

Tesis de Posgrado

Nuevas reacciones fotoquímicas de derivados del indazol

Land, Helena Beatriz

1970

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:

Land, Helena Beatriz. (1970). Nuevas reacciones fotoquímicas de derivados del indazol. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1372_Land.pdf

Cita tipo Chicago:

Land, Helena Beatriz. "Nuevas reacciones fotoquímicas de derivados del indazol". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1970.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1372_Land.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

NUEVAS REACCIONES FOTOQUIMICAS
DE DERIVADOS DEL INDAZOL

Helena Beatriz Land

Tesis presentada para optar al título de

Doctor en Química

(Orientación química orgánica)

1372

- 1970 -

A mis padres

A mi esposo

Al Dr. Adolfo R. Frasca mi más sincero
agradecimiento por haber dirigido con
tanta dedicación y entusiasmo este
trabajo.

Agradezco también

al Sr. Juan J. Ferrer, por los espectros realizados al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, por haberme otorgado una beca que permitió llevar a cabo parte de esta Tesis.

al personal del Departamento de Química Orgánica, por su apoyo y cordialidad permanentes.

al personal del Departamento de Biblioteca y publicaciones, por su colaboración desinteresada.

INTRODUCCION

En este trabajo se describen las reacciones fotoquímicas que tienen lugar por irradiación con luz ultravioleta de sustancias derivadas del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol.

Mediante este proceso se obtuvieron 3-formil-indazoles y formil(bz)-indazoles como productos de la foto-conversión $R-CH_3 \rightarrow R-CHO$. En algunos casos se observó además la formación de hidroximetil-indazoles durante la misma reacción.

La foto-oxidación $R-CH_2OH \rightarrow R-CHO$ fue estudiada empleando los hidroximetil compuestos que se obtuvieron por reacción de los aldehídos preparados mediante el procedimiento to-químico indicado.

Cuando los 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles estaban sustituidos en la posición 7 por grupos metilo, conjuntamente con las reacciones anteriores, se observó una foto-ciclación oxidativa en la que participaban los sustituyentes de las posiciones 1 y 7.

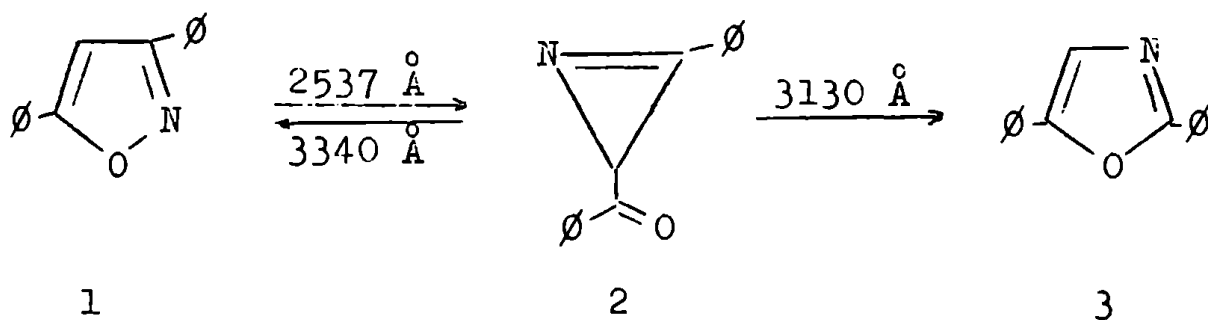
APITULO 1

Reacciones fotoquímicas de compuestos heterocíclicos

En este capítulo describiremos algunas reacciones fotoquímicas que fueron observadas sobre heterociclos aromáticos pentatómicos por otros autores.

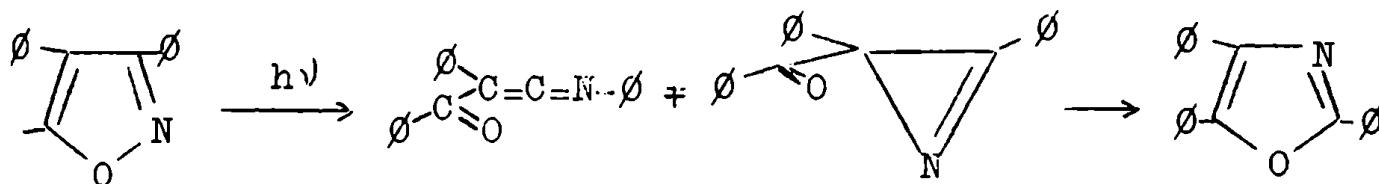
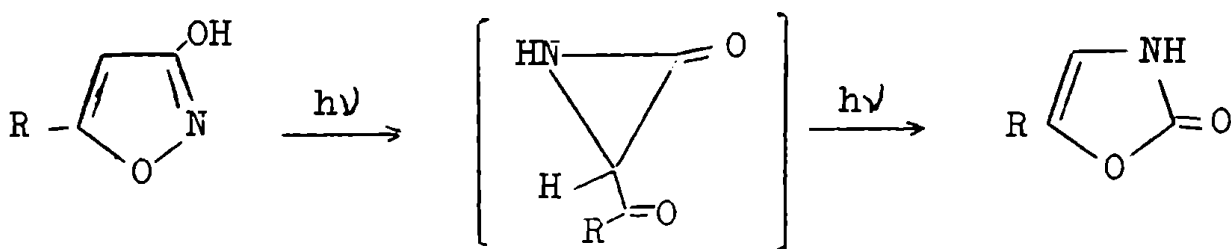
Foto-isomerizaciones: En la literatura se mencionan numerosos ejemplos de foto-isomerizaciones de compuestos heterocíclicos aromáticos penta-atómicos. Estas isomerizaciones se pueden racionalizar como un intercambio de dos átomos contiguos en el anillo, donde aquellos compuestos que contienen dos heteroátomos vecinos sufren reordenamientos de sistemas 1,2 a sistemas 1,3. Estos procesos pueden ocurrir a través de una secuencia de contracción-expansión del anillo o por una serie de isomerizaciones de valencia.

En la foto-isomerización de iso-oxazoles a oxazoles Ullman y Singh ⁽¹⁾ aislaron la azirina intermediaria, observando que su posterior transformación dependía de la longitud de onda de la luz con que se irradiaba. Los autores sugirieron que los dos cromóforos de la azirina podían ser excitados selectivamente. Así, la 2-benzoil-3-fenil-azirina (2) se transforma en el 3,5-difenil-iso-oxazol (1) por irradiación con luz de 3340 Å, en cambio, cuando el proceso se realiza con luz de 330 Å se obtiene el 2,5-difenil-oxazol (3).



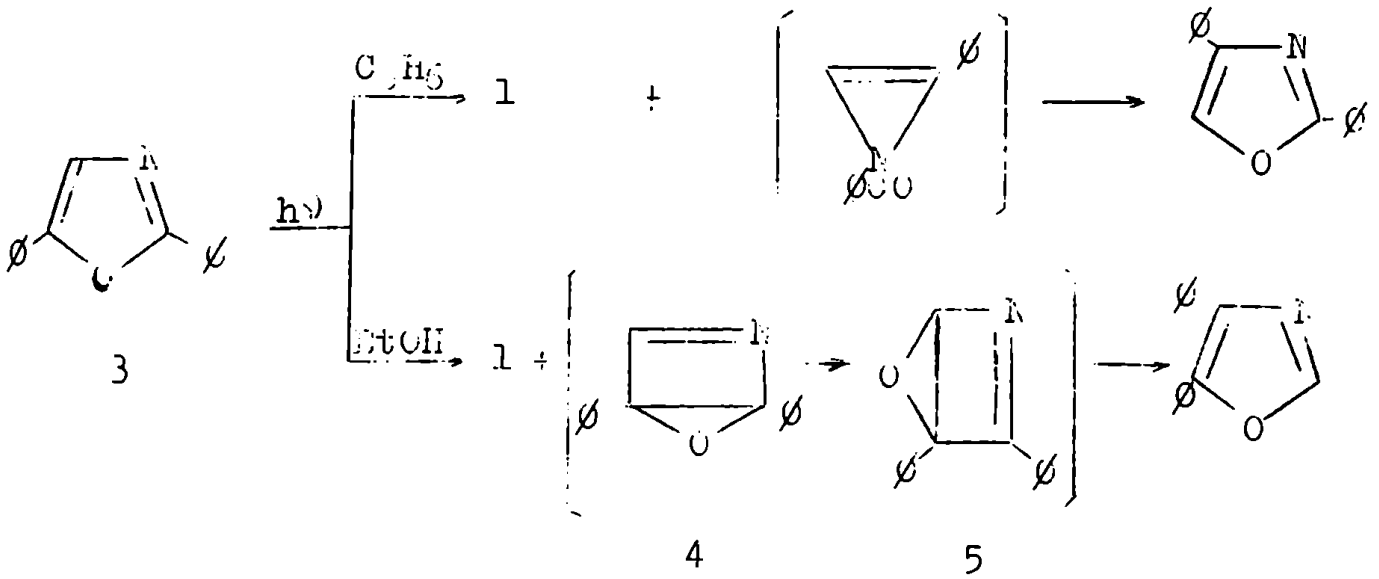
Esto fue interpretado, considerando que en el primer caso procede a través de una transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo del compuesto 2, mientras que en el segundo la misma transición afecta al cromóforo cetimina de 2.

En forma concordante con lo anterior, se observaron también isomerizaciones en dos diferentes derivados del iso-oxazol. ^(2,3)

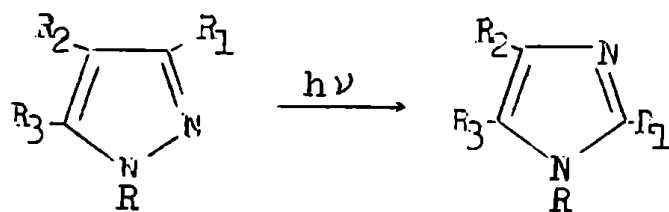


En el foto-reordenamiento de oxazoles a iso-oxazoles ^(4,5) no se aisló, en cambio, la azirina intermediaria. Los autores, sin embargo, postularon que dicho reordenamiento transurre a través de un intermediario idéntico a 2. Los otros pro-

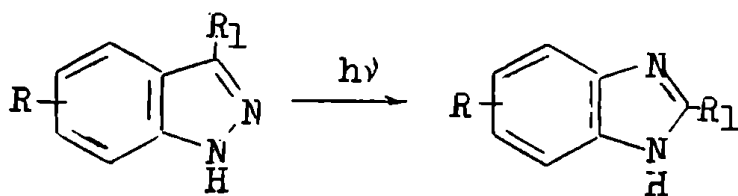
ductos formados en estas reacciones y sus posibles intermedios, están representados a continuación:



También se observaron foto-reordenamientos similares en derivados del pirrazol (6,7) y del indazol (6) los que probablemente ocurren a través de una azirina intermedia.

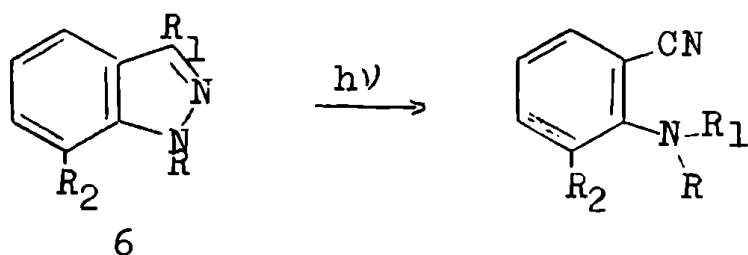


| | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| a | H | H | H | H |
| b | H | H | CH ₃ | H |
| c | H | CH ₃ | H | CH ₃ |
| d | CH ₃ | H | H | H |
| e | CH ₃ | CH ₃ | H | H |
| f | CH ₃ | H | CH ₃ | H |
| g | C ₆ H ₅ | H | H | H |
| h | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | H | H |



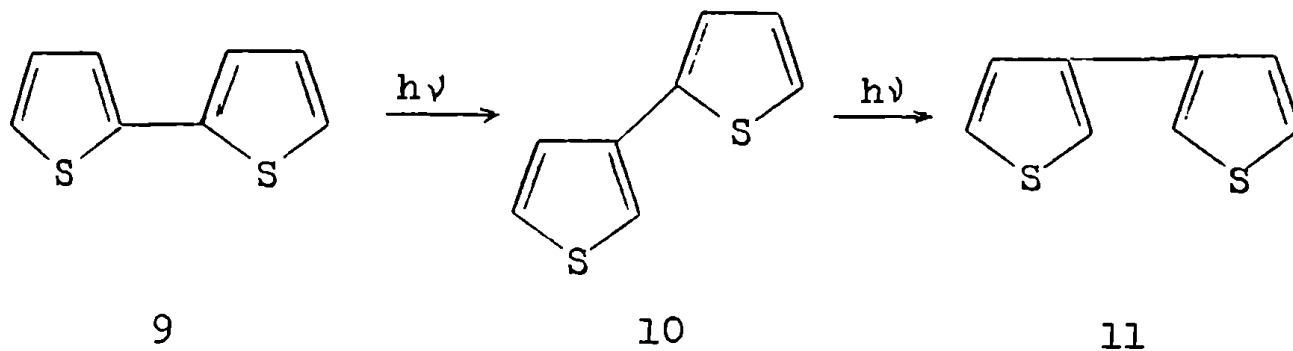
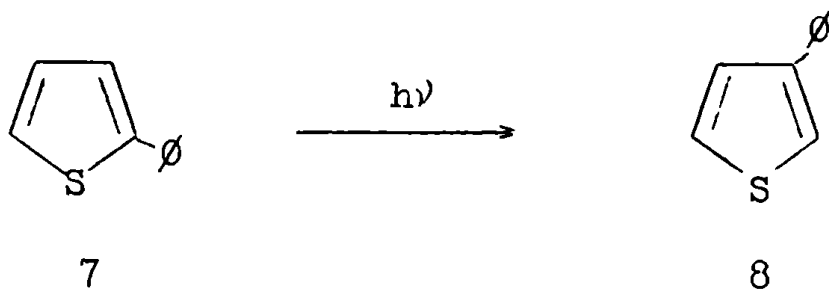
| | R | R ₁ |
|---|--------------------|-------------------------------|
| a | H | CH ₃ |
| b | H | C ₂ H ₅ |
| c | H | C ₆ H ₅ |
| d | 4-CH ₃ | H |
| e | 5-CH ₃ | H |
| f | 6-CH ₃ | H |
| g | 7-CH ₃ | H |
| h | 6-OCH ₃ | H |

Es notable el hecho que los indazoles 1-alquilados
 i) producen N-alquilamino-benzonitrilos, mientras que los
 3-dialquil-indazoles no sufren apreciable foto-isomerización
 en las mismas condiciones.

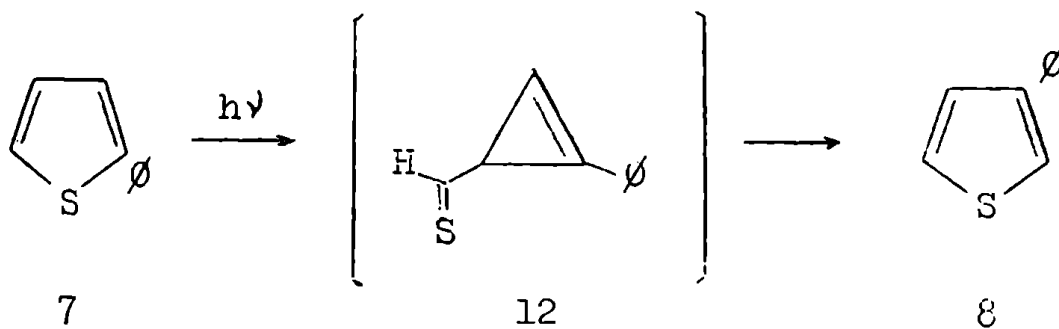


| | R | R ₁ | R ₂ |
|---|---|----------------|-----------------|
| a | CH ₃ | H | H |
| b | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | H |
| c | C ₆ H ₅ | H | H |
| d | CH ₃ | H | CH ₃ |

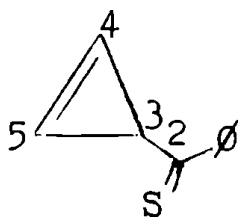
Ciertos derivados del tiofeno han sido utilizados
 para el estudio de reordenamientos foto-químicos. (8) Así, los
 aril-tiofenos (7) se reordenan a 3-aril-tiofenos (8) y el
 2-ditienilo (9) da 2,3- y 3,3'-ditienilo (10 y 11). Estas
 reacciones son irreversibles y en ellas no se detectó la for-
 mación de otros productos.

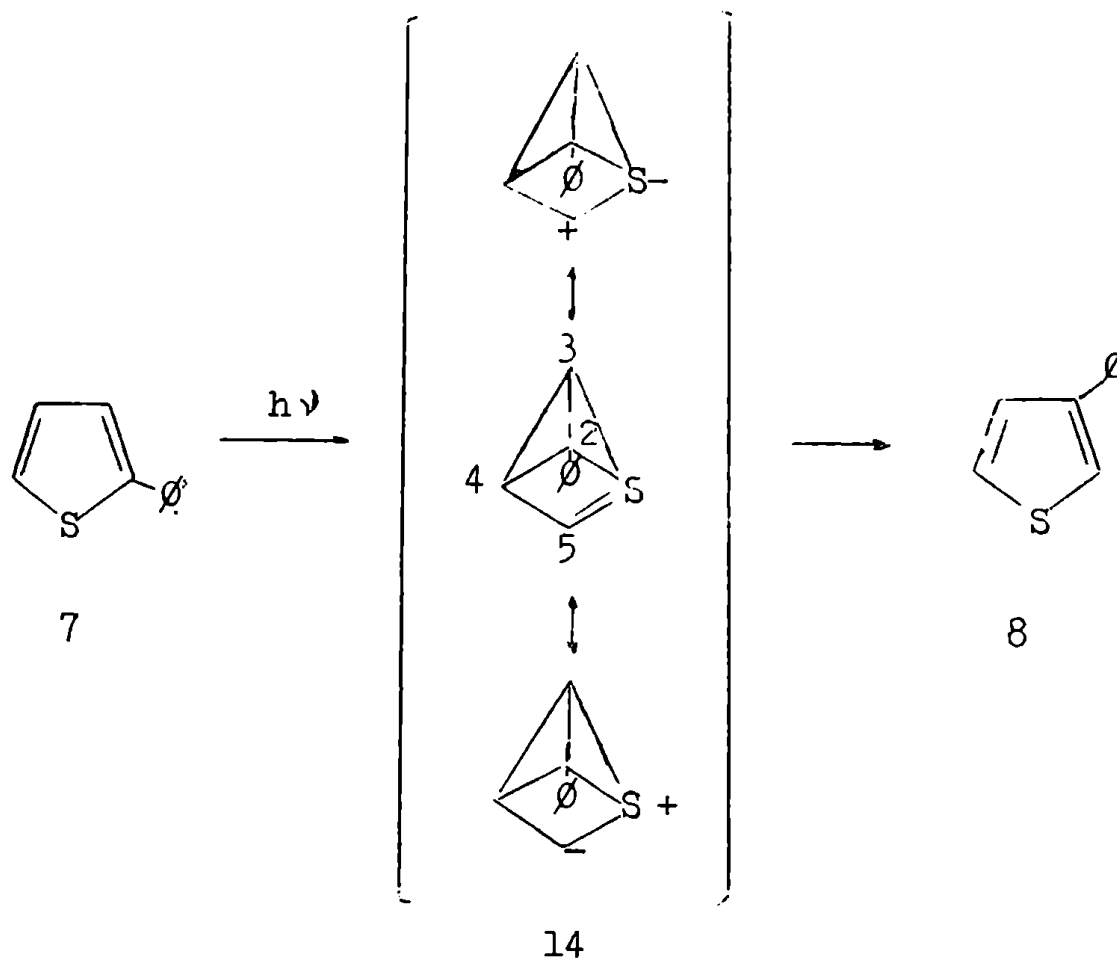


Los reordenamientos indicados implican un intercambio de los átomos de carbono 2 y 3 sin la inversión concomitante de los carbonos 4 y 5. El mecanismo más simple consistente en los reordenamientos observados, involucra una reacción de apertura y cierre del anillo similar a la que ocurre con los derivados del oxazol.



El tioaldehído intermediario (12) puede explicar satisfactoriamente los modos de reordenamientos de los fenil-, alquilo- y metil-aryl-tiofenos, aún cuando algunas consideraciones sugieren que este mecanismo es una simplificación grosera. Una seria objeción es que sería de esperar que se formara la tiocetona 13 en lugar del tioaldehído 12 en virtud de la probable mayor estabilidad de la cetona. Sin embargo, la formación de 13 y su posterior transformación implicarían un intercambio entre los átomos C_4 y C_5 y no entre C_2 y C_3 como se observado. Una explicación alternativa es que el reordenamiento involucre la expansión de la capa de valencia del átomo de azufre. Si los orbitales 3d del azufre pueden interactuar con los de los átomos C_2 y C_3 se obtendrá el intermediario 14.

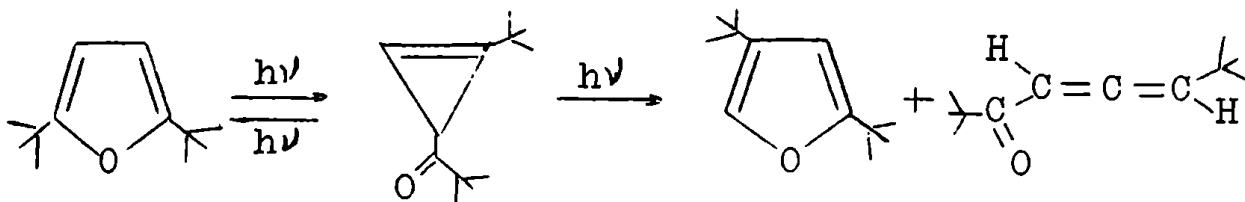




Este intermediario da una descripción cualitativa de las especies que conducen al reordenamiento y posee la ventaja, sobre el tioaldehído 12, que su formación y subsiguiente rearomatización proceden de una manera predecible. La observación que la velocidad de reordenamiento aumenta en medios porosos, estaría de acuerdo con la presencia intermedia de especies cargadas.

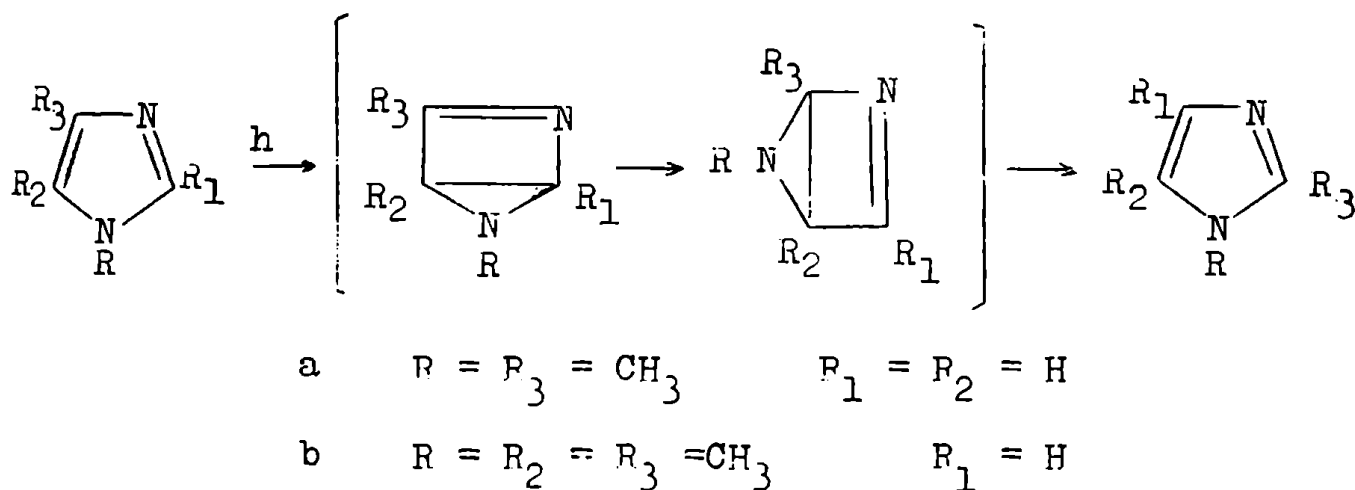
La foto-isomerización del isotiazol a tiazol (9) es una reacción irreversible, la cual puede proceder a través de la apertura y cierre del anillo o bien por una expansión de la valencia del azufre como en los casos anteriores.

Una reacción interesante es la foto-isomerización de *t*-butil-furanos, donde van Tamelen y Whitesides (10) aislaron el ciclopropeno intermediario.



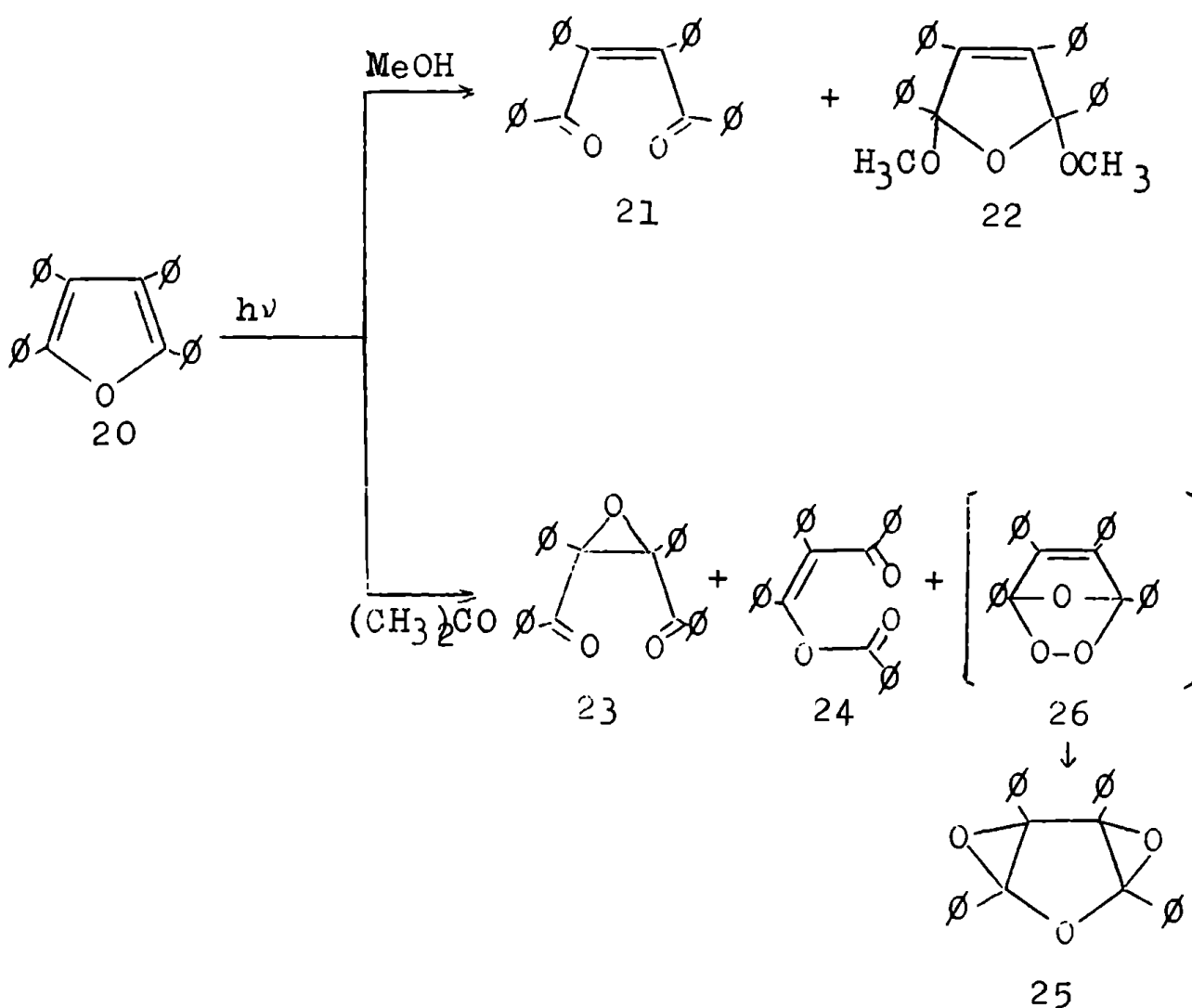
También por irradiación de N-metil-imidazoles (11)

se observaron foto-reordenamientos para los cuales se sugirieron como intermediarios, compuestos cíclicos de cuatro miembros similares a los intermediarios 4 y 5 indicados anteriormente.

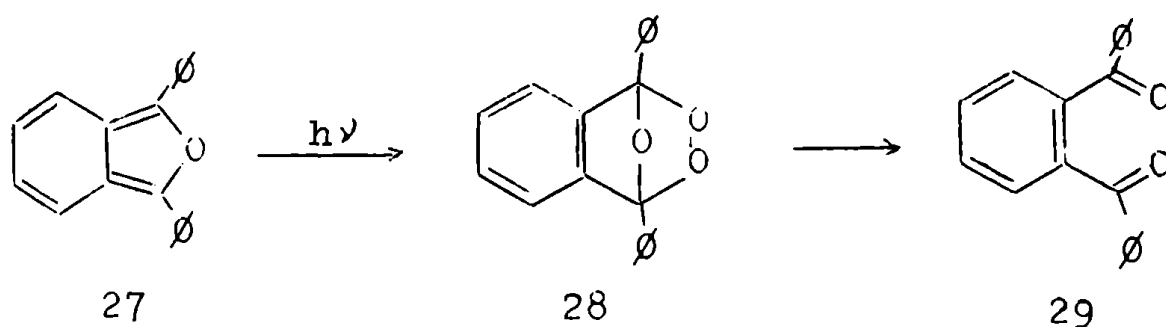


Otro tipo de isomerización fotoquímica que sufren los compuestos heterocíclicos, es la migración de grupos bencilos desde el átomo de nitrógeno del pirrol. Por irradiación el N-bencil-pirrol (15) se obtuvo una mezcla de 2- y 3-bencil-pirrol. (12) El hecho de no observarse foto-isomerización de dichos productos indicaría que ninguno de ellos es precursor el otro.

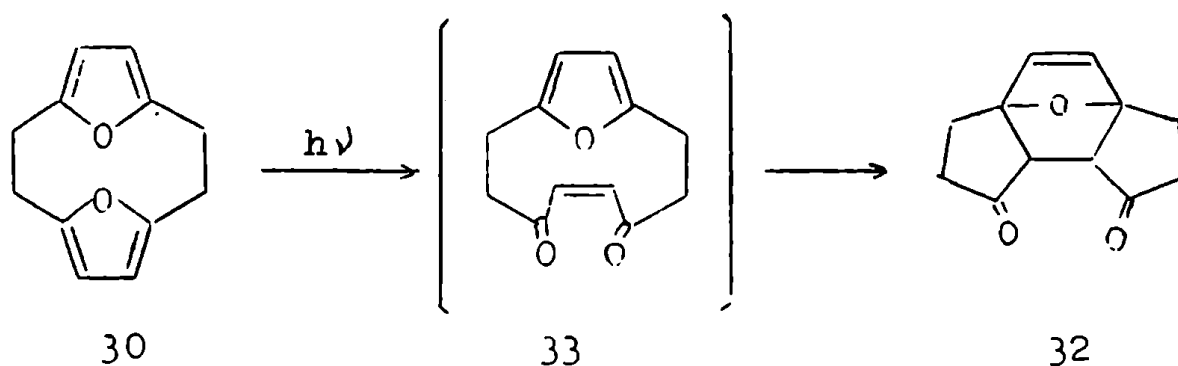
Como resultado de la foto-oxidación del tetrafenil furano (20) en metanol, en presencia de azul de metileno, (15) se obtuvieron el cis-dibenzoil-estilbena (21) y su dimetil-acetal cíclico (22). En cambio, cuando la irradiación se llevaba a cabo utilizando acetona como solvente (16,17) se producía el ácido de cis-dibenzoil-estilbena (23, rend. 15%), un enol-benzoato (24, rend. 14 %) y el diepóxido 25 (rend. 43 %). Este último compuesto se formaba probablemente a través del peróxido 26.

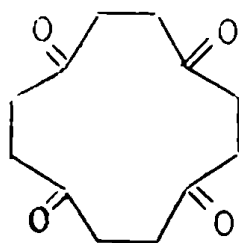


Una reacción similar a la anterior, es la que realizaron Dufraisse y col. (18) quienes expusieron una solución difenil-isobenzofurano (27) en sulfuro de carbono durante seg. a la luz solar directa, obteniendo un endoperóxido (28), a temperatura ambiente se transformaba en el 1,2-dibenzciliceno (29).



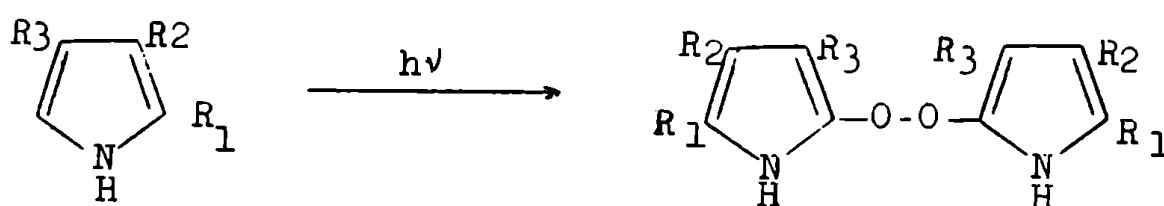
Por otra parte, Wasserman y Doulaux (19) irradiaron heterociclofano (30) en presencia de un sensibilizador y con lo que era de esperar, no se formaba la tetracetona 31, que obtendría si los dos anillos aromáticos hubieran sufrido si ar oxidación. El producto obtenido resultó ser 32 y se postu entonces como intermediario el compuesto de estructura 33, contiene un dieno y un dienófilo en una geometría particularmente favorable para dar una reacción intramolecular de ls-Alder.





31

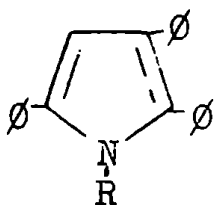
La foto-oxidación de derivados del pirrol fue estudiada por Metzger y Fischer. (20) por irradiación con luz diurna difusa de pirroles trisustituídos se obtuvieron peróxidos formados por dos anillos pirrólicos.



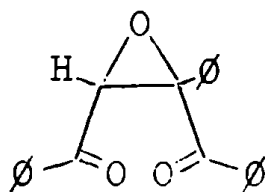
- a $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$
- b $R_1 = R_2 = CH_3 \quad R_3 = C_2 H_5$
- c $R_1 = R_3 = CH_3 \quad R_2 = C_2 H_5$

Cuando se irradió el 2,3,4,5-tetrafenil-pirrol (34) en presencia de oxígeno, se obtuvo un producto resinoso. (17) Al cambiar cuando la misma reacción se llevó a cabo exponiendo prolongadamente al aire, una solución metanólica, e irradiando con una lámpara de 150 watts, en presencia de azul de metileno, (15) se producía una rápida oxidación y fueron aislados la metoxi-3,4-epoxi-2,3,4,5-tetrafenil- Δ^1 pirrolina (35) y el 2,3-difeno-alfa-benzoil-estilbeno 36 con 55 y 30% de rendimiento respectivamente.

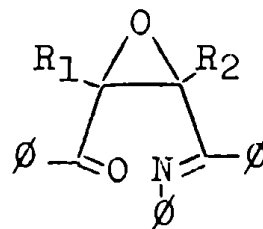
Wasserman y Miller (22) irradiaron pirroles N-sustituídos en soluciones diluídas de cloruro de metileno, con azul de metileno como sensibilizador. De la irradiación del N-metil-2,3,5-trifenil-pirrol (39a) se obtuvo ácido benzoico y óxido de cis-dibenzoilestireno (40) con 65% de rendimiento.



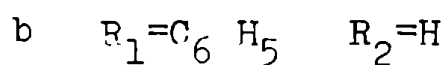
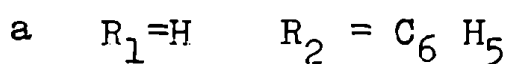
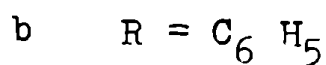
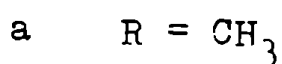
39



40

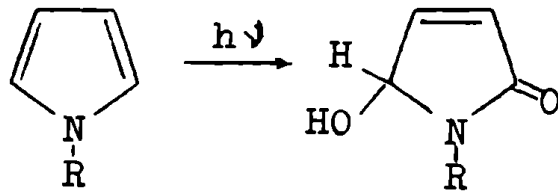


41



En cambio, por irradiación del N-fenil-2,3,5-trifenil-pirrol se obtuvo la mezcla de bases de Schiff 41a y b. Probablemente estas reacciones ocurren a través de un endoperóxido intermediario, en forma similar a lo encontrado en otros casos.

Se había observado mucho tiempo atrás, que el pirrol se oscurecía bajo la acción de la luz y del aire, pero recién en 1962 P. de Mayo y S. T. Reid (23) pudieron controlar la reacción de foto-oxidación que tiene lugar y que es la siguiente.

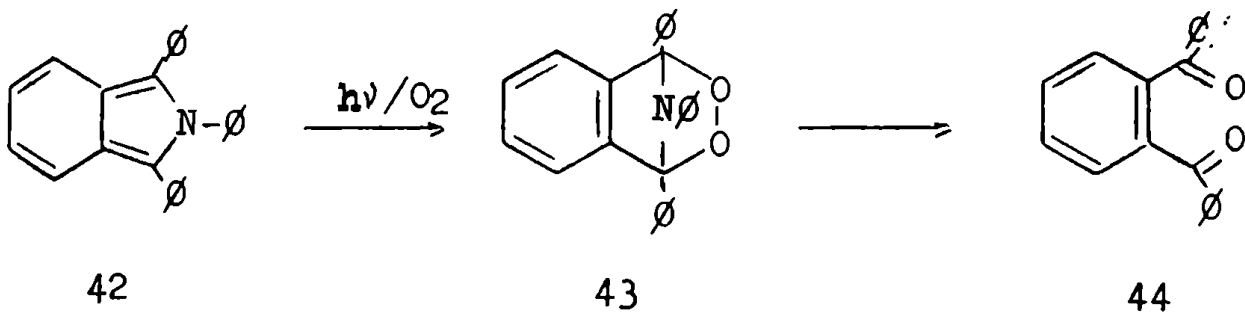


a R = H a 32 %

b R = CH₃ b 48 %

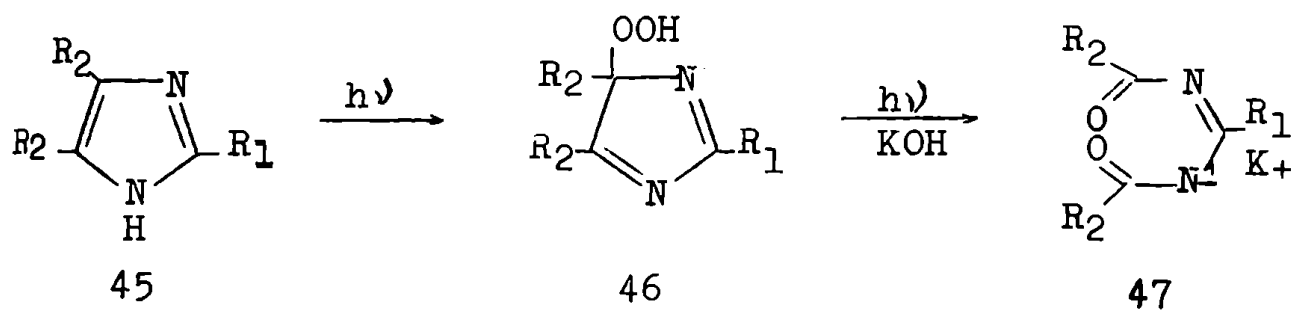
Theilacker y Schmidt (24) pudieron obtener por irra-

diación del 1,2,3-trifenil-isoindol (42) en solución de butanol acuoso y en presencia de aire, el endoperóxido 43 con rendimiento cuantitativo. Esta sustancia fue posteriormente hidrolizada al 1,2-dibenzoil-benceno (44), descomposición que es similar a la que sufre el compuesto 28 antes mencionado.



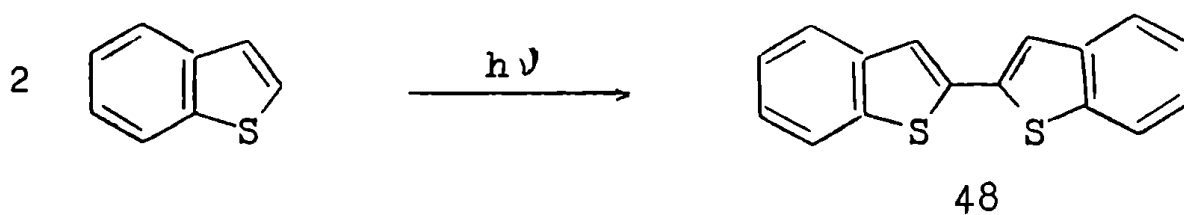
Otro heterociclo utilizado para estudiar reacciones de foto-oxidación fue el imidazol. Dufraisse y col. obtuvieron por irradiación del 2,4,5-trifenil-imidazol, además de *N*-dibenzoil-benzamidina (25), un compuesto que se formaba por adición de una molécula de oxígeno al núcleo del imidazol (26) el cual se disociaba con facilidad a las sustancias de origen. Para el mismo, se postuló una estructura de endoperóxido. Sin embargo, estudios posteriores (21,27,28) demostraron

se por irradiación de imidazoles trisustituídos (45) se obtenían hidroperóxidos (46), que en muchos casos se transformaban en sales de diaróil-amidinas (47) por ulterior irradiación en medio alcalino. (29)

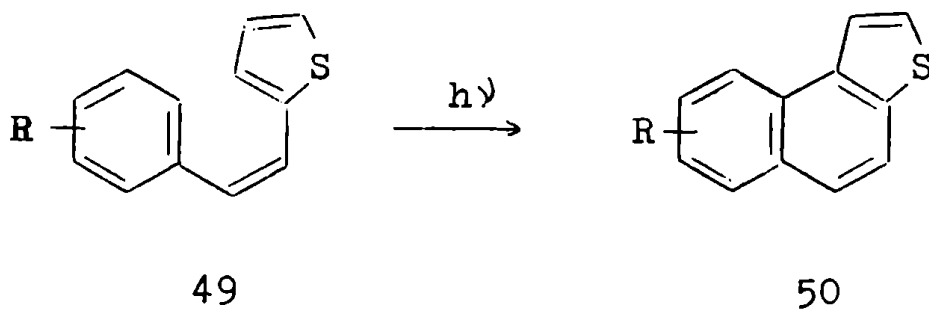


| | R ₁ | R ₂ |
|---|--|--|
| a | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ |
| b | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ |
| c | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ |
| d | p-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ |
| e | p-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ |

foto-deshidrogenaciones. por irradiación del benzotiofeno con u.v. (30,31) se produce una foto-deshidrogenación de la cual obtiene el compuesto 48.

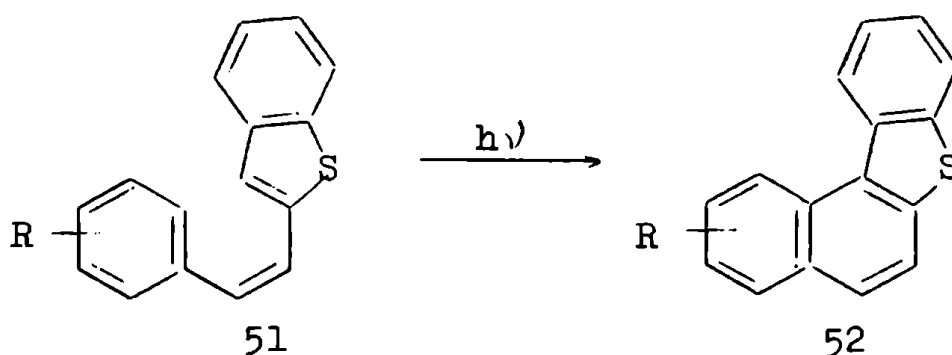


Carruthers y Stewart (32) observaron que, en forma similar a la foto-ciclación de cis-estilbenos, algunos derivados del estirilftiofeno se ciclaban a nafto-tiofenos.



- a R = H
- b R = p-CH₃
- c R = o-CH₃
- d R = m-CH₃

- a R = H
- b R = 5-CH₃
- c R = 7-CH₃ + R = H
- d R = 4-CH₃ + R = 6-CH₃

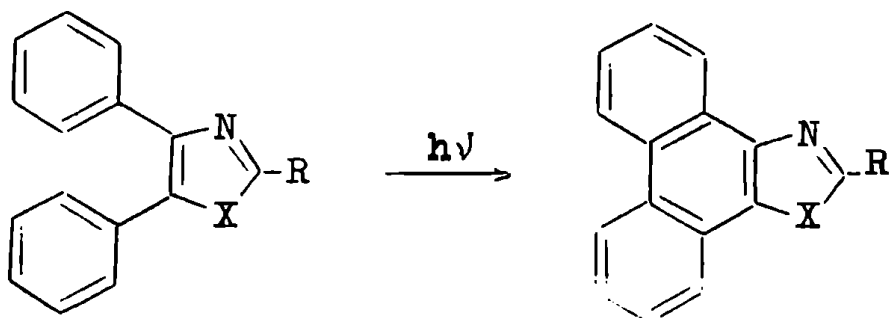


- a R = α-CH₃
- b R = β-CH₃
- c R = p-CH₃
- d R = o-CH₃
- e R = m-CH₃

- a R = 6-CH₃
- b R = 5-CH₃
- c R = 2-CH₃
- d R = H
- e R = 1-CH₃ + R = 3-CH₃

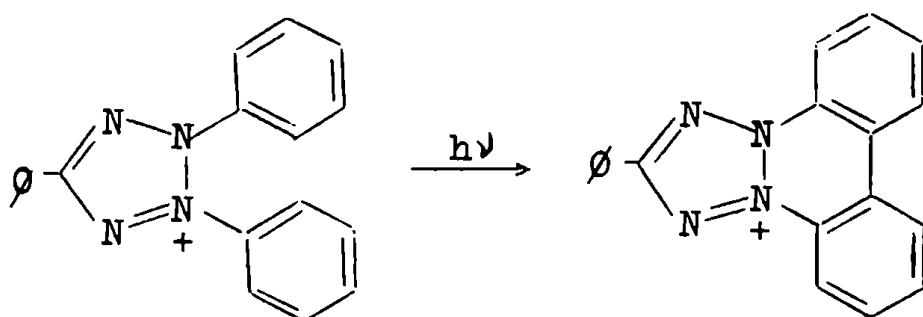
En el caso de 49 c se formó, además del 7-metil-nafto (2,1-b) tiofeno, el nafto (2,1-b) tiofeno debido al desplazamiento del grupo metilo durante la ciclación, mientras que por

adiación del compuesto 5ld se obtuvo solamente el tiobenzofluoreno (52d). Esta foto-ciclación parece ser un método veniente para la síntesis de sistemas heterocíclicos y fue lizada por Cooper y Wasserman (33) en los siguientes casos:



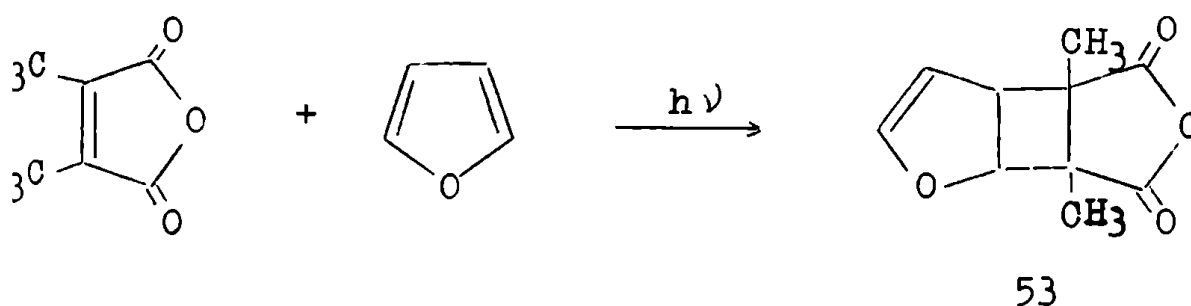
| | X | R |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| a | O | CH ₃ |
| b | O | C ₆ H ₅ |
| c | S | CH ₃ |
| d | NH | H |
| e | NH | C ₆ H ₅ |
| f | NC ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ |

Ya eran conocidas (34) foto-ciclaciones similares la serie de derivados triarilados de sales de tetrazolio.

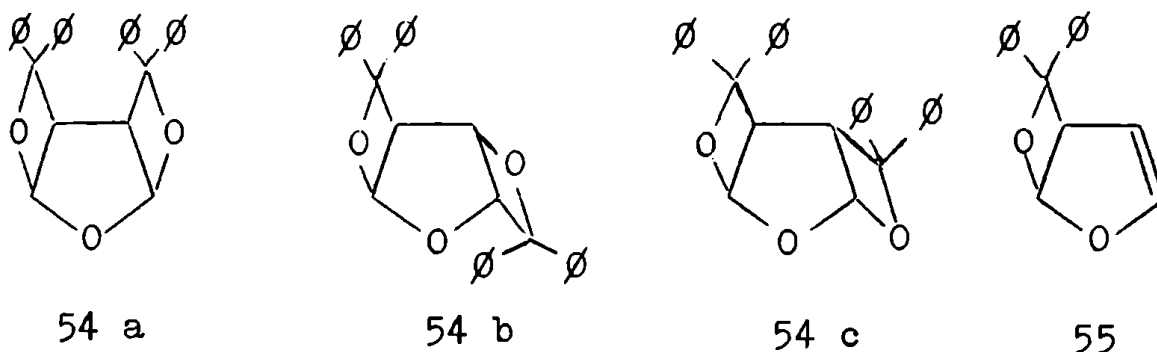


La misma reacción fue observada (35) utilizando derivados que tenían como sustituyentes en la posición 2, grupos meta-piridilo o gama-piridilo.

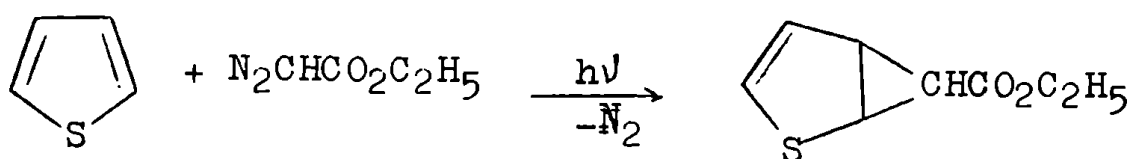
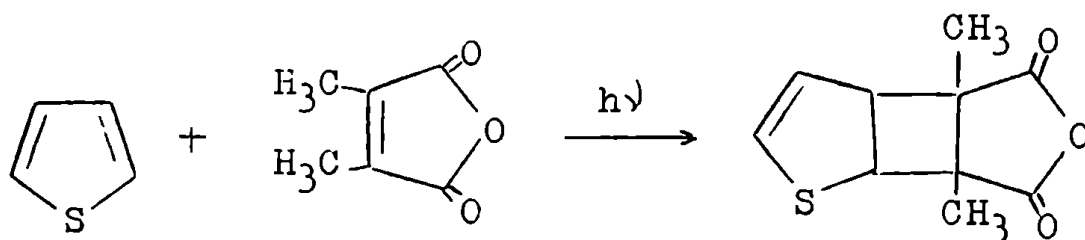
foto-adiciones. Schenck y col. (36) observaron que por acción de la luz u.v. y en presencia de un sensibilizador, dienófilos como el anhídrido maleico se adicionaban al furano dando ciclopentanos (53).



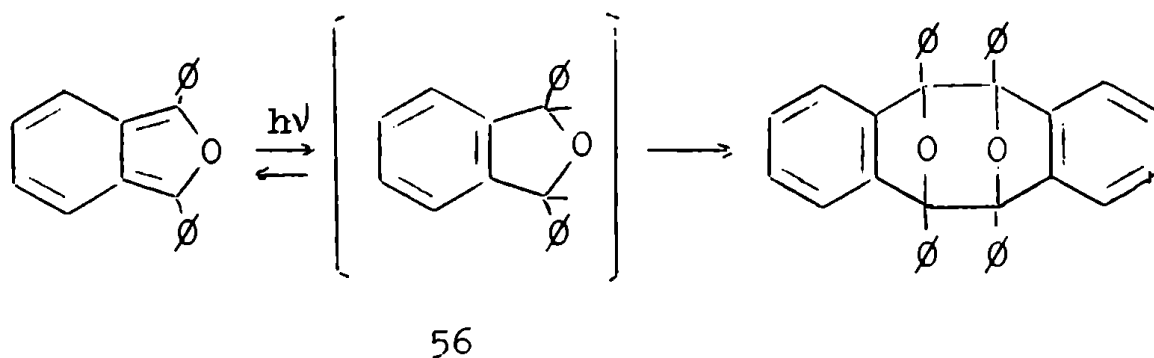
En esas condiciones el furano, en forma similar a que ocurría con las olefinas, sufría también adición al grupo carbonilo de la benzofenona. posteriores estudios (37) permitieron asignar a estos compuestos estructuras de trioxotriciclos (54a y b). por irradiación de soluciones equimoleculares benzofenona y furano, se obtuvieron, el compuesto 54b, un dímero del mismo (54c) y un aducto 1:1 (55).



El tiofeno (38) sufre foto-adiciones similares con anhídrido maleico y con el éster etílico del ácido diazoacético, pero a diferencia del furano, no forma aductos con la benzofenona.

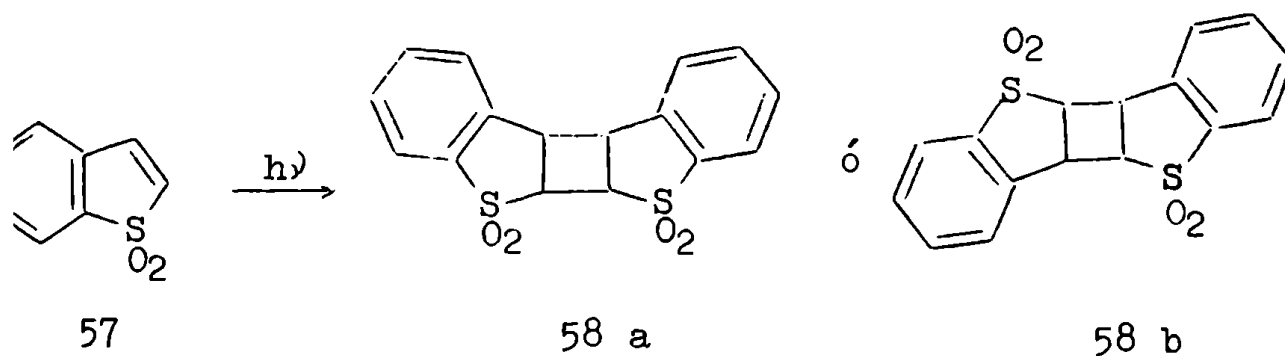


Por otra parte, el 1,3-difenil-isobenzofurano se dimeriza (39,40) por acción de la luz, adicionándose probablemente (41) una molécula en un estado excitado (56) a otra en su estado fundamental.

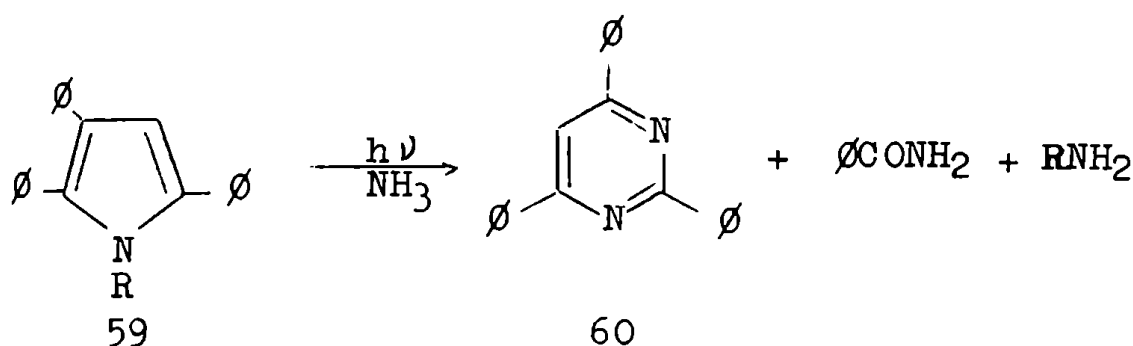


El 1,3-difenil-isobenzotiofeno (42) no se dimeriza en esas condiciones.

Otra reacción de foto-adición similar a las anteriores es la que se observó con el 1,1-dióxido de benzotiofeno (57) el cual se convertía en un dímero (58a ó b) por acción de la luz solar. (43)

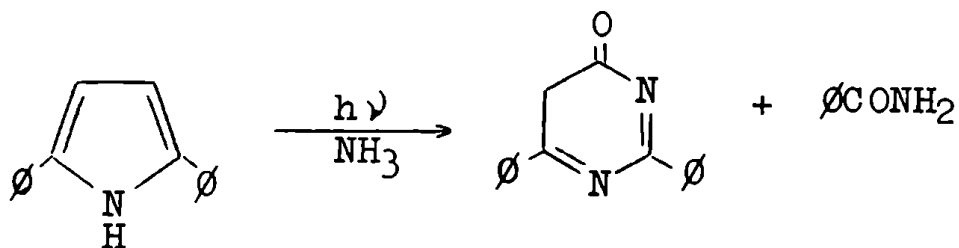


Expansiones de anillos. Capuano y Giammanco observaron varias reacciones fotoquímicas, como resultado de las cuales distintos compuestos heterocíclicos, en medio alcohólico-amoniacoal, se transformaban en compuestos cíclicos de mayor tamaño, por irradiación de derivados del pirrol (59) obtuvieron, (44) además de la pirimidina 60, benzamida y las aminas correspondientes a las aminas del nitrógeno.

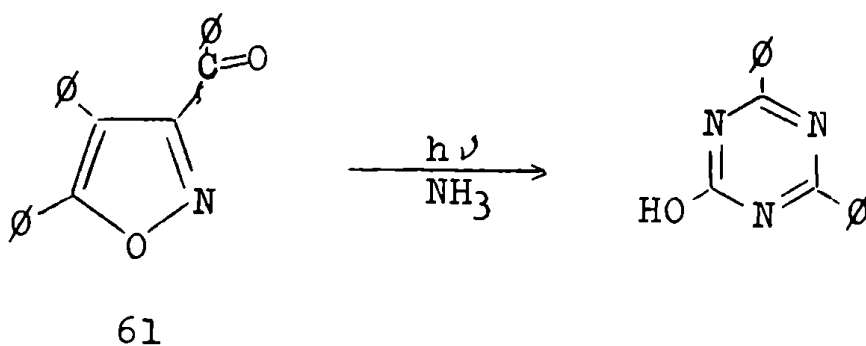


- a R = H
- b R = CH_3
- c R = p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4^-$

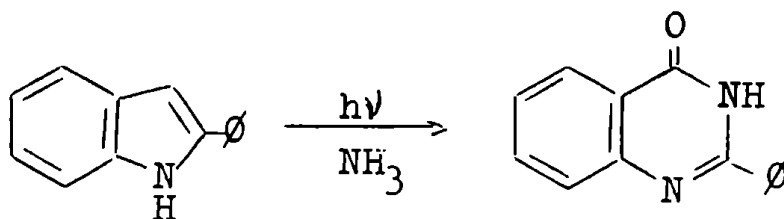
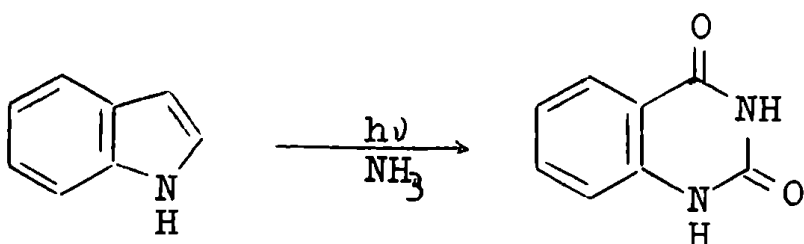
En cambio, al someter el 2,5-difenil-pirrol (45) a las mismas condiciones de reacción, se formó la 2,6-difenil-4-urimidona.

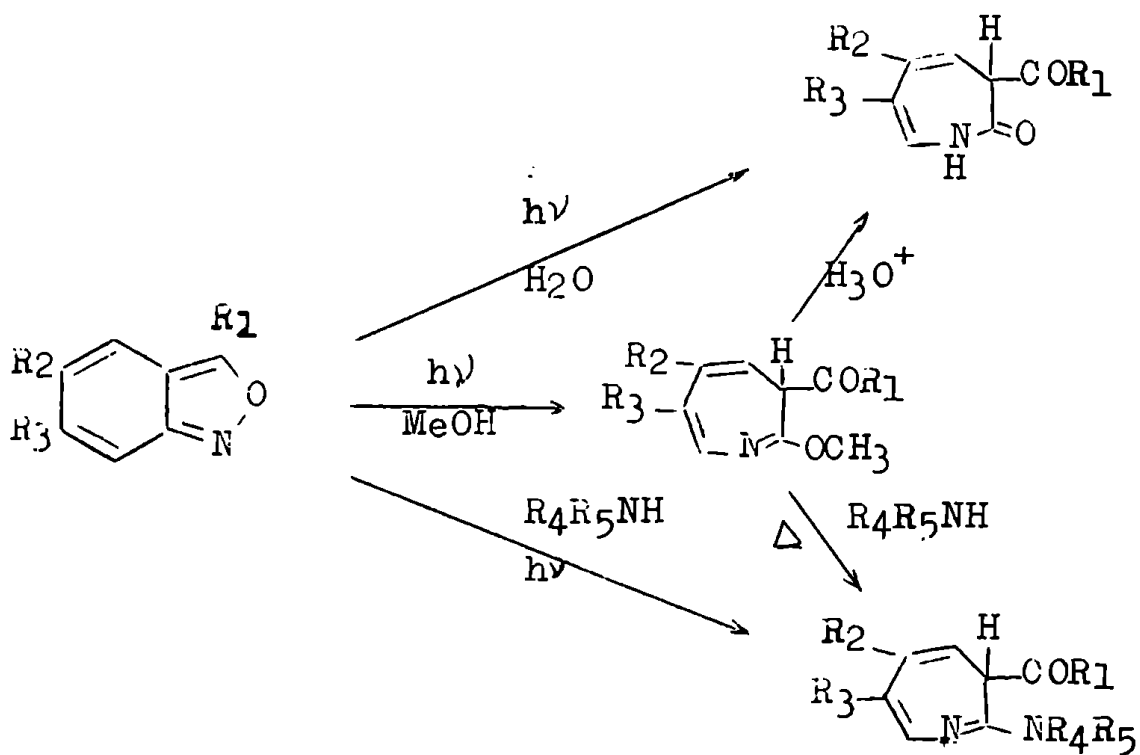


Por otra parte, el isoxazol 61 se transformó según siguiente ecuación: (46)



También el indol, su 2-fenil derivado y la isatina (7) se reordenan en forma similar, dando los siguientes productos:

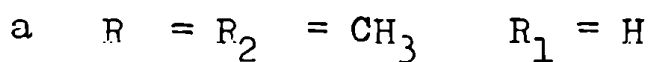
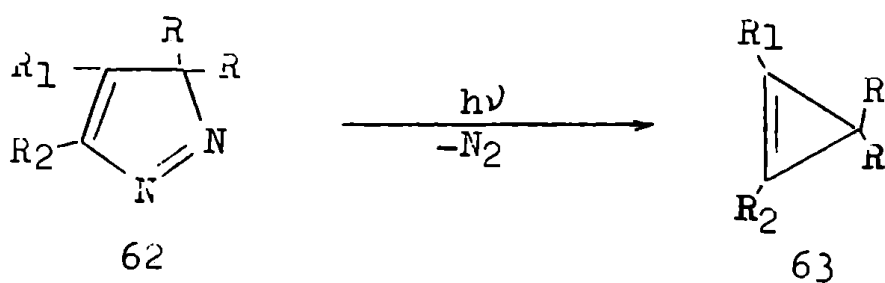




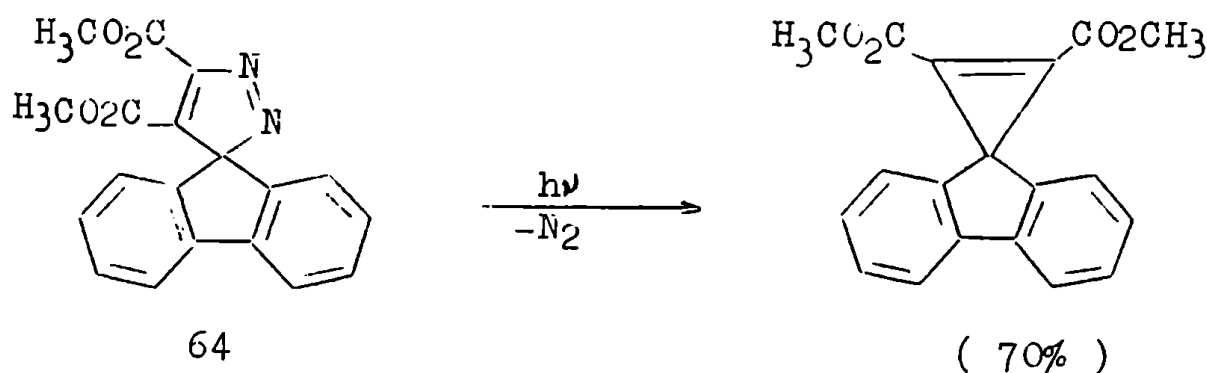
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|---|-------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------|
| a | C ₆ H ₅ | Cl | H | | |
| b | C ₆ H ₅ | H | H | | |
| c | C ₆ H ₅ | H | Cl | | |
| d | CH ₃ | H | H | | |
| e | H | H | Cl | | |
| f | H | H | H | | |
| g | 2-furilo | H | H | | |
| h | 2-tienilo | H | H | | |
| i | C ₆ H ₅ | Cl | H | H | n-C ₄ H ₉ |
| j | C ₆ H ₅ | Cl | H | H | C ₆ H ₅ |
| k | C ₆ H ₅ | Cl | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |
| l | CH ₃ | H | H | H | C ₆ H ₅ |

ólisis. Numerosos son los ejemplos de fotólisis de hetero-
los que se mencionan en la literatura. A título de ejemplo,
cionaremos algunas de las reacciones fotoquímicas en las cua
compuestos heterocíclicos nitrogenados se reordenan con
dida de nitrógeno.

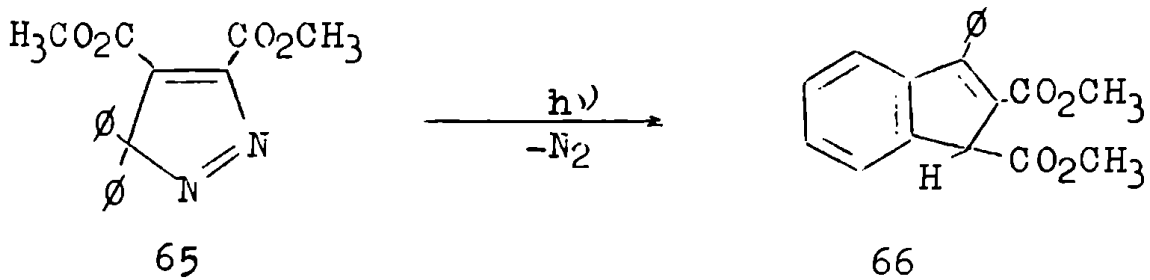
Se observó (49) que por irradiación con luz u.v.
los 3-metil-pirrazoles 62a y b se obtuvieron los ciclo-pro-
os 63a y b respectivamente.



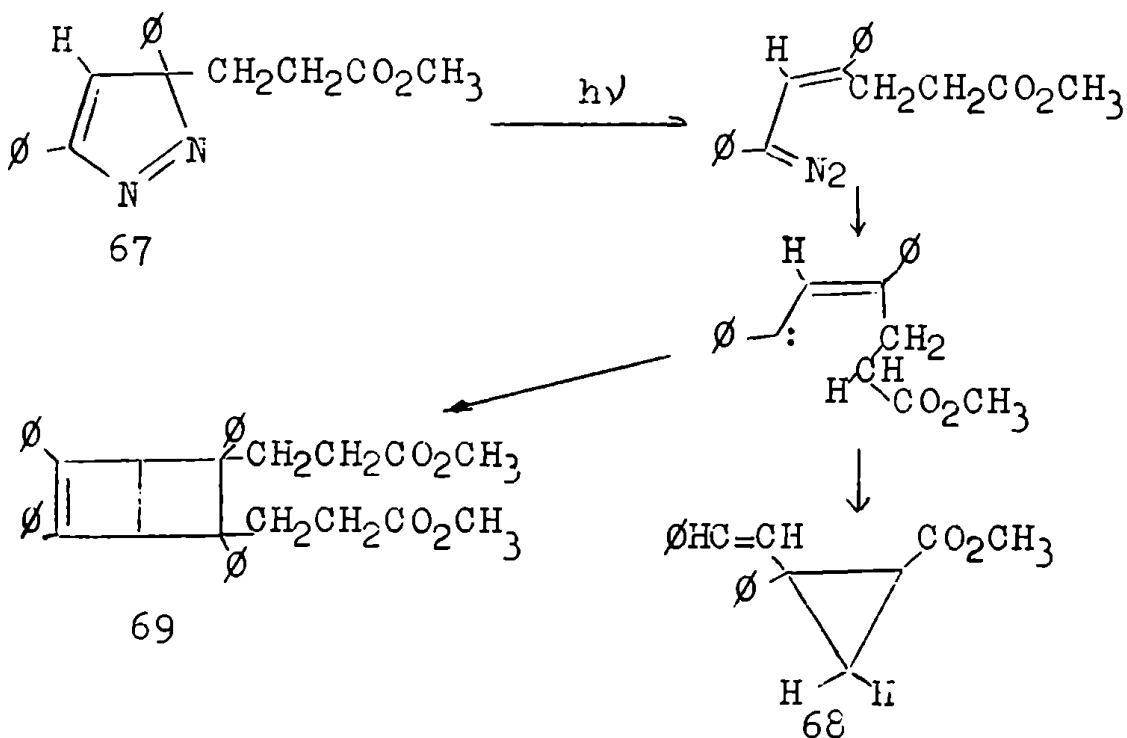
Una reacción similar fue observada por Ege (50) por
leo de un compuesto espiránico (64).



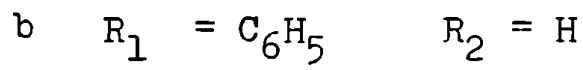
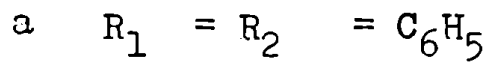
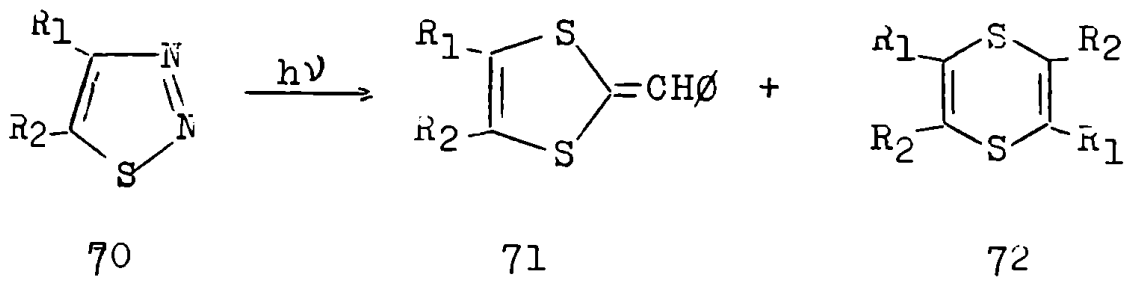
En cambio, al irradiar el compuesto 65, se produ-
una foto-ciclación, además de la pérdida de nitrógeno, que
dujo al indeno 66.



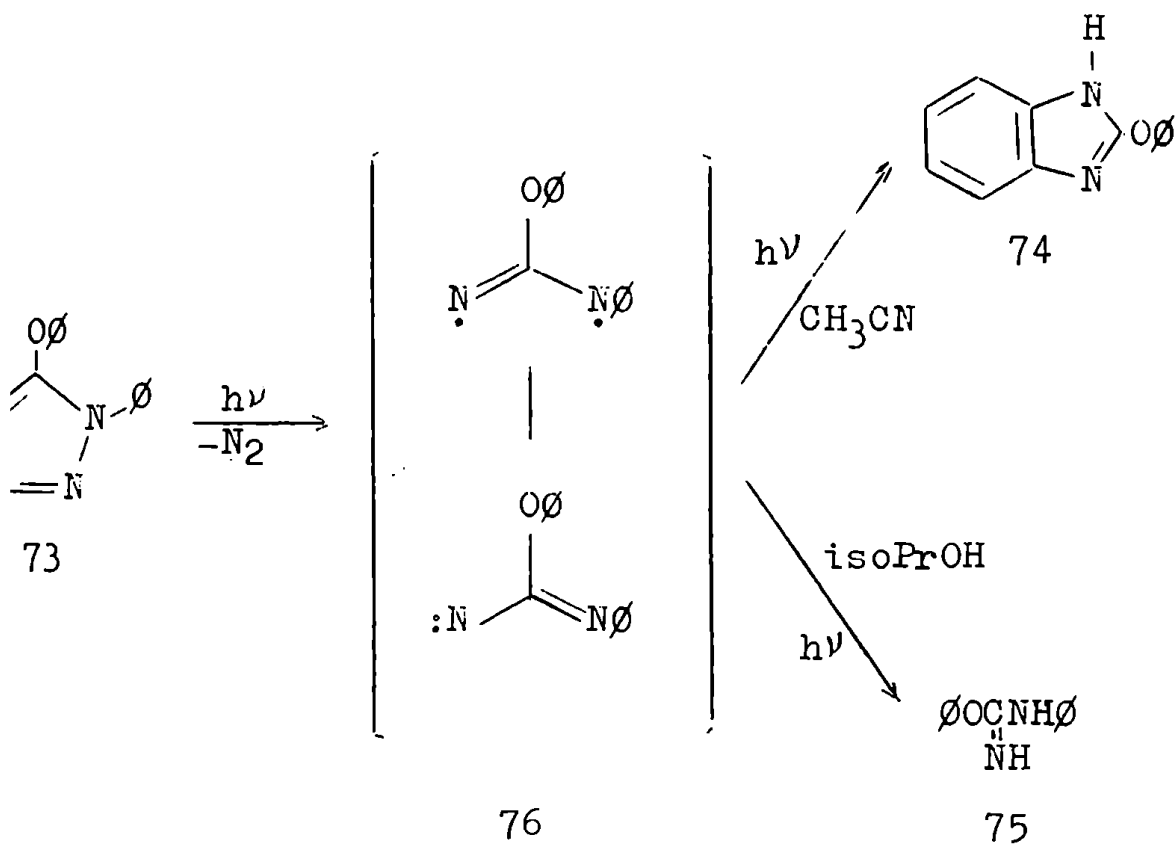
por otra parte, el 3-H-pirrazol 67 sufre una transacción foto-química (51) en la cual no se forman derivados ciclo-propeno, sino una mezcla de los isómeros cis y trans os ésteres 68 y el compuesto 69. El siguiente esquema po-explicar la formación de dichas sustancias:



Hubert (52) estudió la fotólisis que sufren benzo-zoles sustituidos en la posición 1 por un anillo heterocí-o, conteniendo un átomo de nitrógeno vecino al grupo tria-
lo:



Quando se irradió (54) el tetrazol 73, se formó benzoimidazol 74 o el derivado de la pseudourea 75, según solvente utilizado. se postuló entonces como intermediario radical azonetino o nitreno 76.



Las reacciones fotoquímicas estudiadas

La variedad de reacciones fotoquímicas que sufren estos heterocíclicos (ver Capítulo 1), despertó mue
erés en estudiar la posibilidad de que ocurran transfor
s, cuando se someten a radiación ultravioleta derivados
1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol.

para la realización de los ensayos preliminares se
como patrón el 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-indazol.
se vio que, como resultado de la irradiación, se forma
nuevo compuesto y debieron estudiarse entonces las condi
para obtenerlo con un rendimiento aceptable. Como mé-
comparación se adoptó la cromatografía en capa delga
y algunos casos se aislaron los productos por cromato
en columna.

La utilización de lámparas de mercurio de baja pre
enseguida descartada, dado los pobres resultados que
obtenían con ellas. En cambio, el empleo de una lámpara de
de alta presión Philips (400 watts) mejoraba sensible
rendimiento de la reacción y fue la que se utilizó
desarrollo del presente trabajo.

Otra variable estudiada fue el tipo de material
recipientes que contenían las soluciones a irradiar.

rex resultó ser más adecuado que el cuarzo, posiblemente
o a que la mayor transmitancia de éste último aumentaba
mero y la importancia de las reacciones laterales.

Como solventes se ensayaron metanol, etanol, dime-
etano y ácido acético. Si bien la formación del foto-pro
se observaba en la mayoría de los casos, resultaba claro
or empleo del ácido acético se obtenían los rendimientos
levados.

La concentración de las soluciones a irradiar era
roximadamente 7 mmoles/litro.

Los detalles del método de irradiación se dan en
rte Experimental.

durante el transcurso de este trabajo se estudió
radiación de diversos 1-(p-nitrofenil)-indazoles susti-
s por uno o varios grupos alquílicos.

De acuerdo al número y estructura de los compues-
tenidos, podemos dividir los casos estudiados en tres
s:

irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol y de
compuestos derivados con halógeno o metoxilo como susti
tuyentes.

irradiación de derivados del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-
indazol que aparte del metilo de la posición 3 tuvieron
otro grupo metilo o metileno, sobre las diferentes posi
ciones del anillo bencénico, del indazol a excepción de
la 7:

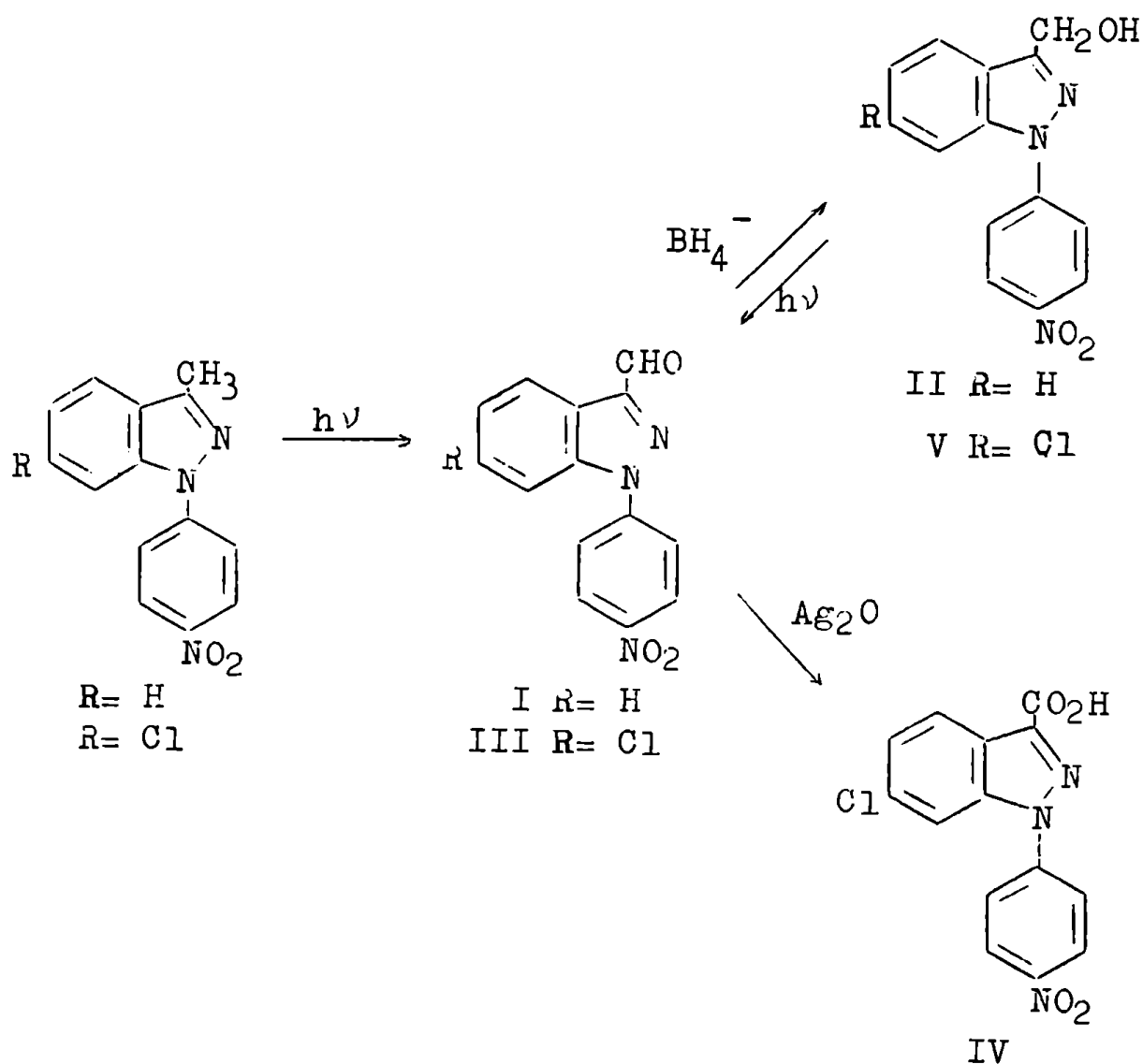
irradiación de derivados del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-
indazol sustituidos en la posición 7 por grupos metilo:

A) Correspondientes a este grupo de sustancias irradiado el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol mismo y ados de éste con sustituyentes cloro y metoxilo sobre la ión 6.

Luego de cierto tiempo de irradiación, la cromatografía en capa delgada mostró, en los dos primeros casos, la aparición de una sustancia diferente de la materia prima. La primera se comportaba como un compuesto carbonílico frente a reacción como la 2,4-dinitrofenil-hidracina. En cambio, no se obtuvo ninguna transformación cuando se irradió el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-metoxi-indazol.

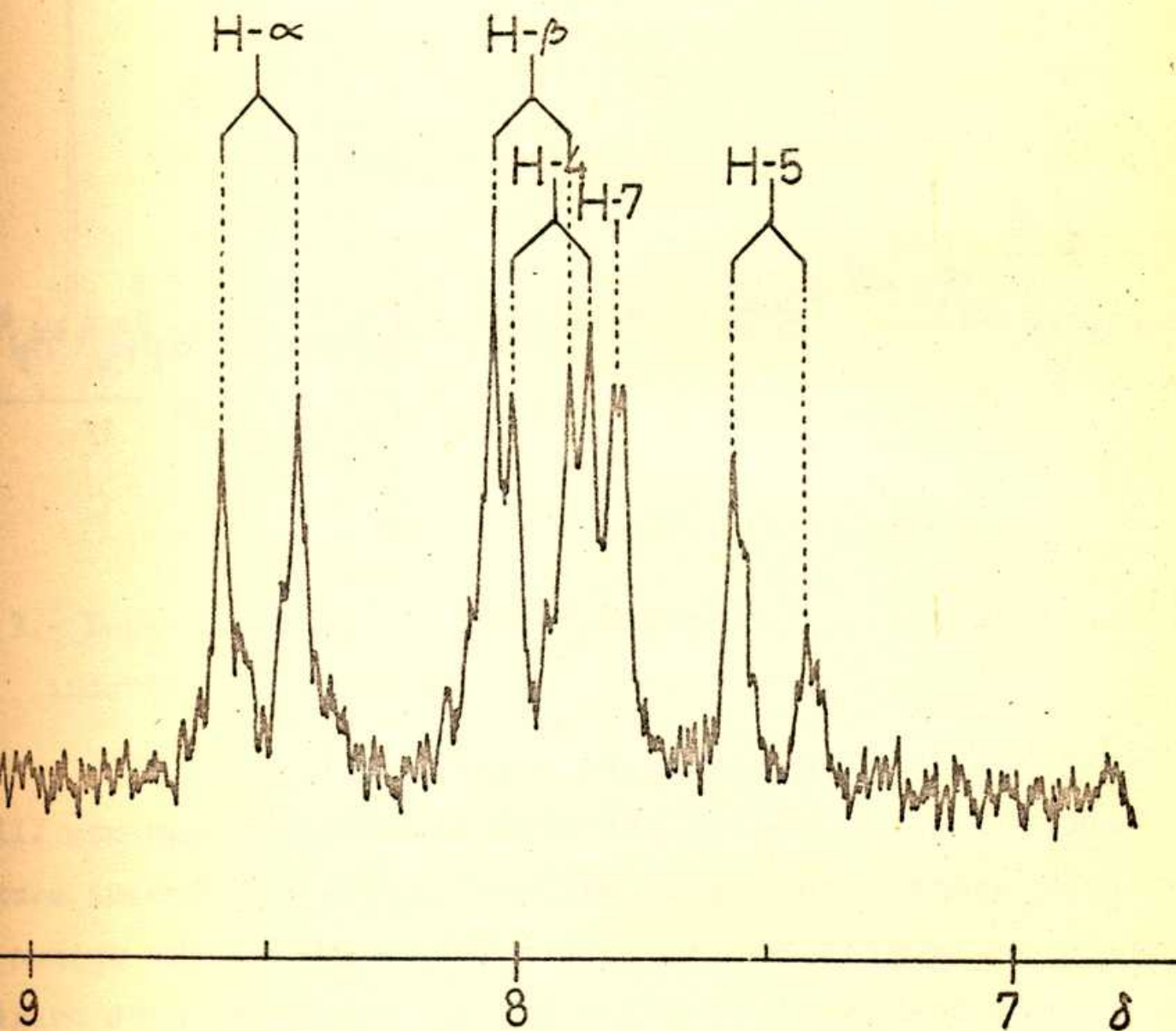
El aislamiento de los compuestos carbonílicos formados, se llevó a cabo mediante la cromatografía del producto de irradiación sobre sílica-gel, estando los foto-productos aislados en la segunda fracción eluída. También fue detectada y aislada (ver parte Experimental) una pequeña cantidad de compuesto ácido.

Los porcentajes de conversión fueron de 60 % en el primer caso y de 94 % en el segundo, mientras que los rendimientos de los aldehídos obtenidos fueron de 50 y 77 % respectivamente.

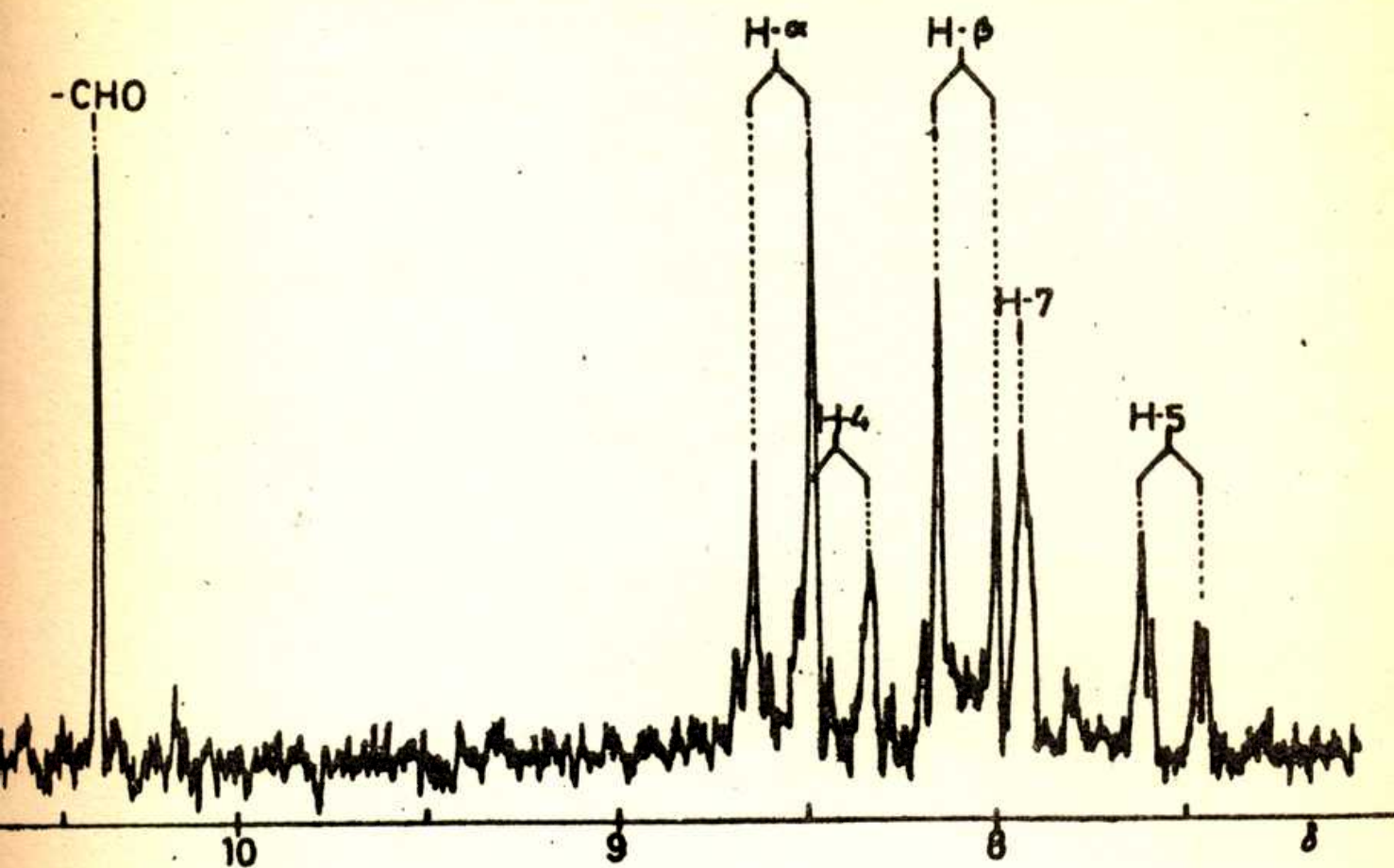


A los foto-productos les fueron asignadas las estructuras I y III por las siguientes razones: los espectros i.r. de estos compuestos mostraron una absorbancia de grupo carbonilo a 1680 cm^{-1} . Los espectros r.m.n. de I y III mostraban la ausencia de grupos metilo presentes en las materias primas y la aparición de un protón aldehídico alrededor de $\delta 10,35$. Además, la

aromática de ambos espectros no resultaba muy diferente de los indazoles de origen, con la excepción del desplazo de un protón (multiplete y duplete para I y III respectivamente) hacia campos más bajos. Esto fue atribuido al de la anisotropía del grupo carbonilo sobre H₄. El es-r.m.n. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-cloro-indazol y su foto-producto III, están representados en las Figs. mientras que los valores de los desplazamientos químicos en las Tablas 2 y 3 respectivamente.

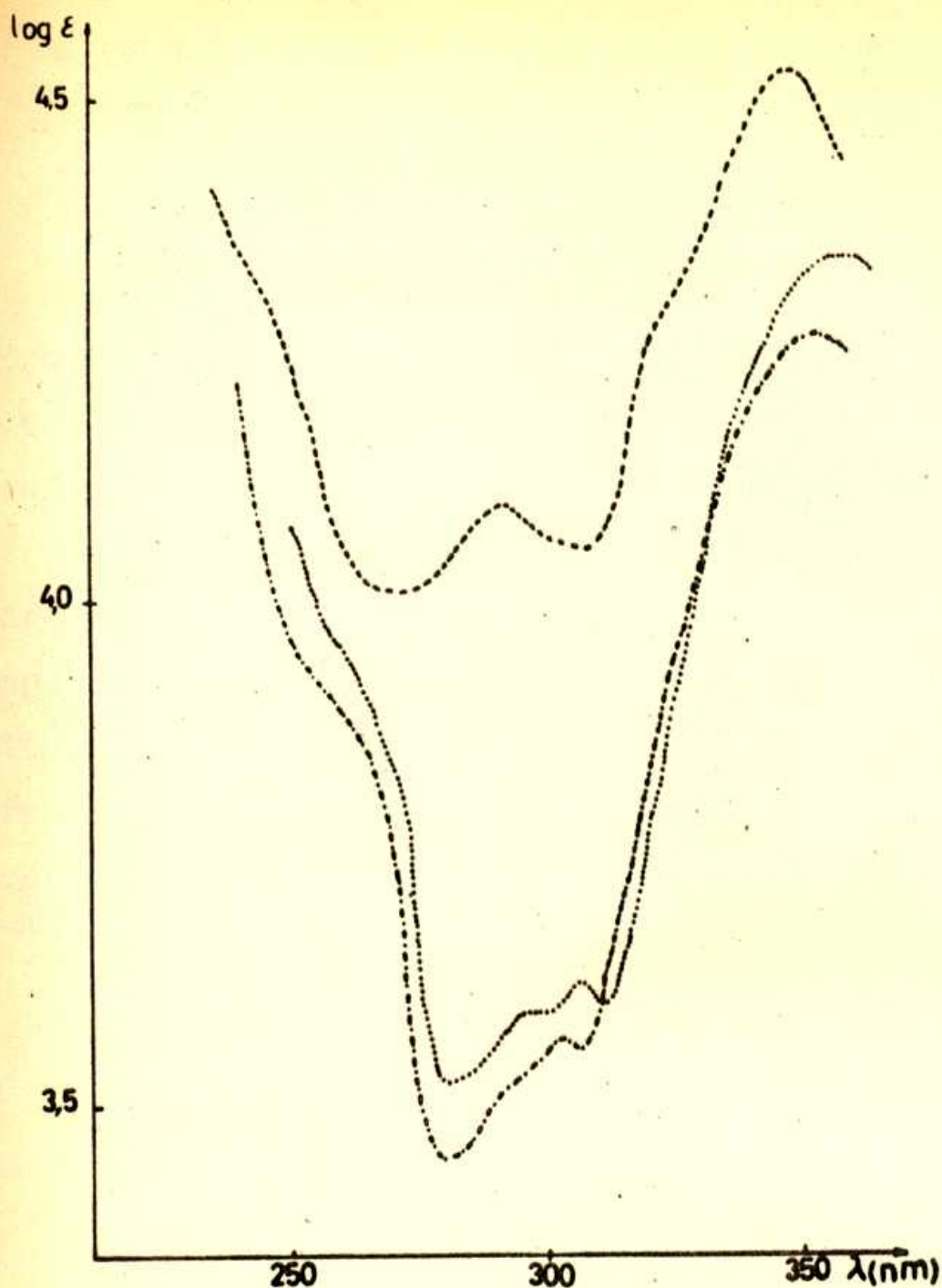


.-Espectro r.m.n. parcial del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-cloro-indazol.



2.- Espectro r.m.n. del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-cloro-indazol (III).

La similitud de los espectros u.v. de los aldehídos III con sus respectivas materias primas, indicaba que la estructura indazólica estaba también presente en ambos foto-productos, aunque en los espectros u.v. de estos últimos se observaba un ligero desplazamiento de los máximos hacia menores longitudes de onda. En la Fig. 3 se comparan los espectros u.v. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol y el de los compuestos I y II.

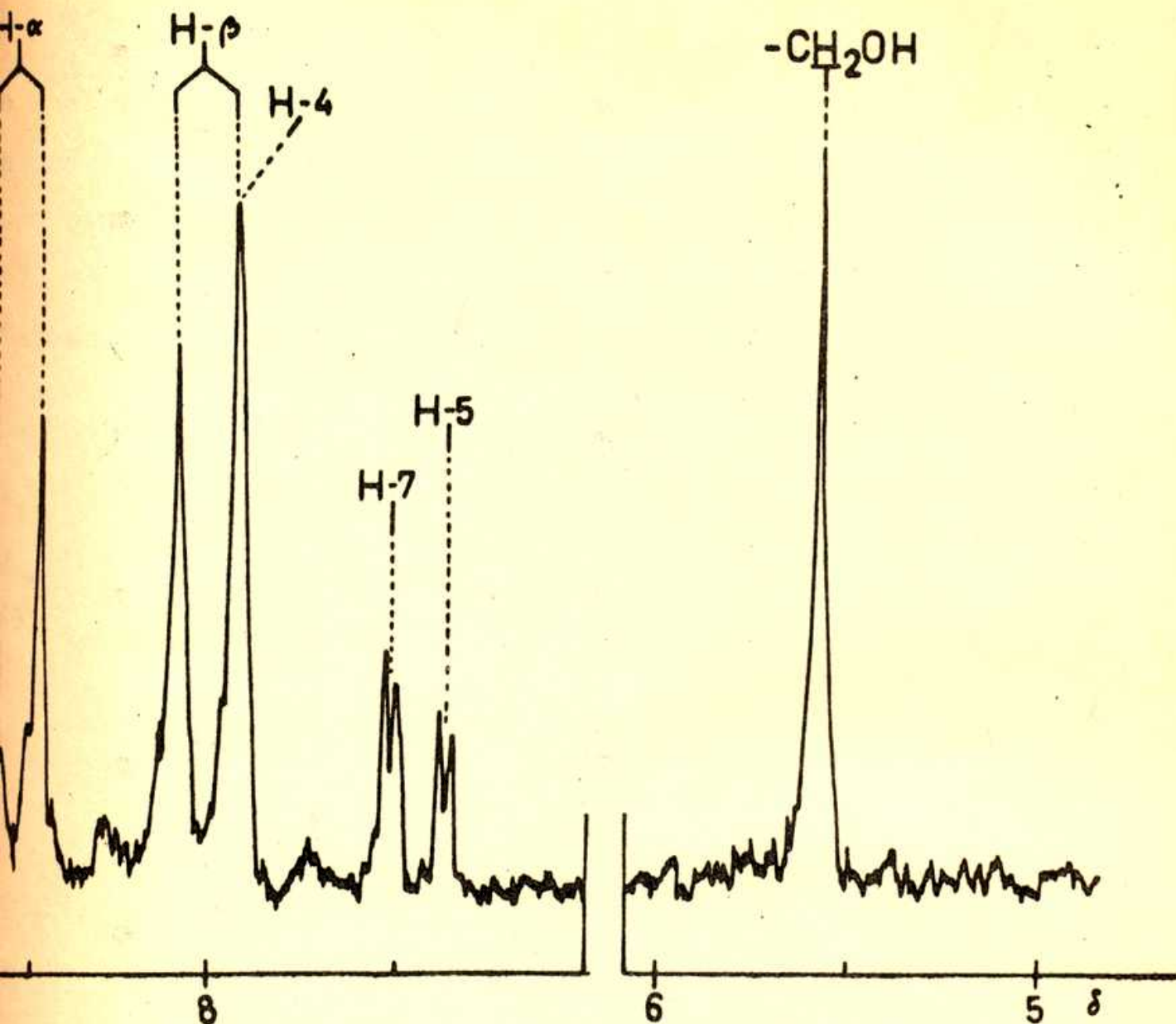


.- Espectros u.v. del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol (.....), del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-indazol (I) (.....), y del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-indazol (II) (.....).

Los valores de los espectros u.v. de las materias empleadas, de los 3-formil-indazoles y de los 3-hidroxindazoles se dan en las Tablas 7, 8 y 10 respectivamente.

En otros casos se realizó una demostración química estructura indazólica de los aldehídos obtenidos, según alla más adelante.

Los compuestos I y III fueron posteriormente reducidos con borhidruro de sodio, en solución de dioxano-agua, a los correspondientes hidroximetil-derivados (II y V). Las propiedades espectroscópicas de estos compuestos confirmaban las estructuras propuestas para los aldehídos. Como ejemplo, en la figura 4 se muestra el espectro r.m.n. de V, donde puede observarse la aparición de un grupo metileno a δ 5,55 mientras que en la materia prima ahora un duplete a un valor similar al del mismo protón del grupo carbonilo. Los valores de los espectros r.m.n. de estos hidroximetil-compuestos se dan en la Tabla 5.



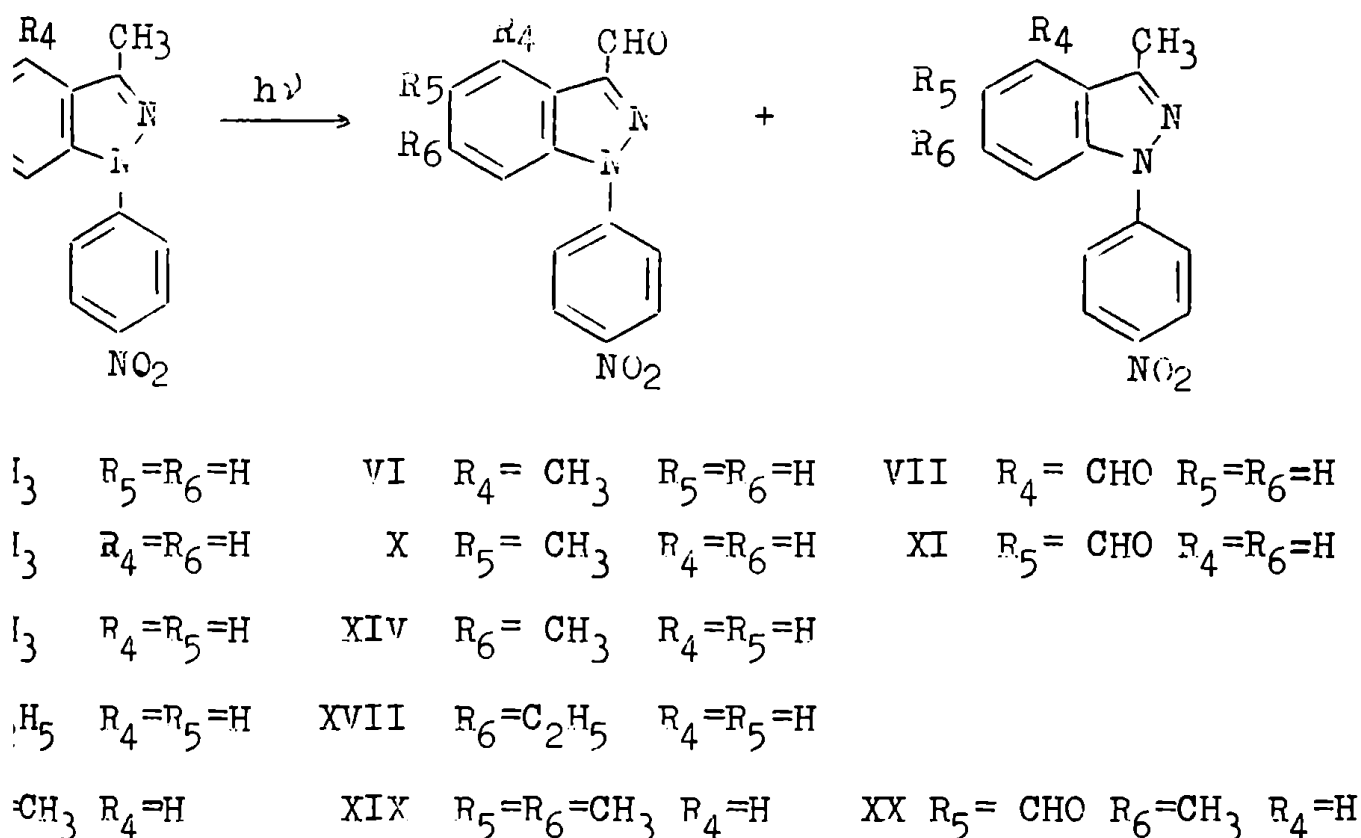
4.- Espectro r.m.n. del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-6-cloro-indazol (V).

Cuando los hidroximetil-indazoles anteriores II fueron irradiados en solución acética, se reconvirtieron en los correspondientes aldehídos (I y III).

Por otra parte, el compuesto III fue oxidado con permanganato de plata en etanol-agua, dando un ácido carboxílico (IV) que fue identificado con el compuesto ácido proveniente de la oxidación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-cloro-indazol.

B) Dentro de este grupo hemos estudiado los productos que se forman por irradiación de derivados mono y di-metilados del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol y de otro que tenía un metileno sobre la posición 6.

Las materias primas empleadas y los foto-productos obtenidos están representados por las siguientes fórmulas:



Los porcentajes de conversión y los rendimientos obtenidos se dan en la Tabla 1.

Como puede verse, en la mayoría de los casos se formaron como productos principales de la reacción, dos aldehídos. En cambio, sólo se obtuvo un compuesto carbonílico cuando se emplearon indazoles 3,6-disustituídos. La cromatografía del producto de irradiación permitió la separación de las especies formadas y de la materia prima no convertida.

En ciertos casos, junto con los aldehídos mencionados, fue posible aislar pequeñas cantidades de hidroximetil-derivados. Así, de la irradiación del 3,4-dimetil- y del 3,5,6-trimetil-indazol se obtuvieron los hidroximetil-compuestos VIII, XXI y XXII, que fueron identificados con los productos de oxidación de los aldehídos VI-VII y XIX-XX respectivamente. También del producto de irradiación del 3-metil-6-etil-derivado se aisló el 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-6-etil-indazol (III), que fue identificado de la misma manera.

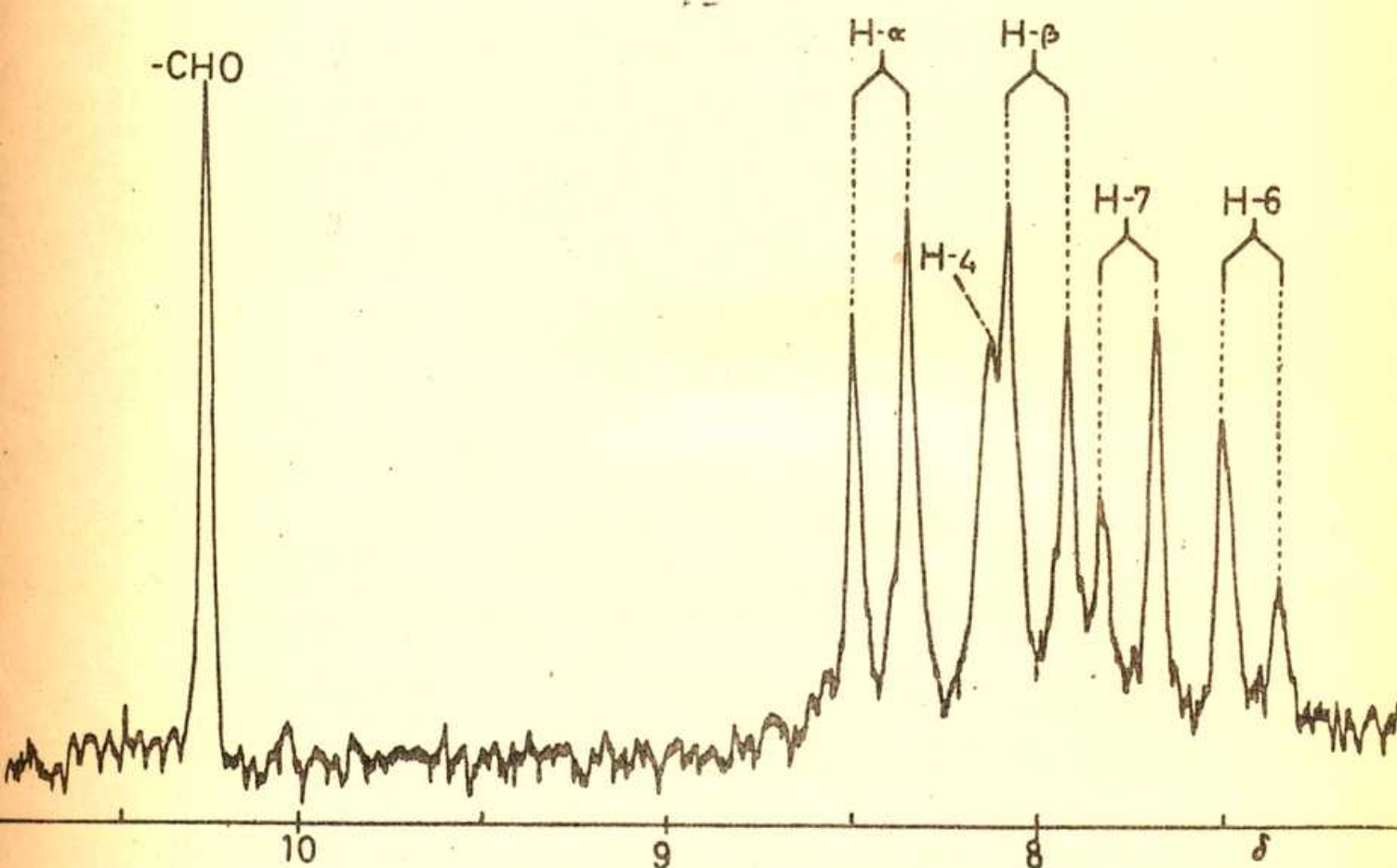
Las fracciones acídicas representaban un porcentaje pequeño de la conversión y no fueron ulteriormente trabajadas.

Los espectros r.m.n. mostraron, en todos los ejemplos, la desaparición de uno de los grupos metilo presentes en las sustancias de origen y la simultánea aparición de un protón aldehídico, en cada caso. Además, los espectros u.v. de todos los productos tenían una marcada similitud con los de los azoles originales y los espectros i.r. de los mismos productos mostraron siempre la presencia de un grupo carbonilo.

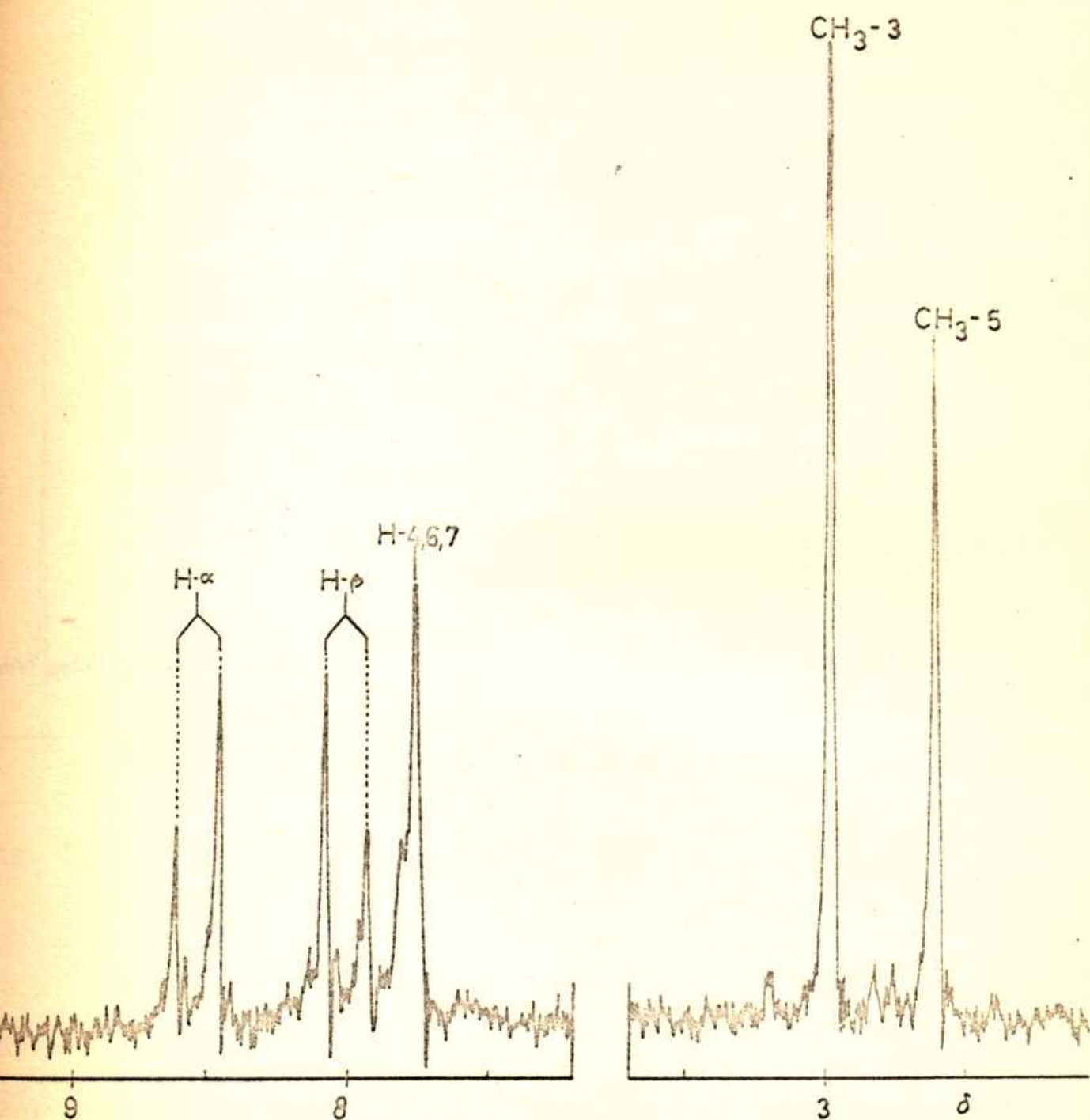
De acuerdo a su comportamiento cromatográfico, las fracciones obtenidas se dividen en dos grupos. Al primer grupo pertenecen aquellas de mayor R_f (compuestos VI, X, XIV, XVII y XIX), cuyos valores eran similares al de los compuestos relacionados previamente (I y III), donde el grupo aldehído se encontraba sobre la posición 3. La similitud también se presentaba en el revelado con 2,4-dinitrofenil-hidracina, puesto que con estos aldehídos daban una coloración anaranjada.

En base a la interpretación de los espectros r.m.n. de los compuestos de esta serie, (ver Tabla 3) al grupo aldehídico se le fué asignada la posición 3. Por ejemplo, en el r.m.n.

(Fig. 5) el grupo metilo remanente aparece a un valor similar al que presenta el metilo de la posición 5 en la correspondiente materia prima (Fig. 6). Además en el espectro de X se observa un protón desplazado 0,38 cps hacia campos menores, respecto al H₄ del indazol de origen. Estos resultados confirman que el grupo aldehído presente en X, está ubicado sobre la posición 3.



5.- Espectro r.m.n. parcial del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-5-metil-indazol (X).



6.- Espectro r.m.n. del 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol.

A conclusiones similares se llega considerando los espectros r.m.n. de XIV y XIX, mientras que la oxidación del grupo 3-CH₃ en VI está avalada por los valores que presenta el grupo metilo de dicho compuesto y el de su hidroximetil-derivado (ver Tablas 2,3 y 5). La ubicación del grupo carbonilo en el caso del compuesto XVII fue evidente, dado que en su espec-

ro r.m.n. (Fig. 7) aparecían las señales típicas del grupo metilo, mientras el singulete del 3-CH₃ no estaba presente.

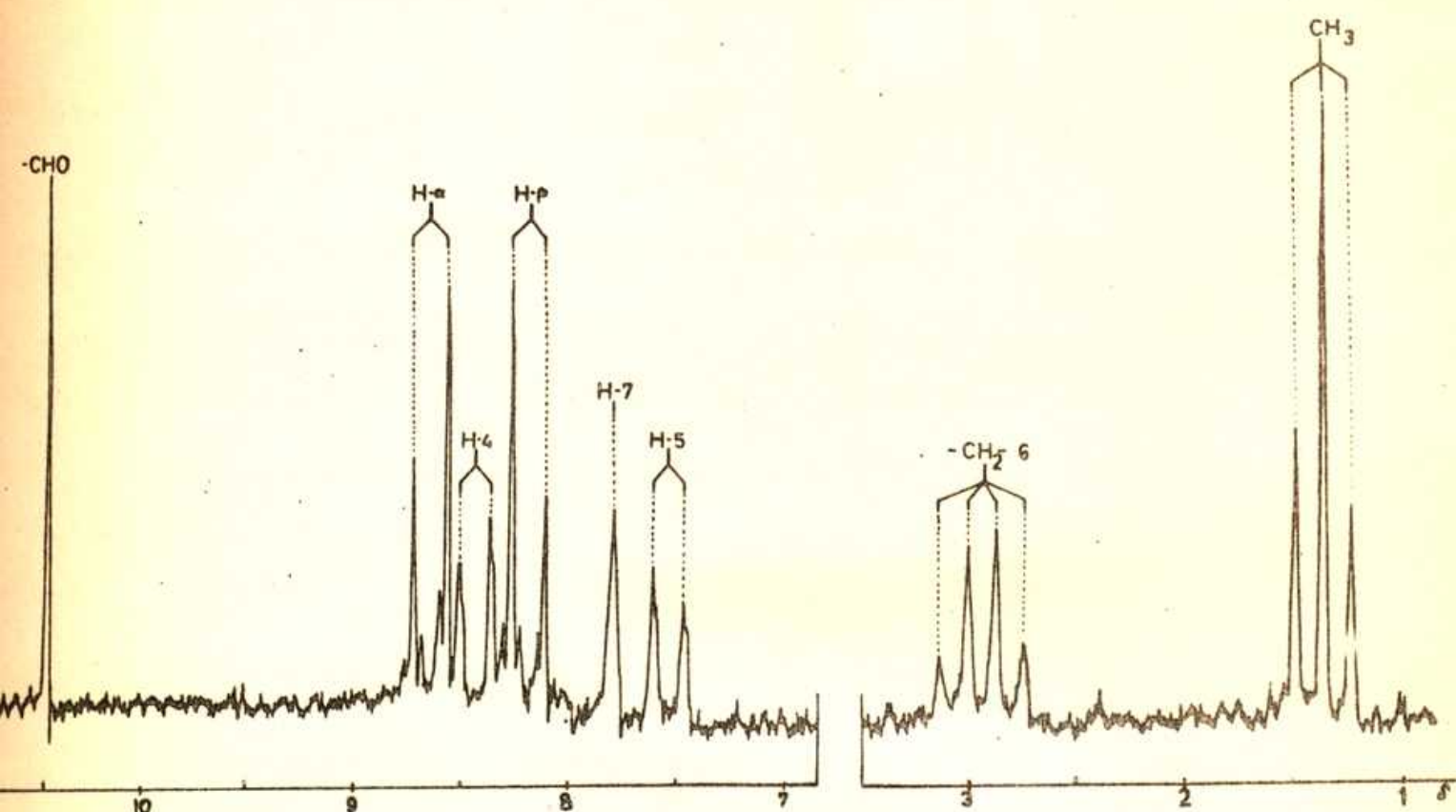
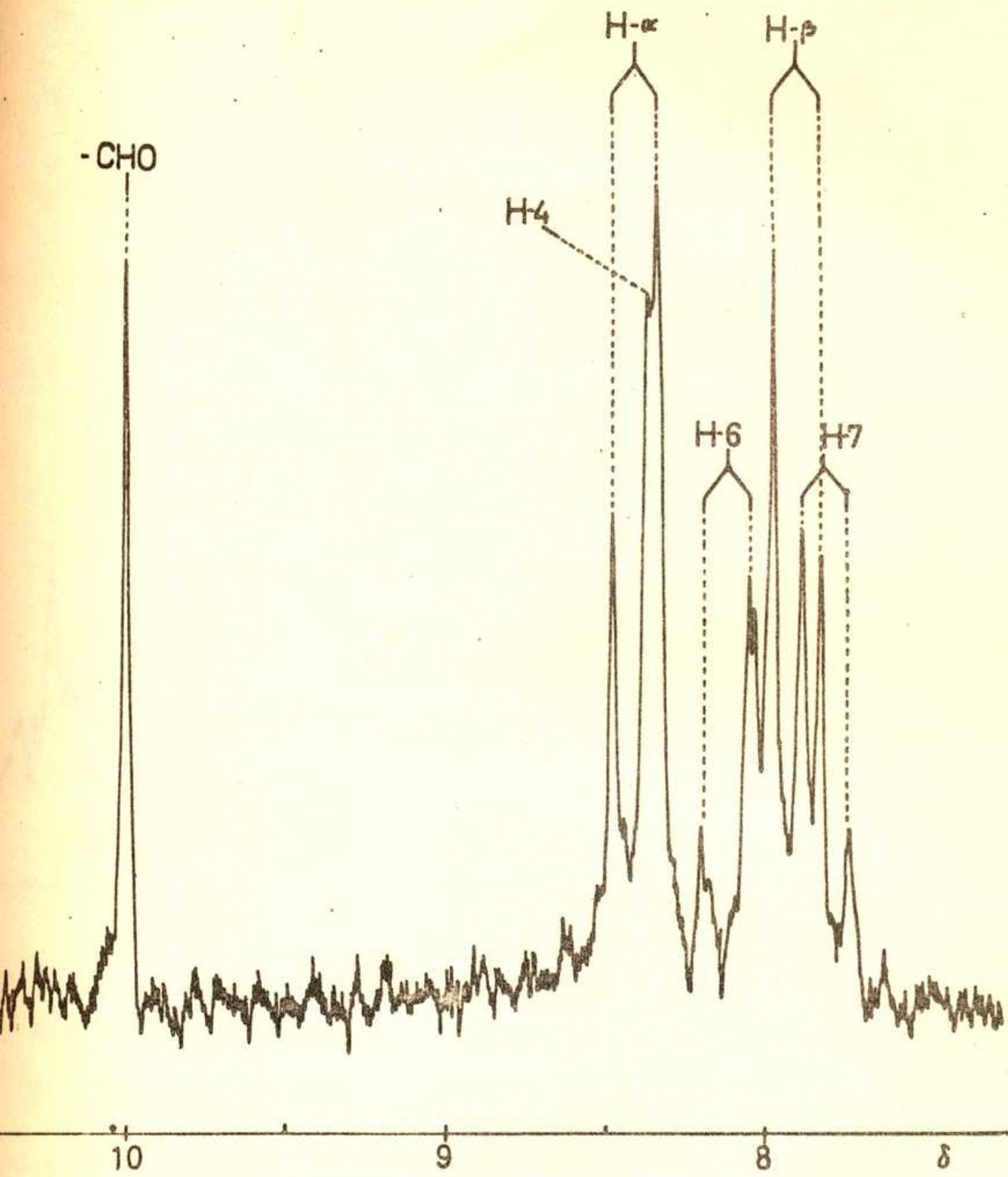
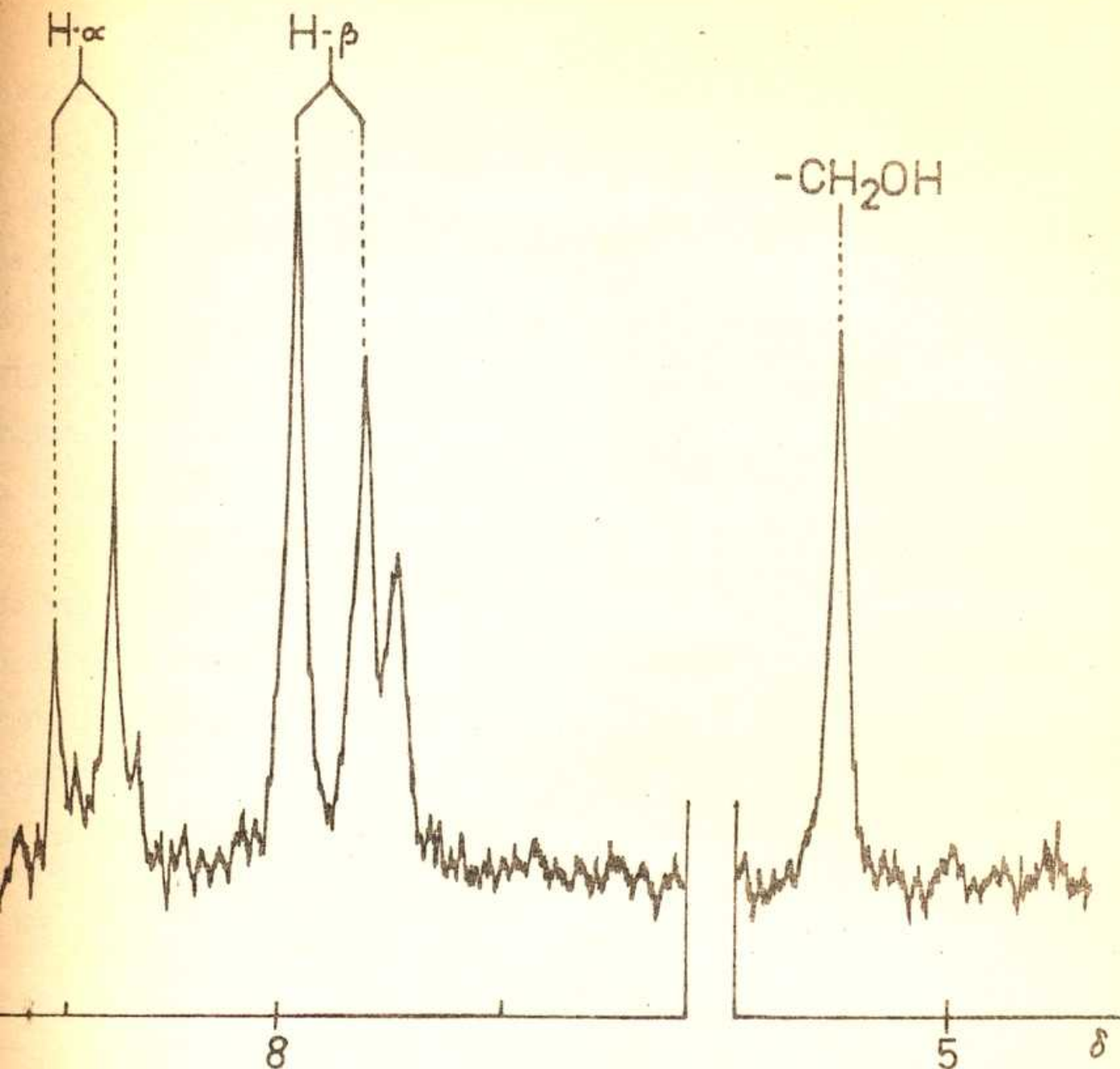


Fig. 7.- Espectro r.m.n. del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-etil indazol (XVII).

La interpretación de los espectros r.m.n. (ver tabla 4) del otro grupo de sustancias (menores R_f, compuestos I, XI y XX) sugirió que la foto-oxidación tuvo lugar sobre los grupos metilo unidos al anillo bencénico. En el r.m.n. del compuesto XI (Fig. 8) el grupo metilo aparece a δ 2,83, valor similar al que presenta el grupo 3-CH₃ (δ 2,97) en el 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol. Además, dos protones aromáticos (H₄ y H₆) resultaron desprotegidos respecto a los del mismo indazol. Cuando el aldehído XI fue reducido a su hidroximetil-derivado XII, ambos protones se movieron a la vez hacia campos más altos (Fig. 9).



g. 8.- Espectro r.m.n. parcial del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-formil-indazol (XI).



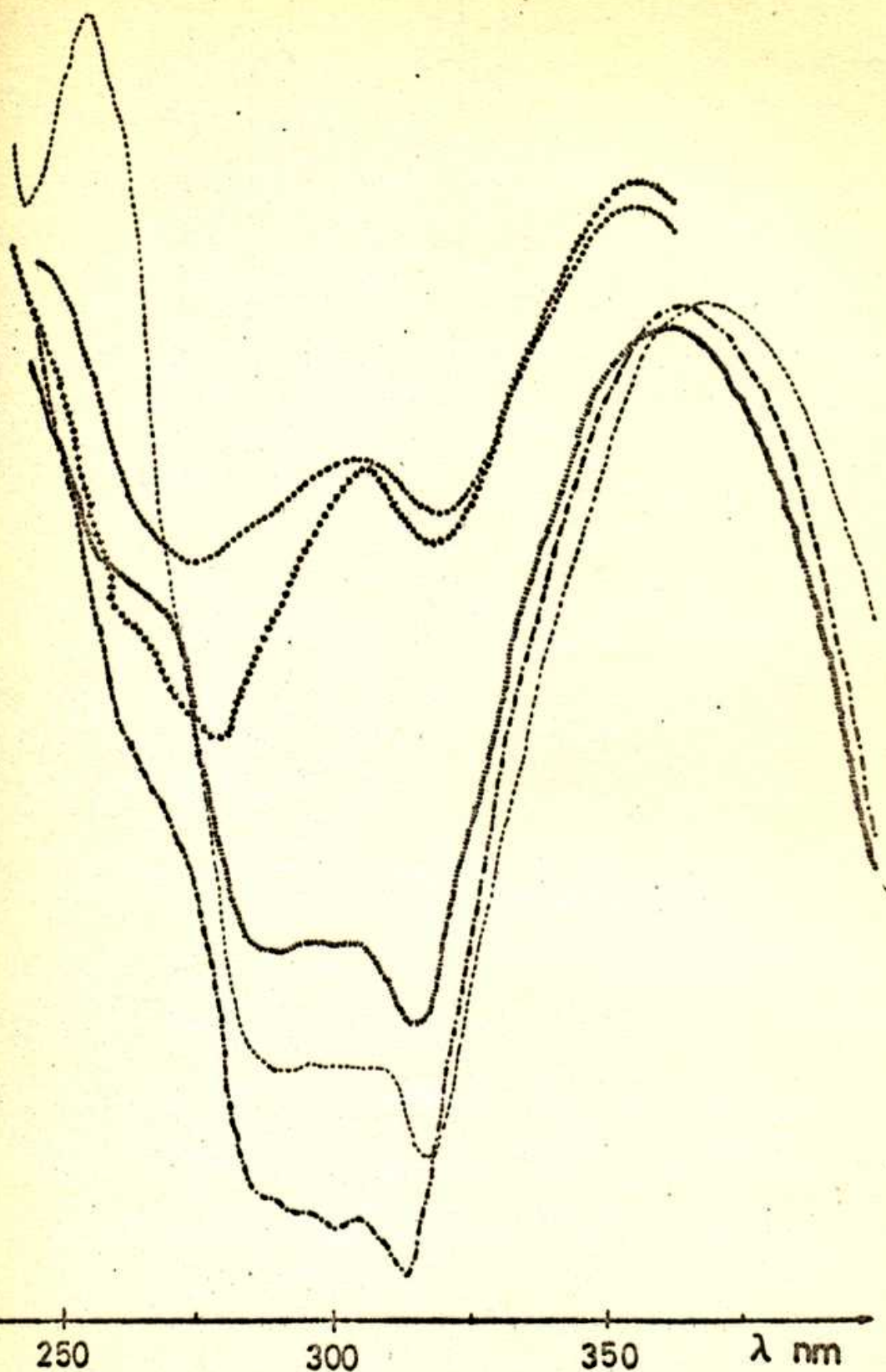
- Espectro r.m.n. parcial del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-hidroximetil-indazol (XII).

Los valores del desplazamiento químico del grupo metilo puesto VII y de su producto de reducción IX (ver Tablas 4 y caron que la oxidación tuvo lugar sobre el grupo 4-CH₃ del trofenil)-3,4-dimetil-indazol.

Consideraciones similares permiten suponer que el grupo hido del compuesto XX se encuentra unido al anillo bencénico-otros le asignamos la posición 5 (y no 6), comparando los

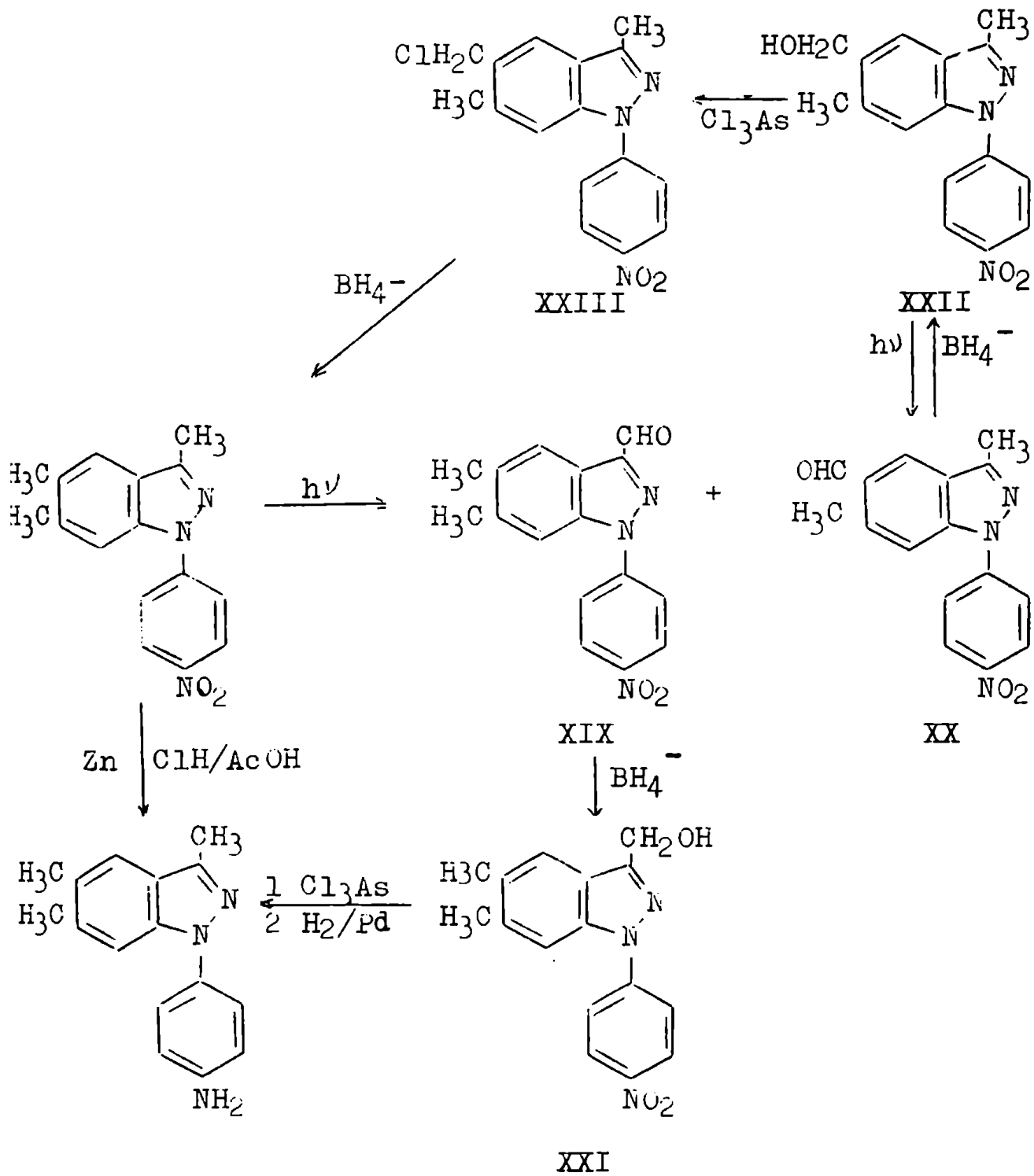
alores del H_4 y H_7 en el indazol original, en el foto-producto XX y en su hidroximetil-derivado XXII. Así, mientras el τ_7 permanece a un valor casi constante, el τ_4 se mueve a campo más bajo y luego otra vez a campo más alto yendo del tri-metil-indazol al aldehído XX y de éste a su hidroximetil-compuesto XII. Además, la resistencia a la oxidación mostrada por los grupos alquilos unidos a la posición 6 está de acuerdo con esta interpretación.

Fue ya mencionado que todos los compuestos obtenidos mostraron un espectro u.v. típico de 1-(p-nitrofenil)-indazol (ver Tablas 7,8,9,10 y 11). En la figura 10 se muestran, como ejemplos los espectros u.v. del 1-(p-nitrofenil)-3,5,6-trimetil-indazol, los aldehidos XIX y XX y sus correspondientes hidroximetil-derivados XXI y XXII.



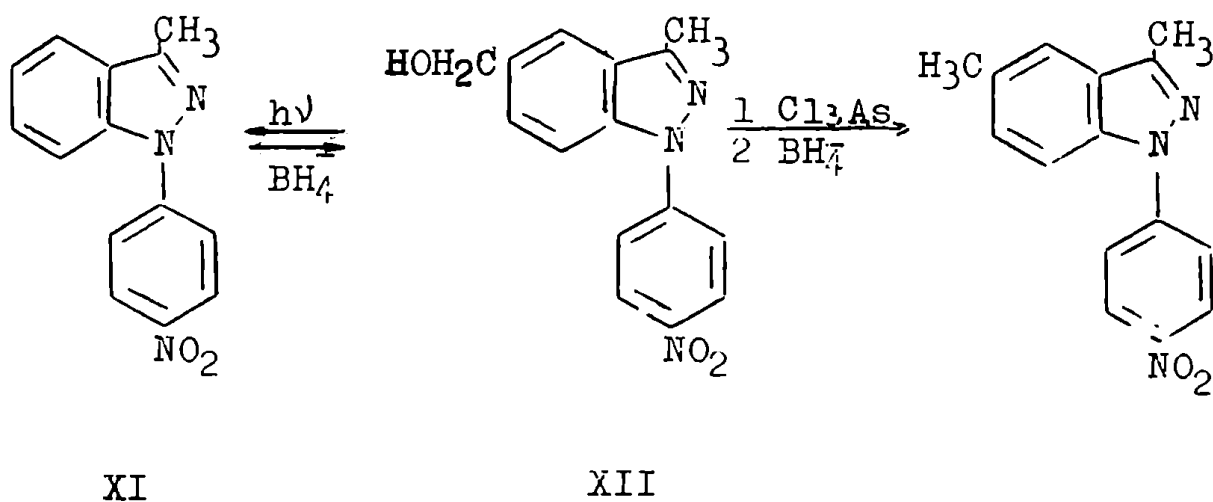
- Espectros u.v. del 1-(p-nitrofenil)-3,5,6-trimetil-indazol (-----); del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-5,6-dimetil-indazol (XIX) (.....); del 1-(p-nitrofenil)-5-formil-3,6-dimetil-indazol (XX) (.....); del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-5,6-dimetil-indazol (XXI) (-----) y del 1-(p-nitrofenil)-5-hidroximetil-3,6-dimetil-indazol (XXII) (-----).

No obstante, la similitud de los espectros u.v. indicaba una relación estructural entre estos compuestos, nosotros hemos hecho una serie de reacciones con los aldehídos XIX y XX para probar que la estructura indazólica no había sufrido cambios durante la irradiación. Las transformaciones efectuadas están representadas en el siguiente esquema:

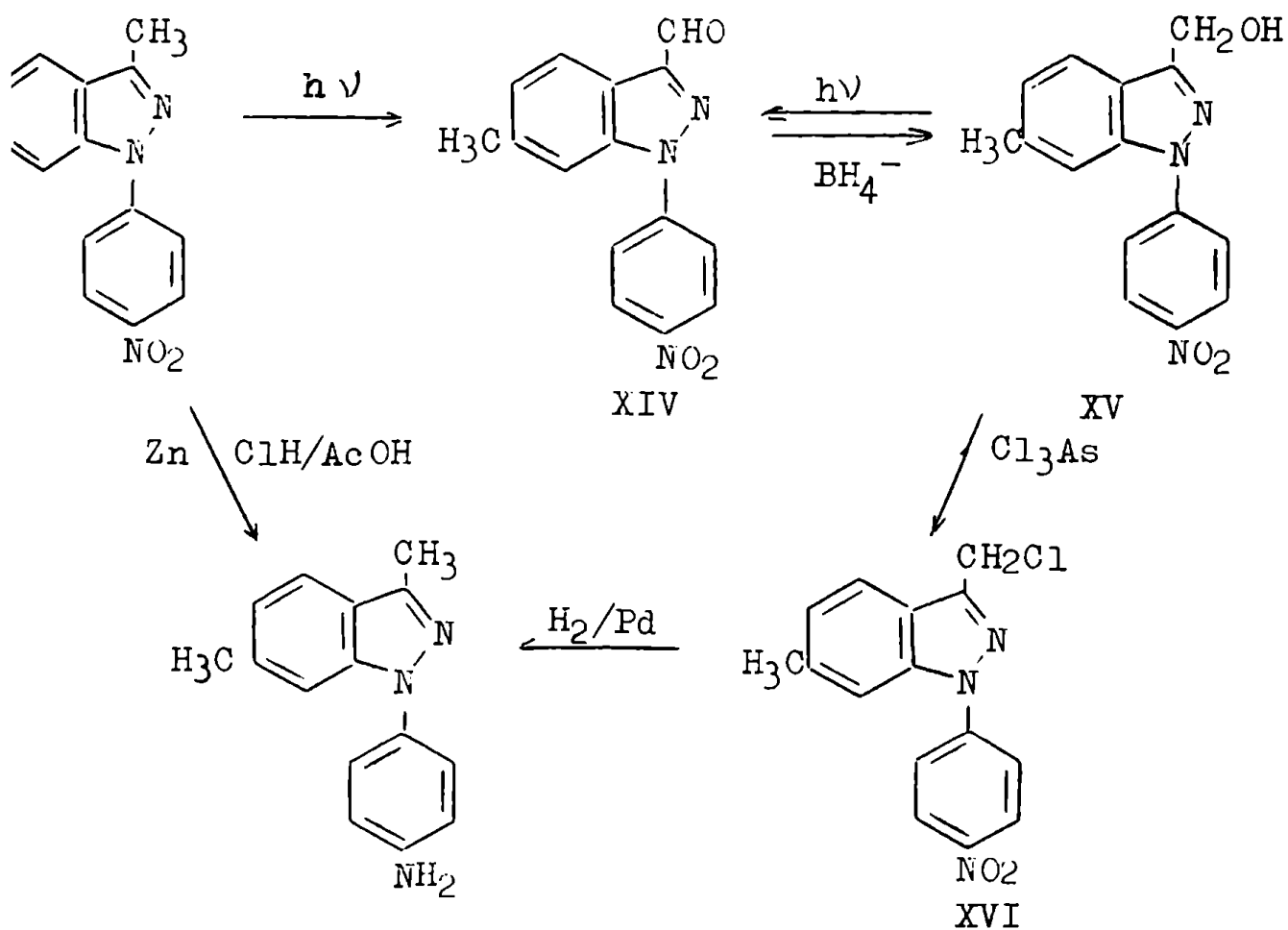


Los aldehídos XIX y XX fueron en primer lugar reducidos a los hidroximetil-compuestos XXI y XXII. Posteriormente XXII fue tratado con tricloruro de arsénico, dando el correspondiente clorometil-derivado (XXIII). La reducción de XXIII fácilmente realizada con borhidruro de sodio en solución etoxano-agua, obteniéndose el indazol de origen. En cambio, la misma reducción no dio resultado cuando se aplicó al producto obtenido luego del tratamiento del 3-hidroximetil-indazol XXI con tricloruro de arsénico. Este compuesto debió entonces, ser reducido mediante hidrogenación catalítica, a la amina que resultó idéntica a la obtenida por reducción del 1-(p-nitrofenil)-3,5,6,-trimetil-indazol.

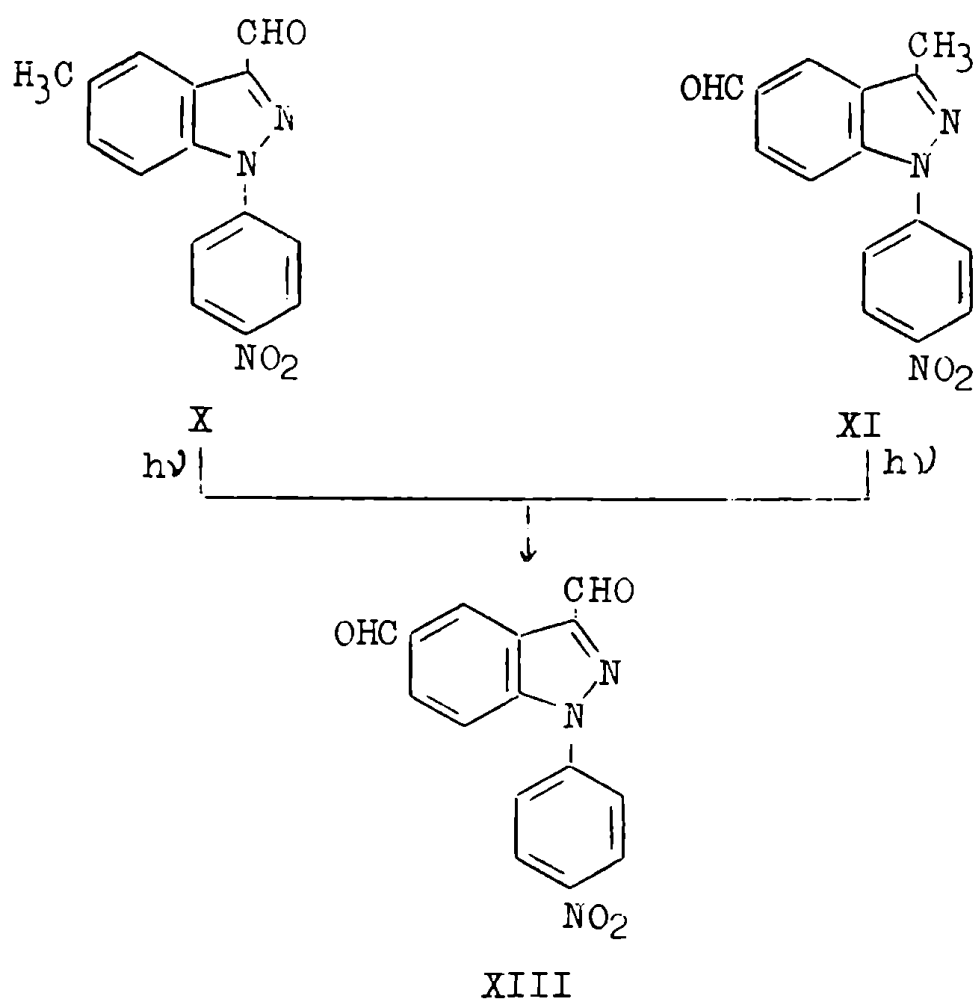
Demstraciones similares se llevaron a cabo en los dos casos. A partir del aldehído VI se obtuvo el 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol mediante la siguiente secuencia de reacciones:



La transformación del aldehído XIV en el 1-(p-aminofenil)-3,6-dimetil-indazol está representada en el siguiente esquema:



Los aldehídos obtenidos permitieron estudiar la posibilidad de producir una foto-oxidación más intensa. Con tal fin hemos irradiado, bajo condiciones similares a las ya mencionadas, los aldehídos X y XI, obtenidos a partir del (4-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol. De ambas reacciones se obtuvo el mismo foto-producto que resultó ser el compuesto dialcilo XIII.



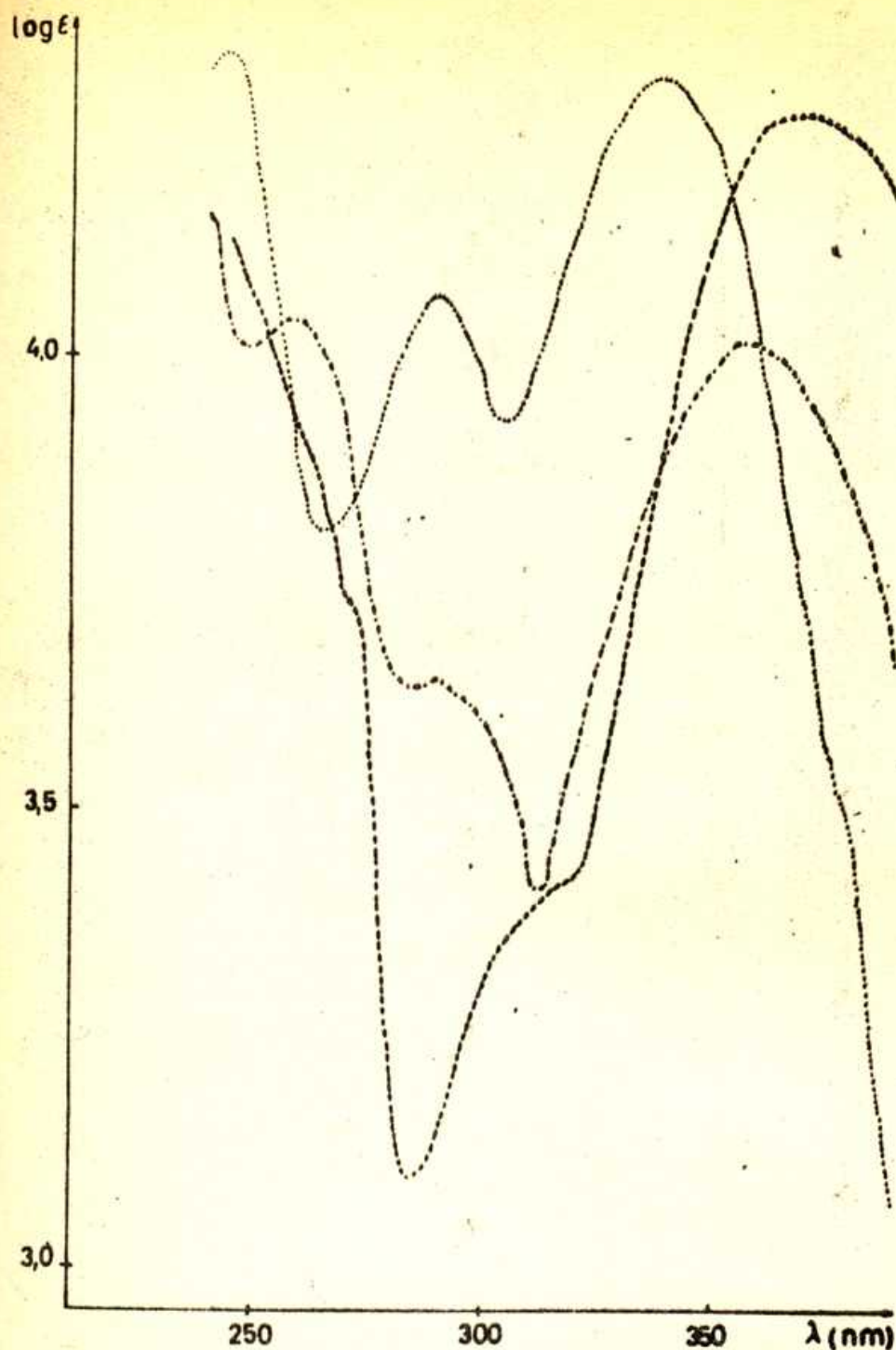
El espectro r.m.n. de XIII mostró la ausencia de picos metilos originales, junto con la aparición de dos nuevos protones aldehídicos. Además, en el mismo espectro había la señal de un protón aromático fuertemente desprotegido que fue asignada al H₄.

Debemos finalmente mencionar, que la mayoría de los dimetil compuestos preparados, fueron reconvertidos en los correspondientes aldehídos, cuando se los irradió con luz ultravioleta. Las reacciones se llevaron a cabo en solución de

o acético o cloroformo, los períodos de irradiación variaron entre 45 minutos y 5 horas, con lo que se lograba una conversión casi total. El aislamiento de los aldehídos, se efectuó como en los casos precedentes, por cromatografía del producto de irradiación sobre sílica-gel. Los rendimientos de es transformación fotoquímica fueron satisfactorios en todos los ejemplos estudiados.

En el primer caso, la cromatografía del producto radiación permitió la separación de dos foto-productos (estos XXIV y XXV), mientras que de la reacción del segundo indazol mencionado, además de los compuestos XXVII y XXVIII, sólo el hidroximetil-derivado XXIX.

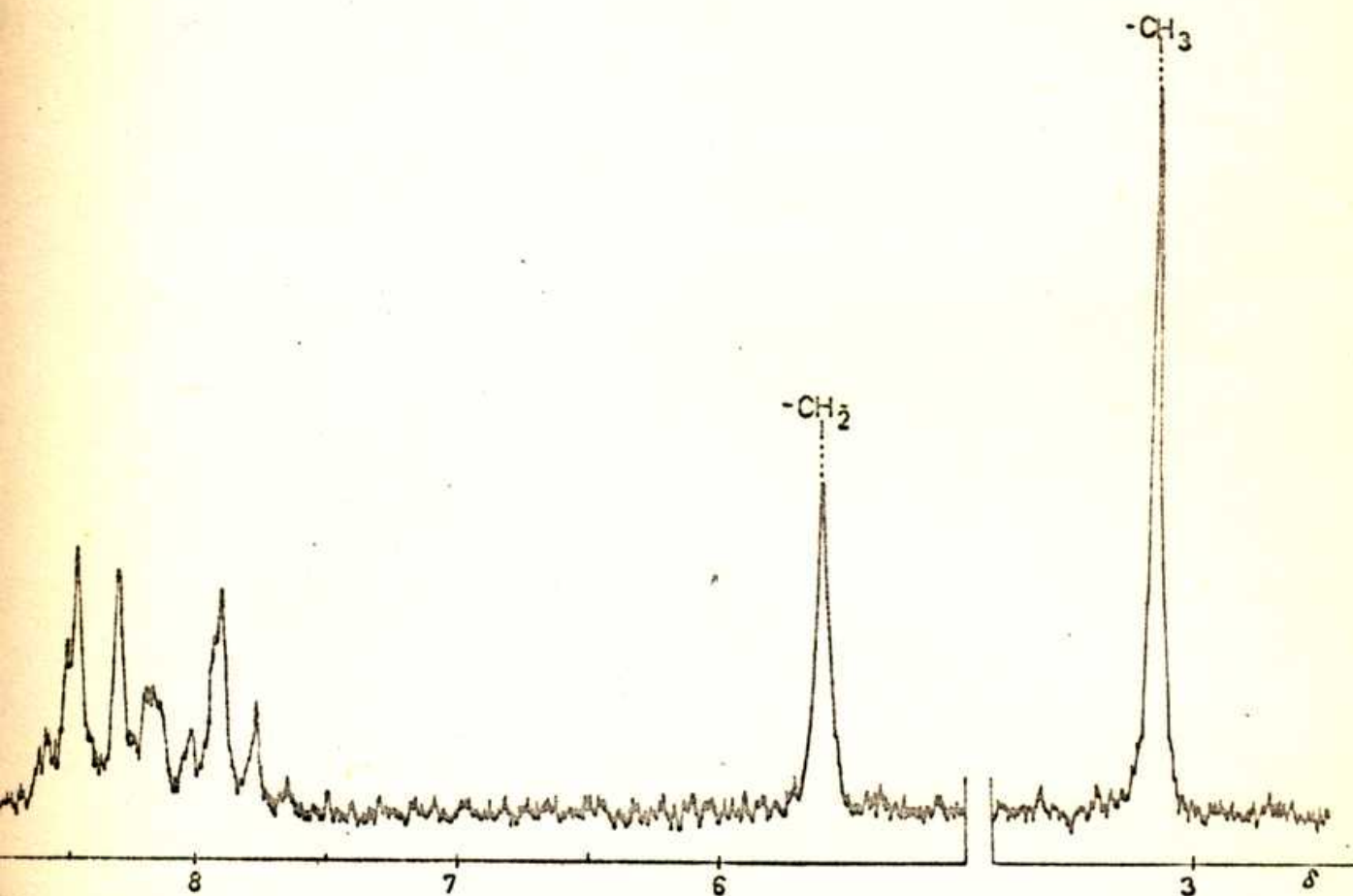
En cada caso, a los productos de la primera fracción, les fueron asignadas las estructuras XXIV y XXVII en las siguientes observaciones. El análisis elemental de (C,H,N y O) mostró que su molécula tenía un átomo de oxígeno más que el indazol de origen. No obstante, el oxígeno incorporado durante la reacción fotoquímica, no estaba involucrado en funciones tales como carbonilo o alcohol, según lo indica el espectro i.r. Los espectros u.v. de XXIV y XXVII presentan máximos de absorción desplazados hacia mayores longitudes de onda con respecto a las correspondientes materias primas. En la Fig. 11 están representados los espectros u.v. del (nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol y sus foto-productos y XXV.



1.- Espectros u.v. del 1-(p-nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol (-----), del 2-metil-9-nitro-6-H-[1,5] benzoxazepo [3,5-h,i] indazol (XXIV) (-----) y del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-formil-indazol (XXV) (.....).

El espectro r.m.n. mostró en ambos casos (compues IV y XXVII) la ausencia del grupo metilo de la posición aparición de un grupo metileno a δ 5,60 y 5,65 respecti

nte. Por otra parte, en la región aromática de los mismos
ctros se observaba, un protón menos que en los indazoles
inales y que no estaba presente el típico cuarteto del
o p-nitrofenilo. El espectro r.m.n. de XXIV se muestra
a Fig. 12.



12.- Espectro r.m.n. del 2-metil-9-nitro-6-H-[1,5]benzoxa
zepo [3,5-h,i]indazol (XXIV).

Estos argumentos se vieron reforzados por el hecho
de las irradiaciones de los hidroximetil-compuestos XXVI y
dieron lugar a la formación de las sustancias XXIV y XXVII
activamente, junto con los correspondientes aldehídos XXV
III.

Las estructuras de los aldehídos XXV y XXVIII fueron establecidas en base a la interpretación de los espectros i.n. de estos compuestos y el de sus hidroximetil-derivados XXVI y XXIX (ver Tablas 2, 4, y 6). Por otra parte, la relación existente entre XXV, XXVIII y las correspondientes materias primas fue demostrada a través de la secuencia de reacciones, según se indica en el esquema anterior.

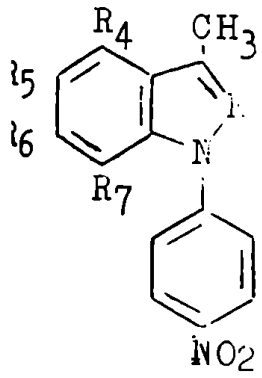
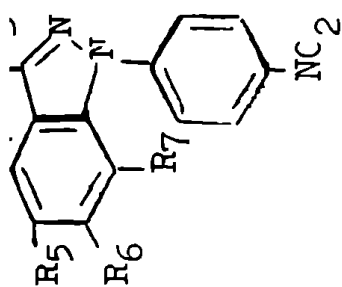


Tabla 1. porcentajes de conversión y rendimientos de los aldehídos obtenidos por foto-oxidación de 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles.

| substrato | Conversión % | Aldehídos obtenidos (rendimientos %) | |
|------------------------------|--------------|--------------------------------------|----------|
| $R_5=R_6=R_7=H$ | 60 | I (50) | |
| $R_4=Cl$ $R_5=R_7=H$ | 94 | III (77) | |
| $R_5=CH_3$ $R_6=R_7=H$ | 48 | VI (13) | VII (34) |
| $R_3=CH_3$ $R_4=R_6=R_7=H$ | 50 | X (7) | XI (40) |
| $R_3=CH_3$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 60 | XIV (57) | |
| $R_5=C_2H_5$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 58 | XVII (35) | |
| $R_6=CH_3$ $R_4=R_7=H$ | 83 | XIX (8) | XX (70) |
| $R_3=CH_3$ $R_4=R_5=R_6=H$ | 26 | XXV (15) | |
| $R_7=CH_3$ $R_4=R_5=H$ | 44 | XXVIII (16) | |

indazoles (valores en δ , solvente Cl_3As)



| Compuesto | 3-CH ₃ | Alquil sustituyentes | H ₄ | H ₅ | H ₆ | H ₇ | H _{α} | H _{β} |
|---|-------------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 2,97 | | | 7,50 - 8,17 | | | 8,53 | 8,03 |
| R ₆ =Cl R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 2,87 | | 7,90 | 7,47 | | 7,78 | 8,51 | 7,97 |
| R ₄ =CH ₃ R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 3,13 | 2,83 | | 7,33 - 8,00 | | | 8,55 | 8,00 |
| R ₅ =CH ₃ R ₄ =R ₆ =R ₇ =H | 2,97 | 2,60 | | 7,75 | | | 8,53 | 8,00 |
| R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 3,00 | 2,63 | 7,97 | 7,48 | | 7,57 | 8,60 | 8,03 |
| R ₆ =C ₂ H ₅ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 3,05 | 1,33 (CH ₃) 2,95 (C ₂ H ₅) | | 7,25 - 7,75 | | | 8,68 | 8,08 |
| R ₅ =R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₇ =H | 2,97 | 2,50 (5) 2,47 (6) | 7,71 | | | 7,48 | 8,47 | 7,91 |
| R ₇ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =R ₆ =H | 2,97 | 2,12 | | 7,33 - 8,00 | | | 8,45 | 7,78 |
| R ₆ =F R ₇ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =H | 2,93 | 2,48 (6) 1,98 (7) | 7,75 | 7,41 | | | 8,42 | 7,75 |

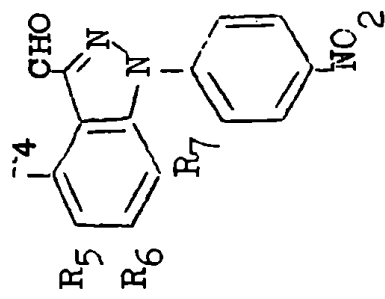


Tabla 3. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-formil-indazoles (valores en δ , solvente Cl_3As)

| Compuesto | Alquil - sustituyentes | H ₄ | H ₅ | H ₆ | H ₇ | H α | H β | δ_{HC} |
|--|---|----------------|----------------|----------------|----------------|------------|-----------|---------------|
| I R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | | 8,50 | | 7,50 | -0,25 | 8,51 | 8,08 | 10,38 |
| III R ₆ =Cl R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | | 8,37 | 7,48 | | 7,88 | 8,53 | 8,05 | 10,33 |
| VI R ₄ =CH ₃ R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 2,90 | | | 7,17 | -1,30 | 8,41 | 7,98 | 10,25 |
| X R ₅ =CH ₃ R ₄ =R ₆ =R ₇ =H | 2,58 | 8,13 | | 7,45 | 7,75 | 8,43 | 8,00 | 10,26 |
| XIV R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 2,60 | 8,30 | 7,40 | | 7,70 | 8,53 | 8,06 | 10,33 |
| XVII R ₆ =C ₂ H ₅ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 1,35 (CH ₃) 2,91 (CH ₂) | 8,33 | 7,53 | | 7,78 | 8,51 | 8,01 | 10,40 |
| XIX R ₅ =R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₇ =H | 2,43 (5 y 6) | 8,05 | | | 7,50 | 8,41 | 7,98 | 10,20 |

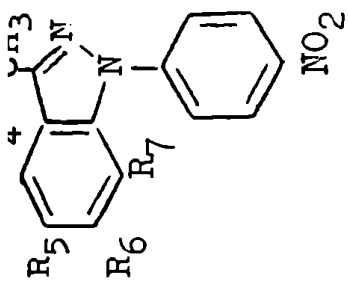


Tabla 4. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-metil-formil (bz)-indazoles.
(valores en δ , solvente $CDCl_3$)

| Compuesto | Alquil - sustituyentes | H ₄ | H ₅ | H ₆ | H ₇ | $\mu\epsilon$ | H β | CHC |
|---|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-----------|-------|
| VII R ₄ =CHO R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 3,12 | | | 7,70 - 8,08 | | 8,47 | 7,90 | 10,28 |
| XI R ₅ =CHO R ₄ =R ₆ =R ₇ =H | 2,83 | 8,38 | | 8,11 | 7,83 | 9,38 | 7,91 | 10,03 |
| XX R ₅ =CHO R ₆ =R ₃ R ₄ =R ₇ =H | 2,88 (3) | 8,37 | | | 7,53 | 8,41 | 7,90 | 10,20 |
| XXIV R ₇ =CHO R ₄ =R ₅ =R ₆ =H | 2,92 | | | 7,83 - 8,46 | | 8,37 | 7,65 | 9,85 |
| XXVII R ₇ =CHO R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =H | 3,00 (3) | 8,30 | 7,65 | | | 8,53 | 7,75 | 9,68 |

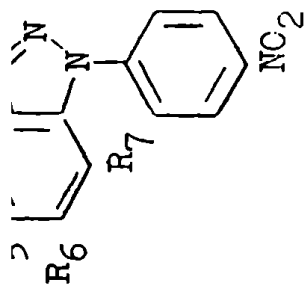


Tabla 5. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)3-nitroximetil-indazoles.

(valores en δ , solvente Cl_3 's).

| Compuesto | CH ₂ CH | Alquil - sustituyentes | H ₄ | H ₅ | H ₆ | H ₇ | τ_{α} | H β |
|---|--------------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------|
| II R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 5,55 | | | 7,41 - 8,00 | | | 3,48 | 8,00 |
| V R ₆ =Cl R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 5,55 | | 7,90 | 7,37 | | 7,51 | 8,57 | 8,01 |
| VIII R ₄ =CH ₃ R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 5,61 | 2,77 | | 7,17 - 7,83 | | | 8,45 | 7,88 |
| XV R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 5,57 | 2,60 | 7,97 | 7,41 | | 7,61 | 9,51 | 7,98 |
| XVIII R ₆ =C ₂ H ₅ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 5,65 | 1,33 (CH ₃) 2,91 (CH ₂) | 8,05 | 7,50 | | 7,65 | 8,70 | 8,05 |
| XXI R ₅ =R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₇ =H | 5,53 | 2,47 (5) 2,43 (6) | 7,71 | | | 7,50 | 8,45 | 7,90 |

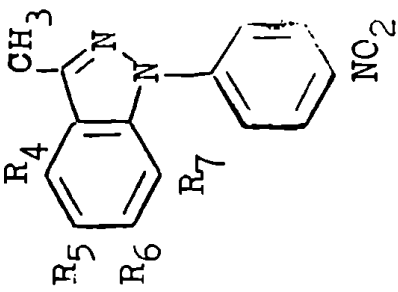


Tabla 6. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-retil-
hidroximetil (bz) indazoles
(valores en δ , solvente Cl_3As)

| Compuesto | CH ₂ OH | Alquil-Sustituyentes | H ₄ | H ₅ | H ₆ | H ₇ | H _{α} | H _{β} |
|---|--------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| IX R ₄ =CH ₂ OH R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 5,45 | 3,13 | | | 7,17 - 7,33 | | 8,47 | 7,91 |
| XII R ₅ =CH ₂ OH R ₄ =R ₆ =R ₇ =H | 5,28 | 3,01 | | | 8,00 | | 8,47 | 7,93 |
| XXII R ₅ =CH ₂ OH R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₇ =H | 5,23 | 3,00 (3) | 2,57 (6) | | | 7,50 | 8,48 | 7,91 |
| XXVI R ₇ =CH ₂ OH R ₄ =R ₅ =R ₆ =H | 4,97 | 3,03 | | | 7,66 - 8,15 | | 8,60 | 7,98 |
| XXIX R ₇ =CH ₂ OH R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =H | 4,95 | 2,96 (3) | 2,65 (6) | | | | 8,60 | 7,96 |

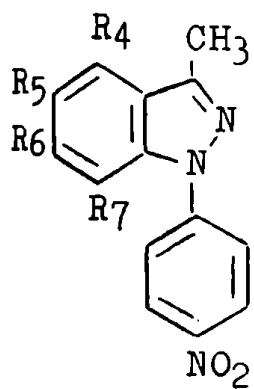


Tabla 7. Espectros u.v. (cloroformo) de 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles.

| Compuesto | λ máx. nm | (log ϵ) |
|--|--|-------------------|
| =R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 358 (4,34); i.* 295 (3,59); i. 260 (3,95). | |
| =Cl R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 354 (4,25); i. 267 (3,80). | |
| =CH ₃ R ₅ =R ₆ =R ₇ =H | 364 (4,23); i. 306 (3,60); i. 260 (4,10). | |
| =CH ₃ R ₄ =R ₆ =R ₇ =H | 368 (4,73); i. 312 (4,06); i. 265 (4,34). | |
| =CH ₃ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 362 (4,26); i. 295 (3,54); i. 265 (3,88). | |
| =C ₂ H ₅ R ₄ =R ₅ =R ₇ =H | 360 (4,23); i. 300 (3,52); i. 265 (3,89). | |
| =R ₆ =CH ₃ R ₄ =R ₇ =H | 368 (4,29); i. 300 (3,58); i. 265 (3,98). | |
| =CH ₃ R ₄ =R ₅ =R ₆ =H | 356 (4,01); i. 292 (3,64); i. 258 (4,04). | |
| =R ₇ =CH ₃ R ₄ =R ₅ =H | 363 (4,00); i. 262 (4,03). | |

= inflexión

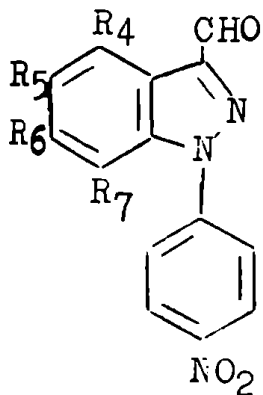


Tabla 8. Espectros u.v. (cloroformo) de 1-(p-nitrofenil)-3-formil-indazoles.

| Compuesto | $\lambda_{\text{máx.}}$ | nm | (log ξ) |
|----------------------------------|----------------------------|-------------|--------------|
| I $R_4=R_5=R_6=R_7=H$ | 346 (4,53); i.* | 291 (4,09). | |
| III $R_6=Cl$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 378 (4,32); 347 (4,00); i. | 304 (3,85). | |
| VI $R_4=CH_3$ $R_5=R_6=R_7=H$ | 351 (4,33); i. | 250 (4,19). | |
| X $R_5=CH_3$ $R_4=R_6=R_7=H$ | 354 (4,54); 298 (3,74). | | |
| IV $R_6=CH_3$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 348 (4,21); i. | 295 (3,86). | |
| VII $R_6=C_2H_5$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 347 (4,32); i. | 297 (3,99). | |
| IX $R_5=R_6=CH_3$ $R_4=R_7=H$ | 355 (4,38); 305 (4,15); i. | 250 (4,29). | |

= inflexión

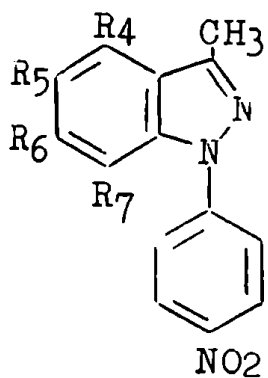


Tabla 9. Espectros u.v. (cloroformo)
de 1-(p-nitrofenil)-3-metil-
formil (bz)-imidazoles.

| Compuesto | λ máx. nm | (log ϵ) |
|---|---------------------|---------------------------|
| VII $R_4 = \text{CHO}$ $R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$ | 357 (4,31); i.* 301 | (3,99). |
| XI $R_5 = \text{CHO}$ $R_4 = R_6 = R_7 = \text{H}$ | 350 (4,41); i. 301 | (4,08); 252 (4,50). |
| XX $R_5 = \text{CHO}$ $R_6 = \text{CH}_3$ $R_4 = R_7 = \text{H}$ | 355 (4,40); 307 | (4,14); 254 (4,56). |
| XXV $R_7 = \text{CHO}$ $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ | 339 (4,30); i. 290 | (4,06); i. 240 (4,31). |
| IVIII $R_7 = \text{CHO}$ $R_6 = \text{CH}_3$ $R_4 = R_5 = \text{H}$ | 340 (4,21); 300 | (4,10). |

.. = inflexión

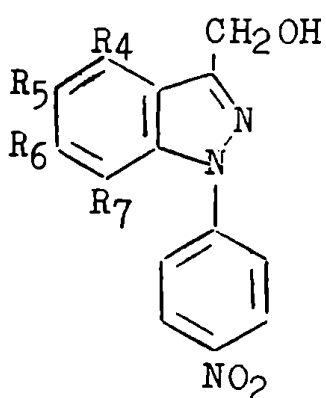


Tabla 10. Espectros u.v. (cloroformo) de 1-(p-nitrofenil)-3-hidroxi-metil-indazoles.

| Compuesto | $\lambda_{\text{máx.}}$ nm | (log ϵ) |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| II $R_4=R_5=R_6=R_7=H$ | 354 (4,26);* i. 260 (3,89). | |
| V $R_6=Cl$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 345 (4,24); i. 270 (3,86). | |
| VIII $R_4=CH_3$ $R_5=R_6=R_7=H$ | 355 (4,15); i. 260 (3,82). | |
| XV $R_6=CH_3$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 355 (4,30); i. 265 (3,97). | |
| XVIII $R_6=C_2H_5$ $R_4=R_5=R_7=H$ | 354 (4,23); i. 265 (3,89). | |
| XXI $R_5=R_6=CH_3$ $R_4=R_7=H$ | 361 (4,27); i. 265 (4,03). | |

..= inflexión

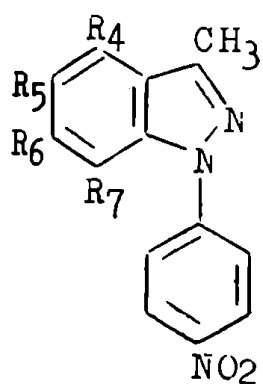


Tabla 11. Espectros u.v. (cloroformo) de 1-(p-nitrofenil)-3-metilhidroximetil (bz)-indazoles.

| Compuesto | λ máx. | nm | (log ϵ) |
|--|-----------------|-------------------------------|-------------------|
| IX $R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$ $R_5 = R_6 = R_7 = \text{H}$ | 358 (4,45); i.* | 260 (3,81). | |
| XII $R_5 = \text{CH}_2\text{OH}$ $R_4 = R_6 = R_7 = \text{H}$ | 360 (4,52); i. | 310 (3,77). | |
| XVII $R_5 = \text{CH}_2\text{OH}$ $R_6 = \text{CH}_3$ $R_4 = R_7 = \text{H}$ | 363 (4,29); i. | 270 (3,81). | |
| XXVI $R_7 = \text{CH}_2\text{OH}$ $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ | 353 (3,98); i. | 301 (3,54); i. 258 (3,99). | |
| XXIX $R_7 = \text{CH}_2\text{OH}$ $R_6 = \text{CH}_3$ $R_4 = R_5 = \text{H}$ | 355 (4,34); i. | 300 (4,12); i. 265 (4,38). | |

i. = inflexión

CAPITULO 3

Antecedentes de las reacciones estudiadas.

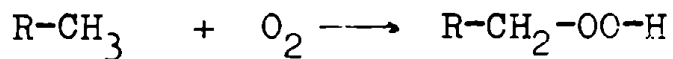
Discusión de los resultados obtenidos.

Como se describe en el capítulo anterior, la irradiación de diversos derivados del 1-(p-nitrofenil)-indazol nos permitió el estudio de diferentes reacciones foto-químicas. Las mismas resultaron ser novedosas para el tipo de sustrato empleado.

La primera de estas reacciones consistió en la foto-conversión de un grupo alquilo en un grupo carbonilo. En nuestro caso, esta reacción fue de aplicación bastante generalizada, dado que pudieron oxidarse grupos alquílicos cuando estaban unidos al anillo pirrazólico y/o bencénico del indazol.

La literatura registra numerosos ejemplos de reacciones de auto-oxidación ⁽⁵⁵⁾ y de otras que transcurren inducidas por la luz ultravioleta. ⁽¹³⁾ Ellas se observaron sobre sustancias de naturaleza química muy variada, como ser compuestos alifáticos, homocíclicos aromáticos, heterocíclicos, etc., dando productos de oxidación de diversa índole. Pese a ello, ejemplos de foto-oxidación de grupos alquilo, en especial de grupos metilo, a compuestos carbonílicos aparecen citados rara vez en la literatura y no se conoce un estudio sistemático de esta foto-conversión.

Debe mencionarse aquí, que cualquiera sea el proceso utilizado, auto-oxidación fotoquímica o no, el mismo debe incluir entre las primeras etapas de su mecanismo, la formación un hidroperóxido:



Estas sustancias, pueden en algunos casos ser aisladas como tales, o bien pueden sufrir transformaciones, que dependerán de las condiciones del método y de la estructura química del compuesto empleado.

Las oxidaciones llevadas a cabo por empleo de oxidantes como el ácido crómico (y sus derivados), el permanganato de potasio o el dióxido de selenio, quedan excluidas de estas consideraciones.

La auto-oxidación no foto-química de hidrocarburos fase gaseosa o líquida, ha sido ampliamente estudiada, (56) lo el interés industrial de los productos que se forman. Estas reacciones son muy poco específicas cuando se utilizan con estos alifáticos. Generalmente, conducen a mezclas de productos y los porcentajes de conversión son pequeños. Empleando hidrocarburos aromáticos los rendimientos resultan más elevados. Así el tolueno se oxida a benzaldehído (57) en un 40 %, mientras que el etil-benceno forma acetofenona y benzaldehído con un rendimiento total del 10 %. Un hecho similar ocurre con el n-propil-benceno que se oxida a propiofenona y benzaldehído. (58)

La formación de hidroperóxidos o peróxidos por auto-oxidación inducida por la luz ultravioleta ocurre sobre una amplia variedad de sustancias, como ser hidrocarburos aro-

máticos (59), compuestos olefínicos (60), esteroides (61), alcoholes (62-64), éteres (65), etc. Sin embargo, debemos recalcar, que pocos son los ejemplos conocidos donde los productos finales de la transformación, son compuestos de naturaleza carbonílica.

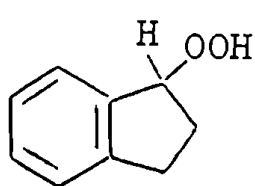
En los párrafos siguientes citaremos ejemplos de las reacciones foto-químicas que ocurren sobre grupos alquilo unidos a un anillo aromático, independientemente de las estructuras de las especies aisladas, ya que como señalamos anteriormente, estas tendrían un intermediario común.

Ciamician y Silber (66) estudiaron la foto-oxidación del tolueno, de los tres xilenos isómeros, y del timol. Las reacciones se efectuaron en recipientes donde se colocaba el hidrocarburo, agua y luego se llenaban con oxígeno. Los recipientes eran colocados a la luz por espacio de un año aproximadamente. De esta forma, obtenían los ácidos respectivos (rendimiento aproximado del 10 al 15%) los que eran acompañados por una cantidad muy pequeña de aldehídos. El mismo procedimiento daba resultado cuando se empleaba el o- y el p-nitro-tolueno.

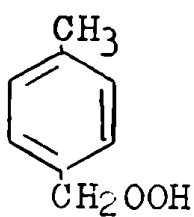
La transformación fotoquímica de un grupo metilo en un grupo carboxilo, encuentra también ejemplos en derivados de heterociclos. John (67) a partir de la 2-fenil-4-metil-quinolina, disuelta en benceno y con agregado de antraquinona, obtuvo el ácido 2-fenil-quinolin-4-carboxílico (rend. 27 %) por exposición de la solución a la luz solar. Aplicando el mismo procedimiento, de la alfa-picolina (68) se obtuvo el ácido alfa-picolínico (rend. 5,3 %), mientras que de la irradiación de la 2-fenil-3-metil- y 2-fenil-6-metil-quinolina (69), se aislaron los ácidos correspondientes con rendimientos de 7 y 8 % respectivamente.

La formación de hidroperóxidos a partir de compuestos aromáticos, fue observada por Hock y colaboradores. (70) Por irradiación del indano, bajo oxígeno, con una lámpara de g (24 hs a 60°), obtuvieron el hidroperóxido 1 con un rendimiento del 5 %. El tratamiento de este hidroperóxido con álcali daba lugar a su transformación en una mezcla de indanol e indanona.

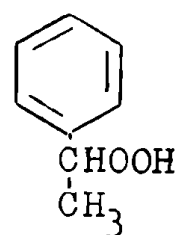
Los mismos autores (71), obtuvieron a partir del *p*-xileno el hidroperóxido 2, mientras que de la irradiación del *o*-til-benceno, aislaron el producto de oxidación de la posición *o* de la cadena lateral (compuesto 3):



1



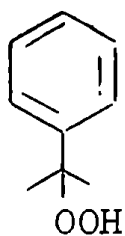
2



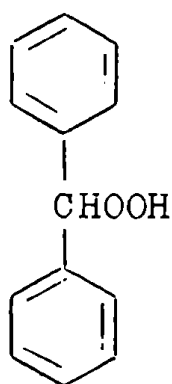
3

Las irradiaciones se efectuaron en forma similar a la anterior, durante 60 horas, a partir de 850 gr del hidrocarburo, aislando 3,5 y 8 gr de la sal sódica respectivamente.

La foto-oxidación del cumeno y del difenil-metano (2) realizada en condiciones análogas, condujo a la formación de los hidroperóxidos 4 y 5, con rendimientos que estaban dentro del orden de los obtenidos en los casos anteriores.

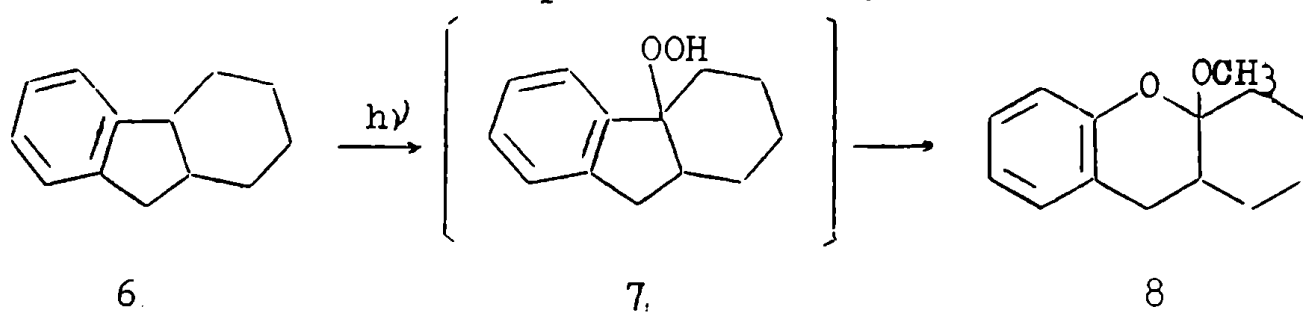


4



5

La irradiación, en solución metanólica acidificada, el hexahidrofluoreno 6 dio lugar ⁽⁷³⁾ a la formación del xaneno 8 con un rendimiento aproximado de 10%.



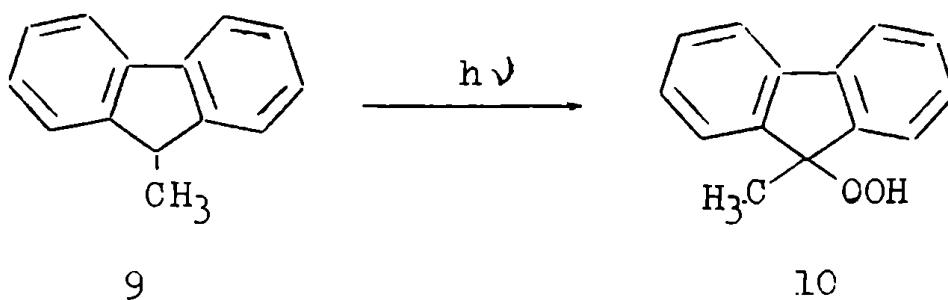
6

7

8

para esta reacción fue postulada la formación del hidroperóxido 7 como compuesto intermediario.

Otro ejemplo de obtención de un hidroperóxido sobre un átomo de carbono unido a un anillo aromático, ⁽⁷³⁾ lo constituye la formación del compuesto 10 a partir de 9.



9

10

Las reacciones fotoquímicas que pueden sufrir derivados alquílicos de hidrocarburos aromáticos, han despertado el interés de diversos autores quienes las han estudiado bajo distintos aspectos. Así por ejemplo, Porter y Strachan⁽⁷⁴⁾ estudiaron el proceso fotoquímico primario de diversas sustancias, en medios rígidos a bajas temperaturas, observando que por ejemplo en el caso del tolueno, lo constituye la formación del radical bencilo.

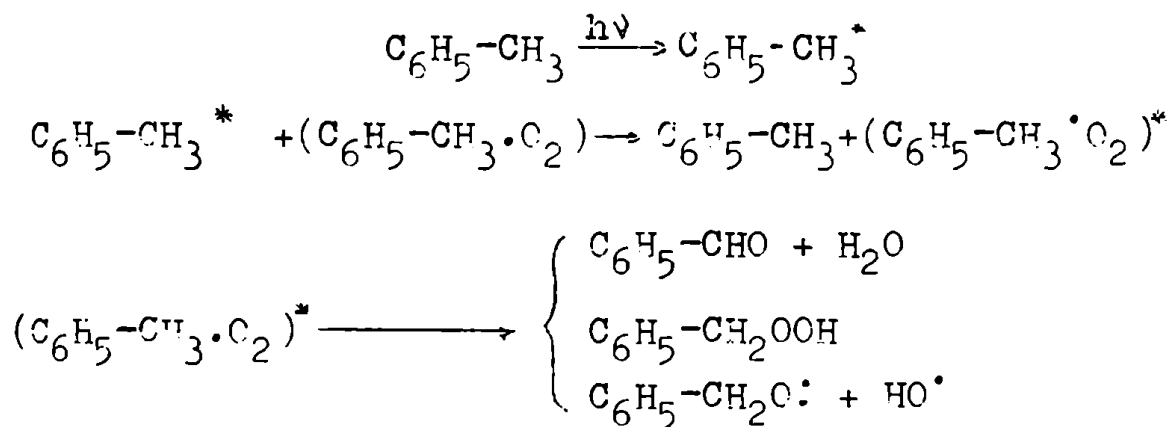
La formación fotoquímica del benzaldehído fue observada por Grajgar y Leach.⁽⁷⁵⁾ Dichos autores, irradiaron tolueno en un sistema rígido a baja temperatura, al cual dejaron luego alcanzar temperatura ambiente. La determinación del espectro de absorción de la mezcla enfriada, dio nuevas bandas que fueron atribuídas a la presencia de benzaldehído. Esto fue interpretado como consecuencia de la reacción que tendría lugar entre el radical bencilo, formado durante la reacción fotoquímica, y el oxígeno.

También se observó la formación de benzaldehído al irradiar tolueno en estado cristalino.⁽⁷⁶⁾ Sin embargo, en este caso la reacción se atribuyó a un estado excitado del tolueno y no al radical bencilo. Sin Wei y Adelman⁽⁷⁷⁾ realizaron hace poco un estudio mecanístico de la foto-oxidación del tolueno. Este hidrocarburo, saturado con oxígeno, fue radiado con la línea 2537 \AA de una lámpara de Hg de media presión. Entre los productos de reacción pudieron caracterizarse, por cromatografía gaseosa, la presencia de benzaldehído, alcohol bencílico y bencil-hidroperóxido.

En primer lugar, los autores descartaron la posibilidad de participación del oxígeno singulete, dado que cuando éste se produce en el seno de la reacción en forma química,

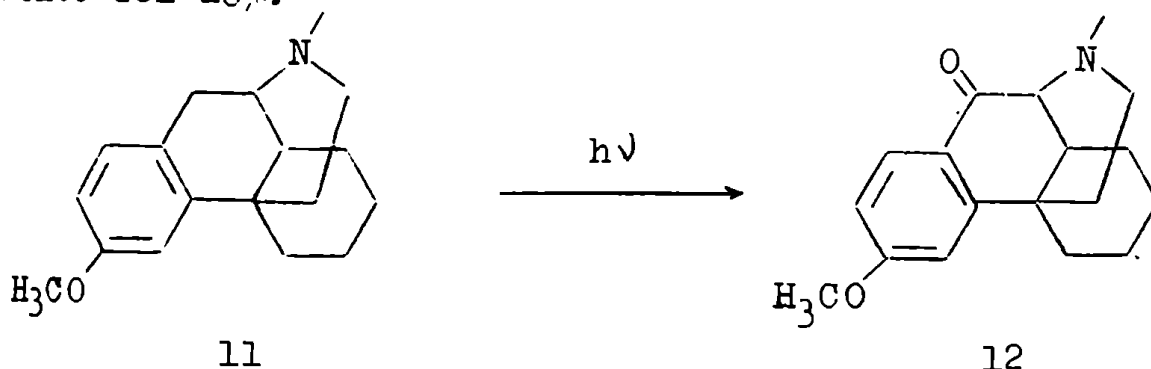
partir de hipoclorito y peróxido de hidrógeno, o foto-químicamente empleando Rosa de Bengala como sensibilizador, no se observaba la formación de los foto-productos mencionados anteriormente.

Es generalmente aceptado, que el proceso foto-químico primario que sufre el tolueno, consiste en la formación del radical bencilo: $C_6H_5-CH_3 \xrightarrow{h\nu} C_6H_5-CH_2\cdot + H\cdot$ y que en la etapa de propagación de la reacción en cadena, forma luego el hidroperóxido $C_6H_5-CH_2OOH$. Sin embargo, los autores de este trabajo, observaron que el rendimiento de hidroperóxido varía muy poco cuando se incrementa la temperatura de 5 a 85°. Esto sugiere que el hidroperóxido podría formarse por otro mecanismo. Es conocido que el tolueno forma un complejo con el oxígeno, que absorbe a longitudes de onda donde ya no absorbe el hidrocarburo. Por irradiación de este complejo, con la línea de Hg de 3130 Å los autores observaron la formación de los mismos foto-productos que en el caso de la irradiación a 337 Å. En base a ello, postularon que este foto-proceso se desarrolla en las siguientes etapas:



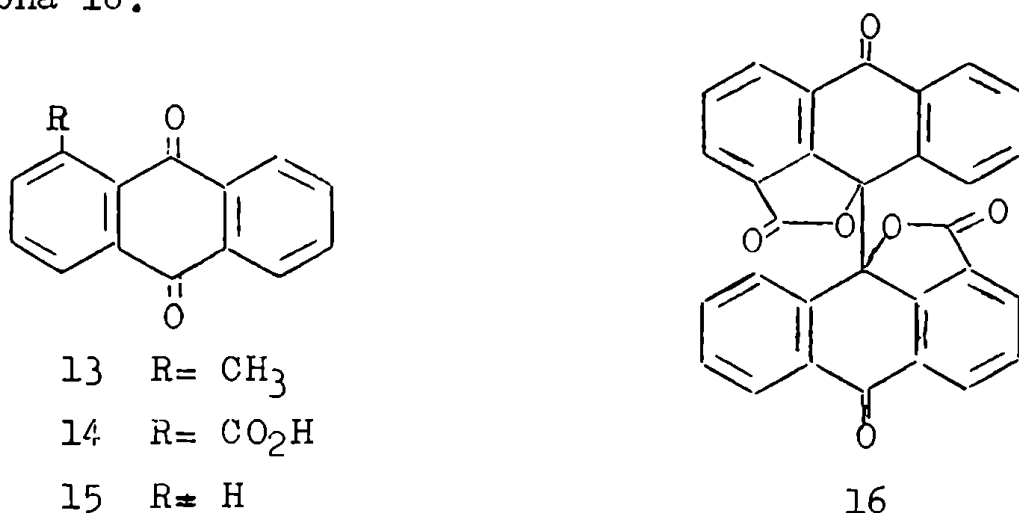
Esto indicaría que la foto-oxidación es, en este caso, una reacción del complejo excitado y no de un estado excitado del tolueno o del oxígeno. Por otra parte, sin Wei Adelman también observaron que la irradiación del bencilhidroperóxido producía una mezcla de alcohol bencílico y benzaldehído.

Un ejemplo de la transformación foto-química de un grupo metileno, unido a un anillo bencénico, en un grupo cetónico, aparece citado en un trabajo de Prossi et. al. (78) La acción de la luz solar sobre una solución acuosa del bromhidrato del morfinano 11, producía la sustancia 12 con un rendimiento del 10%.



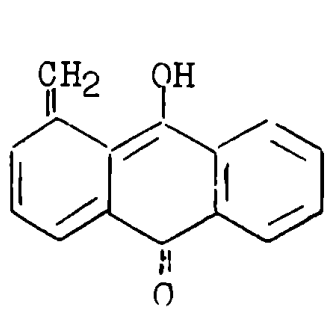
según Mustafá (79) la formación de un hidroperóxido intermediario, seguida por la pérdida de agua, podría explicar la transformación observada.

Recientemente, Vates, Mackay y Garneau (80) observaron que exponiendo 1-metil-antraquinona (13), disuelta en enceno, a la luz solar formaba el ácido antraquinon-1-carboxílico (14, rend. 54 %), antraquinona (15, rend. 8%) y la lactona 16.

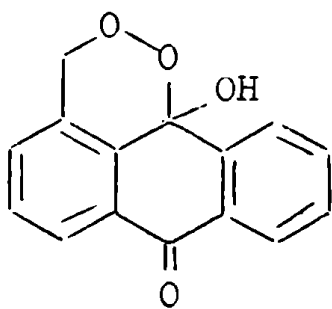


Este último producto era el principal (60% de rendimiento) cuando se irradiaba 13 con una lámpara de Hg de 4500 watts.

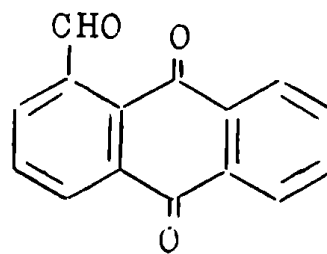
Los autores mencionados, basándose en trabajos previos de foto-enolización (81) postularon al foto-enol 17 como el intermediario de este proceso, el cual se convertiría luego en el peróxido 18.



17



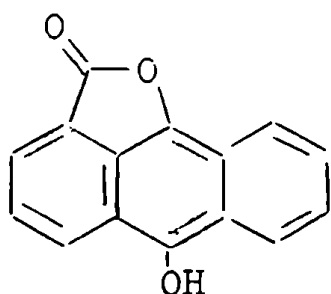
18



19

La descomposición de este peróxido (18) daría lugar a la formación del aldehído intermediario 19, el cual podría sufrir según los autores, reacciones de foto-oxidación foto-decarbonilación que explicarían la obtención de los compuestos 14 y 15 respectivamente.

Cuando el compuesto 13 era irradiado en solución de anhídrido acético, se obtenía el aldehído 19, junto con la acetona 20.

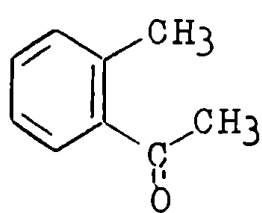


20

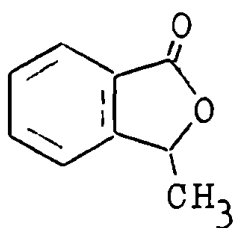
Pese a que los autores postularon al aldehído 19 como intermediario de la formación de los productos 14 y 15, su irradiación en benceno sólo condujo a la dilactona 16, de acuerdo a lo que ellos describen.

Por otra parte, de la foto-oxidación de la 2-metil-antraquinona y de la 2-etil-antraquinona, obtuvieron el ácido antraquinon-2-carboxílico y la 2-acetil-antraquinona respectivamente.

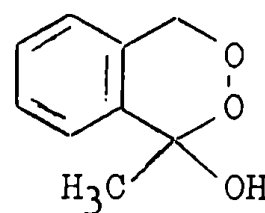
Los mismos autores estudiaron la irradiación de la *o*-metil-acetofenona (21), la cual en anhídrido acético sufre una foto-oxidación a la 3-metil-ftalida (22).



21

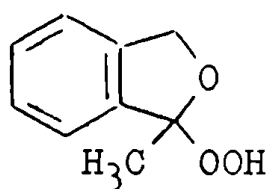


22

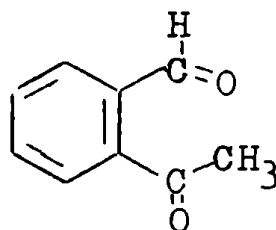


23

La irradiación de 21 en benceno les permitió la obtención del peróxido 23, el cual luego se transformaba en el hidroperóxido 24 por irradiación más prolongada.



24



25

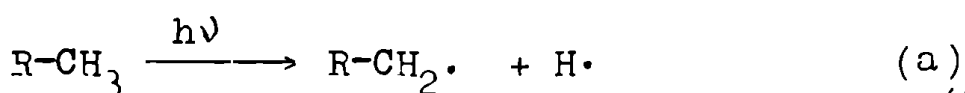
El tratamiento del compuesto 23 con ácidos forma el aldehído 25, que por irradiación se convertía en 22.

De los antecedentes citados en los párrafos anteriores y de los rendimientos obtenidos en la formación de compuestos carbonílicos a partir de 1-(*p*-nitrofenil)-3-metil-

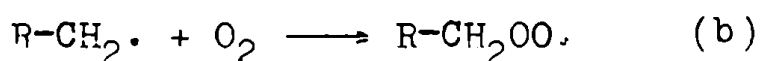
indazoles (ver Tabla 1, Capítulo 2), surgen los siguientes comentarios.

La reacción foto-química que se estudia en este trabajo tiene prácticamente un sentido único, lo cual hace que los rendimientos de los productos carbonílicos sean relativamente elevados para este tipo de proceso y le da a esta foto-oxidación cierto interés preparativo.

Uno de los factores que contribuyen a ello, es la estabilidad de los aldehídos que se obtienen. Nosotros, teniendo en cuenta las reacciones foto-químicas que se han descrito previamente para los compuestos indazólicos (ver Capítulo 1) hemos sometido a la luz ultravioleta al 1-(p-nitrofenil)-3-formil-indazol y al 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-cloro indazol. En ambos casos, se recuperó, en su mayor parte, la materia prima empleada. Otro hecho experimental que está de acuerdo con esta observación, es la escasa cantidad de compuestos ácidos que se obtienen durante la reacción foto-química de formación de estos aldehídos. Es probable que, como sucede en otros casos, el proceso foto-químico primario sea la formación de un radical por abstracción de un átomo de hidrógeno del resto alquílico:

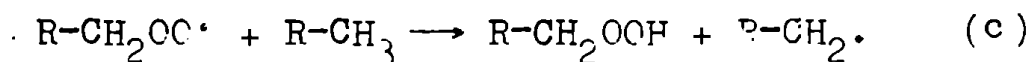


el radical $R-CH_2\cdot$ podría reaccionar rápidamente ⁽⁸²⁾ con el oxígeno dando un radical $R-CH_2CO\cdot$.

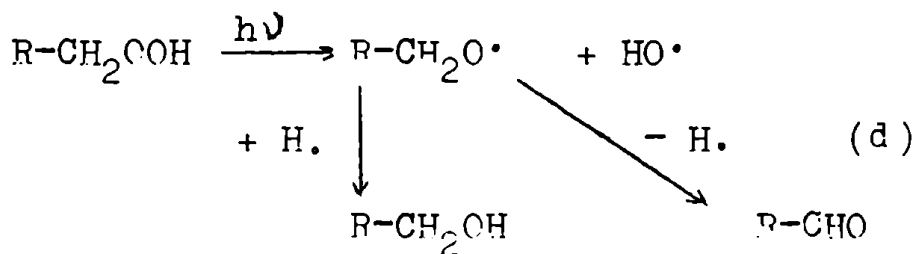


que en la etapa de propagación de la reacción en cadena, formaría el correspondiente hidroperóxido y un nuevo radical

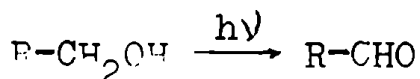
$R-CH_2\cdot$:



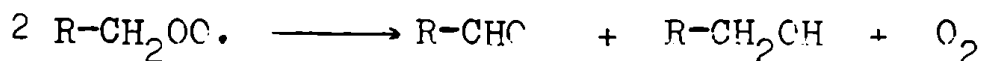
El hidropéroxido que así se forma, podría sufrir una transformación foto-química y disociarse a un radical ($R-CH_2O\cdot$), que sería el responsable de la obtención de aldehídos y de hidroximetil-compuestos:



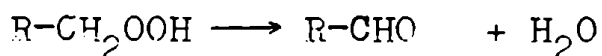
Como se mencionó anteriormente, la obtención de hidroximetil-derivados se observó en algunos de los casos estudiados por nosotros, pero siempre en pequeña magnitud. Ello es lógico, pues al proceso de formación indicado arriba, se opone la rápida transformación de estos compuestos en los correspondientes aldehídos según hemos indicado:



Los mismos productos podrían obtenerse por descomposición no foto-química del radical hidropéroxido, de acuerdo a la siguiente ecuación:



bien, sólo formarse el aldehído como resultado de la transformación del hidropéroxido, que puede ser favorecida por el medio y/o la temperatura,



La descomposición térmica de hidropéroxidos, o la catalizada por ácidos en un medio de ácido acético, tiene muchos ejemplos en la literatura. Así, el p-metil-bencil-hidropéroxido, disuelto en ácido acético con agregado de ácido clorhídrico, se descompone en p-cresol, formaldehído y p-tolualdehído. (83) La formación de p-tolualdehído fue atribuída

en este caso, a la descomposición térmica del hidropéroxido y no a una catalizada por ácidos. El 1-fenil-etil-hidropéroxido, en condiciones similares, pero a temperatura elevada, dio fenol y una pequeña cantidad de acetofenona. (84) Cuando esta última reacción se realizó a 20-25°, no se observó la presencia de acetofenona.

Los ácidos carboxílicos que se forman durante este proceso, serían el resultado de la oxidación, foto-química o no, de los aldehídos, via los correspondientes acil-hidropéroxidos.

De los datos de la Tabla 1 (Capítulo 2) se observa que el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol se oxida al correspondiente aldehído con un rendimiento de 50%, mientras que el 6-metil-derivado de la misma sustancia lo hace con un rendimiento de 57 %. La reacción de oxidación no tiene lugar cuando el sustituyente de la posición 6 es un grupo metoxilo. En cambio, la presencia de un átomo de cloro sobre la misma posición, eleva el rendimiento al 77 %.

Es interesante señalar, que en experiencias realizadas de auto-oxidación, no foto-química, de derivados del benceno (85), se observó que los sustituyentes donores de electrones, incrementan la velocidad de formación de hidropéroxidos, mientras que los sustituyentes atractores la disminuyen. También en el caso de compuestos heterocíclicos como indoles (86) y tetrahydrocarbazoles (87), se señaló que los sustituyentes donores de electrones aumentan la facilidad de formación de hidropéroxidos.

Debe mencionarse aquí, que los efectos polares de los sustituyentes pueden desempeñar un papel, no sólo en la formación de los hidropéroxidos, sino también en alguna

otra etapa del mecanismo que sigue la reacción para la obtención de aldehídos.

Cuando se emplearon 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles sustituidos con uno o dos grupos metilo sobre el anillo bencénico, existía naturalmente la posibilidad de una oxidación alternativa o simultánea de estos grupos.

Los resultados obtenidos indican la existencia de los casos límites. Así, por empleo del indazol 3,6-dimetilado se observó solamente la oxidación del grupo metilo unido al anillo pirrazólico (3-metil), mientras que del 3,7-dimetilindazol y del 3,6,7-trimetilindazol sólo se aislaron los productos oxidados sobre el anillo bencénico (7-formil-indazoles). En todos los otros ejemplos (3,4-dimetil, 3,5-dimetil y 3,5,6-trimetil-indazol) se obtuvieron simultáneamente 3-formil-indazoles y formil (bz) indazoles. Sin embargo, considerando los rendimientos obtenidos, se observa una mayor facilidad de oxidación de los grupos metilos unidos al anillo bencénico que la de aquellos que están unidos al núcleo del pirrazol, salvo, como se mencionó, el caso del 3,6-dimetil-indazol.

Si bien resulta difícil la explicación de estos hechos, podría admitirse que la diferente reactividad de los grupos metilo estaría relacionada con la mayor o menor facilidad de abstracción de un átomo de hidrógeno, afectando así a la velocidad de reacción en la etapa de propagación (c).

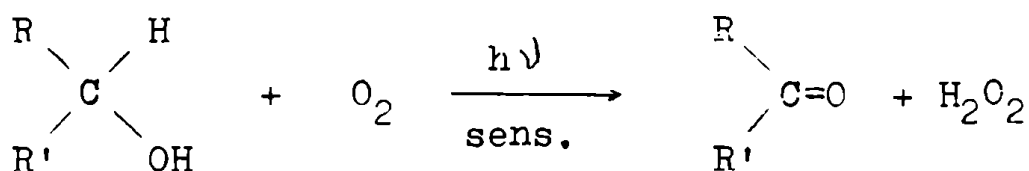
La resistencia a la oxidación de un grupo alquilo sobre la posición 6, se manifiesta también en el caso del 3-metil-6-etil-indazol, del cual sólo se aisló el 3-formil-derivado. Ello es sorprendente pues varios autores ⁽⁵⁵⁾ han señalado que los grupos alquilos secundarios forman hidroperóxidos con mayor facilidad que los primarios.

Cabe finalmente mencionar, que en la irradiación directa de los derivados mono y di-metilados del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, no se observó la formación de dialdehídos. Sin embargo, fue posible la obtención de un producto XIII) de esta naturaleza, cuando se irradiaron el 3-formilmetil (bz)indazol X y el 3-metil-formil (bz) indazol XI en solución de ácido acético. La facilidad de oxidación del segundo grupo metilo, estaba en relación con la observada en la reacción de formación de los mono-aldehídos.

foto-oxidación de alcoholes.

La oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos, en reacciones inducidas por la luz ultravioleta, ha sido estudiada por varios autores. Sin embargo, existen discrepancias sobre los aspectos mecanísticos de esta reacción.

El proceso total puede representarse así:

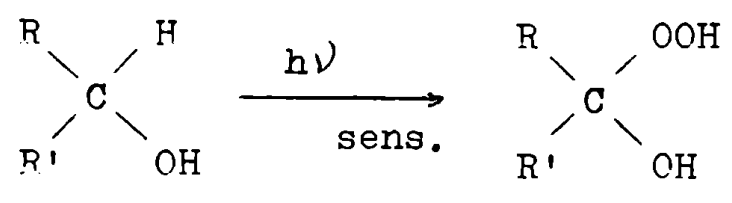


Markham et al. (64) estudiaron la oxidación de diferentes alcoholes, catalizada por el óxido de cinc y la luz ultravioleta, midiendo la acumulación de peróxidos en el sistema e identificando, en algunos casos los compuestos carbonílicos formados.

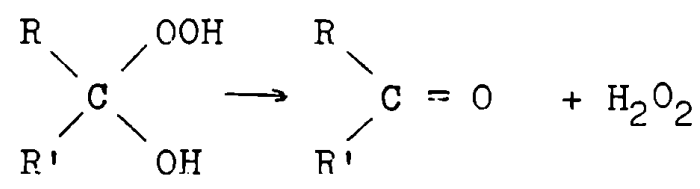
La foto-oxidación del etanol (63) fue llevada a cabo también, empleando como sensibilizador el 2,6-disulfonato áldico de la antraquinona. Según los autores, el mecanismo de esta reacción no es en cadena, pues el rendimiento cuántico de la misma es igual a la unidad e independiente de la temperatura.

En un estudio de la reacción foto-química que ocurre entre la benzofenona y el alcohol isopropílico, Pitts y col. (38) propusieron que la formación de acetona se debe a la transferencia de hidrógeno, en dos etapas, del alcohol a la benzofenona.

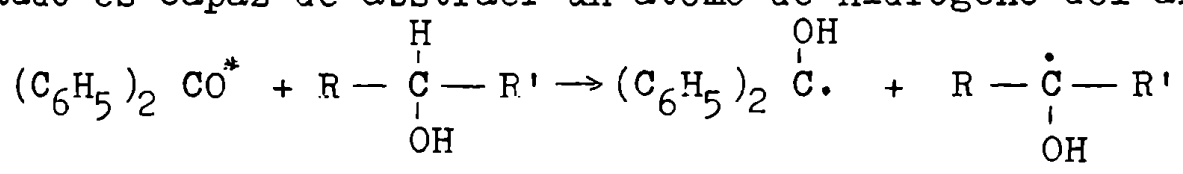
Sin embargo, Schenck y col. (62) de la irradiación sensibilizada (benzofenona) de diferentes alcoholes secundarios, aislaron los correspondientes hidroperóxidos



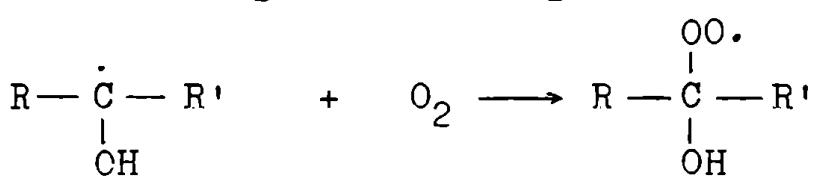
También fue observado que estos hidroperóxidos se descomponen en presencia de agua de la siguiente manera:



En base a ello, postularon que en el proceso foto-químico primario, se excitaría la benzofenona, y en ese estado es capaz de abstraer un átomo de hidrógeno del alcohol:

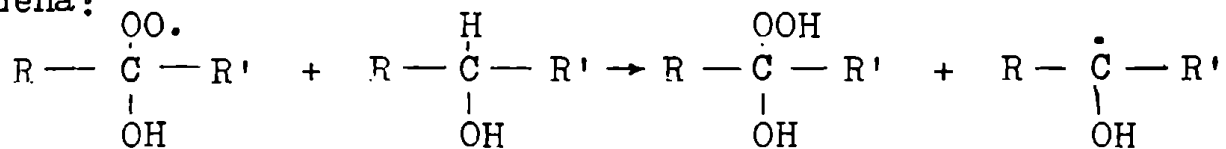


El radical del alcohol alifático podría reaccionar con el oxígeno de la siguiente forma:

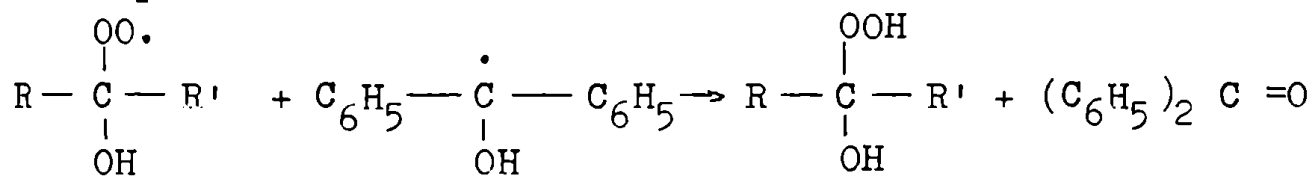


el radical hidroperóxido puede entonces iniciar una reacción

en cadena:



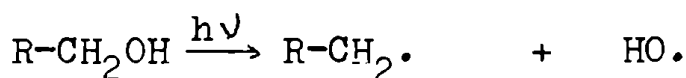
o bien reaccionar con el radical alcohólico de la benzofenona en la etapa de terminación de la reacción:



Como se indicó en el Capítulo 2, sometiendo los hidroximetil-indazoles a la radiación ultravioleta, se obtuvieron los correspondientes aldehídos con buenos rendimientos. Los períodos de irradiación en estos casos fueron considerablemente más cortos que los necesarios para producir la fotoconversión $R-CH_3 \rightarrow R-CHO$. Fue observada además, una mayor facilidad de oxidación en los ejemplos donde el grupo hidroximetilo estaba unido al anillo bencénico, respecto de aquellos que lo tenían sobre el anillo pirrazólico.

Considerando los resultados obtenidos, y en especial el de la foto-ciclación oxidativa que se describe más adelante, podemos suponer que en nuestro caso, la foto-oxidación de los hidroximetil-compuestos, transcurre por un mecanismo distinto de aquél indicado por Schenck para los alcoholes alifáticos.

Es probable que el proceso fotoquímico primario sea la formación del radical $R-CH_2\cdot$ de acuerdo a la siguiente ecuación:



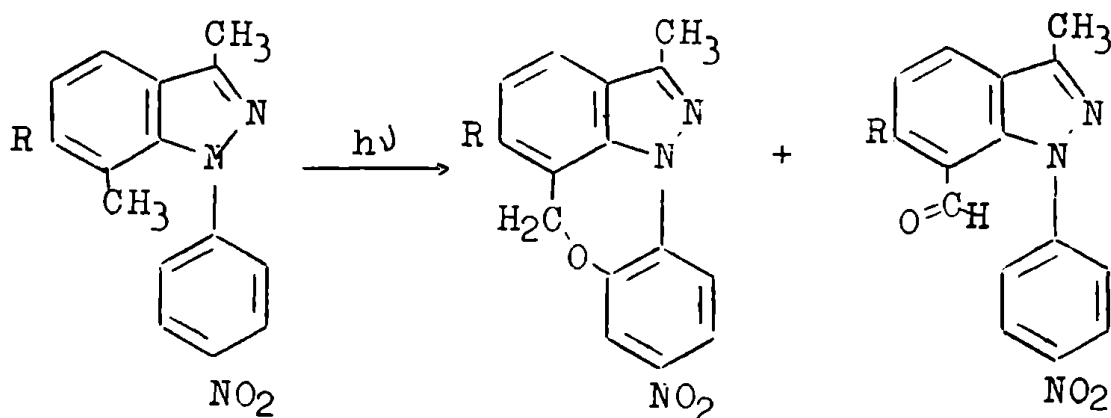
Este podría incorporar oxígeno y dar el radical hidroperóxido ($R-CH_2OO\cdot$) que seguiría luego las etapas del mecanismo indicado para la obtención de aldehídos.

Estaría de acuerdo con esto, la mayor facilidad observada en la conversión $R-CH_2OH \xrightarrow{h\nu} R-CHO$ comparada con la de la reacción $R-CH_3 \xrightarrow{h\nu} R-CHO$, lo cual tendría relación con la diferente facilidad de formación de los radicales $R-CH_2\cdot$ en ambos procesos fotoquímicos.

foto-ciclación oxidativa.

Una reacción interesante, que tiene relación con las anteriores, fue observada por irradiación de indazoles sustituidos en la posición 7 por grupos metilo.

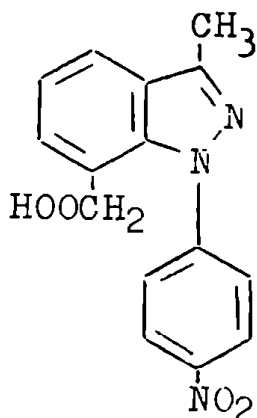
Según se describe en el Capítulo 2, junto con los 7-formil-derivados, se formaron en estos casos productos resultantes de una foto-ciclación oxidativa (compuestos XXIV y XXVII).



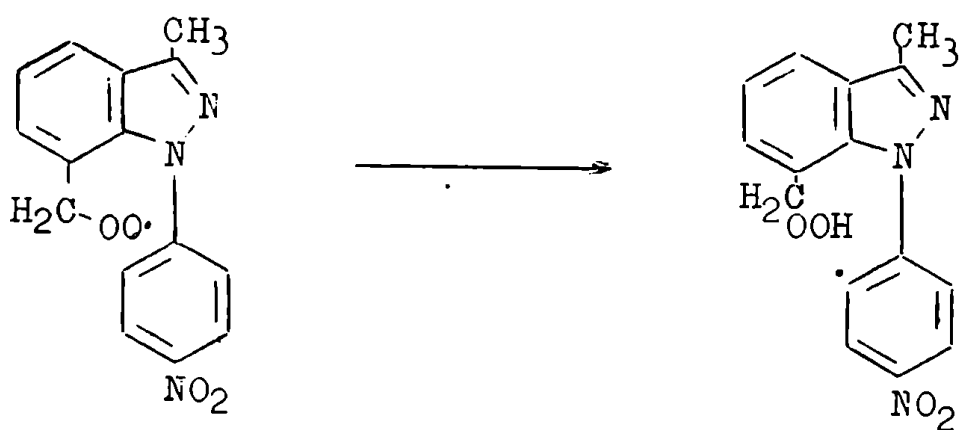
| | | | | |
|---------------------|-------|---------------------|--------|---------------------|
| R = H | XXIV | R = H | XXV | R = H |
| R = CH ₃ | XXVII | R = CH ₃ | XXVIII | R = CH ₃ |

También se mencionó, que de la irradiación del 7-(p-nitrofenil)-3,6,7-trimetil-indazol se aisló, además de los productos indicados, el correspondiente hidroximetil-derivado.

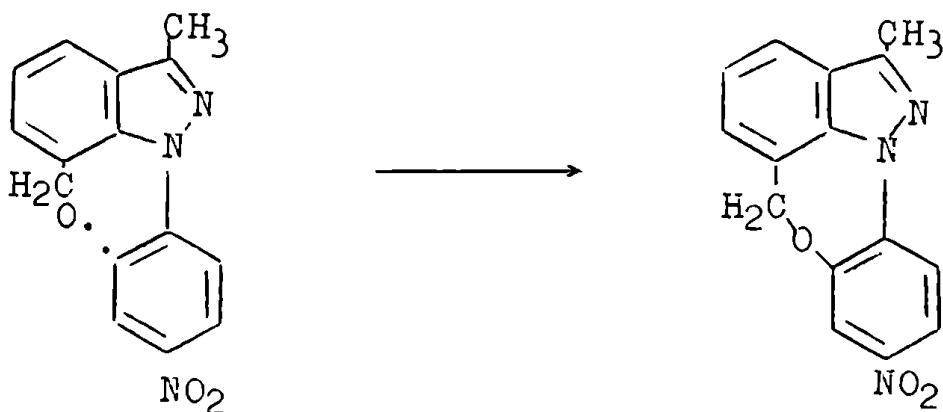
El hidropéroxido intermediario que se forma en estos casos tendría la siguiente estructura:



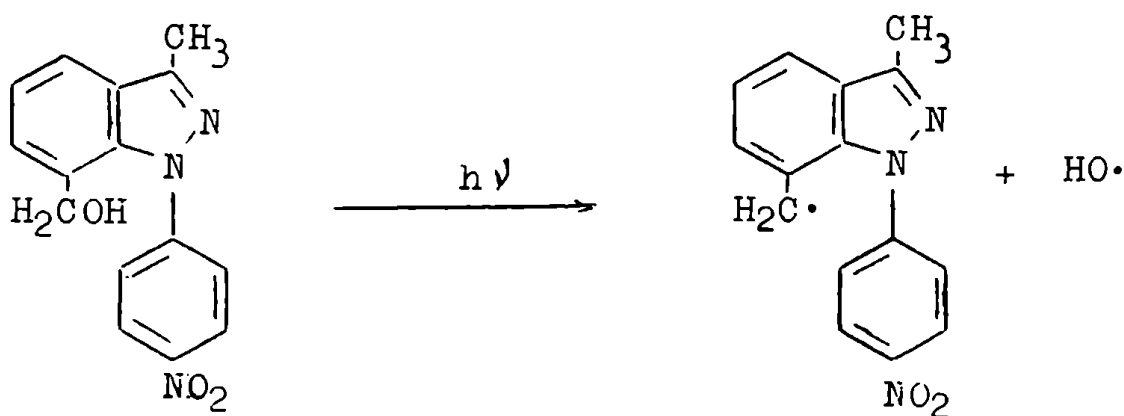
Este producto (o su radical $R-CH_2OO\cdot$) daría lugar a la formación de aldehídos y de hidroximetil-compuestos en la forma que ya fuera indicada. La obtención del producto de ciclación, sería el resultado de la eliminación de agua entre el hidropéroxido y el resto p-nitrofenilo de la misma molécula. Debe notarse, que el hidropéroxido se formaría así a partir de su radical ($R-CH_2OO\cdot$) y de un átomo de hidrógeno proveniente del grupo metilo de otra molécula. También podría suceder, que el H-donor sea el sustituyente de la posición 1, de acuerdo al esquema:



Este nuevo radical podría disociarse foto-químicamente a un HO• y un biradical, que luego se ciclaría:



La obtención de los productos de ciclación y de los aldehídos correspondientes por irradiación de los 7-hidroximetil-compuestos (ver Capítulo 2), podría interpretarse admitiendo que el proceso foto-químico primario sería la disociación del alcohol:



Este radical, sería el intermediario común de la obtención de ambos productos para lo cual seguiría luego las etapas ya discutidas.

Mencionaremos finalmente, que si los hidroximetilimidazoles formaran hidroxí-hidroperóxidos, similares a los obtenidos por Schenck ⁽⁶²⁾ en el caso de los alcoholes alifáticos

$R - C \begin{matrix} H & OH \\ & \backslash \\ & OOH \end{matrix}$, resultaría más difícil interpretar la conversión de los hidroximetil-derivados en sus productos de ciclación.

CAPITULO 4

Reacciones químicas de los foto-productos obtenidos

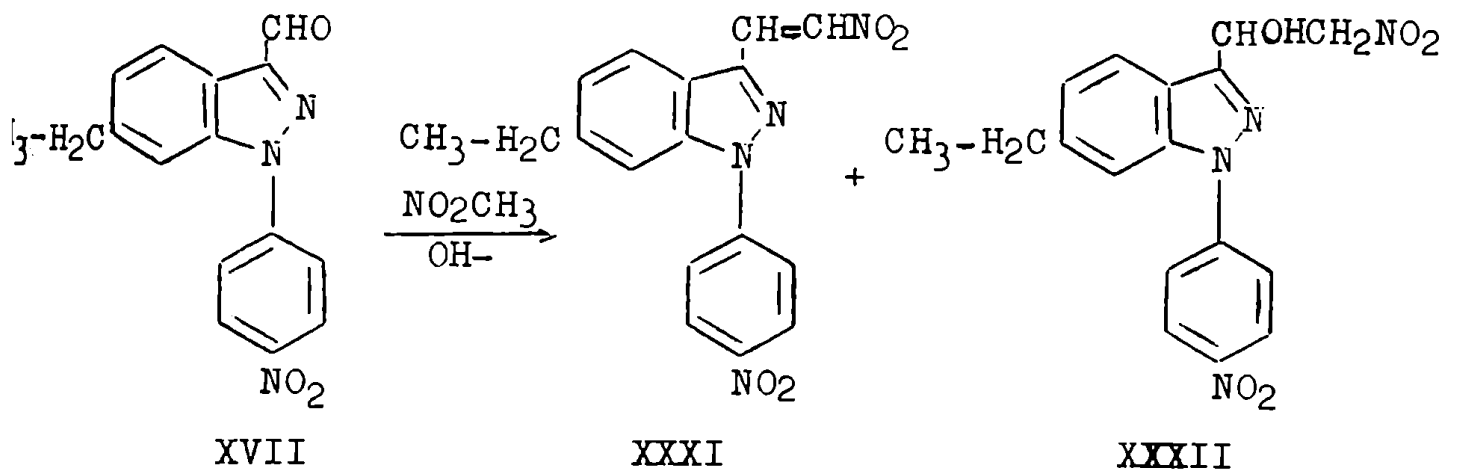
La disponibilidad de 3-formil-indazoles y de formil(bz)indazoles, productos obtenidos mediante el proceso fotoquímico indicado en el Capítulo 2, nos permitió estudiar ciertas reacciones químicas de estos compuestos.

Describiremos en este Capítulo las reacciones realizadas y sus antecedentes en la literatura, aún cuando algunas de ellas fueron mencionadas cuando se trató la demostración de las estructuras de los foto-productos.

De las reacciones de oxidación y reducción de los aldehídos, se obtuvieron ácidos carboxílicos e hidroximetil-derivados respectivamente (ver parte experimental). Ambas reacciones se llevaron a cabo mediante métodos conocidos. La oxidación se efectuó con óxido de plata en medio alcalino, mientras que la reducción del grupo carbonilo se realizó con borhidruro de sodio, reactivo que posee la ventaja de no atacar al grupo nitro.

Dos reacciones de condensación fueron aplicadas a los formil-indazoles. La formación de la fenil-hidrazona (XX) se realizó con el 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-metil-indazol (XIV). Otra reacción de condensación estudiada, es la que tiene lugar entre los aldehídos y el nitrometano. Así, de la reacción del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-etil-indazol (XVII) con nitrometano, se aislaron los productos XXXI y XXXII por

cromatografía sobre sílica-gel.



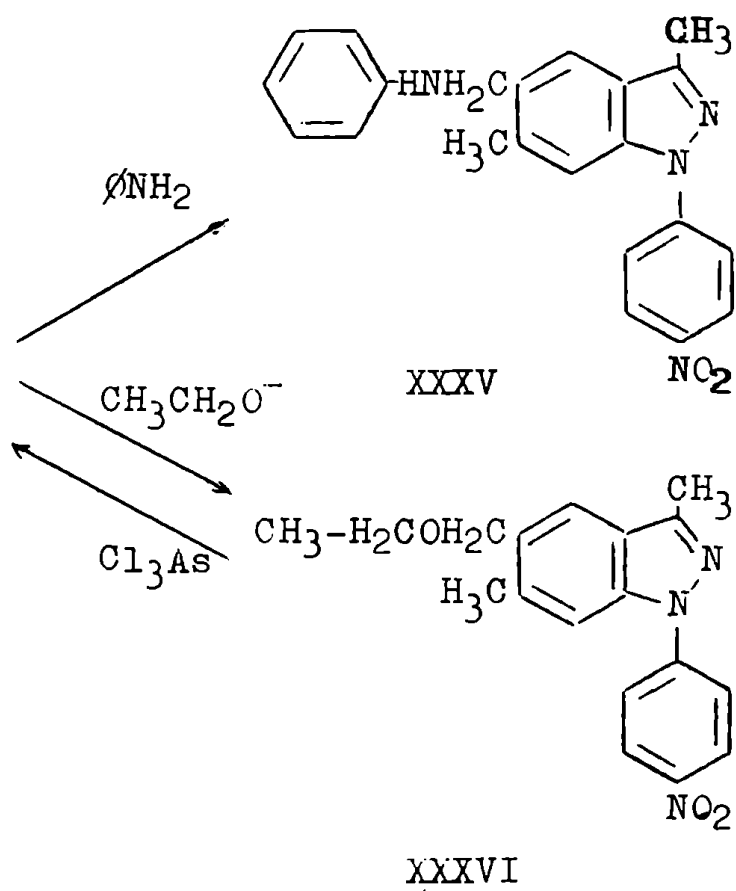
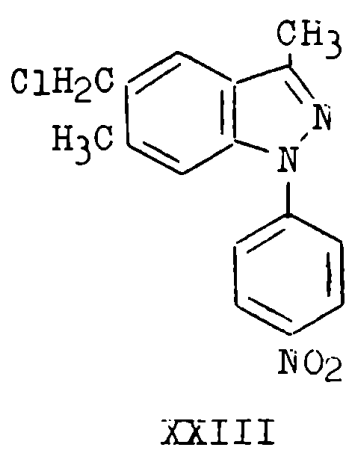
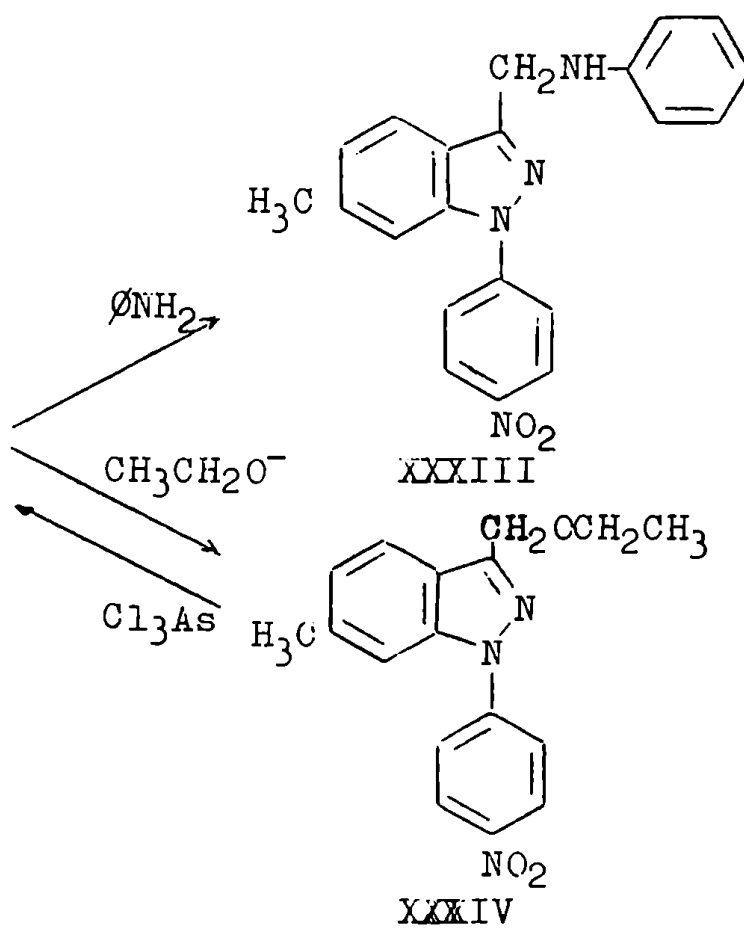
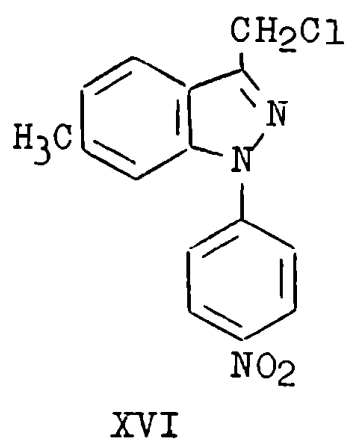
Las estructuras de estas sustancias fueron establecidas por interpretación de sus espectros i.r. y r.m.n. (ver parte Experimental). En el espectro r.m.n. de XXXI la superposición de las señales de los protones olefínicos con las de los aromáticos, impidió establecer la configuración alrededor de la doble ligadura olefínica. En el caso del compuesto XXXII, su espectro i.r. mostraba absorción a 3300 cm^{-1} (HO-) mientras que en su espectro r.m.n. aparecían las señales de los grupos metileno (duplete) y metino (triplete).

varios de los hidroximetil-indazoles obtenidos durante este trabajo, fueron convertidos en los correspondientes clorometil-derivados por tratamiento con tricloruro de arsénico (ver Capítulo 2, y parte Experimental). La facilidad de esta conversión fue mayor en los casos donde el grupo hidroximetilo estaba unido al anillo bencénico, que en aquellos en que sustituía al núcleo del pirrazol. El tricloruro de arsénico se mostró como un buen reactivo y solvente para esta reacción y su uso como agente halogenante de alcoholes no fué indicado previamente en la literatura. Debe mencionarse, que en un trabajo reciente ⁽⁸⁹⁾ se describe la cloración de nu-

cleósidos por medio de una mezcla de tricloruro de arsénico y dimetil-formamida, donde, como es conocido, el intermediario activo es $[(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CHCl}]^+ \text{Cl}^-$. por otra parte, esta misma mezcla fue previamente utilizada como agente formilante.

La reducción de los clorometil-indazoles a metil-indazoles, según se indica en los esquemas del Capítulo 2 y en la parte Experimental, se llevó a cabo mediante dos procesos distintos. Donde era posible, (clorometil(bz)indazoles) se prefirió el uso del borhidruro de sodio como agente reductor, pues el mismo no ataca al grupo nitro. Este método, que resultó muy adecuado a nuestros fines, fue motivo de una publicación ⁽⁹⁰⁾ aparecida durante la realización de este trabajo. Sin embargo, cuando el mismo procedimiento se aplicó a los 3-clorometil-indazoles, no se observó reacción y estas sustancias debieron ser reducidas por hidrogenación catalítica (Pd sobre carbonato de calcio) a los correspondientes 1-(p-aminofenil)-3-metil-indazoles.

Los clorometil-compuestos XVI y XXIII fueron sometidos a dos reacciones de sustitución nucleofílica. Del tratamiento de dichas sustancias con etanol-hidróxido de potasio y con anilina se obtuvieron éteres y anilino-derivados respectivamente:



Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos obtenidos (ver parte Experimental) están de acuerdo con las estructuras indicadas.

Debemos finalmente mencionar, que los éteres XXXIV y XXXVI fueron reconvertidos, en forma casi cuantitativa, en los correspondientes clorometil-derivados, por tratamiento con tricloruro de arsénico. Como en otros casos, se observó una mayor facilidad de reacción cuando el grupo éter estaba unido al anillo bencénico, que cuando el mismo grupo se encontraba sobre el del pirrazol.

CAPITULO 5

parte experimental

Aparatos utilizados.

puntos de fusión. Los p.f. son sin corregir y fueron determinados en un microscopio Kofler.

Espectros ultravioleta. Se realizaron en un espectrofotómetro Beckman DK-2A utilizando cloroformo como 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 tricloruro de arsénico, salvo en los casos que se indican de otra manera.

Drogas utilizadas.

Materias primas. Todos los indazoles que se utilizaron como materia prima para la reacción fotoquímica estudiada, habían sido sintetizados anteriormente y fueron preparados de acuerdo a los métodos descriptos. (91, 92)

solvente: Como solvente de irradiación se utilizó ácido acético comercial sin previa purificación.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol. El compuesto mencionado (200 mg) se disolvió en ácido acético (88 ml) y la solución se colocó en un erlenmeyer pyrex, provisto de un refrigerante de aire. La irradiación se llevó a cabo por empleo de una lámpara de mercurio de alta presión philips (400 watts), colocándose el recipiente a 10 cm de la fuente de irradiación y agitando la solución magnéticamente. La irradiación se prolongó durante 7 horas y a intervalos de tiempo se tomaron muestras, siguiendo el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa delgada. Como solvente de desarrollo se utilizó una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo (90:10). Las placas cromatográficas se observaron con luz u.v. y finalmente se revelaron con 2,4-dinitrofenil-hidracina en solución etanólica acidificada con ácido sulfúrico.

Completando el período de irradiación, la solución se diluyó con agua y se extrajo repetidas veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos fueron lavados primero con agua, luego con solución de bicarbonato de sodio y finalmente con agua, secándolos sobre sulfato de sodio. por evaporación del solvente se obtuvo un residuo cristalino (196 mg) que fue disuelto en cloroformo y cromatografiado sobre una columna (2 x 30 cm) de sílica-gel. Eluyendo con el mismo solvente se separaron dos bandas principales que se hacían visibles al observar la columna con luz u.v. El eluido que contenía cada una de las bandas anteriores se evaporó, obteniéndose de la primera fracción materia prima sin convertir (79 mg).

1-(p-Nitrofenil)-3-formil-indazol (I). Se obtuvo de la segunda fracción eluída. Luego de recristalizar de cloroformo-etanol dio (106 mg, rend. 50 %) agujas amarillas de p.f.223-225°.

Análisis. Calculado para $C_{14}H_9N_3O_3$, C: 62,92; H: 3,39; N: 15,73. Encontrado, C: 63,10; H: 3,67; N: 16,00.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-indazol (I). La cromatografía en capa delgada no mostró la presencia de ningún otro compuesto carbonílico, aparte del original, luego de irradiar la sustancia I en las condiciones habituales, durante 13 horas.

1-(p-Nitrofenil)-3-hidroximetil-indazol (II). La reducción se llevó a cabo empleando un producto crudo (141 mg) obtenido de la irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, el cual se disolvió en una mezcla de dioxano (15 ml) y agua (2 ml). A la solución, a temperatura ambiente, se le agregaron lentamente y agitando, porciones de borhidruro de sodio. El agregado se continuó hasta que una muestra de la reacción anterior no mostraba la presencia del aldehído en la cromatografía en capa delgada. Luego de esto, la solución se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos lavados y secados se cromatografiaron sobre una columna de sílica-gel (1 x 20 cm) empleando cloroformo como eluyente. De los líquidos que contenían la primera fracción, se obtuvo por evaporación del solvente, 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, no convertido en la reacción de irradiación. La segunda fracción evaporada, dio el 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-indazol (91 mg), el cual se recristalizó de benceno dando agujas amarillas de p.f. 185-187°.

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3$, C: 62,45; H: 4,12; N: 15,61. Encontrado, C: 62,27; H: 4,23; N: 15,74.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-indazol (II).
Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-indazol (I). El compuesto II (29 mg) se disolvió en ácido acético (13 ml) y la

solución se irradió durante 4 horas, procesándose luego en la forma descrita para el compuesto I. El producto obtenido (15 mg) resultó ser idéntico a I, de acuerdo a su p.f. y a su espectro i.r.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-cloro-indazol. Este compuesto (200 mg) se disolvió en ácido acético y la solución se irradió durante 6 horas, procesándose luego en la forma habitual. Evaporando el solvente de extracción se obtuvo un residuo cristalino (194 mg), mientras que de la solución de bicarbonato, utilizada para el lavado del extracto clorofórmico, se obtuvo por acidificación y extracción con el mismo solvente, una pequeña fracción de un compuesto ácido.

El residuo cristalino mencionado, fue disuelto en cloroformo y cromatografiado sobre una columna de sílica-gel (2 x 30 cm). Eluyendo con el mismo solvente se obtuvo de la primera fracción restos de materia prima no convertida (12 mg). 1-(p-Nitrofenil)-3-formil-6-cloro-indazol (III). Por evaporación de la segunda fracción eluida se obtuvo el compuesto III (162 mg, rend. 77 %) que se recrystalizó de cloroformo, dando agujas blanco-amarillentas de p.f. 264-267°.

Análisis. Calculado para $C_{14}H_8ClN_3O_3$, C: 55,74; H: 2,65; Cl: 11,76; N: 13,93. Encontrado, C: 55,61; H: 2,82; Cl: 11,96; N: 13,90.

Acido 1-(p-nitrofenil)-6-cloro-indazol-3-carboxílico (IV). El producto ácido mencionado más arriba, fue recrystalizado de etanol e identificado con la sustancia obtenida por oxidación del aldehído III con nitrato de plata e hidróxido de sodio en mezcla de etanol agua a reflujo. por este último método se obtuvo IV como agujas incoloras de etanol (rend. 75%) de p.f. 272-275°.

Análisis. Calculado para $C_{14}H_8ClN_3O_4$, C: 52,93; H: 2,54, N: 13,23. Encontrado, C: 53,13; H: 2,67; N: 13,24.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-cloro-indazol (III).

El aldehído III se recuperó inalterado, en su mayor parte, luego de ser irradiado durante 21 horas en las condiciones habituales.

1-(p-Nitrofenil)-3-hidroximetil-6-cloro-indazol. (V). Se obtuvo por reducción del compuesto III con borhidruro de sodio en una mezcla de dioxano-agua en forma similar a la de la reducción ya descrita. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica-gel y posterior recristalización de benceno, con lo cual se obtuvo γ como agujas incoloras de p.f. 234-236°.

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{10}ClN_3O_3$, C: 55,34; H: 3,32; N: 13,83; Encontrado, C: 55,22; H: 3,37; N: 13,76.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-6-cloro-indazol (V). Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-cloro-

indazol (III). El compuesto V (27 mg) se disolvió en ácido acético (15 ml) y la solución se irradió durante 2 horas, se extrajo luego en la forma habitual y el producto se cromatografió a través de una columna (1 x 20 cm) de sílica-gel empleando cloruro de metileno como solvente. La fracción principal obtenida, fue llevada a sequedad y recromatografiada a través de una columna similar a la anterior, pero empleando ahora una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo (100:2) como eluyente. Al evaporar los líquidos de elución de la primera fracción, se obtuvo un residuo cristalino (23 mg) que recristalizado de etanol-cloruro de metileno dio agujas amarillas de p.f. 265-268° y un espectro i.r. coincidente con el del compuesto III.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,4-dimetil-indazol. Este compuesto (250 mg) fue disuelto en ácido acético (100 ml), irradiado y procesado en forma similar a la indicada en otros casos. El residuo obtenido al evaporar el extracto clorofórmico se cromatografió sobre una columna de sílica-gel (2 x 30 cm), lo cual permitió la separación de tres sustancias. Como solvente se utilizó una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (2:100). Los líquidos de elución de la primera banda contenían restos de materia prima (129 mg). Luego de separada esta fracción se continuó eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo (3:100).

1-(p-Nitrofenil)-3-formil-4-metil-indazol (VI). Se obtuvo al evaporar los líquidos que contenían la segunda fracción (33 mg, rend. 13 %). Recristalizado de etanol dio agujas amarillo-pálido de p.f. 207-208°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_3$, C: 64,04; H: 3,94; N: 14,94. Encontrado, C: 63,84; H: 4,10; N: 15,10.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4-formil-indazol (VII). La tercera fracción se eluyó con una mezcla de acetato de etilo (20:100). Al evaporar el solvente se obtuvo un residuo, que recristalizado de cloroformo-etanol dio agujas amarillas (88 mg, rend. 34 %) de p.f. 214-216°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_3$, C: 64,04; H: 3,94; N: 14,94. Encontrado, C: 64,27; H: 4,22; N: 15,09.

1-(p-Nitrofenil)-3-hidroximetil-4-metil-indazol (VIII). Fue obtenido por reducción del compuesto VI disuelto en una mezcla de dioxano-agua (100:4), usando como reactivo borhidruro de sodio. Luego de diluir con agua, el producto fue extraído con cloroformo, y los extractos concentrados se cromatografiaron sobre una columna de sílica-gel (1x20 cm). Así se aisló

el producto principal de la reacción, que fue recristalizado de etanol-agua dando agujas amarillas de p.f. 147-153°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_3$, C: 63,59; H: 4,63; N: 14,83. Encontrado, C: 63,75; H: 4,69; N: 14,65.

Este mismo compuesto (identificado por su espectro i.r. y p.f.) fue aislado, junto con el compuesto IX, cromatografiando el residuo obtenido de las agujas madres de recristalización de VII, a través de una columna de sílica-gel (eluyente: cloroformo).

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-4-hidroximetil-indazol (IX). Se obtuvo por reducción del compuesto VII en forma similar a la anterior.

El producto obtenido se recristalizó de benceno dando agujas amarillas de p.f. 164-168°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_3$, C: 63,59; H: 4,63; N: 14,83. Encontrado, C: 63,54; H: 4,80; N: 14,78.

Aún cuando los resultados del análisis son satisfactorios, es necesario hacer constar, que mediante la cromatografía en capa delgada se observó la presencia de alguna impureza que aparecía al recristalizar la sustancia.

El compuesto IX fue también obtenido de las aguas madres de recristalización del aldehído VII, como ya se mencionó. Recristalizado de benceno-éter de petróleo dio agujas amarillas de p.f. 165-168° y un espectro i.r. idéntico al del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-hidroximetil-indazol.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-4-metil-indazol (VIII). Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-4-metil-indazol (VI). El compuesto VIII (19 mg) se disolvió en cloroformo (10 ml) y se irradió durante 3 horas en la forma habitual.

Dado que una muestra de la solución irradiada mostraba muy baja conversión, se evaporó el cloroformo, se disolvió el residuo en ácido acético y se irradió 2 horas más. Se extrajo luego en la forma habitual y el extracto clorofórmico concentrado se cromatografió a través de una columna de sílica-gel (1 x 20 cm). Por evaporación del eluido que contenía la primera banda, se obtuvo un residuo que recristalizado de etanol-agua dio agujas amarillas (5 mg) que mostraron un espectro i.r. y un p.f. idénticos a los del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-4-metil-indazol (VI).

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-hidroximetil-indazol (IX). Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-formil-indazol (VII). El compuesto IX (19 mg) se disolvió en cloroformo (20 ml) y se irradió durante 2 horas, procesándose luego de la manera usual. De la primera fracción eluida de la cromatografía se obtuvo un producto (10 mg) que recristalizado de cloroformo-etanol dio un espectro i.r. y un p.f. coincidentes con los del compuesto VII.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol. El compuesto citado (200 mg) disuelto en ácido acético (88 ml) fue irradiado en la forma habitual durante 7 horas, procesándose luego como en los casos anteriores.

Para proceder a la separación de los dos aldehídos formados y de la materia prima no convertida, el residuo obtenido luego de evaporar el extracto clorofórmico, se cromatografió sobre una columna de sílica-gel (2 x 30 cm), eluyéndose con cloroformo.

De la primera banda coloreada se obtuvieron restos del indazol de origen (100 mg).

1-(p-Nitrofenil)-3-formil-5-metil-indazol (X). Los líquidos de elución que contenían la segunda banda, se evaporaron y el residuo (14 mg, rend. 7%), se recristalizó de etanol, obteniéndose agujas amarillo-pálido de p.f. 227-228°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_3$, C: 64,04; H: 3,94; N: 14,94. Encontrado, C: 64,03; H: 4,04; N: 15,03.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-5-formil-indazol (XI). La tercera fracción proveniente de la columna anterior, se evaporó y el compuesto obtenido (84 mg, rend. 40%) se recristalizó de cloroformo-etanol dando agujas amarillas de p.f. 260-265°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_3$, C: 64,04; H: 3,94; N: 14,94. Encontrado, C: 63,91; H: 4,05; N: 15,10.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-5-hidroximetil-indazol (XII). Se obtuvo por reducción de XI (74 mg) en forma similar a los otros casos descritos. Recristalizado de benceno dió agujas amarillas (59 mg) de p.f. 169-176°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_3$, C: 63,59; H: 4,63; N: 14,83. Encontrado, C: 63,47; H: 4,75; N: 14,86.

A pesar de los buenos resultados analíticos obtenidos, se observó por cromatografía en capa delgada la presencia de impurezas que aparecían durante la recristalización.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-hidroximetil-indazol (XII). Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-formil-indazol (XI). El compuesto XII (20 mg) fue disuelto en ácido acético (10 ml) e irradiado durante 75 minutos. Luego se extrajo y se cromatografió como en los casos anteriores, obteniéndose el 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-formil-indazol (15 mg) que fue identificado por su espectro i.r. y por su p.f.

Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol a partir del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-hidroximetil-indazol (XII).

El compuesto XII (65 mg) fue disuelto en tricloruro de arsénico (2 ml), manteniéndose la solución a 70° durante media hora. Posteriormente se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Luego de lavar el extracto varias veces con agua y secarlo sobre sulfato de sodio, se evaporó el solvente. El residuo cristalino se disolvió en una mezcla de dioxano (50 ml) y agua (2 ml) a la cual se agregaron porciones de borhidruro de sodio, y se calentó luego a 70° durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo se extrajo con cloroformo y el residuo obtenido luego de evaporar el solvente se cromatografió sobre una columna de sílica-gel utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (2:100) como eluyente. Por evaporación de la fracción principal se obtuvo el 1-(p-nitrofenil)-3,5-dimetil-indazol (47 mg) que fue identificado por su espectro i.r. y por su p.f.

1-(p-Nitrofenil)-3,5-diformil-indazol (XIII). El 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-formil-indazol (100 mg) disuelto en ácido acético (100 ml) se irradió en la forma corriente durante 13 horas. Se extrajo luego de la manera habitual y el extracto clorofórmico concentrado se cromatografió a través de una columna de sílica-gel. Los líquidos de elución de la primera fracción se evaporaron a sequedad y el residuo obtenido (50 mg) se recristalizó de cloroformo-etanol obteniéndose prismas incoloros de p.f. 241-243°.

Análisis: calculado para $C_{15}H_9N_3O_4$, C: 61,02; H: 3,07; N: 14,23. Encontrado, C: 61,15; H: 3,19; N: 14,38.

u.v. (cloroformo) λ máx. 330 nm ($\log \epsilon$ 4,28); infl. 295 (4,22), infl. 248 (4,45).

El mismo compuesto se obtuvo por irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-5-metil-indazol (54 mg) en solución

le ácido acético (25 ml). Luego de 3 horas y 45 minutos de irradiación, se extrajo y se cromatografió sobre una columna de sílica-gel (1 x 20 cm) eluyendo con cloroformo. Por evaporación de los líquidos de elución que contenían la primera banda, se obtuvieron restos del compuesto X. De la segunda fracción se obtuvo un residuo (16 mg) que recristalizado de etanol dio prismas de p.f. 234-236°. Este producto fue identificado con el compuesto XIII por su espectro i.r. y cromatografía en capa delgada.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-indazol. El compuesto citado (200 mg) disuelto en ácido acético (88 ml) fue irradiado y procesado como se describe en otros ejemplos. El producto de irradiación fue cromatografiado sobre una columna de sílica-gel (2 x 30 cm) empleando cloroformo con eluyente. De la primera fracción se obtuvieron restos de materia prima inalterada (79 mg).

1-(p-Nitrofenil)-3-formil-6-metil-indazol (XIV). Se obtuvo de la segunda fracción de la cromatografía anterior (121 mg, rend. 57 %). El producto recristalizado de cloroformo-etanol dio agujas amarillo-pálido de p.f. 258-260°.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_3$, C: 64,04; H: 3,94; N: 14,94. Encontrado, C: 64,30; H: 4,19; N: 14,86.

Continuando con el proceso de cromatografía se separó una tercer fracción que contenía un compuesto carbonílico, que dada la pequeña cantidad que se obtenía no fue ulteriormente trabajado.

1-(p-Nitrofenil)-3-hidroximetil-6-metil-indazol (XV). Fue preparado por reducción del compuesto XIV (100 mg), disuelto en dioxano-agua (100:4), con borhidruro de sodio. El producto de reacción se extrajo y se cromatografió sobre una colum-

na de sílica-gel eluyendo con cloroformo. De la fracción principal se obtuvo el compuesto XV, que recristalizado de benceno dio agujas amarillas de p.f. 209-210°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_3$ C: 63,59; H: 4,63; N: 14,83. Encontrado, C: 63,68; H: 4,93; N: 15,15.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-6-metil-indazol (XV). Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-metil-indazol (XIV). El compuesto XV (34 mg) disuelto en ácido acético (15 ml) fue irradiado durante 4 horas. Los extractos clorofórmicos de la mezcla de reacción fueron concentrados y cromatografiados sobre una columna de sílica-gel (1 x 20 cm). por evaporación de la primera fracción se obtuvo un residuo cristalino (16 mg) que por su espectro i.r. y por su p.f. (257-259°), fue identificado con el 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-metil-indazol.

1-(p-Nitrofenil)-3-clorometil-6-metil-indazol (XVI). El hidroximetil derivado XV (80 mg) se disolvió en tricloruro de arsénico (2 ml) y la mezcla se calentó a 70° durante 8 horas. Finalizado el calentamiento, la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con cloroformo. Los extractos concentrados se cromatografiaron a través de una columna corta (1 x 5 cm) de sílica-gel. El eluido de la primera fracción se evaporó y el residuo se recristalizó de benceno, lo cual dio agujas amarillas (47 mg) de p.f. 216-219°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{12}Cl N_3O_3$, C: 59,70; H: 4,01; N: 13,93; Encontrado, C: 59,50, H: 4,16; N: 14,13.

u.v. (cloroformo) λ máx. 353 nm (log ϵ 4,26); infl. 270 (3,92).

r.m.n. (Cl_3As) 6- CH_3 δ 2,60 (s); CH_2 5,11 (s); H_5 7,36 (d);

H_7 7,71 (s); H_4 7,95 (d); $H_{2,6}$ 8,03 (d); $H_{3,5}$ 8,61 (d).

Reducción del 1-(p-nitrofenil)-3-clorometil-6-metil-indazol (XVI). Obtención del 1-(p-aminofenil)-3,6-dimetil-indazol.

El compuesto XVI se disolvió en metanol y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 horas en un aparato parr a 34 libras/pulg.² utilizando paladio sobre carbonato de calcio como catalizador. Finalizada la reacción se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo obtenido fue cromatografiado a través de una columna de sílica-gel (1x20 cm) eluyendo con benceno. La fracción principal fue evaporada y el producto se recristalizó de benceno-éter de petróleo dando agujas incoloras de p.f. 109-111° (lit. (9¹) 114-115°) y un espectro i.r. coincidente con el del 1-(p-aminofenil)-3,6-dimetil-indazol.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-etil-indazol. El indazol mencionado (200 mg) fue irradiado durante 7 horas, disuelto en ácido acético (100 ml). Luego se extrajo y se procesó como en los casos anteriores. Para separar las tres sustancias principales que componían la mezcla de reacción, se recurrió a una columna de sílica-gel (2 x 30 cm) empleando como solvente de elución una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (2:100).

De la primera fracción se obtuvieron restos de materia prima (82 mg).

1-(p-Nitrofenil)-3-formil-6-etil-indazol (XVII). Al evaporar el solvente del eluido que contenía la segunda banda, quedó un residuo (72 mg, rend. 35 %) que fue recristalizado de etanol obteniéndose agujas amarillo-pálido de p.f. 170-172°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_3$, C: 65,08; H: 4,44; N: 14,23. Encontrado, C: 64,95; H: 4,37; N: 14,30.

En una irradiación en que se empleó como solvente cloroformo en lugar de ácido acético, el rendimiento del aldehído XVII fue de 27 %.

1-(p-Nitrofenil)-3-hidroximetil-6-etil-indazol (XVIII). La columna anterior se continuó eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo (10:100) con lo cual se recogió una tercera fracción, que evaporada, dejó un residuo (36 mg) que no era cromatográficamente puro, según se observaba por cromatografía en capa delgada. A fin de purificarlo, este producto se recromatografió sobre una columna de sílica-gel (1 x 20 cm) eluyendo con cloruro de metileno. La primera fracción obtenida contenía restos del aldehído XVII, mientras que de la segunda fracción se obtuvo una muy escasa cantidad de un compuesto carbonílico que no fue ulteriormente trabajado. El producto principal estaba contenido en la tercera fracción, que por evaporación, dejó un residuo que se recristalizó de benceno dando agujas amarillo-pálido de p.f. 182-184°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_3$, C: 64,63; H: 5,09; N: 14,14. Encontrado, C: 64,83; H: 5,20; N: 14,29.

Este mismo compuesto fue obtenido por reducción del aldehído XVII (95 mg) llevada a cabo en la forma habitual. Así se obtuvo un producto (65 mg) que fue identificado con XVIII mediante su p.f. y su espectro i.r.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-6-etil-indazol (XVIII). Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-etil-indazol (XVII). El compuesto XVIII (50 mg) se disolvió en ácido acético y se irradió en la forma habitual durante 1 hora 40 minutos. Luego se extrajo y se cromatografió sobre una columna de sílica-gel eluyéndose con cloruro de metileno.

De la fracción principal (primera) se obtuvo un residuo cristalino (25 mg) que fue recristalizado de etanol e identificado con el aldehído XVII por su p.f. y su espectro i.r.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,5,6,-trimetil-indazol. Este compuesto (200 mg) fue irradiado durante 7 horas disuelto en ácido acético (100 ml). posteriormente, se extrajo el producto de reacción y se cromatografió sobre una columna de sílica-gel (2 x 40 cm) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (2:100).

La primera fracción recogida estaba constituida por materia prima no convertida (34 mg).

1-(p-Nitrofenil-3-formil-5,6-dimetil-indazol (XIX). Se obtuvo al evaporar los líquidos de elución de la segunda fracción. Recristalizado de cloroformo-etanol dio agujas amarillas (17 mg, rend. 8 %) de p.f. 244-245°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_3$, C: 65,08; H: 4,44; N: 14,23. Encontrado, C: 64,94; H: 4,59; N: 14,07.

1-(p-Nitrofenil)-3,6-dimetil-5-formil-indazol (XX). La columna anterior se continuó eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (20:100) con lo que se separó una tercera fracción. Luego de evaporada se obtuvo un producto, que recristalizado de cloroformo-etanol dio agujas amarillas (144 mg, rend. 70%) de p.f. 278-280°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_3$, C: 65,08; H: 4,44; N: 14,23. Encontrado, C: 64,84; H: 4,26; N: 14,42.

En otra preparación, la cromatografía se realizó empleando cloruro de metileno como solvente, el cual, además de las sustancias antes mencionadas, permitió la separación de pequeñas cantidades de los hidroximetil-derivados XXI y XXII.

1-(p-Nitrofenil-3-hidroximetil-5,6-dimetil-indazol (XXI).

Se obtuvo por reducción del aldehído XIX (75 mg) de acuerdo al método habitual. El producto recristalizado de etanol dio agujas amarillas (52 mg) de p.f. 221-223°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_3$, C: 64,63; H: 5,09; N: 14,14. Encontrado, C: 64,50; H: 4,96; N: 14,31.

Como ya se mencionó, este compuesto fue también obtenido como producto de irradiación.

1-(p-Nitrofenil)-3,6-dimetil-5-hidroximetil-indazol (XXII).

Fue preparado en la forma corriente por reducción del aldehído XX (70 mg). Recristalizado de etanol dio agujas amarillas (66 mg) de p.f. 218-221°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_3$, C: 64,63; H: 5,09; N: 14,14. Encontrado, C: 64,43; H: 5,03; N: 14,13.

Como en el caso del compuesto anterior, este hidroximetil-derivado fue también obtenido como producto de irradiación.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-hidroximetil-indazol (XXII). Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-formil-indazol (XX).

Por irradiación del compuesto XXII (25 mg), realizada en la forma corriente, en solución de ácido acético (12 ml) durante 4 horas, se obtuvo un producto (23 mg) de p.f. 278-280° y espectro i.r. coincidente con el del aldehído XX.

1-(p-Nitrofenil)-3,6-dimetil-5-clorometil-indazol (XXIII).

El hidroximetil-derivado XXII (105 mg) se disolvió en tricloruro de arsénico (2 ml) y la solución se calentó a 70° durante 2 horas. Luego se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. El residuo del extracto anterior fue cromatografiado a través de una columna corta (1 x 5 cm) de sílica-gel,

empleando cloruro de metileno como solvente. De la fracción principal (primera) se obtuvo un producto (76 mg) que recristalizado de benceno dio agujas amarillas de p.f. 229-231°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{14}ClN_3O_2$, C: 60,96; H: 4,48; Cl: 11,25; N: 13,33. Encontrado, C: 60,79; H: 4,63; Cl: 11,12; N: 13,26.

u.v. (cloroformo) λ máx. 360 nm(log ϵ 4,33); 241 (4,52). r.m.n. (Cl_3As) 6- CH_3 δ 2,70 (s); 3- CH_3 3,05 (s); CH_2 4,85 (s); H_7 7,65 (s); $H_{2,6}$ 8,08 (d); H_4 8,10 (s); $H_{3,5}$ 8,58 (d).

Obtención del 1-(p-Nitrofenil)-3,5,6-trimetil-indazol a partir del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-clorometil-indazol

(XXIII). El clorometil-compuesto XXIII (42 mg) se disolvió en una mezcla de dioxano (50 ml) y agua (5 ml), a la cual se añadió un exceso de borhidruro de sodio. La reacción se mantuvo a 70° por espacio de 20 minutos. Transcurrido ese tiempo, se extrajo con cloroformo y los extractos fueron posteriormente evaporados, obteniéndose un residuo (41 mg) que fue purificado por cromatografía sobre sílica-gel empleando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (3: 100) como solvente. De la primera fracción eluída se obtuvo un producto (20 mg) que fue identificado con el 1-(p-nitrofenil)-3,5,6-trimetil-indazol, mediante su p.f. y su espectro i.r.

Obtención del 1-(p-aminofenil)-3,5,6-trimetil-indazol a partir del 1-(p-nitrofenil)-3-hidroximetil-5,6-dimetil-indazol (XXI).

El compuesto XXI (23 mg) se trató con tricloruro de arsénico (3 ml) durante 3 horas a 70°. Se extrajo luego con cloroformo y los extractos evaporados dieron un residuo que se hidrogenó y purificó en forma similar a la descrita para el compuesto XVI. En este caso fue necesaria una purificación ulterior, realizada sublimando el producto a 120° en alto vacío.

La amina sublimada fue identificada con el 1-(p-aminofenil)-3,5,6-trimetil-indazol por su p.f., espectro i.r. y cromatografía en capa delgada.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol. El indazol mencionado (475 mg) se disolvió en ácido acético (200 ml), la solución se colocó en dos erlenmeyer Pyrex (de 125 ml) y se irradió durante 8 horas en la forma corriente. El producto de irradiación se extrajo luego y se procesó como en casos anteriores. A fin de separar las tres sustancias principales que componían dicho producto se cromatografió el mismo a través de una columna de sílica-gel empleando como eluyente, una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (2:100).

1-Metil-9-nitro-6H-(1,5)benzoxazepo (3,5-h,i) indazol (XXIV). Se obtuvo por evaporación de la primera fracción eluída (7 mg, rend. 1,5%). Recristalizado de etanol dio agujas amarillas de p.f. 233-235°.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_2$, C: 64,04, H: 3,94; N: 14,94; O: 17,07. Encontrado: C: 63,92; H: 3,94; N: 14,54; O: 16,82.

l.v. (cloroformo) λ máx. 372 nm (log ϵ 4,25); infl. 272 (3,73). m.n. (TFA) δ 3,13 (s); CH₂ 5,60 (s); 6 prot. arom. 7,80 a 8,70 (m).

Por evaporación de la fracción que contenía la banda eluída en segundo lugar, se obtuvo la materia prima no convertida (350 mg).

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-7-formil-indazol (XXV). La columna se continuó eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo (10:100) con lo cual se separó una tercera fracción, que evaporada dejó un residuo (75 mg, rend. 15 %). Por recristalización de este producto de etanol se obtuvieron agujas amarillas de p.f. 201-204°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_3$: C: 64,04; H: 3,94; N: 14,94. Encontrado, C: 64,30; H: 4,15; N: 14,83.

1-(p-Nitrofenil)-3-metil-7-hidroximetil-indazol (XXVI). El aldehído XXV (90 mg) disuelto en dioxano-agua (100:4) se redujo como en casos anteriores. El producto obtenido (89 mg) se recristalizó de benceno-éter de petróleo dando agujas amarillas de p.f. 152-153°.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_3$, C: 63,59; H: 4,63; N: 14,83. Encontrado, C: 63,48; H: 4,74; N: 14,72.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-hidroximetil-indazol (XXVI). Obtención del 2-metil-9-nitro-6H-(1,5)benzoxazepo (3,5-h,i) indazol (XXIV) y del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-formil-indazol (XXV). El hidroximetil-derivado XXVI (32 mg) se disolvió en cloroformo (15 ml) y se irradió en la forma habitual durante 45 minutos. La solución se concentró y se cromatografió a través de una columna de sílica-gel (1x20 cm) empleando cloroformo como solvente. Al evaporar la fracción que contenía la primera banda, se obtuvo un residuo (6 mg) que recristalizado de etanol dio p.f. 234-237° y un espectro i.r. coincidente con el del compuesto XXIV. Por evaporación de la segunda fracción se obtuvo una sustancia que se recristalizó de etanol dando agujas amarillas (10 mg) de p.f. 201-204° y un espectro i.r. idéntico al del aldehído XXV.

Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol a partir del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-7-hidroximetil-indazol (XXVI).

El compuesto XXVI (20 mg) se disolvió en tricloruro de arsénico (2 ml) y la mezcla se calentó en baño de agua a 70° durante 6 horas. Se diluyó luego con agua y se extrajo con cloroformo. El residuo que se obtuvo por evaporación del solvente, se disolvió en una mezcla de dioxano (50 ml) y agua (2ml)

y se redujo con exceso de borhidruro de sodio, calentando la solución a 70° durante 2 horas. Luego de diluir con agua, el producto de reacción se extrajo con cloroformo y se cromatografió a través de una columna de sílica-gel (1 x 20 cm) empleando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (3:100) como eluyente. De la fracción principal (primera) se obtuvo un producto (6 mg) que, recristalizado de etanol, se identificó con el 1-(p-nitrofenil)-3,7-dimetil-indazol por su espectro i.r. y por cromatografía en capa delgada.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,6,7-trimetil-indazol. Esta sustancia (200 mg) fue irradiada durante 7 horas en solución de ácido acético (100 ml). Posteriormente se extrajo el producto de reacción y se cromatografió sobre una columna de sílica-gel (2,5 x 40 cm) empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (2:100 al comienzo) lo que permitió la separación de cuatro compuestos.

2,5-dimetil-9-nitro-6H-(1,5)benzoxazepo(3,5-h,i)indazol (XXVII). se obtuvo como residuo al llevar a sequedad la primera fracción eluida. Recristalizado de cloroformo-etanol dio agujas amarillas (15 mg, rend. 7 %) de p.f. 261-262°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_3$, C: 65,08; H:4,44; N: 14,23. Encontrado, C: 64,90; H: 4,57; N: 14,38.

u.v. (cloroformo) λ máx. 373 nm (log ϵ 4,32); infl. 275 (3,93).

r.m.n. (TFA) 5-CH₃ δ 2,66 (s); 2-CH₃ 3,10 (s); CH₂ 5,65 (s); 5 prot. arom. 7,58 a 8,66 (m).

De la segunda fracción se recuperó la materia prima no convertida (112 mg).

1-(p-Nitrofenil)-3,6-dimetil-7-formil-indazol (XXVIII). La tercera fracción se eluyó con acetato de etilo-éter de petróleo (20: 100) y dado que resultó no ser homogénea, se recro-

matografió sobre una columna de sílica-gel empleando cloroformo como solvente. De la primera fracción se obtuvo el aldehído XXVIII (32 mg, rend. 16 %) que se recristalizó de etanol dando agujas amarillo-pálido de p.f. 213-214°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_3$, C: 65,08; H: 4,44; N: 14,23. Encontrado, C: 65,17; H: 4,29; N: 14,15.

1-(p-Nitrofenil)-3,6-dimetil-7-hidroximetil-indazol (XXIX).

De la segunda fracción de la columna anterior se obtuvo un escaso residuo que se despreció, mientras que la tercera fracción dejó, por evaporación, un producto (41 mg) que debió ser purificado mediante una nueva cromatografía, empleando ahora cloruro de metileno como eluyente. De la fracción principal se obtuvieron, luego de recristalizar de benceno, agujas amarillas de p.f. 230-231°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_3$, C: 64,63; H: 5,09; N: 14,14. Encontrado, C: 64,48; H: 5,12; N: 14,21.

Este mismo compuesto fue obtenido por reducción del aldehído XXVIII de acuerdo al método habitual.

Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-7-hidroximetil-indazol (XXIX). Obtención del 2,5-dimetil-9-nitro-6H-(1,5)benzoxazepo (3,5-h,i)indazol (XXVII) y del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-7-formil-indazol (XXVIII). El hidroximetil-compuesto XXIX (53 mg) se disolvió en ácido acético (12 ml) y se irradió en la forma corriente durante 2 horas. Luego de extraer el producto de reacción se cromatografió a través de una columna de sílica-gel (1 x 20 cm) con cloruro de metileno como solvente. La primera fracción dejó por evaporación un residuo (8 mg) que recristalizado de etanol dio p.f. 261-262° y un espectro i.r. coincidente con el del compuesto XXVII.

De la segunda fracción se obtuvo el aldehído XXVIII (32 mg) identificado por su p.f. y su espectro i.r.

Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3,6,7-trimetil-indazol a partir del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-7-hidroximetil-indazol

(XXIX). El hidroximetil-derivado XXIX (32 mg) se redujo mediante un procedimiento análogo al que se describe para el compuesto XXVI. El producto obtenido (11 mg) se identificó con el 1-(p-nitrofenil)-3,6,7-trimetil-indazol mediante su p.f. y su espectro i.r.

Fenilhidrazona del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-metil-indazol

(XXX). El aldehído XIV (60 mg) se disolvió en etanol y se agregó luego una solución acuosa de fenilhidracina (22 mg) y acetato de sodio. La mezcla se calentó unos minutos a reflujo y luego de enfriarse se separó un precipitado que se filtró. El mismo fué posteriormente cromatografiado sobre una columna de sílica-gel, utilizando cloroformo como solvente de elución. La fracción principal (segunda) dejó por evaporación un residuo (74 mg), que recristalizado de etanol dio prismas rojos de p.f. 223-225°.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{17}N_5O_2$, N: 18,86. Encontrado, N: 18,58.

Reacción del 1-(p-nitrofenil)-3-formil-6-etil-indazol (XVII)

con nitrometano. A una solución del aldehído XVII (100 mg) en etanol (50 ml) se le agregó nitrometano (0,5 ml) y se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio. La mezcla se dejó 15 minutos a temperatura ambiente acidificándose luego con ácido clorhídrico. A continuación se diluyó con agua, se evaporó parcialmente el etanol y se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación del solvente, se cromato-

grafió a través de una columna de sílica gel (2 x 30 cm) eluyendo con cloruro de metileno.

1-(p-Nitrofenil)-3-(2'-nitrovinil)-6-etil-indazol (XXXI). Por evaporación de los líquidos de elución de la primera fracción, se obtuvo un producto (30 mg) que recristalizado de cloroformo-etanol dio agujas amarillas de p.f. 217-219°.

Análisis. Calculado para $C_{17}H_{14}N_4O_4$: C: 60,35; H: 4,17; N: 16,56. Encontrado, C: 60,16; H: 4,24; N: 16,38.

u.v. (cloroformo), λ máx 383 nm ($\log \epsilon$.,39); $\text{inf} 1.262$ (4,13)
r.m.n. (Cl_3As), CH_3 δ 1,35 (t); CH_2 2,91 (c); 9 protones arom. y olefínicos 7,40 a 8,66 (m).

1-(p-Nitrofenil)-3-(1'-hidroxi-2'-nitroetil)-6-etil-indazol (XXXII). La segunda fracción de la cromatografía anterior era una mezcla (24 mg) del aldehído original y de una escasa cantidad de una sustancia supuesta ser el isómero geométrico del compuesto XXXI que no fue ulteriormente trabajada.

Una vez evaporado el solvente de la tercera fracción se obtuvo un residuo (45 mg) que se recristalizó de benceno-éter de petróleo dando agujas amarillo-pálido de p.f. 149-154°.

Análisis. Calculado para $C_{17}H_{16}N_4O_5$, C: 57,30; H: 4,53; N: 15,72. Encontrado, C: 57,25; H: 4,81; N: 15,52.

u.v. (cloroformo), λ máx 350 nm ($\log \epsilon$ 4,27); $\text{inf} 1.262$ (3,99).
r.m.n. (Cl_3As), CH_3 δ 1,33(t); 6- CH_2 2,91 (c); NO_2CH_2 5,15(d); $CHOH$ 6,23 (t); H_5 7,38 (d); H_7 7,75 (s); H_4 8,03 (d); $H_{2,6}$ 8,03 (d); $H_{3,5}$ 8,50 (d).

Reacción del 1-(p-nitrofenil-3-clorometil-6-metil-indazol (XVI) con anilina. Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-anilinometil-6-metil-indazol (XXXIII). El clorometil derivado XVI (100 mg) se disolvió en anilina (3 ml) y la solución se calentó a 60°

durante una hora. Finalizado el calentamiento, se acidificó con ácido clorhídrico 50 % y se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación del solvente, se cromatografió sobre una columna de sílica-gel (1 x 10 cm) eluyendo con cloruro de metileno. De la fracción principal, se obtuvo un producto (64 mg) que recristalizado de etanol, dio agujas amarillas de p.f. 172-174°.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_2$, C: 70,37; H: 5,06; N: 15,63. Encontrado, C: 70,21; H: 5,10; N: 15,80.

u.v. (cloroformo), λ máx 358 nm (log ϵ 4,27); infl. 293 (3,85).

r.m.n., (Cl_3As), 6- CH_3 δ : 2,56 (s); CH_2 5,15 (s);

8 prot. arom. 7,16 a 7,91 (m). $H_{2,6}$ 8,03 (d); $H_{3,5}$ 8,46 (d);

Reacción del 1-(p-nitrofenil)-3-clorometil-6-metil-indazol (XVI) con etanol-hidróxido de potasio. Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-(etiloximetil)-6-metil-indazol (XXXIV). El clorometil compuesto XVI (68 mg) se disolvió en etanol (40 ml), y a la solución se le añadió hidróxido de potasio (60 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación del solvente (65 mg), se cromatografió a través de una columna de sílica-gel (1 x 20 cm) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (2:100). Por evaporación de los líquidos de elución que contenían la fracción principal (primera), se obtuvo un producto que se recristalizó de etanol dando agujas amarillo pálido de p.f. 111-115°.

Análisis. Calculado para $C_{17}H_{17}N_3O_3$, C: 65,58; H: 5,50; N: 13,50. Encontrado, C: 65,40; H: 5,68; N: 13,37.

u.v. (cloroformo), λ máx 357 nm (log ϵ 4,23); infl. 269 (3,87); infl. 261 (3,89).

r.m.n. (Cl_3As), CH_3 δ : 1,33 (t); 6- CH_3 2,63 (s); CH_2 3,85 (c); CH_2 5,21 (s); H_5 7,50 (d); H_7 7,65 (s); $H_{2,6}$ 8,06 (d); H_4 8,11 (d); $H_{3,5}$ 8,58 (d).

Reacción del 1-(p-nitrofenil)-3-(etil-oximetil)-6-metil-indazol (XXXIV) con tricloruro de arsénico. Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3-clorometil-6-metil-indazol (XVI). El compuesto XXXIV (24 mg) se disolvió en tricloruro de arsénico (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 70° durante 12 horas. Luego de ese lapso de tiempo, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. El residuo que se obtuvo por evaporación del solvente, se cromatografió sobre una columna de sílica-gel (1 x 5 cm) eluyendo con cloruro de metileno. De la fracción principal, se obtuvo un producto (14 mg) que se identificó con el 1-(p-nitrofenil)-3-clorometil-6-metil-indazol por su p.f. y sus espectros i.r. y r.m.n.

Reacción del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-clorometil-indazol (XXIII) con anilina. Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-anilinometil-indazol (XXXV). El clorometil-indazol XXIII (60 mg) se disolvió en anilina (3 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 10 minutos. El aislamiento y la purificación del producto se realizaron en forma similar a la descrita para el compuesto XXXIII. Se obtuvo así una sustancia (53 mg) que recristalizada de etanol dio prismas amarillos de p.f. 190-192°.

Análisis. Calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_2$, C: 70,95; H: 5,41; N: 15,05. Encontrado, C: 70,78; H: 5,57; N: 15,20.
u.v. (cloroformo), λ máx. 363 nm ($\log \epsilon$ 4,27); inf. 295 (4,71).
r.m.n. (Cl AS), 6-CH₃ δ : 2,41 (s); 3-CH₃ 2,88 (s); CH₂ 4,80 (s);
11 prot. arom. 7,33 a 8,75 (m).

Reacción del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-clorometil-indazol (XXIII) con etanol-hidróxido de potasio. Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-(etil-oximetil)-indazol (XXXVI).

se llevó a cabo a partir del clorometil-derivado XXIII (100 mg), en forma análoga a la descrita para el compuesto XXXIV. El producto obtenido (72 mg) se recristalizó de etanol, dando agujas amarillas de p.f. 144-145°.

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_3$, C: 66,44; H: 5,89; N: 12,92. Encontrado, C: 66,24; H: 5,94; N: 12,80.

u.v. (cloroformo), λ máx 364 nm ($\log \epsilon$ 4,42); infl. 273 (4,04); r.m.n. (Cl_3As), $CH_3 \delta$: 1,35 (t); 6- CH_3 2,70 (s); 3- CH_3 3,03 (s); CH_2 3,80 (c); CH_2 4,85 (s), H_7 7,68 (s), $H_{2,6}$ 8,08 (d); H_4 8,15 (s); $H_{3,5}$ 8,68 (d).

Reacción del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-(etil-oximetil)-indazol (XXXVI) con tricloruro de arsénico. Obtención del 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-clorometil-indazol (XXIII).

El compuesto XXXVI (29 mg) se disolvió en tricloruro de arsénico (0,5 ml) y la solución se calentó a 70° durante 4 horas. El aislamiento y la purificación del producto se realizaron como se describe para la reacción del compuesto XXXIV con tricloruro de arsénico. La sustancia obtenida (19 mg) se identificó con el 1-(p-nitrofenil)-3,6-dimetil-5-clorometil-indazol por su p.f. y sus espectros i.r. y r.m.n.-

Resumen

De la irradiación con luz ultravioleta del 1-(p-nitrofenil)-3-metil y del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-6-cloro-indazol se obtuvieron productos donde el grupo 3 metilo original había sido convertido en un grupo aldehído.

La misma reacción fue posteriormente aplicada a diversos derivados del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol sustituidos con grupos metilo sobre las diferentes posiciones del anillo bencénico del indazol. La reacción fotoquímica $R-CH_3 \rightarrow R-CHO$ resultó bastante general en estos casos, puesto que esta transformación se observó tanto en los grupos metilo que estaban unidos al anillo del pirrazol, como en aquellos que sustituían al núcleo bencénico del indazol.

La correlación de los espectros r.m.n. de los productos obtenidos, permitió establecer la ubicación del grupo aldehído, mientras que la estructura indazólica de los fotoproductos fue determinada, en algunos ejemplos, reconvirtiendo los aldehídos en las sustancias de origen, mediante una secuencia de reacciones.

Cuando el mismo proceso de foto-oxidación se aplicó al 1-(p-nitrofenil)-3-formil-5-metil y al 1-(p-nitrofenil)-3-metil-5-formil-indazol, se obtuvo una sustancia dialdehídica, como producto de oxidación del grupo metilo remanente de la primera transformación.

Un caso especial lo constituyeron aquellos 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazoles que llevaban como sustituyente un grupo metilo sobre la posición 7. En los dos ejemplos estudiados, conjuntamente con las reacciones anteriores, se observó una foto-ciclación oxidativa en la que estaba involucrado el grupo metilo de la posición 7.

La mayoría de los aldehídos obtenidos fueron reducidos a los correspondientes hidroximetil-compuestos y estos fueron reconvertidos en los aldehídos mediante una oxidación fotoquímica.

Por otra parte, la disponibilidad de 3-formil-indazoles y de formil(bz)indazoles permitió la realización de un cierto número de reacciones y la obtención de diversos derivados del indazol.

Referencias bibliográficas

- 1 a) E. F. Ullman y B. Singh, J.Am.Chem.Soc., 88, 1844 (1966).
b) E. F. Ullman y B. Singh, J.Am.Chem.Soc., 89, 6911 (1967).
- 2 D. W. Kurtz y H. Schechter, Chem.Comm., 689 (1966).
- 3 H. Göth, A. R. Gagneaux, C. H. Eugster y H. Schmid, Helv. Chim.Acta, 50, 137 (1967).
- 4 M. Kojima y M. Maeda, Tetrahedron Letters, 28, 2379 (1969).
- 5 A. Padwa y W. Eisenhardt, J.Am.Chem.Soc., 90, 2442 (1968).
- 6 H. Tiefenthaler, W. Dörscheln, H. Göth y H. Schmid, Helv. Chim.Acta, 50, 2244 (1967).
- 7 P. Beak, J. L. Miesel y W. R. Messer, Tetrahedron Letters, 52, 5315 (1967).
- 8 a) H. Wynberg y H. van Driel, J.Am.Chem.Soc., 87, 3998 (1965).
b) H. Wynberg, R. M. Kellogg, H. van Driel y G. E. Beekhuis, J.Am.Chem.Soc., 88, 5047 (1966).
c) H. Wynberg, H. van Driel, R. M. Kellogg y J. Buter, J. Am.Chem.Soc., 89, 3487 (1967).
d) R. M. Kellogg y H. Wynberg, J.Am.Chem.Soc., 89, 3495 (1967).
e) H. Wynberg, G. E. Beekhuis, H. van Driel y R. M. Kellogg, J.Am.Chem.Soc., 89, 3498 (1967).
f) H. Wynberg, R. M. Kellogg, H. van Driel y G. E. Beekhuis, J.Am.Chem. Soc., 89, 3501 (1967).

- 9 J. P. Catteau, A. Lablanche-Combiere y A. Pollet, Chem. Comm., 18 D, 1018 (1969).
- 10 E. E. van Tamelen y T. H. Whitesides, J. Am. Chem. Soc., 90, 3894 (1968).
- 11 P. Beak y W. Messer, Tetrahedron, 25, 3287 (1969).
- 12 J. M. Patterson y L. T. Burka, Tetrahedron Letters, 27, 2215 (1969).
- 13 A. Schönberg, "Preparative Organic Photochemistry", Springer Verlag New York Inc., (1968).
- 14 C. S. Foote, M. T. Wuesthoff, S. Wexler, I. G. Burstain, R. Denny, G. O. Schenck y K. H. Schulte-Elte, Tetrahedron, 23, 2583 (1967).
- 15 H. H. Wasserman y A. Liberles, J. Am. Chem. Soc., 82, 2086 (1960).
- 16 R. E. Lutz, W. J. Welstead, R. G. Bass y J. I. Dale, J. Org. Chem., 27, 1111 (1962).
- 17 J. Martel, Compt. rend., 244, 626 (1957)
- 18 C. Dufraisse y S. Ecary, Compt. rend., 223, 735 (1946).
- 19 H. H. Wasserman y A. R. Doumaux, J. Am. Chem. Soc., 84, 4611 (1962).
- 20 W. Metzger y H. Fischer, Ann., 527, 1 (1937).
- 21 C. Dufraisse, G. Rio, A. Ranjon y O. Pouchot, Compt. rend., 261, 3133 (1965).
- 22 H. H. Wasserman y A. H. Miller, Chem. Comm., 5, 199 (1969).
- 23 P. de Mayo y S. T. Reid, Chem. and Ind., 1576 (1962).
- 24 W. Theilacker y W. Schmidt, Ann., 605, 43 (1957).
- 25 C. Dufraisse y J. Martel, Compt. rend., 244, 3106 (1957).
- 26 C. Dufraisse, A. Etienne y J. Martel, Compt. rend., 244, 970 (1957).

- 27 J. Sonnenberg y D. M. White, J.Am.Chem.Soc., 86, 5685 (1964).
- 28 E. H. White y M. J. C. Hording, J.Am.Chem.Soc., 86, 5886 (1964).
- 29 H. H. Wasserman, K. Stiller y M. B. Floyd, Tetrahedron Letters, 29, 3277 (1968).
- 30 W. E. Haines, R. V. Helm, G. L. Cook y J. S. Ball, J.Phys. Chem., 60, 549 (1956).
- 31 W. E. Haines, G. L. Cook y J. S. Ball, J.Am.Chem.Soc., 78, 5213 (1956).
- 32 W. Carruthers y H. N. M. Stewart, J.Chem.Soc., 6221 (1965).
- 33 J. L. Cooper y H. H. Wasserman, Chem.Comm., 5, 200 (1969).
- 34 a) I. Hausser, D. Jerchel y R. Kuhn, Chem.Ber., 82, 195 (1949).
b) R. Kuhn y D. Jerchel, Ann., 578, 1 (1952).
c) D. Jerchel y H. Fischer, Ann., 590, 216 (1954).
- 35 D. Jerchel y H. Fischer, Chem.Ber., 89, 563 (1956).
- 36 G. O. Schenck, W. Hartmann, S. Mannsfeld, W. Motzner y C. H. Krauch, Chem.Ber., 95, 1642 (1962).
- 37 G. R. Evanega y E. B. Whipple, Tetrahedron Letters, 23, 2163 (1967).
- 38 G. O. Schenck, W. Hartmann y R. Steinmetz, Chem.Ber., 96, 498 (1963).
- 39 A. Guyot y J. Cartel, Bull.Soc.Chim.France, 35, 1127 (1906).
- 40 A. Schönberg, A. Mustafa y G. Aziz, J.Am.Chem.Soc., 76, 4576 (1954).
- 41 R. Adams y M. H. Gold, J. Am.Chem.Soc., 62, 2038 (1940).
- 42 A. Mustafa, J.Chem.Soc., 256 (1949).
- 43 A. Mustafa, Nature, 175, 992 (1955).

- 44 S. Capuano y L. Giammanco, Gazz, chim.ital., 86, 119 (1956).
- 45 S. Capuano y L. Giammanco, Gazz. chim.ital., 85, 217 (1955).
- 46 S. Capuano y L. Giammanco, Gazz. chim.ital., 86, 109 (1956).
- 47 S. Capuano y L. Giammanco, Gazz. chim.ital., 86, 126 (1956).
- 48 M. Ogata, H. Matsumoto y H. Kano, Tetrahedron, 25, 5205 (1969).
- 49 G. L. Closs y W. Böll, Angew. Chem., 75, 640 (1963).
- 50 G. Ege, Tetrahedron Letters, 25, 1667 (1963).
- 51 I. Moritani, T. Hosokawa y N. Obata, J. Org. Chem., 34, 670 (1969).
- 52 A. J. Hubert, Chem. Comm., 7, 328 (1969).
- 53 W. Kirmse y L. Horner, Ann., 614, 4 (1958).
- 54 F. L. Bach, J. Karliner y G. E. van Lear, Chem. Comm., 19, 1110 (1969).
- 55 E. G. F. Kawkins, "Organic peroxides Their Formation and Reactions", Ed. Spon, Londres (1961).
- 56 S. Patai, "The chemistry of the carbonyl group", Interscience, Londres (1966) p. 79.
- 57 D. M. Newitt y J. H. Burgoyne, Proc. Roy. Soc. (Londres), A 153, 448 (1936).
- 58 J. H. Burgoyne, Proc. Roy. Soc. (Londres), A 175, 538 (1940).
- 59 C. Dufraisse y M. Gerard, Compt. rend., 201, 428 (1935).
- 60 G. O. Schenck, H. Eggert y W. Denk, Ann., 584, 177 (1953).
- 61 A. Windaus y J. Brunken, Ann., 460, 225 (1928).
- 62 G. O. Schenck, H. D. Becker, K. H. Schulte-Elte y C. H. Krauch, Chem. Ber., 96, 509 (1963).
- 63 J. L. Bolland y H. R. Cooper, Nature, 172, 414 (1953).
- 64 C. Markham, M. C. Hannan, R. M. Paternostro y C. B. Rose, J. Am. Chem. Soc., 80, 5394 (1958).
- 65 A. Rieche y E. Schmitz, Chem. Ber., 90, 1082 (1957).

- 66 G. Ciamician y P. Silber, Ber., 45, 38 (1912).
- 67 H. John, Ber., 387 (1926).
- 68 H. John y G. Behmel, Ber., 66, 426 (1933).
- 69 H. John y G. Behmel, Ber., 66, 844 (1933).
- 70 H. Hock y S. Lang, Ber., 75, 1051 (1942).
- 71 H. Hock y S. Lang, Ber., 76, 169 (1943).
- 72 H. Hock y S. Lang, Ber., 77, 257 (1944).
- 73 W. Treibs y R. Schöllner, Ber., 94, 42 (1961).
- 74 G. Porter y E. Strachan, Trans. Faraday Soc., 54, 1595 (1958).
- 75 L. Grajgar y S. Leach, Compt. rend., 252, 3577 (1961).
- 76 B. Brocklehurst, W. A. Gibbons, F. T. Lang, G. Porter y M. I. Savadatti, Trans. Faraday Soc., 62, 1793 (1966).
- 77 K. S. Wei y A. H. Adelman, Tetrahedron Letters, 38, 3297 (1969).
- 78 O. Häfliger, A. Brossi, L. H. Chopard-dit-Jean, M. Walter y O. Schnider, Helv. Chim. Acta, 39, 2053 (1956).
- 79 A. Mustafa, "Advances in photochemistry", Interscience (Londres), 1964, p. 95.
- 80 P. Yates, A. C. Mackay y F. K. Garneau, Tetrahedron Letters, 52, 5389 (1968).
- 81 W. A. Henderson y F. F. Ullman, J. Am. Chem. Soc., 87, 5424 (1965).
- 82 J. A. Howard y K. V. Ingold, Can. J. Chem., 45, 793 (1967).
- 83 M. S. Kharasch y J. G. Burt, J. Org. Chem., 16, 150 (1951).
- 84 M. S. Kharasch, y A. Fono y W. Nudenberg, J. Org. Chem., 16, 128 (1951).
- 85 G. A. Russell, J. Am. Chem. Soc., 78, 1047 (1956).
- 86 R. J. Beer, T. Donovanik y A. Robertson, J. Chem. Soc., 4139 (1954).

- 87 R. J. Beer, T. Broadhurst y A. Robertson, *J. Chem. Soc.* 1946 (1952).
- 88 J. N. Pitts, R. L. Letsinger, R. P. Taylor, J. M. Patterson, G. Recktenwald y R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 1068 (1959).
- 89 R. F. Dods y J. S. Roth, *J. Org. Chem.*, 34, 1627 (1969).
- 90 H. M. Bell, C. W. Vanderslice y A. Spehar, *J. Org. Chem.*, 34, 3923 (1969).
- 91 E. B. Dennler y A. R. Frasca, *Tetrahedron*, 22, 3131 (1966).
- 92 C. R. Portal y A. R. Frasca, *Anales Asoc. Quim. Argentina*, en prensa.

INDICE

| | <u>Pág.</u> |
|---|-------------|
| <u>INTRODUCCION</u> | 1 |
| <u>CAPITULO 1.</u> Reacciones foto-químicas de compuestos heterocíclicos. | |
| Foto-isomerizaciones..... | 2 |
| Foto-oxidaciones..... | 11 |
| Foto-deshidrogenaciones..... | 18 |
| Foto-adiciones..... | 21 |
| Expansiones de anillos..... | 23 |
| Fotólisis..... | 27 |
| <u>CAPITULO 2.</u> Las reacciones foto-químicas estudiadas. | |
| Generalidades..... | 31 |
| Irradiación del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol y de compuestos derivados con halógeno o metoxilo como sustituyentes... | 33 |
| Irradiación de derivados mono y dialquilados del 1-(p-nitrofenil)-3-metil-indazol, sin sustituyentes sobre la posición 7..... | 40 |

| | |
|---|----|
| Irradiación de derivados del 1-(p-nitro fenil)-3-metil-indazol sustituidos en la posición 7 por grupos metilo..... | 54 |
| Tabla 1. porcentajes de conversión y rendimientos de los aldehídos obtenidos por foto-oxidación de 1-(p- nitrofenil)-3-metil-indazoles..... | 59 |
| Tabla 2. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-metil- indazoles..... | 60 |
| Tabla 3. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-formil- indazoles..... | 61 |
| Tabla 4. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-metil- formil(bz)-indazoles..... | 62 |
| Tabla 5. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-hidroxi metil-indazoles..... | 63 |
| Tabla 6. Espectros r.m.n. de 1-(p-nitrofenil)-3-metil- hidroximetil(bz)-indazoles..... | 64 |
| Tabla 7. Espectros u.v. de 1-(p-nitrofenil)-3-metil-in- dazoles..... | 65 |
| Tabla 8. Espectros u.v. de 1-(p-nitrofenil)-3-formil- indazoles..... | 66 |
| Tabla 9. Espectros u.v. de 1-(p-nitrofenil)-3-metil- formil(bz)-indazoles..... | 67 |

| | pág. |
|---|------|
| Tabla 10. Espectros u.v. de 1-(p-nitrofenil)-3-hidroxi metil-indazoles..... | 68 |
| Tabla 11. Espectros u.v. de 1-(p-nitrofenil)-3-metil- hidroximetil(bz)-indazoles..... | 69 |
| <u>CAPITULO 3.</u> Antecedentes de las reacciones estudiadas, Discusión de los resultados obtenidos. | |
| Foto-oxidación de grupos alquilo..... | 70 |
| Foto-oxidación de alcoholes..... | 84 |
| Foto-ciclación oxidativa..... | 87 |
| <u>CAPITULO 4.</u> Reacciones químicas de los foto-productos obtenidos..... | 90 |
| <u>CAPITULO 5.</u> parte experimental..... | 95 |
| <u>RESUMEN</u> | 121 |
| <u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u> | 123 |