), H-4 2,57 (s); H-7 2,78 (s); 3-Me 7,42 (s); 5-Me 7,65 (s); 6-Me 7,65 (s).

Análisis. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2$, C: 74,96; H: 7,55; N: 17,49. Encontrado, C: 75,20; H: 7,46; N: 17,26.

3,6,7-Trimetil-indazol (XXV). El amino-derivado XXIII (135 mg) se disolvió en ácido sulfúrico al 25 % (14 ml) y se trató con solución acuosa de dicromato de sodio al 10 % (3 ml). Procesándose como en el caso anterior, se obtuvo un producto oscuro, que a fin de purificarlo se disolvió en benceno (2 ml) y se cromatografió por una columna de alúmina neutra (15 g), recogiendo la primera banda de fluorescencia azul a la luz ultravioleta. La evaporación del solvente dió un producto cristalino (60 mg, rend. 71 %) que se recristalizó de etanol-

agua dando agujas incoloras de p.f. 185-186° (Kofler).

U.V. λ máx. 242 m μ infl. (log ϵ 3,22); 244 infl. (3,35); 250 infl. (3,54); 255 (3,72); 2,61 (3,76); 266 infl. (3,71); 290 (3,71); 300 (3,63).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,60 (d, J:8 cps); H-5 3,05 (d, J:8 cps); NH 2,65; 3-Me 7,44 (s); 6-Me 7,60 (s); 7-Me 7,60 (s).

Análisis. Calculado para C₁₀H₁₂N₂, C: 74,96; H: 7,55; N: 17,49. Encontrado C: 75,22; H: 7,76; N: 17,53.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 5-acetil-indano. La p-nitrofenilhidrazona del 5-acetil-indano (2 g) se calentó con ácido polifosfórico (15 ml) lentamente hasta 160°. Se siguió luego la técnica habitual y el producto de reacción se cromatografió por una columna de alúmina (55 g) usando benceno como eluyente. Por elución de la primera fracción coloreada se obtuvo un compuesto (460 mg, rend. 23 %) que resultó ser una mezcla como lo indicaba la cromatografía en placa delgada de gel de sílice empleando como solvente éter de petróleo y acetato de etilo en una proporción de 100 a 8.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-ciclopenta(f)indazol (XXVI).

La mezcla antes mencionada se recrystalizó de etanol y dió agujas amarillas de p.f. 189-190° (Kofler).

U.V. λ máx. 241 m μ (log ϵ 4,19); 264 (3,85); 270 infl. (3,83); 300 infl. (3,56); 308 (3,63); 362 (4,14).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,45 (s); H-8 2,33 (s); H- α 1,63 (d, J: 9 cps); H- β 2,08 (d, J:9 cps); 3-Me 7,40 (s); 5-CH₂

6,93 (t, J:7 cps); 6-CH₂ 7,83 (m); 7-CH₂ 6,93 (t, J:7 cps).

Análisis. Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₂, C: 69,63; H: 5,15; N: 14,31. Encontrado, C: 69,60; H: 5,10; N: 14,42.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-ciclopenta(g)indazol (XXVII).

Las aguas madres de recristalización de la mezcla anterior fueron evaporadas a sequedad y el residuo se cromatografió en forma similar a otros casos. Por evaporación de la primera fracción eluida se obtuvo un compuesto que fue identificado como el nitro-derivado XXVI, mientras que de la segunda fracción se obtuvo un sólido cristalino que por recristalización de etanol-agua dió agujas amarillas de p.f. 163-164 ° (cap.).

U.V. λ máx. 213 mμ (log ε 4,80); 262 (4,98); 295 inf. (4,52); 358 (5,01).

R.M.N. (T), H-4 2,40 (d, J:8 cps); H-5 2,75 (d, J:8 cps); H-α 1,62 (d, J:9 cps); H-β 2,30 (d, J:9 cps); 3-Me 7,37(s); 6-CH₂ 6,90 (t, J:7 cps); 7-CH₂ 7,88 (m); 8-CH₂ 7,10 (t, J:7 cps).

Análisis. Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₂, C: 69,63; H: 5,15; N: 14,31. Encontrado, C: 69,82; H: 5,44; N: 14,13.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-ciclopenta(f)indazol (XXVIII).

La reducción del nitro-derivado XXVI se llevó a cabo en forma similar a otros casos descritos. El amino-compuesto XXVIII se obtuvo con un rendimiento del 98 % como prismas amarillentos de etanol-agua, p.f. 150-151 ° (cap.).

U.V. λ máx. 213 mμ (log ε 4,51); 264 (4,44); 311 (3,96).

R.M.N. (τ), H-4 2,50 (s); H-8 2,60 (s); H- α 3,20 (d, J: 9 cps); H- β 2,55 (d, J: 9 cps); 3-Me 7,40 (s); NH₂ 6,37; 5-CH₂ 7,03 (t, J:7 cps); 6-CH₂ 7,88 (m); 7-CH₂ 7,03 (t, J: 7 cps).

Análisis. Calculado para C₁₇H₁₇N₃, C: 77,52; H: 6,51; N: 15,96. Encontrado, C: 77,75; H: 6,30; N: 15,96.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-ciclopenta(g)indazol (XXIX).

Como en los casos similares, el nitro-indazol XXVII (262 mg) se redujo calentándolo en una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico y ácido acético con el agregado de cloruro estannoso (1,3 g). Agujas incoloras de etanol-agua (rend. 91 %) de p.f. 166-167 ° (cap.).

U.V. λ máx. 218 m μ (log ϵ 4,54); 256 (4,31); 300 (3,95).

Análisis. Calculado para C₁₇H₁₇N₃, N: 15,96. Encontrado, N: 16,03.

1-H-3-Metil-ciclopenta(f)indazol (XXX). Este compues-

to fue obtenido, en forma análoga al 3,5,6-trimetil-indazol, a partir de la amina XXVIII, dando agujas incoloras de etanol-agua (rend. 21 %) p.f. 203-204 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 266 m μ infl. (log ϵ 3,77); 270 (3,78); 297 (3,83); 300 (3,82); 308 (3,79).

R.M.N. (τ), H-4 2,50 (s); H-8 2,70 (s); 3-Me 7,42 (s); 5-CH₂ 6,98 (t, J:7 cps); 6-CH₂ 7,85 (m); 7-CH₂ 6,98 (t, J:7 cps).

Análisis. Calculado para C₁₁H₁₂N₂, C: 76,70; H: 7,01; N: 16,28. Encontrado, C: 76,98; H: 6,98; N: 16,12.

1-H-3-Metil-ciclopenta(g)indazol (XXXI). El amino-compuesto XXIX se oxidó como en otros casos, dando, luego de recristalizar de etanol-agua, agujas incoloras (rend. 65 %) de p.f. 195-196 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 216 m μ (log ϵ 4,83); 265 infl. (3,85); 2,68 (3,88); 274 infl. (3,79); 286 (3,82); 297 (3,76).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,48 (d, J:8 cps); H-5 2,90 (d, J:8 cps); 3-Me 7,40 (s); 6-CH₂ 6,93 (t, J:7 cps); 7-CH₂ 7,78 (m); 8-CH₂ 6,93 (t, J:7 cps).

Análisis. Calculado para C₁₁H₁₂N₂, C: 76,70; H: 7,01; N: 16,28. Encontrado, C: 76,95; H: 7,12; N: 16,11.

Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenilhidrazonas de benzofenonas sustituidas.

1-(p-Nitrofenil)-3-fenil-6-metil-indazol (XXXII).

La p-nitrofenilhidrazona de la 4-metil-benzofenona (1 g) se trató en la forma corriente con ácido polifosfórico (15 ml) y la mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura de 160 °. Finalizada la reacción, se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Los extractos se lavaron, se secaron y se concentraron a un pequeño volumen, cromatografiándose sobre una columna de alúmina. Por elución con benceno, se separó la fracción principal, que contenía la banda amarilla y se evaporó, obteniéndose un residuo cristalino (323 mg, rend. 32 %). El producto anterior recristalizado de etanol dió agujas amarillas de p.f. 188-189 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 234 m μ (log E 4,52); 270 infl. (4,01); 305 (3,88); 363 (4,32).

R.M.N. (T), H-4 2,00 (m); H-5 2,81 (d, J:8 cps); H-7 2,43 (m); H-2',6' 2,00 (m); H-3',4',5' 2,43 (m); H- α 1,57 (d, J:9 cps); H- β 2,43 (m); 6-Me 2,58 (s).

Análisis. Calculado para C₂₀H₁₅N₃O₂, C: 72,93; H: 4,59; N: 12,76. Encontrado, C: 72,61 H: 4,92; N: 12,86.

1-(p-Aminofenil)-3-fenil-6-metil-indazol (XXXIII).

El nitro-compuesto XXXII (146 mg) se trató con una mezcla 1:1

de los ácidos clorhídrico y acético (20 ml), calentándose a reflujo durante un período de 15 minutos. Luego de diluir con agua y alcalinizar con hidróxido de sodio, se extrajo con éter. por evaporación del solvente se obtuvo un producto (134 mg, rend. 100%) que luego de recristalizar de etanol-agua dió agujas incoloras de p.f. 117-118 ° (cap.).

U.V. λ máx. 225 m μ (log ϵ 4,38); 252 (4,42); 317 (4,18).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 1,97 (m); H-5 2,89 (d, J:8 cps); H-7 2,45 (m); H-2',6' 1,97 (m); H-3',4',5' 2,45 (m); H- α 3,17 (d, J:9 cps); H- β 2,45 (m); NH₂ 6,55; 6-Me 7,50 (s).

Análisis. Calculado para C₂₀H₁₇N₃, C: 80,25; H: 5,72; N: 14,03. Encontrado, C: 80,58; H: 5,78; N: 14,39.

Intento de oxidación del amino-derivado XXXIII. El compuesto anterior (XXXIII) fue tratado de la manera habitual con ácido sulfúrico y dicromato de sodio. Sin embargo, procediendo en forma similar a otros casos descriptos, sólo se aisló una pequeña cantidad de un producto no homogéneo que no pudo ser purificado.

1-(p-Nitrofenil)-3-(p-metilfenil)-6-metil-indazol (XXXIV). La ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la 4,4'-dimetil-benzofenona se llevó a cabo en forma similar a la anterior, obteniéndose agujas amarillas de etanol (rend. 47 %) de p.f. 182-183 ° (cap.).

U.V. λ máx. 236 m μ (log ϵ 4,53); 250 infl. (4,28); 265 infl. (4,10); 307 (3,92); 365 (4,34).

R.M.N. (τ), H-4 2,07 (d, J:8 cps); H-5 2,79 (d, J:8 cps); H-7 2,37 (s); H-2',6' 2,00 (d, J:8 cps); H-3',5' 2,62 (d, J:8 cps); H- α 1,57 (d, J:9 cps); H- β 1,97 (d, J:9 cps); 6-Me 7,42 (s); 4'-Me 7,53 (s).

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{17}N_3O_2$, C: 73,46; H: 4,99; N: 12,23. Encontrado, C: 73,45; H: 4,90; N: 12,42.

1-(p-Aminofenil)-3-(p-metilfenil)-6-metil-indazol

(XXXV). El nitro-compuesto anterior (700 mg) se redujo en la forma corriente. Por recristalización de etanol-agua, se obtuvieron agujas incoloras (rend. 86 %) de p.f. 164-165° (cap.).

U.V. λ máx. 253 m μ (log ϵ 4,35); 264 infl. (4,24); 320 (4,09).

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{19}N_3$, C: 80,48; H: 6,11; N: 13,40. Encontrado, C: 80,24; H: 5,95; N: 13,61.

Intento de oxidación del amino-derivado XXXV. El amino-compuesto anterior (XXXV) fue tratado, siguiendo la técnica general de oxidación, con ácido sulfúrico al 25 % y dicromato de sodio al 10 %. De la reacción sólo pudo aislarse rastros de un compuesto aceitoso que no pudo ser purificado.

Síntesis de heterociclos de núcleos condensados con el pirrazol.

1-(p-Nitrofenil)-tieno(2,3-d)pirrazol (XXXVI). La p-nitrofenilhidrazona del tiofeno-2-aldehído (3 g) se calentó con ácido polifosfórico (30 ml) hasta alcanzar la temperatura de 140° . La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con benceno. La solución, una vez seca, se concentró a un pequeño volumen y se cromatografió por una columna de alúmina básica. De los líquidos de elución de la fracción que contenía la banda amarilla se obtuvo, por evaporación, un residuo (151 mg, rend. 5 %) que luego de recrystalizar de etanol-agua dió agujas amarillas de p.f. $173-174^{\circ}$ (Kofler).

U.V. λ máx. $237 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4,11); 265 inf. (3,60); 343 (4,32).

R.M.N. (τ), H-3 2,15 (s); H-5 2,34 (d, J:5 cps); H-6 2,60 (d, J:5 cps); H- α 1,60 (d, J:9 cps); H- β 2,04 (d, J:9 cps).

Análisis. Calculado para $C_{11}H_7N_3O_2S$; C: 53,87; H: 2,87; N: 17,13; S: 13,07. Encontrado, C: 54,15; H: 3,13; N: 16,90; S: 13,43.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-dibenzofurano. Se llevó a cabo en forma análoga al caso anterior, calentando la mezcla hasta 160° . El producto obtenido (1,58 g, rend. 32 %), si bien aparecía como una banda homogénea sobre la columna de alúmina, resultó ser una mezcla de dos sustancias de **Rf** muy similares, como se observó en la cromatografía en placa delgada sobre gel de sílice utilizando bence-

no como solvente. Los intentos de separación de estos compuestos por cromatografía sobre columna de alúmina o de gel de sílice, empleando diversas mezclas de solventes como fase móvil, no dieron resultados satisfactorios. Tampoco se obtuvieron buenas separaciones mediante el empleo de cromatografía en placa delgada preparativa. Se procedió entonces a la separación por recristalización en distintos solventes en base a ensayos realizados, siguiendo el proceso por cromatografía en capa delgada.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol

(XXXVII). El producto mezcla, mencionado anteriormente, se recristalizó de cloroformo, obteniéndose un compuesto, cromatográficamente puro, en forma de agujas amarillas de p.f. 256-257 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 261 m μ (log ϵ 4,68); 278 (4,43); 303 (4,34); 310 (4,33); 317 inf1. (4,32); 334 (4,39); 370 (4,43).

R.M.N. (γ), H-4 1,32 (s); H-5 1,80 (m); H-6,7,8 2,34 (m); H-10 2,15 (s); H- α 1,25 (d, J: 9 cps); H- β 1,90 (d, J: 9 cps); 3-Me 6,82 (s).

Análisis. Calculado para C₂₀H₁₃N₃O₃, C: 69,97; H: 3,81; N: 12,24. Encontrado, C: 70,05; H: 3,98; N: 12,30.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol

(XXXVIII). Las aguas madres de la recristalización anterior se evaporaron a sequedad y el residuo se recristalizó suspendiendo el producto en etanol y añadiendo benceno gota a gota

hasta su total disolución. Por enfriamiento, cristalizó como agujas amarillas de p.f. 198-199°(cap.).

U.V. λ máx. 232 (4,51); 247 infl.(4,26); 254 (4,16); 261 (4,05); 284 infl.(4,18); 292 (4,23); 304 (4,15); 318 (4,17); 355 (3,84).

R.M.N. (\mathcal{T}), H-4 2,22 (d, J:8 cps); H-5 2,49 (d, J:8 cps); H-6,7,8 2,67 (m); H-10 3,40 (m); H- α 1,62 (d, J:9 cps); H- β 2,32 (d, J:9 cps); 3-Me 7,32 (s).

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{13}N_3O_3$, C: 69,97; H: 3,81; N: 12,24. Encontrado, C: 69,94; H: 3,81; N: 12,41.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol

(XXXIX). Como en los casos anteriores, el indazol XXXVII (239 mg) se redujo por tratamiento con cloruro estannoso (3 g) y una mezcla de los ácidos clorhídrico y acético 1:1 (20 ml). El calentamiento se prolongó hasta total disolución de la sustancia y una vez finalizado, la solución se dejó enfriar, se diluyó con agua y se llevó a alcalinidad con hidróxido de sodio extrayendo luego con éter. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo que recristalizado de etanol-agua dió prismas incoloros (202 mg, rend. 95 %) de p.f. 243-244 ° (Kofler).
U.V. λ máx. 220 $m\mu$ ($\log \mathcal{E}$ 4,36); 237 infl.(4,10); 244 (4,08); 251 infl.(4,21); 257 infl.(4,31); 262 infl.(4,44); 276 (4,55); 307 infl.(3,91); 321 (3,90); 335 (3,87).

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{15}N_3$, N: 13,41. Encontrado, N: 13,40.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol

(XL). Una mezcla del nitro-compuesto XXXVIII (280 mg), cloruro estannoso (1,5 g) y una solución 1:1 de los ácidos clorhídrico y acético (8 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos. Apenas comenzado el calentamiento se observó la aparición de un precipitado ligeramente coloreado. Transcurrido el tiempo indicado, la reacción se dejó enfriar y el precipitado se filtró. El producto anterior se disolvió en agua (aproximadamente 50 ml), la solución se alcalinizó con hidróxido de sodio y se extrajo con éter. Evaporados, los extractos etéreos dejaron un residuo (24,5 mg, rend. 87 %) que recristalizado de etanol-agua dió agujas incoloras de p.f. 213-214° (Kofler).

U.V. λ máx. 231 m μ (log ϵ 4,91); 256 (4,72); 288 inf. (4,40); 296 (4,47); 307 (4,50); 321 (4,55).

R.M.N. (τ), multiplete complejo (5 H) 2,57; H-10 3,65 (m); H- α 3,20 (d, J:9 cps); H- β 2,45 (d, J:9 cps); NH₂ 6,05; 3-Me 7,34 (s).

Análisis. Calculado para C₂₀H₁₅N₃O, C: 76,66; H: 4,83; N: 13,41. Encontrado, C: 76,88; H: 5,05; N: 13,30.

1-H-3-Metil-benzo(b)furo(3,2-f)indazol (XLI). El amino-derivado XXXIX (184 mg) se suspendió en ácido sulfúrico al 25 % (10 ml) y se enfrió a 0°. Se agregó lentamente y agitando una solución al 10 % de dicromato de sodio (3 ml) manteniendo la mezcla a esa temperatura durante 90 minutos. Pasado este tiempo, se diluyó con agua y se calentó a ebullición

durante 15 minutos. Luego se enfrió nuevamente, se alcalinizó con hidróxido de sodio y se extrajo con éter. Por evaporación del solvente se obtuvo un producto (54 mg, rend 41 %) que recristalizado de benceno dió agujas incoloras de p.f. 283-284 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 222 m μ (log E 4,67 ; 228 (4,56); 235 (4,52); 249 infl.(3,55); 266 infl.(3,67); 276 infl.(3,88); 286 infl.(4,09); 293 (4,22); 304 (4,32); 317 (4,45); 335 (3,01).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₀N₂O, C: 75,68; H: 4,54; N: 12,61. Encontrado, C: 75,47; H: 4,51; N: 12,66.

1-H-3-Metil-benzo(b)furo(2,3-g)indazol (XLII). Se obtuvo, en forma similar al caso anterior, a partir del compuesto XL, aislándose un producto aceitoso que fue cromatografiado sobre una columna de alúmina neutra (10 g) utilizando benceno como solvente y siguiendo el desarrollo con luz ultravioleta. La fracción principal de fluorescencia azulada, se recogió y se evaporó. El producto obtenido (28 mg, rend. 10 %) se recristalizó de benceno dando agujas incoloras de p.f. 263-264 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 222 m μ (log E 3,80); 230 (3,78); 238 (3,79); 244 (3,70); 249 (3,83); 255 (3,91); 261 (3,78); 269 (3,19); 287 infl.(3,32); 294 (3,42); 305 (3,51); 3,18 (3,61).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₀N₂O, C: 75,68; H: 4,54; N: 12,61. Encontrado, C: 75,21; H: 4,95; N: 12,35.

Ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-dibenzotiofeno. Se llevó a cabo en la forma habitual. El producto obtenido (453 mg, rend. 15 %) resultó ser una mezcla de dos sustancias de Rf muy próximos, fracasando todos los intentos de separarlas por columna de cromatografía. Recristalizando la mezcla de distintos solventes sólo fue posible purificar el componente que se encontraba en mayor proporción.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(3,2-f)indazol XLIII). Por recristalización de la mezcla anterior de benceno-etanol (2:1) se obtuvieron agujas amarillas de p.f. 216-217 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 236 m μ (log E 4,38); 245 infl. (4,45); 249 (4,49); 255 (4,48); 260 infl. (4,39); 290 infl. (4,00); 296 infl. (4,03); 305 (4,09); 324 (4,00); 337 (4,05).

Análisis. Calculado para C₂₀H₁₃O₂N₃S, C: 66,83; H: 3,65; N: 11,69; S: 8,92. Encontrado, C: 66,71; H: 3,85; N: 11,65; S: 9,01.

1-(p-Aminofenil)-3-metil-benzo(b)tieno(3,2-f)indazol (XLIV). El compuesto XLIII (280 mg) se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico (4 ml) y ácido acético (4 ml). Una vez disuelto, se agregó cloruro estannoso (1,5 g) y se calentó a reflujo durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se observó la formación de un precipitado que se filtró en caliente. Los cristales obtenidos se disolvieron en agua, la solución se alcalinizó con hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con

éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad, obteniéndose agujas incoloras (245 mg, rend. 91 %) que recristalizadas de etanol-agua dieron p.f. 204-205 ° (Kofler).

U.V. λ máx. 244 m μ (log ϵ 4,53); 248 (4,53); 255 (4,50); 261 (4,42); 267 infl. (4,28); 295 (3,93); 307 (3,93); 322 (3,90); 337 (3,98).

R.M.N. (τ), H-4 2,32 (s); H-5 2,19 (m); H-6,7,8 2,92 (m); H-10 2,32 (s); H- α 3,27 (d, J:9 cps); H- β 2,72 (d, J:9 cps).

Análisis. Calculado para C₂₀H₁₅N₃S, N: 12,75; S: 9,74. Encontrado, N: 12,70; S: 9,63.

Intento de oxidación del 1-(p-aminofenil)-3-metilbenzo(b)tieno(3,2-f)indazol (XLIV). Se suspendió el 1-(p-aminofenil)-3-metilbenzo(b)tieno(3,2-f)indazol (210 mg) en ácido sulfúrico al 25 % (20 ml) y se agregó lentamente, manteniendo la temperatura a 0 °, una solución de dicromato de sodio al 10 %. Después de dos horas se diluyó con agua y se calentó a fin de arrastrar la p-quinona formada. La solución resultante se extrajo con éter y la fase orgánica se evaporó a sequedad obteniéndose un residuo (10 mg) que no resultó homogéneo y no fue ulteriormente trabajado.

1-(p-Nitrofenil)-3-metilbenzo(b)tieno(2,3-e)indazol (XLV). La p-nitrofenilhidrazona del 4-acetil-dibenzotiofeno (180 mg) se calentó con ácido polifosfórico (4 ml) hasta 160 ° procesándose luego en la forma corriente. Agujas amarillas

de cloroformo (rend. 21 %) de p.f. 300-302° (Kofler).

U.V. (Cl₃CH) λ máx. 244 m μ (log ϵ 4,27); 248 (4,53); 255 (4,50); 261 (4,42); 267 infl. (4,28); 295 (3,93); 307 (3,93); 322 (3,90); 337 (3,98).

R.M.N. (τ , TFA), multiplete complejo 2,20 (6 H); H- α 1,29 (d, J:9 cps); H- β 1,93 (d, J:9 cps); 3-Me 6,77 (s).

Análisis. Calculado para C₂₀H₁₃N₃O₂S, C: 66,83; H: 3,65; N: 11,69; S: 8,92. Encontrado, C: 66,64; H: 3,54; N: 11,85; S: 8,76.

Intento de ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 2,9-diacetil-carbazol. Como en los casos anteriores, la p-nitrofenilhidrazona del 2,9-diacetil-carbazol (350 mg), se trató con ácido polifosfórico (10 ml) y la mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura de 165°. El producto de reacción se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Los extractos lavados y secados, se concentraron a un pequeño volumen y se cromatografiaron sobre una columna de alúmina. Durante el desarrollo se observó la formación de varias bandas que fueron eluidas y recogidas por separado. Sólo dos de estas fracciones contenían una cierta cantidad de sustancia y en ellas se pudo caracterizar la presencia de 2,9-diacetil-carbazol y de su p-nitrofenilhidrazona.

Intento de ciclación de la p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-carbazol. La p-nitrofenilhidrazona del 2-acetil-carbazol se trató de la manera habitual con ácido polifosfórico. El producto de reacción se cromatografió y se separaron tres fracciones donde se identificó la presencia de 2-acetil-carbazol, de su p-nitrofenilhidrazona y de p-nitro-anilina respectivamente.

Intento de ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la fluorenona. Se calentó la p-nitrofenilhidrazona de la fluorenona (1,5 g) con ácido polifosfórico (12 ml) hasta la temperatura de 160°. El producto de reacción, una vez frío, se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Por evaporación

del solvente se obtuvo una masa oscura de la que sólo se pudo aislar rastros de la hidrazona original, que fue identificada como tal por su p.f., su p.f. mezcla y su espectro infrarrojo.

Intento de ciclación de la p-nitrofenilhidrazona de la antrona. Se calentó la p-nitrofenilhidrazona de la antrona (1,1 g) con ácido polifosfórico (14 ml) hasta alcanzar la temperatura de 160 °. El producto de reacción se trató en la forma corriente y se cromatografió. La primera banda eluida, de fluorescencia oscura a la luz ultravioleta resultó ser antraquinona, identificada como tal por su p.f., p.f. mezcla, espectro infrarrojo y espectro R.M.N.. La segunda banda eluida fue identificada con la cetona original. Otras dos fracciones fueron luego separadas, las que dada la pequeña cantidad de sustancia que contenían no fueron ulteriormente estudiadas.

Otros indazoles sintetizados.1-(p-Nitrofenil)-3-metil-5,6-dimetoxi-indazol (XLVI).

Se preparó de acuerdo al método ya descrito, obteniéndose agujas amarillas de etanol, de p.f. 212-213° (cap.). Dennler (2) para este compuesto da el mismo p.f.

U.V. λ máx. 215 m μ (log ϵ 4,17); 241 (4,21); 245 (4,18); 251 (4,08); 258 (3,96); 267 (3,96); 304 (3,89); 362 (4,21).

R.M.N. (τ), H-4 2,80 (s); H-7 2,95 (s); H- α 1,61 (d, J: 9 cps); H- β 2,11 (d, J: 9 cps); 3-Me 7,40 (s); 5-MeO 6,00 (s); 6-MeO 6,00 (s).

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-6-iodo-indazol (XLVII).

Se obtuvo de acuerdo a la técnica general. Agujas amarillas (rend. 18 %) de etanol de p.f. 188-189° (cap.).

U.V. λ máx. 237 m μ (log ϵ 4,38); 275 (3,88); 310 inf. (3,75); 347 (4,25).

R.M.N. (τ), H-4 2,42 (d, J: 1 cps); H-5 2,43 (d, J: 1 cps); H-7 1,77 (s); H- α 1,55 (d, J: 9 cps); H- β 2,07 (d, J: 9 cps); 3-Me 7,37 (s).

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{10}N_2O_2I$, C: 44,34; H: 2,65; N: 11,08; I: 33,47. Encontrado, C: 44,29; H: 2,80; N: 10,93; I: 33,38.

RESUMEN

En el presente trabajo se han sintetizado diversos indazoles y heterociclos relacionados por tratamiento de p-nitrofenilhidrazonas de cetonas aromáticas con ácido polifosfórico.

A fin de estudiar la amplitud de este método, dicha reacción se aplicó a distintas p-nitrofenil hidrazonas de acetofenonas orto y meta sustituidas, como así también a dos acetofenonas disustituidas.

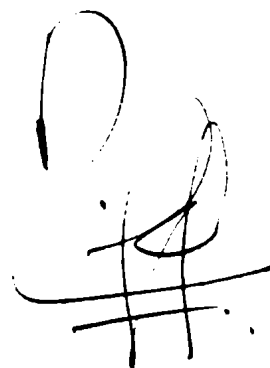
En todos los casos aquí descriptos donde, dada la naturaleza del compuesto carbonílico inicial, era posible la obtención de indazoles isómeros, éstos fueron obtenidos y separados cromatográficamente.

Un cierto número de los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles sintetizados fueron sometidos a reacciones de reducción y de oxidación eliminándose de esa forma el sustituyente en posición 1.

La misma reacción fue posteriormente aplicada a dos benzofenonas sustituidas y a derivados acetilados de heterociclos. De estos últimos, se obtuvieron sistemas heterocíclicos tales como el benzo(b)furo (2,3-g)indazol, el benzo(b)tieno (3,2-f)indazol y el benzo(b)tieno(2,3-e)indazol, no mencionados anteriormente en la literatura.

Las estructuras de todas las sustancias obtenidas fueron confirmadas mediante la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de las mismas.

La correlación los espectros R.M.N. de los indazoles obtenidos en el presente trabajo, junto con los de otras sustancias obtenidas anteriormente, nos permitió establecer ciertas relaciones, tales como la que existe entre el efecto de los sustituyentes y el valor del desplazamiento químico de los protones aromáticos del indazol y la no coplanaridad del sustituyente en posición 1 con el resto de la molécula y el volumen del sustituyente en posición 7.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 E. Fischer y H. Kuzel, *Ann.*, 221, 261 (1883).
- 2 E. B. Dennler, Tesis Doctoral. Universidad de Buenos Aires (1965).
- 3 V. Meyer, *Ber.*, 22, 319 (1889).
- 4 G.S. Turpin, *J. Chem. Soc.*, 59, 714 (1891).
- 5 F. Kehrmann, *Ber.*, 32, 2601 (1899).
- 6 H. C. Fehrlin, *Ber.*, 23, 1574 (1890).
- 7 H. Strassmann, *Ber.*, 23, 714 (1890).
- 8 M. Dittrich y V. Meyer, *Ann.*, 264, 129 (1891).
- 9 S. Reich y G. Gaigailian, *Ber.*, 46, 2380 (1913).
- 10 S. Reich, *Bull. Soc. Chim. France*, 21, 111 (1916).
- 11 S. Reich y M. Ghazarian, *Bull. Soc. Chim. France*, 260 (1916).
- 12 S. Reich y B. Turkus, *Bull. Soc. Chim. France*, 107 (1917).
- 13 K. v. Auwers y E. Frese, *Ber.* 58, 1369 (1925).
- 14 W. Borsche y K. Diacont, *Ann.*, 510, 287 (1934).
- 15 W. Borsche y L. Butschli, *Ann.*, 522, 285 (1936).
- 16 W. Borsche y W. Scriba, *Ann.*, 540, 83 (1939).
- 17 W. Borsche y M. Wagner-Roemmig, *Ann.*, 546, 273 (1941).
- 18 A. R. Frasca, *Tetrahedron Letters*, 1115 (1962).
- 19 E. B. Dennler y A. R. Frasca, *Tetrahedron*, 22, 3131 (1966).
- 20 E. B. Dennler y A. R. Frasca, *Can. J. Chem.*, 45, 697 (1967).
- 21 W. A. F. Gladstone y R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc.*, C, 3048

- (1965).
- 22 W. A. F. Gladstone y R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc., C*, 5177 (1965).
 - 23 D. C. Iffland, L. Salisbury y W. R. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 747 (1961).
 - 24 W. A. F. Gladstone y R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc., C*, 1527 (1966).
 - 25 W. A. F. Gladstone, M. J. Harrison y R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc., C*, 1781 (1966).
 - 26 B. Robinson, *Tetrahedron Letters*, 50, 5085 (1967).
 - 27 J. March, *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*, Mc Graw-Hill, Inc., Nueva York, 1968, p.393.
 - 28 J. Hine, *Physical Organic Chemistry*, Mc Graw-Hill, Inc., Nueva York, 1962, p.32.
 - 29 J. F. Bunnet, J. F. Cormack y F. C. McKay, *J. Org. Chem.*, 15, 481 (1950).
 - 30 C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, 1953, p.804.
 - 31 Idem. 27 p.510.
 - 32 E. A. Kern y C. W. Wilson, *Chem. Eng.*, 55, N° 6, 114 (1948).
 - 33 A. R. Frasca, *Anales Asoc. Quím. Argentina*, en prensa.
 - 34 D. H. R. Barton y T. Brunn, *J. Chem. Soc., C*, 603 (1953).
 - 35 A. Burger, B. Wartman y R. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 2628 (1938).
 - 36 P. J. Black y M. L. Heffernan, *Australian J. Chem.*, 16, 1051 (1963).

- 37 N. P. Buu-Hoi, J. P. Hoeffinger y P. Jacquignon, Bull. Soc. Chim. France, 2019 (1964).
- 38 K. v. Auwers, Ann., 437, 70 (1924).
- 39 K. v. Auwers, Ber., 58, 2083 (1925).
- 40 K. v. Auwers, Ann., 527, 291 (1937).
- 41 K. Fries, K. Fabel y H. Eckhardt, Ann. Chem., 550, 31 (1942).
- 42 J. Elguero, A. Fruchier y R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. France, 6, 2075 (1966).
- 43 V. Rousseau y H. G. Lindwall, J. Am. Chem. Soc., 72, 3047 (1950).
- 44 P. J. Black y M. L. Heffernan, Australian J. Chem., 18, 353 (1965).
- 45 O. E. Polansky y G. Derflinger, Monatsh., 92, 1114 (1961).
- 46 P. J. Black y M. L. Heffernan, ^{Australian J. Chem.,} 17, (5), 558 (1964).
- 47 P. J. Black y M. L. Heffernan, ^{Australian J. Chem.,} 19, (7), 1287 (1966).
- 48 J. Elguero, A. Fruchier y R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. France, 7, 2619 (1967).
- 49 A. R. Katritzky, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, Inc., Londres, 1963, pags. 120, 126, 134 y 138.
- 50 E. B. Dennler, C. R. Portal y A. R. Frasca, Spectrochim. Acta, 23 A, 2243 (1967).
- 51 V. H. Suhr, Anwendungen Der Kernmagnetischen Resonanz in Der Organischen Chemie, Ed. Springer, Berlin (1965) p. 173.
- 52 J. S. Martin y B. P. Dailey, J. Chem. Phys., 39, 1722 (1963).

- 53 F. Langerbucher, R. Mecke y E. D. Schmid, *Ann. Chem.*, 669, 11 (1963).
- 54 P. Diehl, *Helv. Chim. Acta*, 44, 829 (1961).
- 55 Catálogo de espectros R.M.N., Varian Associates, Palo Alto, California, 1962.
- 56 L. M. Jackman, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press Ltd, Bristol (1959) p.126.
- 57 T. Bösenken, *Rec. Trav. Chim.*, 31, 350 (1912).
- 58 W. Borsche y M. Fries, *Ber.*, 40, 378 (1907).
- 59 R. E. Lutz, R. K. Allison, G. Ashburn, P. S. Bailey, M. J. Clark, J. F. Codrington, A. J. Deinet, J. A. Freek, R. H. Jordan, N. H. Leake, T. A. Martin, K. C. Nicodemus, R. J. Rowlett, J. Newton, H. Shearer, J. Doyle Smith y J. W. Wilson, *J. Org. Chem.*, 12, 617 (1947).
- 60 A. Oliverio y E. Lugli, *Gazz. Chim. Ital.*, 78, 16 (1948).

INDICE

<u>CAPITULO I.</u> Síntesis de indazoles a partir de fenilhidrazonas.....	1
<u>CAPITULO II.</u> Mecanismo de la reacción de síntesis de indazoles a partir de p-nitrofenilhidrazonas con ácido polifosfórico.....	19
<u>CAPITULO III.</u> Descripción del trabajo realizado	
a) Indazoles obtenidos por empleo de p-nitrofenilhidrazonas de acetofenonas orto-sustituídas.....	29
b) Indazoles obtenidos por empleo de p-nitrofenilhidrazonas de acetofenonas meta-sustituídas.....	33
c) Indazoles obtenidos a partir de la p-nitrofenilhidrazona de la 3,4-dimetil-acetofenona y del 5-acetil-indano.....	38
d) Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenilhidrazonas de benzofenonas sustituidas....	49
e) Síntesis de heterociclos de núcleos condensados con el pirrazol.....	53

CAPITULO IV. Espectros de resonancia magnética nuclear
de indazoles.

Estructura del indazol.....	68
Comparación de los espectros R.M.N. del in- dol y del indazol.....	70
Efecto de la sustitución sobre el valor del desplazamiento químico de los protones del indazol	
Indazoles C-sustituídos.....	72
3-Metil-indazoles.....	75
N-Metil-indazoles.....	75
N-Acetil-indazoles.....	78
1-(p-Aminofenil)-3-metil-indazoles.....	82
1-(p-Nitrofenil)-3-metil-indazoles.....	84
Efectos estéricos en los 1-(p-nitrofenil)- 3-metil-indazoles 7-sustituídos.....	95

CAPITULO V. Espectros ultravioleta de 1-(p-nitrofe-
nil)-3-metil-indazoles.....102

CAPITULO VI. Parte experimental.

Aparatos utilizados.....	114
Drogas utilizadas.....	114
Método general de ciclación.....	117
Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenil- hidrazonas de acetofenonas orto-sustituídas.....	125

Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenil- hidrazonas de acetofenonas meta-sustituídas.....	130
Indazoles obtenidos a partir de la p-nitro- fenilhidrazona de la 3,4-dimetil-acetofenona y del 5-acetil-indano.....	138
Indazoles obtenidos a partir de p-nitrofenil- hidrazonas de benzofenonas sustituídas.....	146
Síntesis de heterociclos de núcleos conden- sados con el pirrazol.....	149
Otros indazoles sintetizados.....	159
RESUMEN.....	160
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	162