

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS SECCIÓN DE QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Preparación y estudio como inhibidores de monoamino
oxidasa de 6-benciloxi-, 6-metoxi- y 6-hidroxi-indol-2-
carbohidracidas N₂-sustituidas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Isabel Cruz Pastor

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

SECCION DE QUIMICAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5324472236

T₁
547
CRU

PREPARACION Y ESTUDIO COMO INHIBIDORES DE
MONOAMINO OXIDASA DE 6-BENCILOXI-, 6-ME-
TOXI-, Y 6-HIDROXI-INDOL-2-CARBOHIDRACI-
DAS N²- SUSTITUIDAS.

TESIS

Para optar al grado de Doctor en Ciencias,
Sección de Químicas, por.

ISABEL CRUZ PASTOR

b24104875
i3609920X

SECCION DE ENZIMOQUIMICA. INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA
GENERAL. CENTRO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA.

MADRID

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
Nº Registro ...3.3.2.86.....

Este trabajo ha sido realizado en la Sección de Enzimoquímica, Departamento de Productos Naturales, del Instituto de Química Orgánica (Centro Nacional de Química Orgánica) del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva" del C.S.I.C., bajo la supervisión del Profesor Dr.M.Lora-Tamayo, director del Centro, y la dirección del Profesor de Investigación Dr.Eldiberto Fernández Alvarez, Jefe del Departamento. A ambos nuestro más sincero agradecimiento.

Asimismo, agradecemos al Ministerio de Educación y Ciencia la ayuda económica prestada a través de la concesión de una de sus Becas de Iniciación a la Investigación, durante el período 1969-1971; al Dr.D.Joaquin del Rio, Jefe de la Sección de Farmacología Experimental del Instituto, los estudios in vivo que viene realizando con los productos preparados por nosotros y la información que nos ha facilitado sobre resultados; a todos mis compañeros de la Sección su ayuda en la resolución de diversos problemas, y al personal del Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto, que dirige el Profesor Dr.J.Calderón, su colaboración en la realización de microanálisis y espectros.

Madrid, Noviembre de 1971

INDICE

PARTE I

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL TRABAJO	Pág.
Introducción.....	1
Aminas biógenas en relación con los fenómenos psíquicos. Biosíntesis y metabolismo de aminas biógenas.....	2
Aminooxidasas: Funciones y efectos fisiológicos de su inhibición.....	9
Tipos de inhibidores de monoaminoxidasa. Derivados de hidracina.....	13
Derivados indólicos como psicofármacos. Hidroxi- y alcoxi-indoles.....	18
PLAN DE TRABAJO Y OBJETIVO	
Antecedentes sobre derivados hidracínicos de indoles como inhibidores de monoaminoxidasa.....	21
Plan de trabajo.....	26

PARTE II

TEORIA Y DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS

Preparación de hidracidas N ² -sustituidas....	27
Síntesis de Reissert: Preparación de 6-hidroxi- y de 6-alcoxi-indol-2-carboxilato de etilo y de compuestos relacionados.....	30

	Pág.
Preparación de hidracidas e hidrazonas de 6 6-hidroxi- y de 6-alcoxi-indol-2-carboxi- lato de etilo.....	34
 DISCUSION GENERAL DE ESTRUCTURAS: ESPECTROS IR Y RMN.	
I. Discusión de espectros infrarrojos.....	37
II. Discusión de los espectros de resonancia magnética nuclear.....	42
 PARTE EXPERIMENTAL	
I.METODOS GENERALES Y ORIGEN COMERCIAL DE LOS PRODUCTOS.....	46 bis
 II.PREPARACION DE LOS ACIDOS 6-BENCILOXI-, 6- HIDROXI- Y 6-METOXI-INDOL-2-CARBOXILICOS Y SUS ESTERES ETILICOS.	
1.- 6-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo.	
A) Carbonato de p-cresilo.....	47
B) Carbonato de 3-nitro-4-metil fenilo....	48
C) 2-nitro-4-hidroxi-tolueno.....	49
D) 2-nitro-4-benciloxi-tolueno.....	49
E) 2-nitro-4-benciloxifenilpiruvato de etilo.....	50
F) 2-nitro-4-benciloxi-fenilpirúvico.....	51
G) 6-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo.....	53
H) Acido 6-benciloxi-indol-2-carboxilico..	54
 2.- 6-HIDROXI-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILO.	
A) 6-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo.....	55
B) Acido 6-hidroxi-indol-2-carboxilico.....	55
3.- 6-METOXI-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILO.....	56

	Pág.
III. PREPARACION DE HIDRACIDAS DE LOS ACIDOS 6-BENCILOXI-6-METOXI- Y 6-HIDROXI-INDOL-2-CARBOXILICOS.	
1.- 6-benciloxi-indol-2-carbohidracida.....	57
2.- 6-metoxi-indol-2-carbohidracida.....	57
3.- 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida.....	58
IV. PREPARACION DE 1-[2-(6-BENCILOXI-INDOLIL-)-CARBONIL-]-2-ALQUIL (ó ARILALQUIL)-HIDRACINAS.	
A) Preparación de 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquilidén (ó arilalquilidén) hidracinas.....	59
B) Preparación de 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquil (ó arilalquil) hidracinas.....	67
V. PREPARACION DE 1-[2-(6-HIDROXI-INDOLIL-)-CARBONIL-]-2-ALQUIL (ó ARILALQUIL)-HIDRACINAS.	
A) Hidrogenación catalítica de 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquil hidracinas.	
B) Hidrogenación catalítica de 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquilidén (ó arilalquilidén) hidracinas.....	78
VI. PREPARACION DE 1-[2-(6-METOXI-INDOLIL-)-CARBONIL-]-2-ALQUIL (ó ALQUILIDEN) HIDRACINAS.	
A) Preparación de 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquil (ó alquilidén) hidracinas.....	81
B) Preparación de 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquil (ó arilalquil) hidracinas.....	86

PARTE III

INHIBICION DE MONOAMINOOXIDASAS POR 6-BENCILOXI-, 6-METOXI- Y 6-HIDROXI-INDOL-2-CARBOHIDRACIDAS N ² -SUSTITUIDAS	
METODOS PARA LA DETERMINACION DE MONOAMINOOXIDASAS.....	91
1.- Métodos basados en la determinación de agua oxigenada y amoniacó.....	92

2.- Métodos basados en la determinación de aldehydos.....	Pág. 92
3.- Método manométrico.....	94
METODOS ESPECTROFOTOMETRICOS.	
1.- Métodos para la determinación de la actividad de MAO y su inhibición según Zeller, Ramachander y Zeller.....	95
2.- Método para la determinación de actividad de MAO según Deitrich y Erwin.....	95
PARTE EXPERIMENTAL	
a) Preparación de la enzima.....	96
b) Determinación manométrica de MAO y ensayo de inhibidores.....	97
Ensayo de inhibidores de MAO.....	99
Tabla de curvas de inhibición de MAO.....	101
Tablas de ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de MAO.....	102
COMENTARIO DE LOS RESULTADOS Y DISCUSION DE RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD.....	111
Resumen de los valores de la actividad de inhibición.....	113
PARTE IV	
TABLAS EXPERIMENTALES DE CONSTANTES Y DATOS ESPECTROSCOPICOS (INFRARROJO Y RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.....	116
RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	187
BIBLIOGRAFIA.....	193

PARTE I

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL TRABAJO

INTRODUCCION

El objeto de este trabajo ha sido la preparación de diversos derivados de 6-benciloxi-, 6-hidroxi-, y 6-metoxi-indol y su estudio y valoración in vitro como inhibidores de la enzima monoaminoxidasa(MAO), sobre la base de que los inhibidores de estas enzimas tienen gran interés como agentes psicotrópicos del grupo de los psicoestimulantes, y son empleados en el tratamiento de estados depresivos.

Para comprender las razones que nos han llevado a la preparación de estos productos y su estudio como inhibidores de MAO, comentaremos primeramente el papel de las aminas biógenas en la regulación del tono psíquico de los individuos, así como la misión e importancia fisiológica de las monoaminoxidasas.

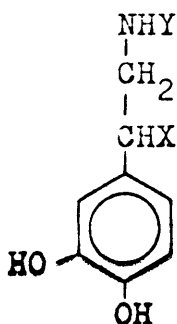
Resumiremos también las características más importantes de los inhibidores de esta enzima en lo que se refiere a su historia y estructuras químicas de mayor interés, así como los supuestos mecanismos de acción in vivo e in vitro para terminar con un breve estudio en lo que se refiere a la aplicación de los derivados de indol como psicofármacos e inhibidores de MAO.

El plan de trabajo es consecuencia y continuación de los programas en desarrollo en la Sección de Enzimoquímica del Instituto de Química Orgánica General, acerca de la preparación de nuevos derivados hidracínicos de indoles y su estudio como inhibidores de la formación y metabolismo de aminas biógenas.

LAS AMINAS BIOGENAS EN RELACION CON LOS FENOMENOS PSIQUICOS.
BIOSINTESIS Y METABOLISMO DE AMINAS BIOGENAS.

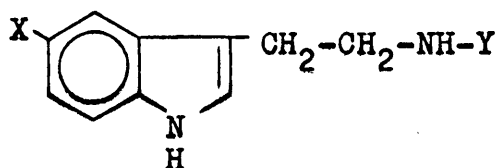
Entre las monoaminas que actúan como sustratos de las monoaminooxidasas, el grupo más interesante desde el punto de vista fisiológico, esta representado por las llamadas aminas biógenas(1)(2) que se encuentran en el cerebro entre otros tejidos. Estas aminas agrupan tres tipos de sustancias. (3).

- a) Catecolaminas(dopamina, norepinefrina, epinefrina)
- b) Serotonina y en general 3-indoliletilaminas.
- c) Histamina y análogos.



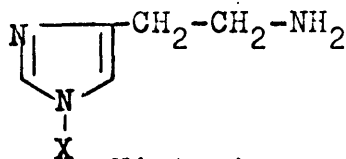
Catecolaminas

- a) X=H Y=H Dopamina
- b) X=OH Y=H Norepinefrina
- c) X=OH Y=CH₃ Epinefrina



3-indoletilaminas

- a) X=H Y=H Triptamina
- b) X=OH Y=H Serotonina
- c) X=CH₃O- Y=CH₃-CO- Melatonina



- a) X=H Histamina
- b) X=CH₃- N-metilhistamina

Hasta ahora los datos conocidos se refieren principalmente a su biosíntesis, metabolismo y liberación, estas suelen ser características bastante comunes para todas las aminas. Las más altas concentraciones de norepinefrina fueron encontradas en el hipotálamo.

En contraste con la norepinefrina, la epinefrina se encuentra solamente en el cerebro a muy baja concentración, la presencia de serotonina en extractos de cerebro fué descubierta por Twarog y Page en 1953.

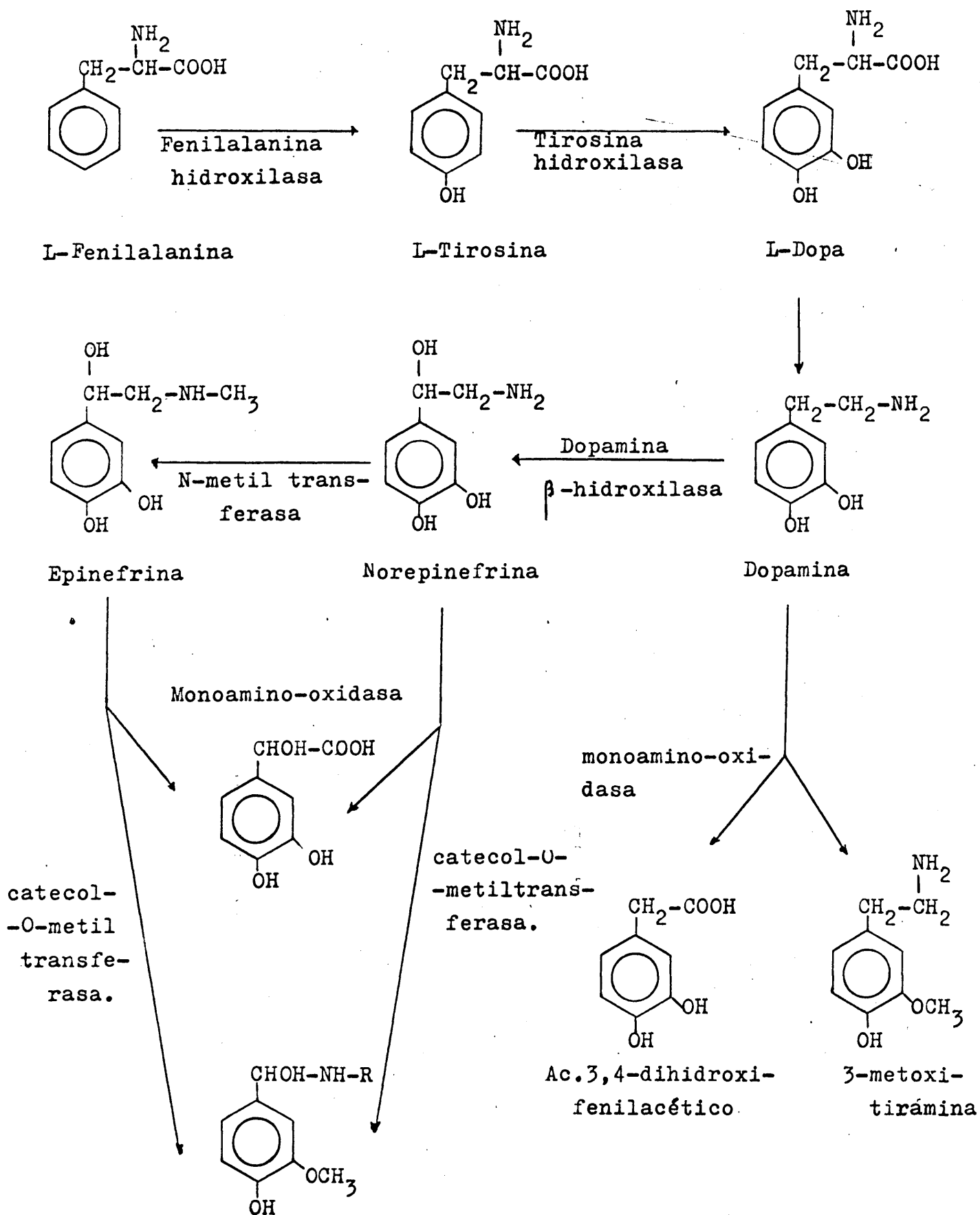
La biosíntesis de estos tres grupos de aminas tiene lugar en todo caso a partir de los correspondientes L-aminoácidos aromáticos estructuralmente relacionados: Catecolaminas, a partir de L-fenilalanina; 3-indoletilaminas, a partir de L-triptofano, e histamina y análogos a partir de L-histidina. La serie de reacciones enzimáticas implicadas supone descarboxilaciones, hidroxilaciones y metilaciones.

Asimismo su metabolismo transcurre principalmente a través de dos vías: o-metilación (catecolaminas y serotonina) y desaminación oxidativa, catalizada por aminooxidasas y común a todas ellas. Las reacciones implicadas se muestran en los esquemas de las páginas 4 y 5.

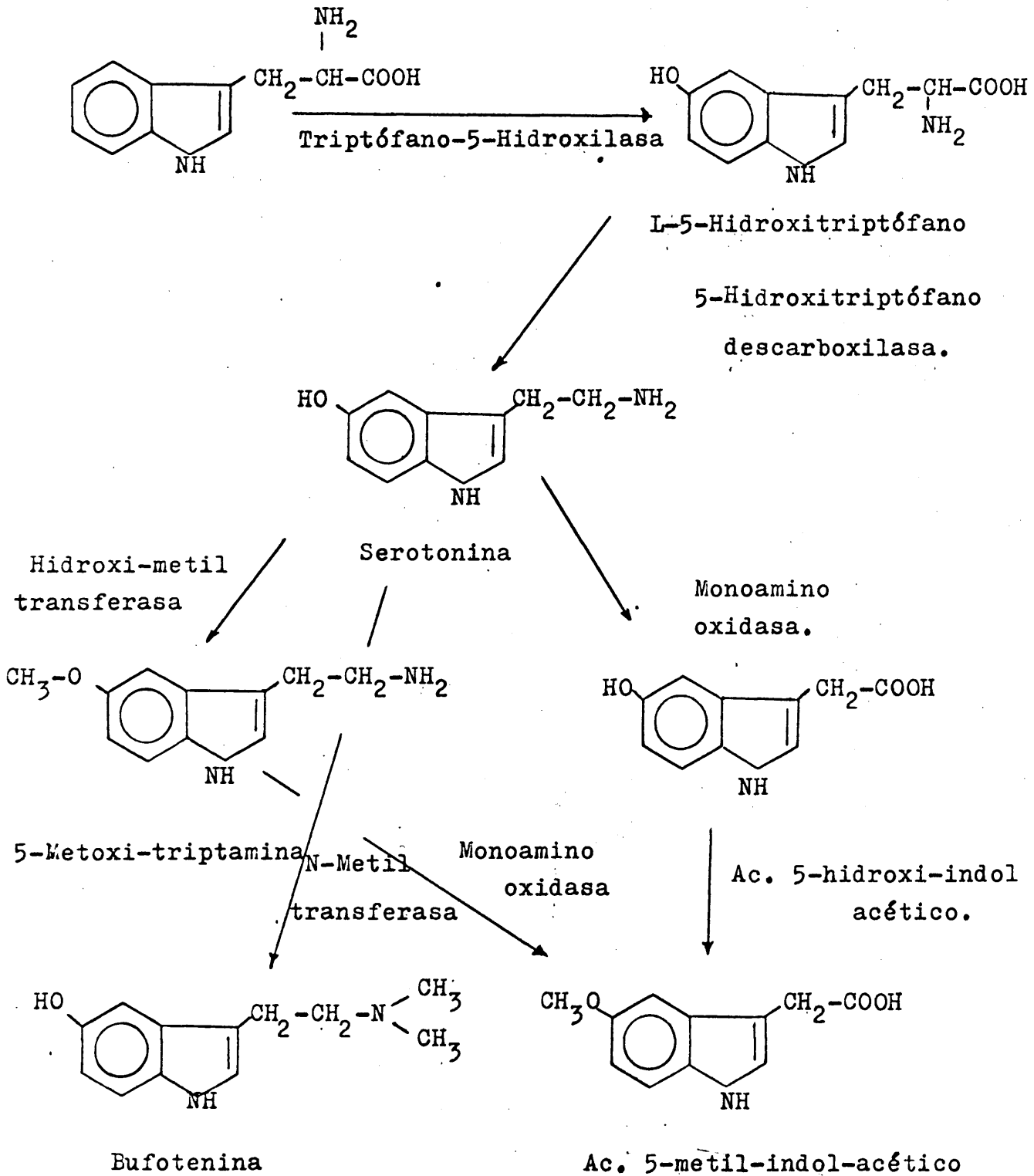
La serotonina es metabolizada por MAO con formación de ácido 5-hidroxi-indol-acético.

Varios aspectos psicológicos y farmacológicos de la extensa literatura sobre el metabolismo de las aminas biógenas, ha sido recientemente discutido en una presentación muy competente de Bloom y Giarman (65) la cual el lector

Biogénesis y metabolismo de catecolaminas



Biosíntesis y metabolismo de serotonina



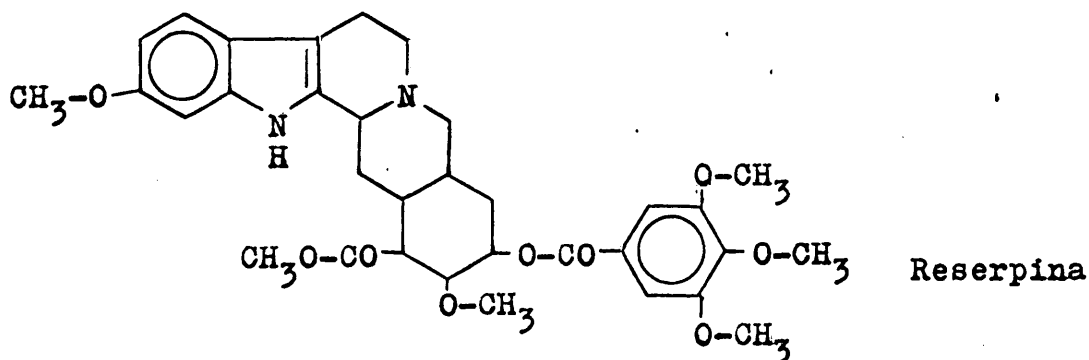
puede consultar. En años recientes, una contribución importante a elucidación de las posibles relaciones entre monoaminas biógenas y el estado afectivo en el hombre, ha surgido como consecuencia de los estudios del cambio en el metabolismo de monoaminas en el cerebro realizados por drogas psicotrópicas clínicamente activas. En 1956 el importante descubrimiento de que la reserpina, un alcaloide de la rauwolfia, disminuye las monoaminas del cerebro, fué comprobado por Holzbauer y Vogt (66) para el caso de la norepinefrina y por Pletscher, Shore y Brodie (68) para la serotonina.

Poco despues Carlsson y sus colaboradores (67) comunicaron que la reserpina tambien disminuye el contenido de dopamina en el cerebro y causa una deficiencia de esta amina.

La liberación de las monoaminas por la reserpina no está limitada al tejido cerebral, sino que se extiende a todos los lugares de almacenamiento en el cuerpo. Los efectos de la reserpina han sido estudiados extensamente en sistemas in vivo e in vitro . Por un mecanismo aún no aclarado, la reserpina parece interferir con los enlaces intraneurales de las catecolaminas y de la serotonina, permitiendoles difundirse libremente a través del citoplasma hasta la MAO mitocondrial. De esto puede resultar una inactivación de estas aminas por desaminación oxidativa. El actual punto de vista del mecanismo de acción de la reserpina es la disminución de la capacidad de almacenamiento de los tejidos para las catecolaminas y serotonina pero sin influir sobre su

síntesis. Recientemente Pirch, Reech, y Moore (69) han descubierto que en las ratas, al disminuir las monoaminas de su cerebro a causa de la reserpina, la restitución de la serotonina es más rápida que la de norepinefrina. Bajo la acción de inhibidores de MAO la norepinefrina endógena ya no es metabolizada por MAO, pudiendo desplazar a la reserpina de aquel mecanismo y este proceso rebaja la disminución de monoaminas.

Esta hipótesis tan interesante necesita confirmación.



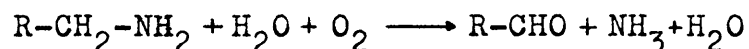
El descubrimiento de la rauwolfia y el aislamiento de la reserpina su alcaloide más activo, fué una revolución en el campo de la terapia y psiquiatria, al demostrar que los desordenes neuropsiquiátricos eran sensibles al tratamiento de esta droga. La reserpina primeramente fué administrada por su acción psicoterapéutica sedante a los pacientes con ansiedad, hipertensión, psicosis crónicas o conducta agresiva. En general todos los estados neuropsiquiátricos responden al tratamiento con reserpina.

Por lo que se refiere al cerebro, las catecolaminas y la serotonina se localizan principalmente en el talamo e hipotálamo y cerebro medio, es decir precisamente en las áreas que se consideran asociadas a las sensaciones, emotividad y aparato psicomotor.

Durante los dos últimos años ha sido posible estudiar in vivo los efectos fisiológicos que acompañan a las variaciones de sus concentraciones normales en los tejidos y especialmente en el cerebro. Se ha visto que al inhibir in vivo su formación, aparecen síntomas de psicodpresión mientras que el bloqueo de su metabolismo va acompañado de un aumento de la capacidad intelectual y de estímulo psíquico.

AMINOOXIDASAS: FUNCIONES Y EFECTOS FISIOLÓGICOS DE SU
INHIBICION.

El grupo de aminooxidasas comprende enzimas que degradan aminas por oxidación (mono, di, y poliaminas) con la formación estequiométrica de una molécula de aldehído, amoníaco y agua oxigenada.



En esta reacción probablemente dos electrones son transferidos de una amina al oxígeno molecular que es reducido a peróxido de hidrógeno.

En 1940 Zeller fué el primero en clasificar las aminooxidasas en dos grupos, las monoaminooxidasas (MAO) y las diaminoxidasas (DAO). Las primeras dudas sobre este tipo de clasificación surgieron cuando se vió claramente que las diaminas alifáticas de larga cadena eran sustratos de MAO y no lo eran de DAO. Mas tarde en 1947 Steensholt comunicó el descubrimiento de una aminooxidasa en el hígado de conejo que aparentemente no solo oxidaba mescalina (una monoamina típica) sino también histamina y cadaverina; más aún, era inhibida por inhibidores típicos de DAO. En 1953 Hirsch encontró en la carne de vaca y en el plasma de oveja una aminooxidasa que presentaba una gran afinidad por la espermina y espermidina y se vió que esta enzima era inhibida por inhibidores típicos de DAO, tales como semicarbazida e hidroxilamina.

Otra aminooxidasa fué descubierta en el suero del cerdo por Kolb (70). Esta enzima degradaba rápidamente a

la histamina, pero su efecto sobre cadaverina era menor. En 1964 Buffoni y Blaschko (71) obtuvieron una aminooxidasa del plasma del cerdo y encontraron que su mejor sustrato era bencilamina, aunque tambien se utilizó mescalina e histamina. La enzima era inhibida por reactivos del grupo carbonilo, como hidroxilamina y semicarbazida.

Considerando todas estas observaciones, Blaschko y sus colaboradores publicaron en 1959 otro esquema de clasificación de aminooxidasas tomando como base principalmente las diferencias en los tipos de inhibidores específicos en lugar de sustratos específicos. De este modo se dividieron en dos grupos: unas resistentes a reactivos del grupo carbonilo, y otras inhibidas por ellos.

Grupo I

Aminooxidasas resistentes a reactivos del grupo carbonilo.

1) Monoaminooxidasa clásica, una enzima intracelular principalmente mitocondrial e insoluble que esta presente en los tejidos (4)(5) de muchos vertebrados e invertebrados.

Las aminooxidasas de este tipo actúan sobre aminas primarias, secundarias y terciarias (72)(73) y sobre diaminas alifáticas de larga cadena.

2) Histaminasa, en el hígado de ratón(6).

Grupo II

Aminooxidasas inhibidas por reactivos de grupo carbonilo.

1) Histaminasa clásica, DAO, es principalmente una enzima intracelular probablemente mitocondrial y soluble(7).

2) Enzimas del plasma, enzimas extracelulares.

3) Aminooxidasa del hígado de conejo, mescalina oxidasa(8)(9)(10)(11) y (12).

4) Aminooxidasas en plantas, aminooxidasa en la semilla del guisante(13).

5) Aminooxidasa en bacterias, poliamino oxidasa(14).

Las aminooxidasas que pertenecen al grupo II oxidan a las aminas primarias pero no actúan sobre aminas secundarias.

Para la monoaminooxidasa clásica los sustratos óptimos son monoaminas alifáticas primarias lineales, así como aril-alkil-aminas especialmente del tipo fenil-etil-amina y en todo caso no ramificadas en posición α . La enzima es especialmente activa frente a tiramina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, serotonina y otras catecolaminas ó indol alkil-aminas relacionadas generalmente con marcada acción fisiológica.

En 1952 Zeller descubrió la inhibición irreversible de la monoaminooxidasa por iproniazida (1-isonicotinoil-2-isopropil-hidracina). Esta hidracina mostró efectos psicoestimulantes y psicomotores y sus efectos fisiológicos fueron interpretados como resultantes de una inhibición in vivo de la monoaminooxidasa en el sistema nervioso central con la consiguiente elevación en el nivel endógeno de bioaminas.

Una clasificación similar de aminooxidasas basada también en las diferencias en inhibidores específicos, fué propuesta por Zeller y col. en 1959 (82)(83). De acuerdo con Zeller, las enzimas atacan compuestos alifáticos con grupos amino terminales se pueden separar por medio de semicarbazida en dos grupos:

Grupo I

Monoaminooxidasas, resistentes a la inhibición por semicarbazida y con un solo tipo de receptor en su centro activo.

Grupo II

Diaminooxidasas, sensibles a la inhibición por semicarbazida y con dos tipos de receptores en su centro activo.

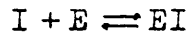
De acuerdo con Zeller (83) ambos grupos de aminooxidasas representan la familia completa de enzimas homólogas.

Estas enzimas tienen algunos sustratos en común (84) por ejemplo histamina, 1,4-metilhistamina, 1,5-metilhistamina, tiramina y mescalina, y las enzimas de ambos grupos son inhibidas por aril- y alquil hidracinas monosustituidas (82)(83).

TIPOS DE INHIBIDORES DE MONOAMINOOXIDASA. DERIVADOS DE HIDRACINA.

Los inhibidores de MAO se agrupan en dos tipos: reversibles e irreversibles.

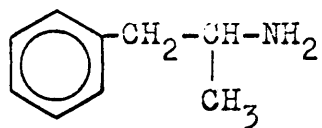
Los inhibidores reversibles se unen a la enzima a través de enlaces débiles formando complejos que se disocian con facilidad según el esquema(74).



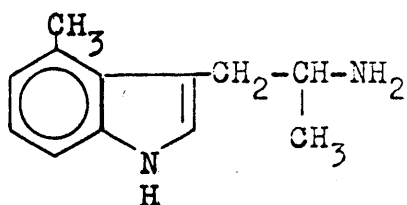
El grado de inhibición se calcula según la ley de acción de masas aplicada al equilibrio anterior. Este tipo de inhibidores, debido a la facilidad de disociación del complejo por dilución, es difícil que alcancen concentraciones lo suficientemente altas in vivo para dar una inhibición eficaz y por eso carecen de valor terapéutico.

Los inhibidores irreversibles se unen a la enzima mediante enlaces estables y el complejo EI no se disocia. Solo se requieren cantidades estequiométricas de inhibidor para una inhibición enzimática total, por esto los inhibidores irreversibles son óptimos para actuar in vivo.

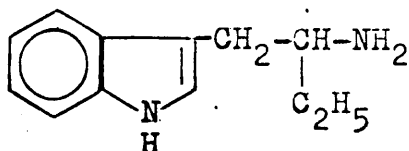
Entre los inhibidores clásicos figuran (75)(76)(77) alcoholes alifáticos, amidinas, isotioureas, xantinas y fenil éteres de colina, todos ellos son reversibles y por ello de escaso interés. Otro tipo de inhibidores son las aminas primarias ramificadas en α . Las que han alcanzado un interés clínico por sus efectos psicoestimulantes, antidepresivos y a veces alucinógenos son:



Anfetamina



MP-809



Etriptamina

Para nosotros es importante el estudio de la química de los inhibidores de monoaminooxidasa de tipo hidracínico, su estructura, actividad y aplicaciones farmacológicas y clínicas(20).

El hidrato de hidracina es un poderoso agente reductor con propiedades altamente corrosivas. La fenilhidracina es también tóxica, sin embargo la manipulación de estas dos sustancias había producido una gran cantidad de drogas útiles aún antes de la llegada de los inhibidores de MAO.

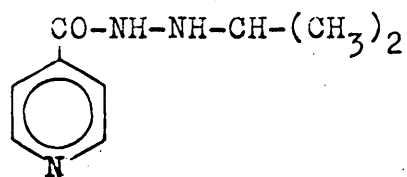
Los derivados de hidracina que son activos como inhibidores de MAO se pueden subdividir en hidracinas, hidracidas, semicarbazidas, tiosemicarbazidas e hidracidas del ácido sulfónico.

A este grupo de inhibidores irreversibles pertenecen los derivados de hidracina descubiertos por Zeller en 1952. Su propiedad característica se puso de manifiesto por primera vez en la isopropilhidracida del ácido isonicotínico (iproniazida), ya que se observó que su adminis-

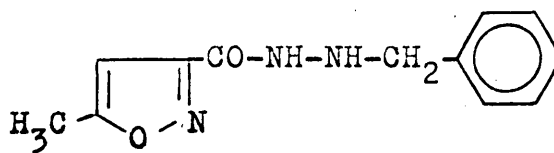
tración producía una estimulación psíquica en el paciente y se encontró que era inhibidor de MAO in vitro e in vivo.

Desde entonces se han estudiado infinidad de derivados hidracínicos con la idea de descubrir nuevos estimulantes de acción prolongada y menos tóxicos que la iproniazida (15)(16)(17)(18)(19).

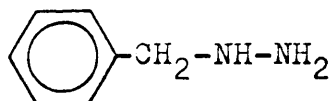
Algunos de gran interés son:



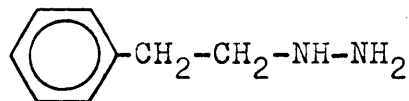
Iproniazida



Isocarboxacida



Bencil hidracina

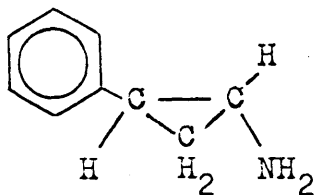


Fenil etil hidracina

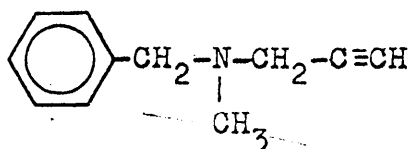
El mecanismo de inhibición de MAO por derivados de hidracina puede ser debido a:

- 1) Formación de un complejo reversible por analogía con el sustrato.
- 2) Oxidación de la hidracina y cambios irreversibles de la enzima.

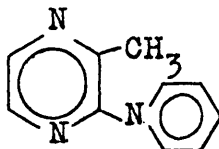
Otros tres grupos de inhibidores de MAO (78)(79)(80) son las arilciclopropilaminas, siendo la más importante la trans-2-fenilciclopropilamina, las propargilaminas, la más típica es la N-bencil-N-metil-propargilamina ó pargilina, y ciertos derivados de pirazina como la 2-metil-3-piperidino pirazina.



2-fenilciclopropilamina



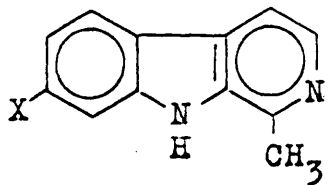
Pargilina



2-metil-3-piperidino pirazina

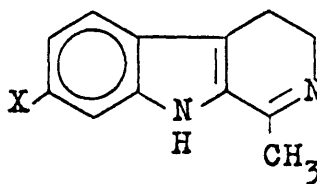
Los derivados de ciclopropilamina y las propargilaminas son inhibidores irreversibles in vitro e in vivo, y los de pirazina solo lo son in vivo.

Algunos de estos productos son utilizados en los tratamientos de psicosis depresivas, angina de pecho, insomnio e hipertensión. Por último existe un grupo de compuestos no hidracínicos encontrados con actividad como inhibidores in vivo de MAO, son los alcaloides de la harmala, el harmano y la harmalina (21)(22).



X= CH -O- Harmina

X= H- Harmano

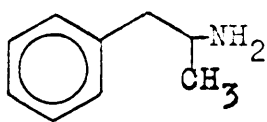


X= CH -O- Harmalina

X= OH- Harmanol

Estos alcaloides fueron estudiados por su acción hipotensora, por sus propiedades estimulantes del sistema nervioso central y porque parecen producir efectos beneficiosos en la terapéutica de la angina de pecho.

Los alcaloides de la harmala y las α -alquiltriptaminas como anfetamina, son inhibidores reversibles que no requieren preincubación con la preparación de MAO en presencia de oxígeno, para producir la máxima actividad in vitro. Sus efectos farmacológicos son moderados y de corta duración(23).



Anfetamina

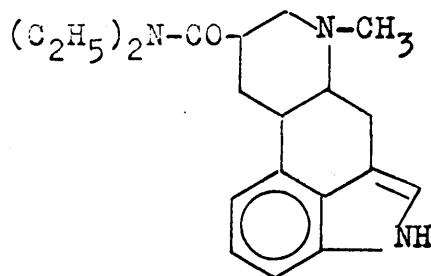
En contraste con la anfetamina los alcaloides de la harmala y las α -alquiltriptaminas, inhiben a MAO tanto in vivo como in vitro.

DERIVADOS INDÓLICOS COMO PSICOFARMACOS. HIDROXI- Y ALCOXI-INDÓLES.

Independientemente de la inhibición de MAO, un gran número de derivados indólicos de estructura variada muestran actividades psicotrópicas potentes desde tranquilizantes pasando por psicoestimulantes, a los alucinógenos (21)(22). Por ejemplo los siguientes:

La reserpina y otros alcaloides de la Rauwolfia, son tranquilizantes e hipertensores como consecuencia de desplazar las catecolaminas y la serotonina de sus centros receptores facilitando su inactivación metabólica (24).

La dietil amina del ácido lisérgico (LSD-25) preparado por Hoffmann en 1938 es un agente psicotomimético activo a dosis de 0,02 mg en el hombre.

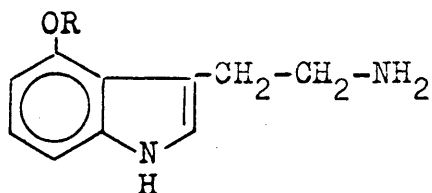


LSD-25

Un gran número de indol alquilaminas como psilocina, psilocibina y bufotenina tienen propiedades similares.

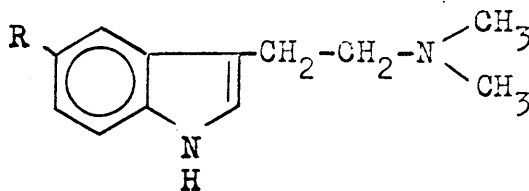
Los dos primeros, derivados de 4-hidroxi-indol han sido caracterizados como los principios psicotomiméticos de los "hongos sagrados" utilizados por las antiguas civilizaciones mejicanas. Por otra parte la N,N-dimetil triptamina y la bufotenina constituyen los principios activos

euforéticos y tóxicos de las semillas de *Piptademia Peregrina*, utilizada por ciertas tribus primitivas de America del Sur.



R= H Psilocina

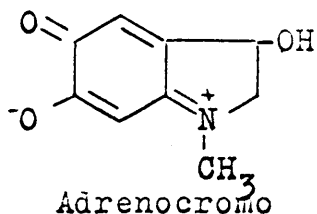
R=-OPO₃H₂ Psilocibina



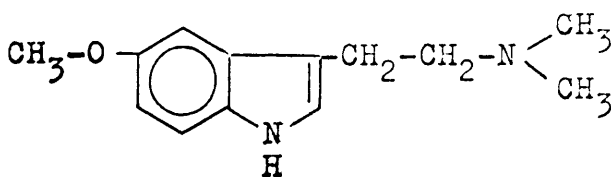
R= H N,N-dimetiltryptamina

R=-OH Bufotenina

Varios derivados indólicos como el adrenocromo y la 5-metoxi-N,N-dimetil triptamina y otros hidroxí- ó alcoxi-triptaminas (25) han sido consideradas por diversos autores como psicotoxinas endógenas responsables de los trastornos mentales.

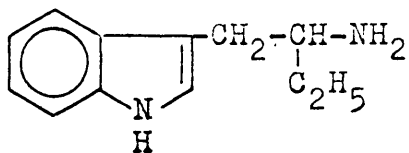


Adrenocromo

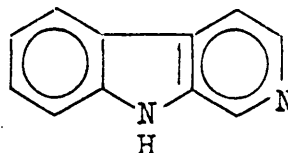


5-metoxi-N,N-dimetiltryptamina

Independientemente, otras indol-alquilaminas como la etriptamina y ciertos derivados de β -carbolina son psicoestimulantes débiles e inhibidores reversibles de monoaminoxidasa.



Etryptamina



β -carbolina

Todos estos hechos nos demuestran el interés de los derivados indólicos como agentes psicotrópicos. Por otra parte, el hecho de que entre los derivados indólicos encontremos desde tranquilizantes a potentes alucinógenos, sugiere una facilidad particular para atravesar la barrera sangre-cerebro e interferir en la bioquímica de las catecolaminas y de la serotonina.

PLAN DE TRABAJO Y OBJETIVO

Antecedentes sobre derivados hidracínicos de indoles como inhibidores de monoaminooxidasa.

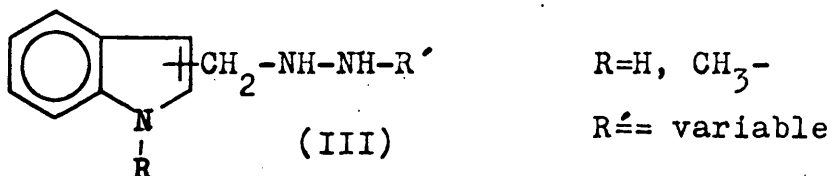
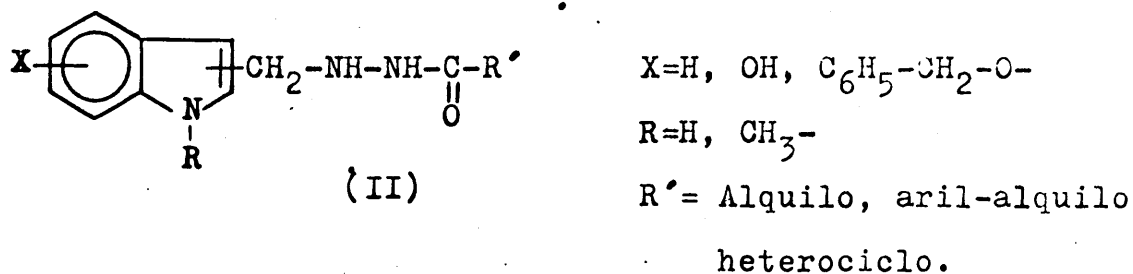
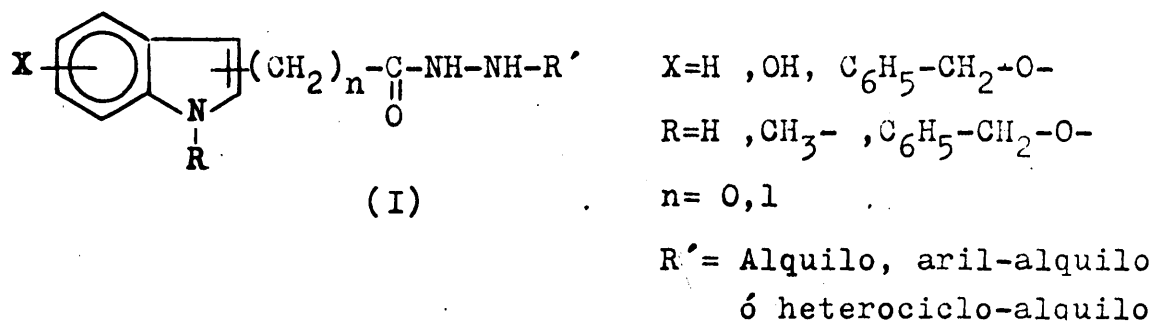
En la búsqueda de nuevos inhibidores de MAO con interés como agentes psicofarmacológicos, hemos seguido un camino que consiste en la asociación en una misma molécula de estructuras indólicas y de agrupamientos derivados de hidracina con actividad inhibidora de MAO. Hemos llegado a esta conclusión debido por una parte a la circunstancia de que el esqueleto indólico es parte estructural común a gran número de compuestos naturales o de síntesis con efectos psicotrópicos. Esto es debido a la facilidad para atravesar la barrera sangre-cerebro. Por otra parte las mono-alquil y mono-aril-alquil-hidracinas son inhibidores irreversibles energicos de MAO.

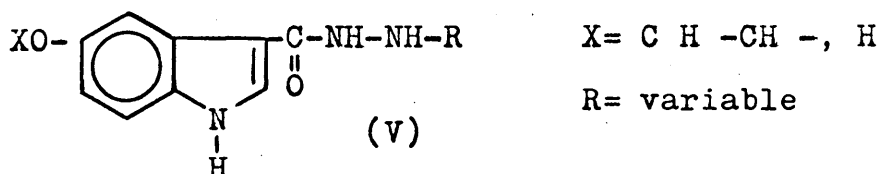
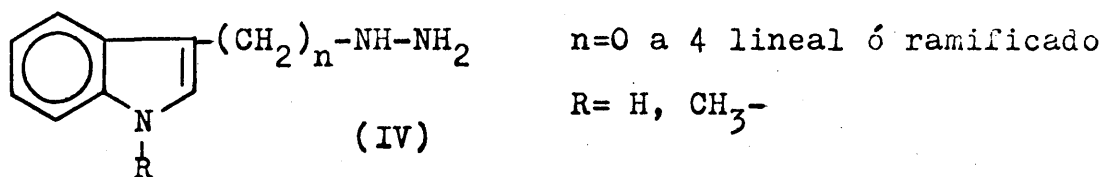
Hace ya algunos años, el Profesor Lora-Tamayo, el Dr. D. Eldiberto Fernández Alvarez y su grupo de trabajo de la Sección de Enzimoquímica del Departamento de Química Orgánica del Centro Nacional de Química Orgánica (Madrid), iniciaron un estudio sobre la síntesis de derivados hidracínicos de indoles y sus actividades como inhibidores de MAO y de otras enzimas que intervienen en la biosíntesis y en el metabolismo de las aminas biógenas.

Zeller y col. estudiaron un gran número de 2-isopropil-1-aminoacil hidracinas (27)(34) como inhibidores de MAO in vitro e in vivo. Szmuskovic y col. (78) y Lieberman y col. (79) prepararon y estudiaron la N-2-isopropil hidracida del

ácido indolil-3-acético. Asimismo, una serie de patentes francesas, americanas e inglesas (44)(45)(59) describen la síntesis de indolil-3-metil hidracina e indolil-3-etil hidracina y diversas N-2-isopropil hidracinas de algunos ácidos indolil-3-carboxílicos(80)(81) que aparecen como psicoestimulantes y antagonistas de la reserpina.

Teotino y Maffii (43) hicieron un estudio sobre algunas indolil-2-acetil hidracinas. Más recientemente Nogrady y Morris (35) y M.Lora-Tamayo, E.Fernández Alvarez y col. (36)(37)(38) y M.Bernabé (39), O.Nieto (40) y A.Monge (41) colaboradores en este grupo de trabajo, han descrito la síntesis y estudio como inhibidores de MAO de más de 250 nuevos compuestos derivados hidracínicos de indoles con estructuras referibles a las fórmulas siguientes:

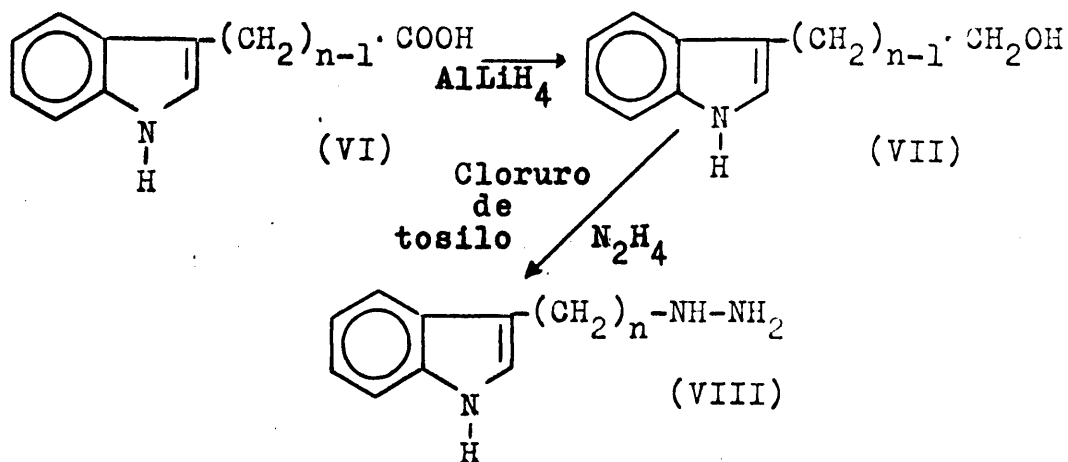




En general los productos preparados y estudiados hasta ahora se refieren a las estructuras generales (I)(II) y son casi sin excepción productos de nueva síntesis comprendidas las indolil-3-alkil hidracinas, los N^2 -indolil metil derivados de hidracidas de ácidos carboxílicos y N^2 -alkil hidracidas de diversos ácidos indólicos.

La mayor parte de los productos preparados son hidracinas libres ó alguno de sus derivados con cadenas alkilicas C_1 a C_4 lineales ó ramificadas.

Las indolil-3-alkil hidracinas, fueron preparadas a partir de los ácidos indolil-alkil-carboxílicos correspondientes según la reacción:

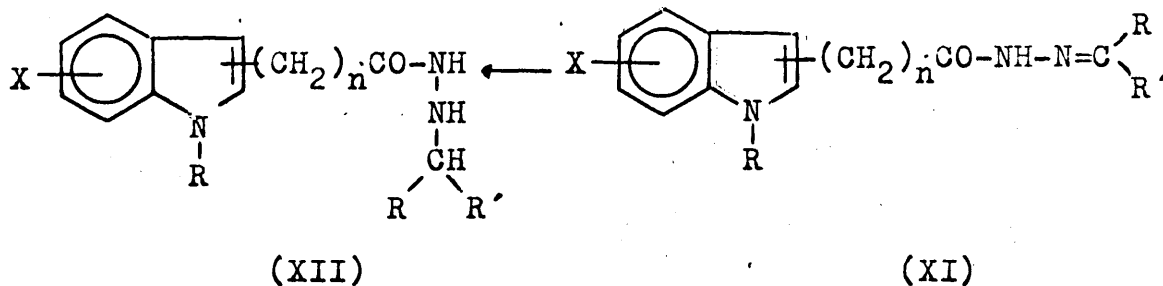
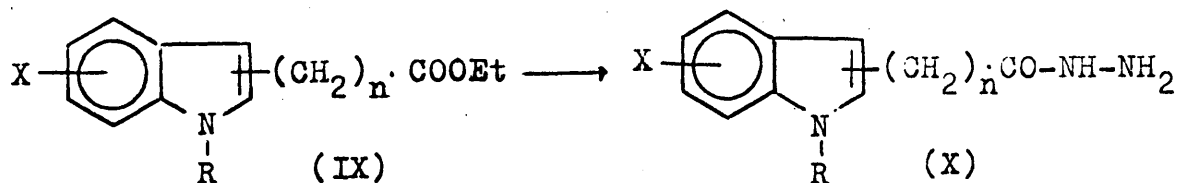


En general las indolil-3-alquil hidracinas son inhibidores enérgicos e irreversibles de la enzima, y la actividad máxima se presenta con compuestos de cadena alquílica C_1 ó con cadenas más largas, pero con preferencia ramificadas en α con relación al grupo hidracínico. Asimismo la N-alquilación del NH indólico disminuye la actividad.

Un gran número de estos compuestos son inhibidores enérgicos in vitro de MAO (36)(37)(39)(40) y algunos como inhibidores de MAO in vivo antagonistas de serotonina, antiinflamatorios y agentes antiparasitarios.

Han sido preparadas varias series de N^2 -alquil hidracidas de ácidos indólicos, incluyendo en ellas los radicales alquilos, reconocidos como excelentes para la inhibición de MAO, y varios ácidos indólicos tales como indol-2-carboxílico, indol-3-carboxílico, indol-3-acético, 5-hidroxi- y 5-benciloxi-indol-2-carboxílico, 6-hidroxi- y 6-benciloxi-indol-2-carboxílico y 5 ó 5-hidroxi-ó benciloxi-indol-3-carboxílico. Una de las dificultades en este trabajo radica en la disponibilidad de ácidos indólicos o de sus esteres como producto de partida y su preparación exige un trabajo muy laborioso.

Los esteres metílicos o etílicos de ácidos indólicos (IX) se transforman fácilmente en sus respectivas hidracidas (X) y estas en las hidrazonas (XI). La reducción de las hidrazonas a los productos deseados (XII) generalmente transcurre con facilidad, por medio de los métodos habituales de hidrogenación catalítica con C/Pd, PtO_2 ó Niquel Raney ó también con hidruro de boro y sodio ó de litio y aluminio.



R= H, CH₃-, C₆H₅-CH₂-

X= H, 6-OH, 6-C₆H₅-CH₂-O-, 5-OH, 5-C₆H₅-CH₂-O-

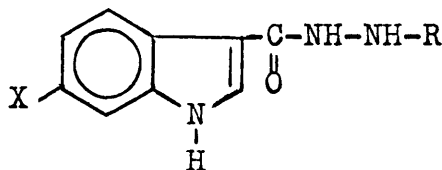
n= 0,1

CRR' = muy variable

Continuando en esta linea de trabajo, el grupo del Profesor Lora-Tamayo y del Dr.D.Eldiberto Fernandez Alvarez, en el que se desarrolló nuestro trabajo, se interesa por nuevas estructuras relacionadas con las fórmulas anteriores, pero con nuevos sustituyentes en el anillo bencénico.

PLAN DE TRABAJO

Como iniciación a la síntesis y estudio como inhibidores de MAO de derivados hidracínicos de indoles, nos hemos propuesto la síntesis de estos derivados referibles a la estructura:



X= C₆H₅-CH₂-O-, HO-, CH₃-O-

R=variable

y su estudio como inhibidores in vitro de monoaminoxidasa.

En la parte II de este trabajo se detallan los resultados bibliográficos y experimentales sobre la síntesis de estos productos. En la parte III los resultados de los ensayos de inhibición enzimática y una discusión de las relaciones estructura-actividad y finalmente la parte IV incluye las tablas experimentales de análisis, constantes físicas y datos espectroscópicos de todos los productos preparados.

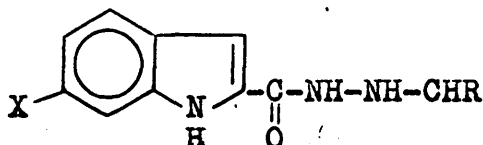
PARTE II

SINTESIS DE 1-[2-(6-BENCILOXI-, 6-HIDROXI-, Y
6-METOXI-INDOLIL-)-CARBONIL]-2-ALQUIL HIDRACI-
NAS

TEORIA Y DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS

Preparación de hidracidas N²-sustituidas

Las tres series de productos que se han preparado son referibles a la fórmula general:

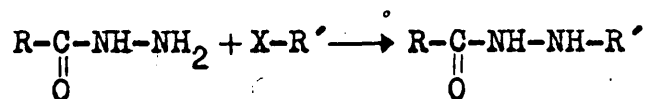


X = C₆H₅-CH₂-O-, HO-, CH₃-O-

R = variable

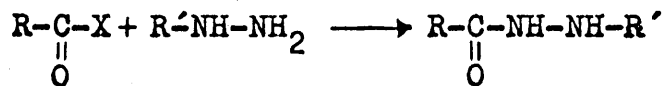
Una revisión de los métodos generales para la preparación de 1-acil-2-alkil hidracinas, puso de manifiesto que generalmente se utiliza alguno de los siguientes procedimientos generales comentados por Ebnoether (1959) y Jucker (1959) (26).

1º) A partir de hidracida, por alquilación directa con un haluro de alquilo en presencia de etilato sódico.



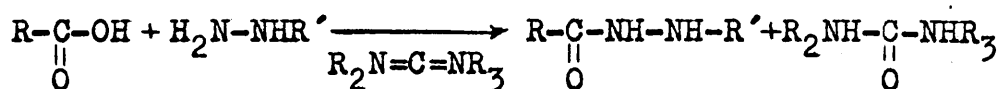
Este método conduce generalmente a mezclas de N-1 y N-2 monoalquilación y de dialquilación.

2º) Por acilación de monoalkil hidracinas con haluros de acilo, esterés ó ácido según la reacción:

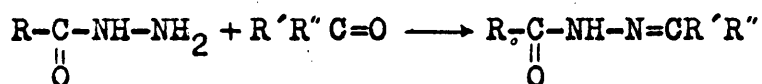


Este método también conduce a mezclas, como antes.

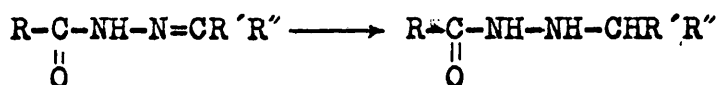
3º) Por reacción de una hidracina con un ácido en presencia de una carbodiimida.



4º) Por condensación de las hidracidas de partida con aldehidos y cetonas, obtenemos las hidrazonas.

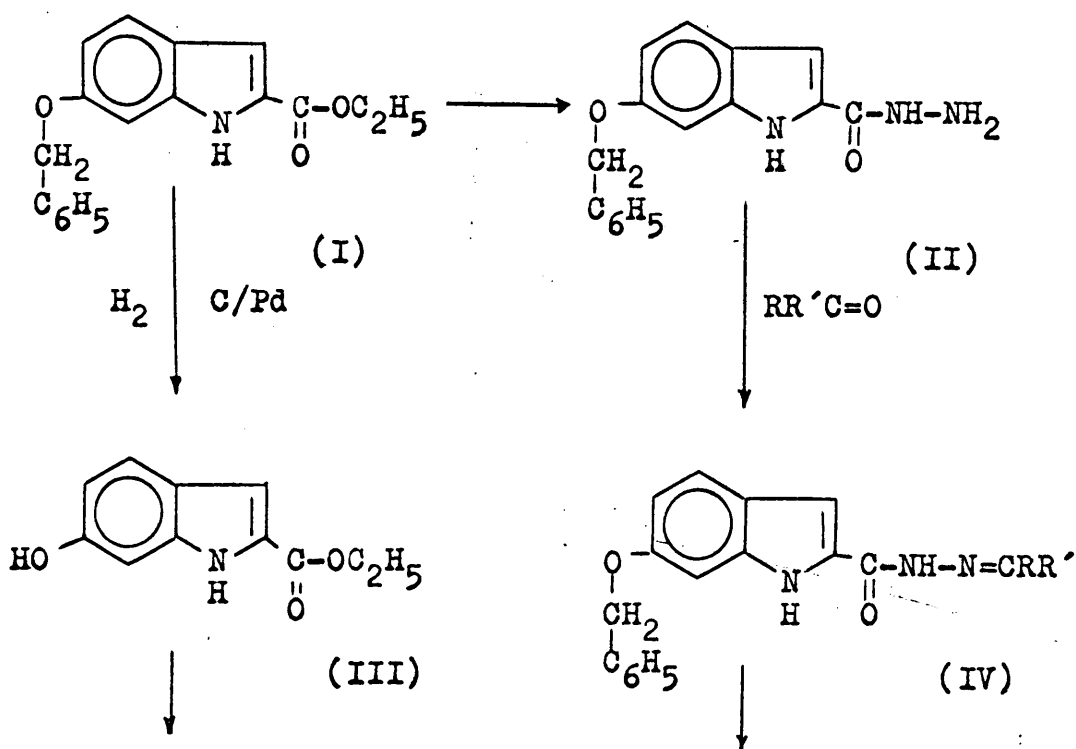


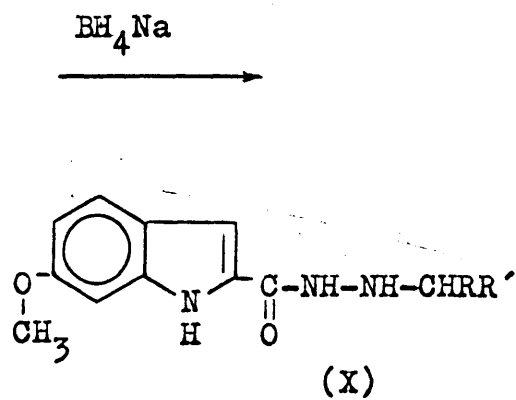
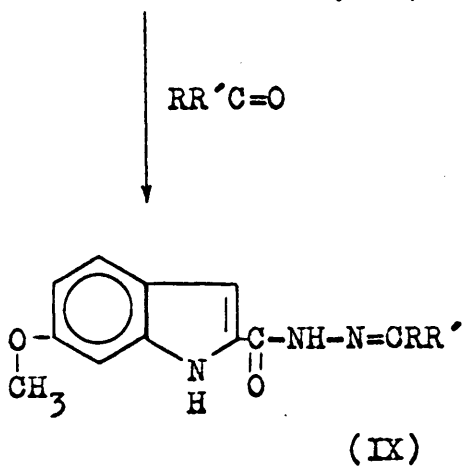
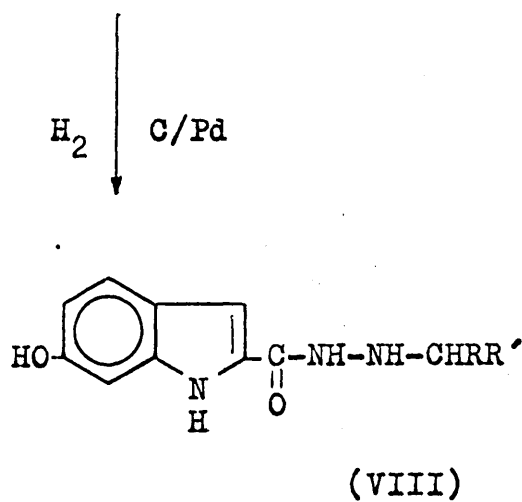
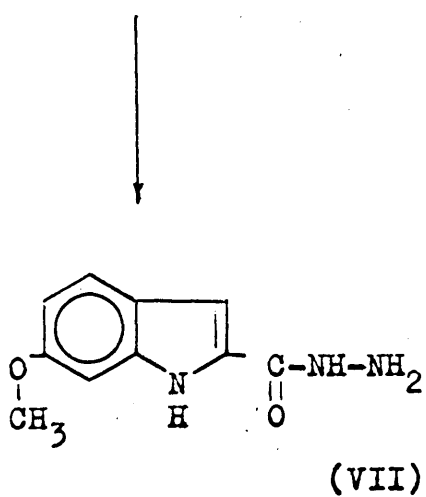
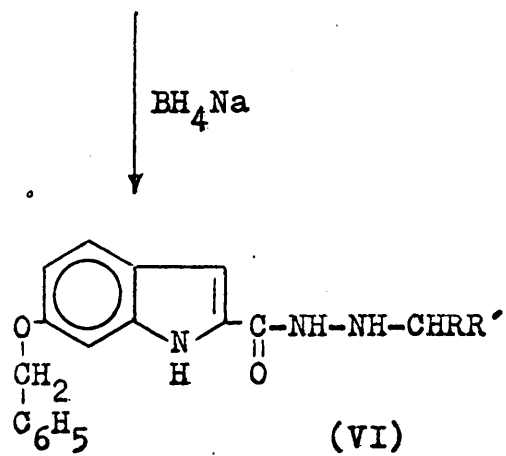
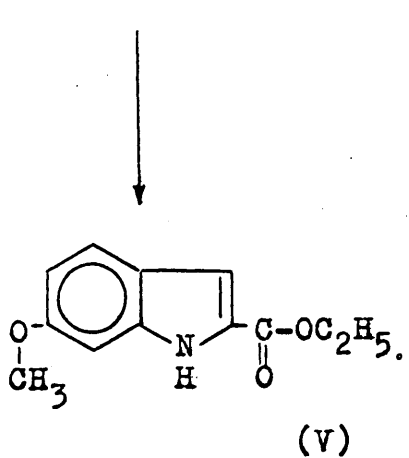
Estas hidrazonas se reducen con hidruro de boro y sodio ó catalíticamente con G/Pd ó con PtO₂.



Este método es el más general y el que hemos seguido nosotros con rendimientos de aceptables a muy buenos en casi todos los casos.

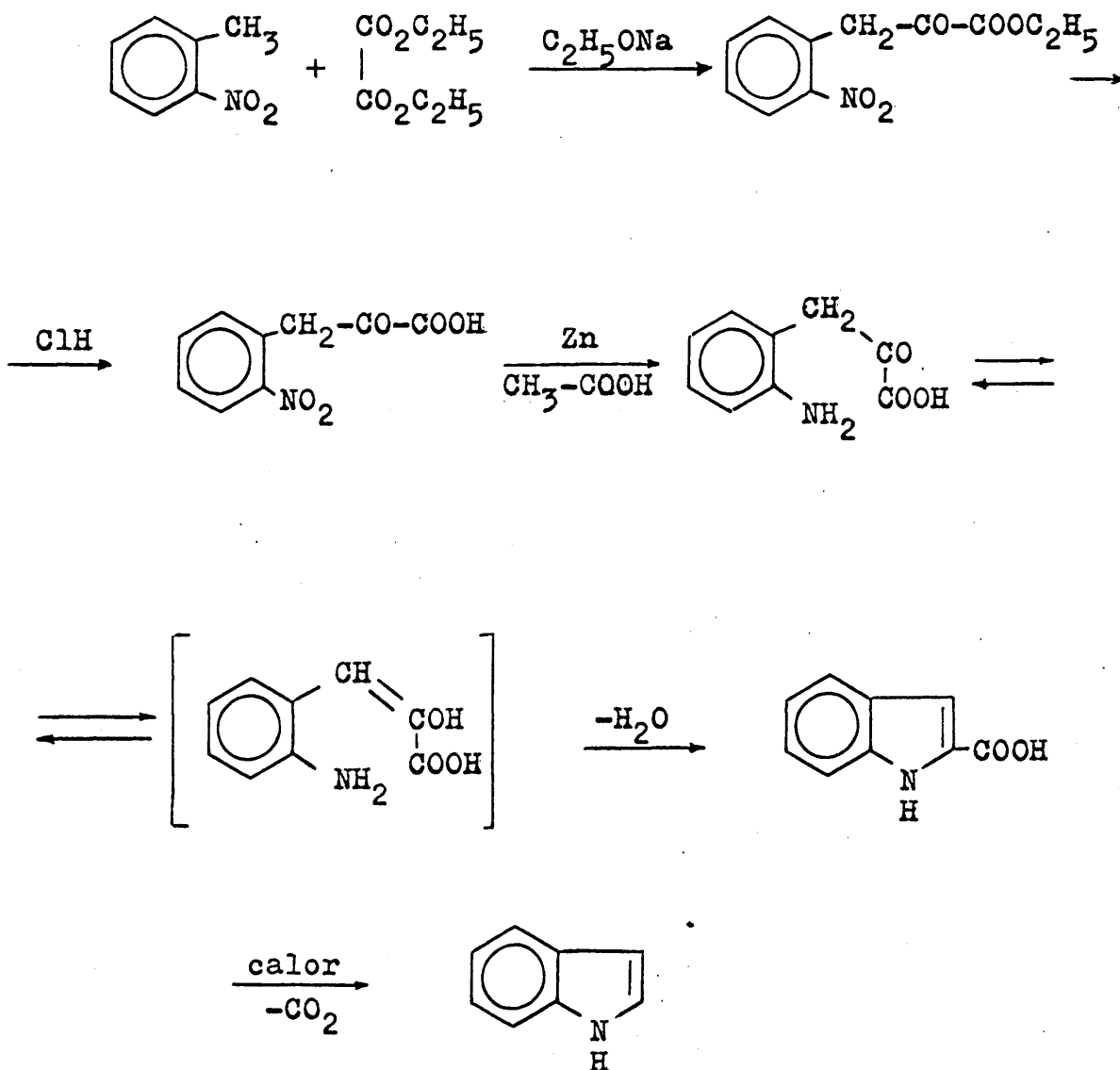
El esquema siguiente muestra las series de hidracidas de ácidos indólicos que se han preparado.



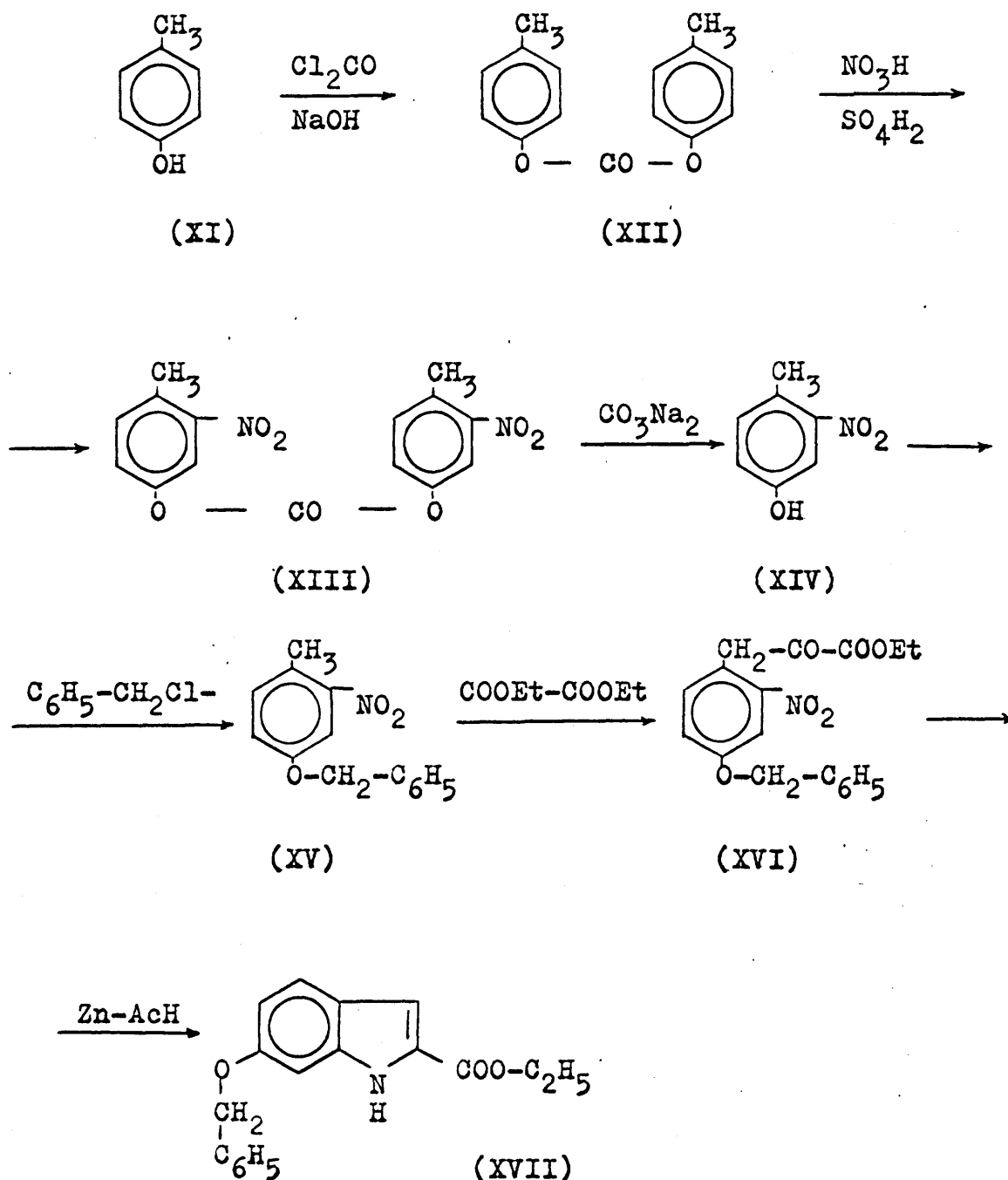


Síntesis de Reissert: Preparación de 6-hidroxi- y de 6-alcóxi-indol-2-carboxilato de etilo y de compuestos relacionados.

Esta síntesis es uno de los mejores métodos para la preparación del indol. Se realiza con o-nitrotolueno (ó sus derivados sustituidos) y oxalato de etilo como sigue:



Nosotros hemos preparado 6-benciloxi-indol-2-carboxi-
lato de etilo a través de seis pasos que son una versión de
la síntesis de Reissert para indoles. Las reacciones efec-
tuadas están consignadas en el esquema siguiente.



Esta síntesis es muy laboriosa. Se parte del p-cresol (XI): Para la obtención de 2-nitro-4-hidroxi-tolueno (XIV), el p-cresol se transforma primero en carbonato de p-cresilo (XII) por reacción del p-cresolato sódico con fósforo (28). Esta reacción transcurre con rendimiento prácticamente cuantitativo. El carbonato de p-cresilo se nitrifica (28) con mezcla sulfonítrica y el carbonato de nitro-p-cresilo (XIII) se hidroliza a reflujo con carbonato sódico para dar 2-nitro-4-hidroxi tolueno (XIV) (28). El rendimiento total es del 70-80 %.

En la reacción de nitración ha sido necesario tener en cuenta algunos puntos importantes: La concentración del ácido sulfúrico empleado debe ser del 99,5 % y la del ácido nítrico del 89 %. Fuera de estos límites, aún con pequeñas variaciones, la reacción no transcurre satisfactoriamente. Cuando el ácido sulfúrico empleado es del 99 %, la mezcla de reacción tiende a cuajar formando una pasta aún antes de terminar la adición de mezcla sulfonítrica, y si la concentración es del 100 % no cuaja a una pasta semisólida ó lo hace con dificultad. Tanto en un caso como en otro el rendimiento es muy inferior al descrito. Asimismo, las cantidades de sulfúrico y nítrico son también críticas.

La bencilación del 2-nitro-4-hidroxi-tolueno con cloruro de bencilo en etanol e hidróxido sódico, de acuerdo con Burton y Stoves (60), dió un 63 % de 2-nitro-4-benciloxi tolueno (XV) pero nosotros mejoramos la bencilación en etanol absoluto y etilato sódico en condiciones simila-

res a las descritas por F.Bergel y A.L.Morrison (29) para la bencilación de 2-nitro-4-hidroxi-tolueno. Este proceso transcurrió con rendimiento cuantitativo.

El 2-nitro-4-benciloxi-tolueno (XV) se condensa con oxalato de dietilo de acuerdo con A.Stoll y col.(30) para dar 2-nitro-4-benciloxifenilpiruvato de etilo (XVI), el cual por reducción con cinc y ácido acético nos lleva al 6-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo (XVII), no descrito en la literatura.

El 6-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo, se preparó a partir del 6-benciloxiester por hidrogenación catalítica de éste con carbón paladiado como catalizador. El proceso transcurre normalmente y el rendimiento es de un 80 %, con un p.f. 179-80°C. Este producto había sido descrito por M.Wilchek, T.F.Spande, B.Witkop y G.W.A.Milne (31) con un p.f. 169-75°C.

El 6-metoxi-indol-2-carboxilato de etilo, se preparó por metilación del 6-hidroxiester con sulfato de metilo. En esta reacción ha sido necesario tener en cuenta el lavado previo del sulfato de metilo, primero con bicarbonato sódico y después con agua con objeto de eliminar algo del ácido sulfúrico que pueda contener. La reacción transcurre sin dificultad, pero es muy importante que el producto de partida sea de una gran pureza. Se obtienen unos cristales amarillos con un p.f. 130°C y un rendimiento del 98 %. Este producto ha sido descrito (32) con un p.f. 132-5°C y un rendimiento del 70 %.

El ácido 6-hidroxi-indol-2-carboxílico se preparó por dos métodos.

1º) Por hidrólisis alcalina del 6-hidroxiéster. Este proceso transcurre en caliente con hidróxido sódico 4N en atmósfera de nitrógeno. Se obtuvo un producto en forma de agujas de color marrón con p.f. 223-4°C y rendimiento de 62 %.

Este producto no se ha encontrado descrito.

2º) Por hidrogenación catalítica del ácido 6-benciloxi-indol-2-carboxílico, en etanol absoluto y con carbón paladiado como catalizador, a una temperatura de 50-70°C, ya que no hidrogena en frío. Se obtiene un producto de igual aspecto y p.f. que el obtenido por el método anterior. El rendimiento en este caso fué del 86 %.

Preparación de hidracidas e hidrazonas de 6-hidroxi- y de 6-alcoxi-indol-2-carboxilato de etilo.

La preparación de las 6-benciloxi- y 6-metoxi-indolil-2-carbonil hidracidas, se llevó a cabo tratando 6-benciloxi- (I) y 6-metoxi-indol-2-carboxilato de etilo (V) con hidrato de hidracina, la reacción se llevó a cabo sin dificultad y con rendimientos cuantitativos.

La 6-hidroxi-indolil-2-carbonil hidracida se preparó por dos caminos:

1º) A partir de 6-hidroxiéster con hidrato de hidracina en etanol; este proceso transcurre con un rendimiento del 98 %.

2º) Por hidrogenación catalítica de la 6-benciloxi-hidracida, con desbencilación de ésta. Rendimiento 87 %.

Por los dos métodos se obtiene el mismo producto, con igual p.f. pero adoptamos el 1º para las sucesivas preparaciones por ser mayor el rendimiento.

De acuerdo con el esquema de las páginas 28 y 29, las 6-benciloxi- y 6-metoxi-hidrácidas (II) y (VII) condensarían con diversos aldehídos y cetonas para dar las correspondientes hidrazonas (IV) y (IX), cuyo doble enlace $-C=N-$ se reduciría selectivamente con BH_4Na a las benciloxi y metoxi carbohidrácidas N^2 -sustituídas (VI) y (X). Ninguno de estos productos está descrito en la literatura.

Las 6-hidroxi-indol-2-carbohidrácidas N^2 -sustituídas (VIII) se prepararon por dos caminos:

1º) Desbencilación por hidrogenólisis con C/Pd de las 6-benciloxi-hidrácidas N^2 -sustituídas (VI). Por este método se prepararon todos estos productos con rendimiento cuantitativo en casi todos los casos.

2º) Hidrogenación directa de las 6-benciloxi-hidrazonas, la cual conduciría a los productos deseados a través de desbencilación y reducción del $-C=N-$. Este método no es recomendable, pues ocasionalmente la reacción progresa con ruptura del enlace C-N y formación final de 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida. Con los radicales piperonilidén, p-toluidén, bencilidén y 3-pentilidén, se obtuvieron los productos deseados, idénticos a los obtenidos por el método anterior.

Con los radicales 1-bencil propilidén, indolil-3-metilén y 2-butilidén hubo desbencilación y ruptura del enlace C-N dando 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida. Finalmente con el radical propilidén, la reacción se detuvo después de la desbencilación para dar 6-hidroxi-propilidén hidrazona. A la vista de estos resultados el método adoptado fué el primero.

Una revisión bibliográfica mostró que la 6-metoxi-indolil-2-carbonil hidracida estaba descrita (33) con p.f. 212°C y rendimiento del 64 %. Las 6-benciloxi- y 6-hidroxi-hidrácidas no se han encontrado descritas.

Todos los productos preparados fueron caracterizados por sus análisis elementales y por el examen de sus espectros IR y RMN. Los primeros serán detallados para cada caso en la parte experimental, junto a la descripción de sus respectivas preparaciones. Los datos espectroscópicos se resumen en la parte IV, tablas V a XXVI.

Seguidamente incluimos una discusión general de las características generales de los espectros IR y RMN.

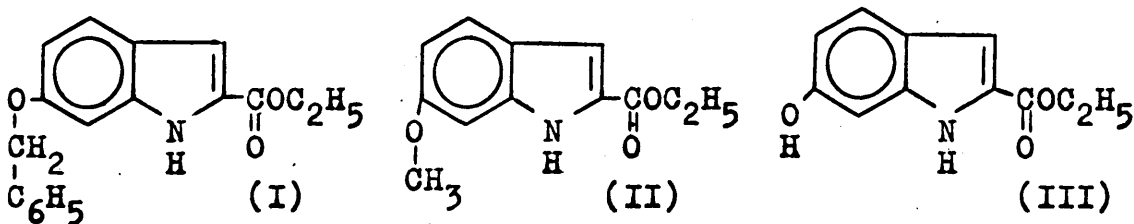
Discusión general de estructuras: espectros IR y RMN.

I- Discusión de espectros infrarrojos.

Se ha hecho un amplio estudio de los espectros infrarrojos junto con los de resonancia magnética nuclear de todos los productos sintetizados, como el mejor medio para caracterizarlos.

Región N-H

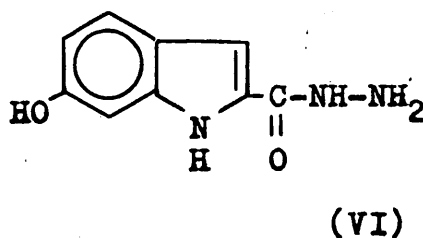
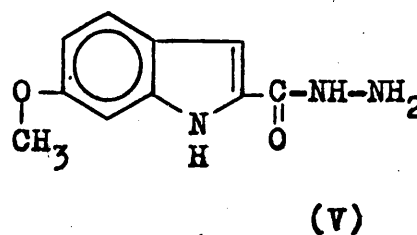
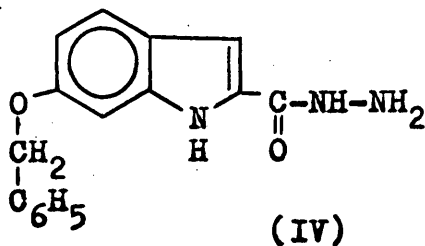
La frecuencia a la cual aparecen las bandas de vibración de tensión de NH, está afectada por la electronegatividad del sustituyente que se introduce en el sistema y por su posición. Esto fué observado por Ballantine (85) sobre un grupo de compuestos derivados de indol. Así con grupos aceptores de electrones, la banda de tensión N-H se desplaza a frecuencias menores que la banda N-H del indol, que aparece a 3470 cm^{-1} . Observando los espectros de nuestros esteres de partida vemos que efectivamente aparece a frecuencias más bajas debido a que el grupo carbonilo es aceptor de electrones.



En (I) aparecen dos bandas de N-H, una de tensión a 3320 cm^{-1} y otra de flexión a 1540 cm^{-1} , ambas de intensidad fuerte. En (II) estas bandas aparecen a 3340 y 1520 cm^{-1} respectivamente, y en el compuesto (III) aparece una banda de flexión de OH a 1300 cm^{-1} y otra de tensión de OH de fenol a

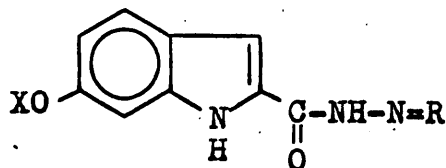
3300 cm^{-1} junto con las de tensión de N-H a 3300 y de flexión a 1525 cm^{-1} .

A partir de estos esteres se obtienen las correspondientes hidracidas de fórmulas:



La región 3350 a 3250 cm^{-1} suele mostrar dos bandas una fuerte y otra débil, que corresponden a la vibración de tensión de N-H de amina. En el caso de la hidroxihidracida en esta región aparece una banda fuerte a 3300 de tensión OH de fenol.

Cuando a partir de dichas hidracidas se sintetizan las hidrazonas de fórmula general (VII)

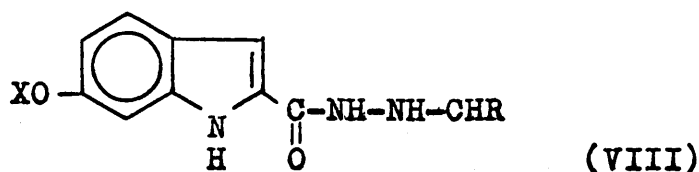


X = $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-}$

(VII)

R = variable

En la zona de absorción entre 3100 y 3400 aparecen dos bandas de tensión N-H, y en las hidracinas (VIII) que son los compuestos reducidos, estas bandas se corren a frecuencias más bajas. En estos compuestos las bandas de N-H oscilan entre 3090 y 3247 cm^{-1} .



X= $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-}$, H-

R= variable

Región carbonílica

Del estudio que Millich y Becker (86) hacen de los espectros infrarrojos de compuestos derivados de indol el hecho más sobresaliente es la baja frecuencia a que aparece la banda de tensión C=O cuando está conjugado con el núcleo indólico, siendo mayor la desviación para los sustituyentes en la posición 3 que en la 2.

Para los ésteres de fórmula I II y III (pág. 37) se han asignado las bandas de tensión C=O a frecuencias de 1695 1680 y 1690 cm^{-1} respectivamente.

Cuando se obtienen las hidracidas de fórmula general IV V y VI (pág.37) las bandas de tensión aparecen a 1625, 1640 y 1640 cm^{-1} y se aprecia que las bandas de tensión se desplazan a frecuencias más bajas debido a la sustitución de un grupo -O-R por otro -NH-R.

La zona de frecuencia donde sale la banda de tensión C=O en las hidrazonas de fórmula general (VII), se ha fijado entre 1600 y 1650 cm^{-1} pero es difícil decidir si sale una o dos bandas, ya que en esa región también aparece la banda de tensión C=C del anillo aromático. Nosotros hemos tomado la de mayor intensidad como tensión C=O.

En las hidracinas de fórmula general (VIII) la banda de C=O aparece entre 1613 y 1639 cm^{-1} algo más alta que en las hidrazonas.

Otras bandas

Las bandas correspondientes a la vibración de tensión C=C del anillo, se observan en todos los espectros de los compuestos, a una frecuencia comprendida entre 1500 y 1600 cm^{-1} .

Para los esteres I II y III la banda de tensión C-O se asignó a frecuencias de 1270, 1270 y 1240 cm^{-1} con intensidad fuerte. En las hidracidas la tensión C-O aparece a 1245 y 1270 cm^{-1} en las 6-benciloxi- y 6-metoxi-hidracidas, y a 1175 cm^{-1} en la 6-hidroxihidracida con intensidad media.

Finalmente comparando los espectros de las hidrazonas y de las hidracinas, se observa que la banda de tensión C=N que en las hidrazonas aparece entre 1615 y 1630 cm^{-1} , en los espectros de los productos reducidos desaparece.

Las bandas de monosustitución aromática suelen aparecer a frecuencias comprendidas entre 690 y 740 cm^{-1} en todos los compuestos y con intensidad fuerte.

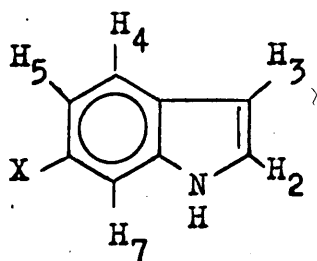
Todos los espectros infrarrojos se hicieron en Nujol y pueden consultarse en las tablas V VI VII VIII IX y X en las páginas 116 a 137.

Discusión de los espectros de resonancia magnética nuclear.

La resonancia magnética nuclear ha sido el procedimiento más utilizado para la caracterización de los compuestos derivados de indol. Un estudio sistemático de estos espectros y la observación de los acoplamientos facilita la determinación de los sustituyentes sobre el núcleo indólico. Se compararon los resultados obtenidos por este método con los que aportaron los espectros infrarrojos.

En los indoles sustituidos en 6 se obtienen generalmente espectros del tipo ABX. En nuestro caso la sustitución es en la posición 6.

En el estudio que Lallemand y Bernath (87) han hecho para el caso de los indoles sustituidos en 6, los protones indólicos están acoplados de la forma siguiente:

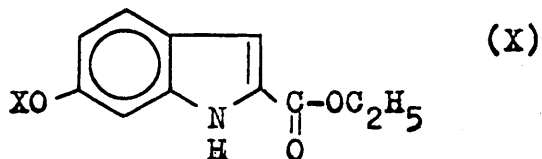


(IX)

El protón H₇ aparece como una banda ancha no resuelta a $\tau = 3,04$ y está acoplado a los protones H₃ H₄ H₅ con constantes de acoplamiento pequeñas; $J_{H_5H_7} = 2,5$ cps, $J_{H_3H_7} = 0,8$ cps y $J_{H_4H_7} = 0,7$ cps. El protón H₅ está formado por un cuartete a $\tau = 3,21$, el H₃ aparece como un multiplete a $\tau = 3,47$ y finalmente el H₄ aparece como un doblete a $\tau = 2,56$.

El disolvente empleado fué $(CD_3)_2CO$.

Pasando al estudio de nuestros compuestos empezaremos por los esterés de partida.



$X = C_6H_5-CH_2-, CH_3-, H-$

En la región en que aparecen los protones aromáticos se observa la distribución característica de los indoles sustituidos en 6. En el caso del 6-benciloxiestér los cinco protones del grupo fenilo aparecen a $\tau = 2,58$ y con una sola señal ya que estos protones son equivalentes, en cambio los protones indólicos son más complicados y aparecen desdoblamientos. Se observa que estos protones salen a campo más bajo que en el indol (IX), esto es debido al efecto electronegativo del grupo carbonilo en la posición 2; este grupo, al ser aceptor de electrones desapantalla a los protones del núcleo y hace que resuenen a campos más bajos.

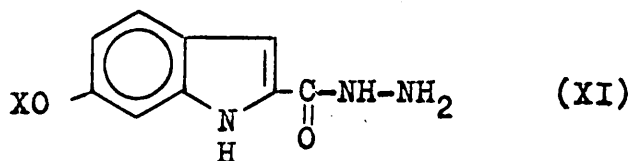
El protón H_3 aparece como un singlete a $\tau = 2,73$, el H_4 que está acoplado con el H_5 es desdoblado por él, dando un doblete con una constante de acoplamiento $J_{H_4H_5} = 9$ cps, el H_5 está desdoblado por el H_4 y por el H_7 apareciendo como un cuartete a $\tau = 2,80-3,20$ con unas constantes $J_{H_5H_4} = 8$ a 9 cps y $J_{H_5H_7} = 2,5$ a 3 cps, y finalmente el H_7 está desdoblado por el protón H_5 apareciendo como un doblete a $\tau = 2,81$ y con una constante $J_{H_7H_5} = 3$ cps. Casi todas estas señales aparecen per-

turbadas y con posteriores desdoblamientos con pequeñas constantes, especialmente las correspondientes a H_3 , H_4 y H_5 que indican acoplamientos a distancia entre sus protones.

El protón del NH indólico aparece como una señal ancha a τ comprendido entre $-1,30$ y $-1,80$. Los espectros del ben-
ciloxi- y metoxiester fueron hechos en cloroformo deuterado (CCl_3D) y el hidroxierster en dimetil sulfóxido deuterado (CD_3)₂SO y se observó que en los primeros el NH aparece a campo positivo ó próximo a cero, pero al cambiar de disolvente en el hidroxierster, este protón aparece a campo negativo.

Ocurre que para un mismo compuesto hecho en CCl_3D y en (CD_3)₂SO, se observa un desplazamiento de la señal del protón NH hacia campo negativo. Por ejemplo: en el espectro del indol hecho en CCl_3D este protón sale a $\tau = 2,4$ y cuando se repite en (CD_3)₂SO aparece a $\tau = -1,05$.

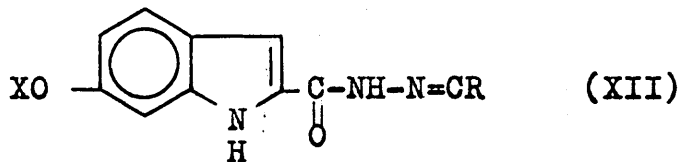
En las hidracidas obtenidas a partir de los esterés la distribución de los protones indólicos es similar al caso de los esterés.



$X = C_6H_5-CH_2-$, CH_3- , H

Los espectros de las hidracidas (XI) se hicieron en (CD_3)₂SO y no se observaron variaciones dignas de mención con respecto a los esterés.

A partir de las hidracidas se obtuvieron las hidrazonas de fórmula general (XII).

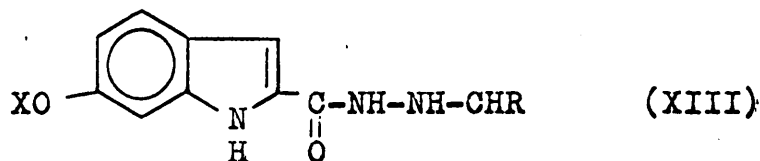


X = C₆H₅-CH₂-, CH₃-

En las metoxi-hidrazonas las señales de los protones indólicos aparecen mejor resueltas que en el caso de las benciloxi-hidrazonas debido a que en estas últimas estos protones salen en la misma zona que los del grupo fenilo y no es posible estudiar bien los acoplamientos.

El protón del NH indólico aparece ocasionalmente como una doble señal ancha, hecho para el que no tenemos explicación. En el caso de la benciloxi-hidrazona preparada a partir de pivaldehído (nº19), el NH indólico y el -NH-CO salen a campo negativo y no hemos podido asignarlos convenientemente.

Por reducción de estos compuestos se obtuvieron las hidracinas de fórmula general (XIII).



X = C₆H₅-CH₂-, CH₃-, H-

Los espectros son similares a los de las hidrazonas, la única diferencia es la aparición de los dos protones debidos a la reducción de las hidrazonas comprobándose así la desaparición del doble enlace C=N.

La señal correspondiente al -N-NH- aparece en casi todos los casos como una banda ancha ó un multiplete deformado a τ entre 4,80 y 6,00.

Tanto en las hidracidas como en las hidrazonas e hidracinas se repite lo observado con los esteres referente al cambio de disolvente:

Espectros hechos en CCl_3D : NH indólico a campo positivo ó próximo a cero y NH-CO a campo negativo.

Espectros hechos en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: NH indólico a campo negativo y NH-CO- a campo positivo, hechos para los que no tenemos explicación.

Todos los espectros de resonancia magnética nuclear de los productos sintetizados pueden consultarse en las tablas XI XII XIII XIV XV y XVI de las páginas 138 a 186.

PARTE EXPERIMENTAL

I. METODOS GENERALES Y ORIGEN COMERCIAL DE LOS PRODUCTOS

Tanto los productos generales de partida como todos los aldehidos y cetonas utilizados en la preparación de las series de productos descritos en el presente trabajo son de origen comercial, de la casa Fluka AG. Buchs SG. (Suiza).

Para la cromatografía en capa fina, se ha utilizado sílica gel GF₂₅₄ de la casa B. Merck. Las placas se prepararon con una papilla obtenida con 25 g. de sílica gel GF₂₅₄ y 55 ml. de agua, extendiéndose a través de un preparador de placas Shaga y dejándolas secar primero a temperatura ambiente y después en estufa a 80°C. El revelado de estas placas se llevó a cabo con una lámpara de luz ultravioleta de longitud de onda 254 y 350 m .

Los espectros IR se hicieron en Nujol, utilizando muestras totalmente secas, en un aparato 137-E de la casa Perkin Elmer.

Los espectros RMN fueron hechos en un aparato R-10 (60 Mc) de la casa Perkin Elmer con tetrametilsilano como patrón interno. Las muestras de 50-60 mg. se utilizaron bien secas. Se disolvieron en unos 0,5 ml. de disolvente apropiado en cada caso, CCl₃D, (CD₃)₂SO ó F₃C-COOH.

Los puntos de fusión de todos los productos se determinaron en tubo capilar utilizando un aparato Gallenkamp, secándose previamente las muestras a vacío sobre pentóxido de fósforo a temperatura de 60-80°C, salvo fusión o descomposición a estas o temperaturas más bajas.

II. PREPARACION DE LOS ACIDOS 6-BENCILOXI-,6-HIDROXI- Y 6-METOXI-INDOL-2-CARBOXILICOS Y SUS ESTERES ETILICOS.

1.- 6-BENCILOXI-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILO.

A) Carbonato de p-cresilo.

Según el método de M.Cppisarow (28): se disuelven 216g. (2 moles) de p-cresol en una disolución de 84 g.(2,1 moles) de hidróxido sódico en 100 ml. de agua. Esta solución se coloca en un matraz de 2 litros y tres bocas, la central para la agitación, una de las laterales para entrada de fosgeno y la tercera para salida de gases. El matraz se coloca en un baño de agua que se mantiene entre 40-50°C (por debajo de 40°C se forma p-tolil cloro carbonato y por encima de 55°C se hidroliza el carbonato de p-cresilo), mientras se hace burbujear por la solución una corriente de fosgeno. A medida que se va formando el carbonato de p-cresilo la mezcla llega a convertirse en un precipitado pastoso. La mezcla de reacción debe mantenerse alcalina, si no ocurre así se añade solución de hidróxido sódico hasta alcalinidad. El final de la reacción se observa bien por el cambio de color de la solución, que estando alcalina conserva un color rojizo pasando a amarillo cuando finaliza la reacción.

El precipitado amarillento obtenido se filtra sobre un Buchner, y se lava con una solución al 3-5 % de hidróxido sódico y finalmente con agua. Se escurre bien y se seca en la estufa a 50-60°C.

Se obtienen 440 g.(98-100 %). Descrito p.f. 113°C. Recristaliza de etanol en forma de agujas blancas, p.f. 113°C.

Espectro IR: Ver compuesto nº 1 Tabla V Pág 116
Espectro RMN: " " nº 1 " XI Pág 138

B) Carbonato de 3-nitro-4-metil fenilo.

Se preparó según M.Copisarow (28) por nitración del carbonato de p-cresilo.

En un matraz de 1 litro se disuelven 75 g.(0,31 moles) de carbonato de p-cresilo en 203 ml. de ácido sulfúrico del 99,5 % (preparado como se indica al final de la receta).

La mezcla se enfria en un baño de hielo y sal, la temperatura se mantiene entre 10-12°C, mientras se añade gota a gota desde un embudo de llave y bajo agitación una mezcla de 40,6 ml. de ácido sulfúrico del 99,5 % y 31,4 ml. de ácido nítrico del 89 % (preparado como se indica al final de la receta). Terminada la adición se quita el baño de hielo y sal y la mezcla se agita durante dos horas más a temperatura ambiente.

Se forma una pasta de color rojo obscuro cada vez más espesa. La mezcla de reacción se vierte sobre 400 g. de hielo triturado con lo que precipita el compuesto nitrado como un sólido amarillo que se filtra sobre un Buchner, se lava bien con agua se escurre y se seca. Se obtienen 90 g.(90 %) de producto bruto que contiene una pequeña proporción del isómero carbonato de 2-nitro-4-metil fenilo.

Por recristalización de acetona-agua se obtuvo una muestra analítica con p.f. 147°C. Descrito (59), p.f. 143°C.

Análisis:

Calculado % para $C_{15}H_{12}O_7N$... C 54,2 H 3,62 N 8,44

Encontrado..... C 54,5 H 3,87 N 8,17

Espectro IR: Ver compuesto nº 2 Tabla V Pág 116

Espectro RMN: " " nº 2 " XI Pág 138

Acido sulfúrico del 99,5 %: se mezclan 546 ml. de ácido sulfúrico del 98 % (d=1,83) con 156 ml. de ácido sulfúrico fumante con 20 % de SO_3 (d=1,91).

Acido nítrico del 89 %: se mezclan 26,0 ml. de ácido nítrico del 52,5 % (d=1,38) con 72,0 ml. de ácido nítrico fumante del 99,5 % (d=1,51).

C) 2-nitro-4-hidroxi-tolueno.

Se preparó según M.Copisarow (28).

El carbonato de nitro cresilo bruto obtenido según el apartado anterior (90 g), se hierve a reflujo con una solución de 37 g, de carbonato sódico en 330 ml. de agua hasta que el sólido desaparezca totalmente, lo cual ocurre pasadas unas dos horas. La mezcla de reacción de color rojizo, se filtra y se enfría en un baño de hielo, acidulandose por adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado bajo agitación. Se separa un aceite negruzco que generalmente solidifica por enfriamiento. Este sólido o aceite se somete a un arrastre con vapor para separar una pequeña cantidad del isómero 3-nitro-4-hidroxi-tolueno que destila. Terminado el arrastre el residuo del matraz se deja enfriar, con lo que se separa el 2-nitro-p-cresol en forma de sólido parduzco que se recoge por filtración.

Se obtienen 69 g.(70-80 %). El producto se recristaliza de benceno (muy soluble)-éter de petróleo (insoluble) en forma de agujas de color amarillo pardo con p.f. 76°C.

Descrito (28), p.f. 76-7°C.

<u>Espectro IR:</u>	Ver compuesto	nº 3	Tabla V	Pág 117
<u>Espectro RMN:</u>	" "	nº 3	" XI	Pág 138

D) 2-nitro-4-benciloxi-tolueno.

Se preparó según Bergel por bencilación del 2-nitro-4-hidroxi-tolueno.

Se disuelven 13,8 g.(0,6 moles) de sodio en 600 ml, de etanol absoluto. A la solución se añaden 91,8 g.(0,6 moles) de 2-nitro-4-hidroxi-tolueno (recristalizado) seguidos de 85,5 g, (0,675 moles) de cloruro de bencilo. Esta mezcla de color rojo intenso, se hierve a reflujo bajo agitación (precipita cloruro sódico durante ocho horas. Durante este tiempo el color varia a rojo débil. Se filtra la sal formada

(cloruro sódico) y se lava con etanol caliente para arrastrar el producto que esté unido a la sal. Del filtrado cristaliza rápidamente un producto amarillo brillante practicamente puro que no necesita recristalización, p.f. 50-1°C.

Recristaliza de benceno-éter de petróleo. Rendimiento (92-6 %). Descrito (60), p.f. 52°C. Rendimiento (63 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{14}H_{13}O_3N$... C 69,10 H 5,45 N 5,76

Encontrado..... C 69,28 H 5,40 N 5,71

Espectro IR: Ver compuesto nº 4 Tabla V Pág 117

Espectro RMN: " " nº 4 " XI Pág 138

E) 2-nitro-4-benciloxi-fenil-piruvato de etilo.

Se preparó modificando como sigue el método de Stoll y col. (30) para la obtención del ácido correspondiente.

En un matraz de tres bocas perfectamente seco provisto de agitador, refrigerante terminado en tubo de Cl_2Ca y embudo de llave, se colocan 350 ml. de éter anhidro (seco sobre sodio) y 15,6 g.(0,41 moles) de potasio metálico. Por el refrigerante se añaden poco a poco 70 ml. de etanol absoluto (destilado sobre sodio). Cuando todo el potasio se ha disuelto se enfria la solución en un baño de hielo y el refrigerante se sustituye por el tubo de Cl_2Ca . A la disolución una vez fria a 0-5°C, se le añade gota a gota por el embudo de llave y agitando una solución preparada como sigue.

49,0 g.(0,2 moles) de 2-nitro-4-benciloxi-tolueno con 60 g.(0,41 moles) de oxalato de etilo, y la solución se diluye con 100 ml. de tolueno (seco sobre sodio). Por ultimo se lava el embudo con 50 ml. de éter seco que se añaden a la mezcla. La mezcla de reacción con el matraz bien cerrado se deja a temperatura ambiente de dos a tres dias.

Pasado este tiempo se deposita una masa de cristales rojo-morado que se filtran y se lavan con éter seco (fil-

trado y éter de lavado: Solución etérea A). Estos cristales son la sal potásica enólica del 2-nitro-4-benciloxi-fenil-piruvato de etilo. Se obtuvieron 72 g.(90 %).

A partir de esta sal se obtiene el 2-nitro-4-benciloxi-fenil-piruvato de etilo, como sigue:

72 g. de esta sal potásica se añade poco a poco y agitando sobre una solución de 12 ml. de ácido sulfúrico concentrado (0,22 moles) en 600 ml. de éter (en baño de hielo) obteniéndose una solución amarilla y precipitando SO_4HK . Se filtra esta sal y se lava con éter. La solución etérea se lava con agua (no debe lavarse con bicarbonato sódico ya que el medio básico que se produce es suficiente para hidrolizar parte del ester), y se seca con sulfato sódico. Se destila el éter y directamente queda un residuo sólido amarillo de o-nitrofenilpiruvato de etilo.

Recristaliza de etanol en forma de agujas amarillas p.f. $106-7^{\circ}C$. Se obtuvieron 49 g.(70-73 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{18}H_{17}O_6N...$ C 63,00 H 4,96 N 4,08

Encontrado C 63,20 H 5,14 N 4,40

Espectro IR: Ver compuesto nº 5 Tabla V Pág 117

Espectro RMN: " " nº 5 " XI Pág 139

F) 2-nitro-4-benciloxi-fenil-pirúvico.

Este compuesto se prepara esencialmente como describen A.Stoll y col. (30).

Se sigue el mismo camino adoptado para la preparación de 2-nitro-4-benciloxi-fenil-piruvato de etilo, hasta la obtención de la sal potásica enólica de este ester y se continua como sigue:

72 g. de la sal potásica del 2-nitro-4-benciloxi-fenil-piruvato de etilo se disuelven en 500 ml. de agua y se

añaden 120 ml. de hidróxido sódico 2N (0,24 moles) y 300 ml. de éter. La mezcla se agita enérgicamente de vez en cuando a temperatura ambiente por espacio de una a tres horas con lo que el éter se hidroliza. Si es preciso se añade más hidróxido sódico, de modo que la fase acuosa tenga pH alcalino y color rojo morado. Después de unas dos horas se decanta la fase etérea y la solución acuosa se extrae de nuevo con éter. Se obtiene así una solución acuosa y un extracto etéreo (B) que se reserva. A la solución acuosa se le evacua el éter residual por simple succión a vacío y seguidamente se acidula con ácido clorhídrico concentrado.

Inmediatamente precipita el ácido 2-nitro-4-benciloxi-fenil-pirúvico que se filtra y se lava con poca agua fría.

Se obtienen 59 g. de producto de color amarillo con p.f. 88-9°C y rendimiento (94 %).

La solución etérea (A) (ver página 51) residual de preparar la sal potásica enólica, se hidrolizó con hidróxido sódico como se indica arriba para la sal potásica enólica.

Se obtuvo así una solución etérea residual (B') y una solución acuosa, que al acidularse separó 4 g.(6 %) de ácido 2-nitro-4-benciloxi-fenil-pirúvico, con p.f. 88-9°C.

Los extractos etéreos (B) y (B') se mezclan para recuperar el éter, y si la preparación del ácido no ha ido bien, para recuperar el éter no hidrolizado.

El compuesto recristaliza muy bien de benceno con p.f. 88-9°C en cristales amarillos. Agua de cristalización (Karl-Fischer) 0,004 %.

Análisis:

Calculado % para	$C_{16}H_{13}O_6N$...	C 60,9	H 4,13	N 4,44
Encontrado.....			C 60,6	H 4,35	N 4,48

El compuesto recristaliza muy bien de ácido acético-agua con p.f. 125-8°C. Agua de cristalización de la muestra seca al aire por el método de Karl-Fischer 0,0014 %.

Análisis:

Calculado % para $C_{16}H_{13}O_6N...$ C 60,9 H 4,13 N 4,44
Encontrado..... C 60,7 H 4,29 N 4,34

El producto existe pues en dos formas al menos, con p.f. 88-9°C y 125-8°C. Si el producto de p.f. 88-9°C se recristaliza varias veces de benceno progresivamente se convierte en la forma de p.f. 125-8°C.

Descrito p.f. 94°C (61) (de ácido acético diluido), p.f. 89-90°C (60) (de agua) sugiriendo que tiene agua de cristalización, y con p.f. 133-5°C (30) (de benceno).

G) 6-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo.

Se prepara una mezcla de 41,0 g.(0,12 moles) de 2-nitro-4-benciloxi-fenil-piruvato de etilo suspendidos en 250 ml. de ácido acético y 125 ml. de agua. Se enfria en baño de hielo y bajo agitación se añaden poco a poco 125 g. de cinc en polvo. Añadido todo el cinc, se retira el baño de hielo y se continua agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se calienta agitando siempre en baño de agua a 70-90°C, durante seis horas (hasta que una muestra de la mezcla de la reacción no dé coloración rojo con ácido nítrico concentrado). Esta mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y seguidamente se vierte sobre 4-5 litros de agua, se agita para disolver las sales y se filtra.

El precipitado una vez bien seco se extrae con éter sulfúrico, obteniendose una solución amarilla que se evapora a sequedad dando directamente el ester practicamente puro.

Se obtienen 30 g.(84 %). Por recristalización de etanol se obtienen agujas amarillas con p.f. 132°C.

Análisis:

Calculado % para $C_{18}H_{17}O_3N...$ C 73,3 H 5,76 N 4,74
Encontrado..... C 73,1 H 5,98 N 4,74

Espectro IR: Ver compuesto nº 6 Tabla V Pág 118
Espectro RMN: " " nº 6 " XI Pág 139

H) Acido 6-benciloxi-indol-2-carboxílico.

Se sigue el procedimiento de H. Burton y J.L. Stoves (60) por reducción con sulfato ferroso.

Se disuelven 12,8 g. (0,04 moles) de 2-nitro-4-benciloxi-fenil-pirúvico en hidróxido sódico (26 g. disueltos en 150 ml. de agua). A esta solución caliente y bajo agitación se añade una disolución caliente de 78 g. (0,28 moles) de $SO_4Fe \cdot 7H_2O$ (purificado por cristalización de agua, pues generalmente contiene una cantidad apreciable de sulfato férrico) en 150 ml. de agua. La mezcla se calienta bajo agitación en baño de agua durante dos horas y después una hora más a ebullición suave. A la mezcla se añaden trozos de papel de filtro y se filtra por un Buchner. El residuo de óxidos se extrae repetidamente con agua caliente. Los extractos acuosos se acidulan con ClH concentrado con lo que precipita el ácido.

Se obtienen 8-9 G. (secos en la estufa a 60-70°C) de un polvo blanco salmón con p.f. 185-6°C (de benceno). Rendimiento (68 %) (60), p.f. 200°C .Rendimiento (59 %) (61) y con p.f. 195-7°C (de ácido acético-agua). Rendimiento (31 %) (30).

Análisis:

Calculado % para $C_{16}H_{13}O_3N$... C 71,9 H 4,87 N 5,24'

Encontrado..... C 71,7 H 4,58 N 5,50

Espectro IR: Ver compuesto nº 13 Tabla V Pág 120

2.- 6-HIDROXI-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILO.

A) 6-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo(31).

14,8 g.(0,050 moles) de 6-benciloxiester se disuelven en etanol absoluto en caliente. La solución se somete a hidrogenación catalítica con carbón paladiado como catalizador (se comprobó que añadiendo a la solución 4 ó 5 ml. de ácido acético se favorecía la reacción). El proceso transcurre en caliente y bajo agitación constante, el tiempo que tarda en consumir todo el hidrogeno es de cinco a seis horas al término del cual se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a sequedad.

Se obtiene un producto en forma de agujas de color amarillo con p.f. 179-80°C. Recristaliza de etanol-agua (caliente). También se recristalizó una muestra de benceno, obteniéndose un producto amarillo de igual p.f. Rendimiento 7 g.(80 %). Descrito p.f. 169-75°C (31):

Análisis:

Calculado % para C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N...	C 64,39	H 5,36	N 6,28
Encontrado.....	C 64,25	H 5,45	N 6,70
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto	nº 10	Tabla V	Pág 119
<u>Espectro RMN:</u> " "	nº 10	" XI	Pág 141

B) Acido 6-hidroxi-indol-2-carboxílico.

En un matraz de tres bocas se hidroliza en caliente 1 g.(0,0048 moles) de 6-hidroxiester con 50 ml. de etanol absoluto y 15 ml. de hidróxido sódico 4N en atmósfera de nitrogeno. La operación dura de tres a cuatro horas. Se enfria a temperatura ambiente y se acidula con ácido clorhídrico concentrado, dejandose en nevera.

Cristaliza en forma de agujas de color tostado. Recristaliza de etanol-agua con p.f. 223-4°C. Se obtienen 0,50g. (62 %).

Análisis:

Calculado % para $C_9H_7O_3N...$	C 61,0	H 3,96	N 7,91
Encontrado.....	C 61,3	H 4,13	N 7,70
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto	nº 12	Tabla V	Pág 120
<u>Espectro RMN:</u> " "	nº 12	" XI	Pág 142

3.- METOXI-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILO.

A 27,5 ml. de solución de hidróxido sódico 2N (0,055 moles) se añaden bajo agitación 10,3 g.(0,05 moles) de 6-hidroxiester, y seguidamente se añade el dioxano necesario (unos pocos ml. son suficientes) para tener disolución completa de los productos. A esta solución se añade bajo agitación y gota a gota 6,30 g.(0,05 moles) de sulfato de dimetilo (previamente lavado, primero con solución de bicarbonato sódico y después con agua para eliminar algo del ácido sulfúrico que pueda tener). A medida que la reacción progresa se empieza a separar sólido el producto de metilación. Terminada la adición de sulfato de dimetilo, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante unas cuatro horas más. Se elimina el dioxano a vacío y la mezcla de reacción se diluye con agua, con lo que precipita todo el producto, que se recoge por filtración.

Recristaliza de etanol. Cristales amarillos, p.f. 130°C rendimiento (98 %). Descrito p.f. 132-5°C, rendimiento (70 %) (32).

Análisis:

Calculado % para $C_{12}H_{13}O_3N...$	C 65,75	H 5,93	N 6,31
Encontrado.....	C 65,71	H 5,93	N 6,36
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto	nº 9	Tabla V	Pág 119
<u>Espectro RMN:</u> " "	nº 9	" XI	Pág 140

III. PREPARACION DE HIDRACIDAS DE LOS ACIDOS 6-BENCILOXI-,
6-METOXI- Y 6-HIDROXI-INDOL-2-CARBOXILICOS.

1.- 6-benciloxi-indol-2-carbohidracida.

Se disuelven 16 g. (0,054 moles) de 6-benciloxiester en 100 ml. de etanol en caliente. Por el extremo del refrigerante se añaden 20,6 g.(0,50 moles) de hidrato de hidracina, y la mezcla se hierve a réflujo en baño de agua. Enseguida comienzan a precipitar unos cristales de color amarillo con p.f. 222°C.

Recristaliza disolviendo en dimetilformamida y diluyendo con isopropanol. Se obtienen 15 g.(97 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{16}H_{15}O_2N_3$... C 68,3 H 5,33 N 14,95
Encontrado..... C 68,1 H 5,60 N 14,71

Espectro IR: Ver compuesto nº 7 Tabla V Pág 118

Espectro RMN: " " nº 7 " XI Pág 140

2.- 6-metoxi-indol-2-carbohidracida(33).

16 g.(0,054 moles) de 6-metoxiester se disuelven en 100 ml. de etanol en caliente, por el extremo del refrigerante se añaden 20,6 g.(0,50 moles) de hidrato de hidracina (99 %), y la mezcla se hierve a reflujo en baño de agua durante cinco o seis horas, comenzando a precipitar el producto en forma de cristales amarillos, p.f. 203°C. Rendimiento (80 %).

Descrito (33), p.f. 212°C. Rendimiento (64 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{10}H_{11}O_2N_3$... C 58,53 H 5,36 N 20,48
Encontrado..... C 58,79 H 5,57 N 20,32

<u>Espectro IR:</u>	Ver compuesto	nº 8	Tabla V	Pág 118
<u>Espectro RMN:</u>	" "	nº 8	" XI	Pág 140

3.- 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida.

Método I

Se disuelven 9 g.(0,04 moles) de 6-hidroxiester en etanol en caliente. Por la boca del refrigerante se añaden 22 g.(0,34 moles) de hidrato de hidracina, y la mezcla se hierve a reflujo durante cinco horas. Seguidamente se evapora el disolvente a sequedad obteniéndose unas escamas de color blanco, p.f. 254-5°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (98 %).

Método II

2,0 g.(0,007 moles) de 6-benciloxi-indol-2-carbohidracida se suspenden en 50 ml. de etanol, se añaden 0,1 g. de carbón paladiado al 10 % y se hidrogena a presión ambiente y temperatura de 50-70°C bajo agitación. A medida que progresa la reacción, el producto en suspensión se disuelve totalmente. Consumido el hidrogeno teórico se filtra el catalizador y se concentra la solución a sequedad para cristalizar. Se obtienen 1,1 g. (87 %). Agujas blancas, p.f. 254-5°C, recristaliza de etanol (idéntico al obtenido por el método anterior).

Análisis:

Calculado % para	$C_9H_9O_2N_3$...	C 56,54	H 4,71	N 21,29
Encontrado.....		C 56,13	H 4,95	N 21,63

<u>Espectro IR:</u>	Ver compuesto	nº 11	Tabla V	Pág 119
<u>Espectro RMN:</u>	" "	nº 11	" XI	Pág 141

IV. PREPARACION DE 1- [2-(6-BENCILOXI-INDOLIL-)-CARBONIL-]
-2-ALQUIL (Ó ARIL-ALQUIL)-HÍDRACINAS.

A) Preparación de 1- [2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-
-2-alquilidén (ó arilalquilidén) hidracinas.

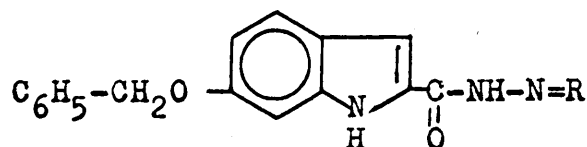
Todos los compuestos de este tipo se han obtenido por el siguiente método general:

1,96 g. (0,007 moles) de 6-benciloxi-indol-2-carbohidracida se suspenden en 30 ó 40 ml. de etanol absoluto y se añade un exceso (0,0075 moles) del aldehído o cetona correspondiente. Por la boca del refrigerante se añade lentamente dimetilformamida hasta disolución total.

En la preparación de algunas hidrazonas se ha comprobado que añadiendo unas gotas de ácido acético se favorece la reacción.

El proceso se controla por cromatografía en capa fina empleando como disolvente una mezcla de cloroformo-metanol en la proporción de 4 a 1. Generalmente la reacción termina después de dos horas a reflujo. Al cabo de este tiempo parte del etanol se elimina a vacío y precipita directamente la hidrazona, bien por enfriamiento o por dilución con agua fría. El producto final se recristaliza normalmente de etanol, etanol-agua o etanol-dioxano.

Utilizando el método general descrito se llevó a cabo la preparación de las siguientes hidrazonas de fórmula general:



1) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-etil-propilidén) hidracina.

A partir de dietil-cetona. Color amarillo pálido, p.f. 172°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{23}O_2N_3$... C 72,2 H 6,58 N 12,10
Encontrado..... C 72,0 H 6,79 N 12,11
Espectro IR: Ver compuesto nº 1 Tabla VI Pág 121
Espectro RMN: " " nº 1 " XII Pág 143

2) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(p-toluidén) hidracina.

A partir de p-tolualdehído. Color amarillo, p.f. 243-4°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento(80 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{24}H_{21}O_2N_3$... C 75,2 H 5,79 N 10,95
Encontrado..... C 75,06 H 5,57 N 10,81
Espectro IR: Ver compuesto nº 2 Tabla VI Pág 121
Espectro RMN: " " nº 2 " XII Pág 144

3) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-bencilidén hidracina.

A partir de benzaldehído. Escamas amarillas, p.f. 222-3°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento cuantitativo. Esta hidrazona también se preparó en etanol-ácido acético como disolvente.

Análisis:

Calculado % para $C_{23}H_{19}O_2N_3$... C 74,8 H 5,14 N 11,35
Encontrado..... C 74,6 H 5,36 N 11,60
Espectro IR: Ver compuesto nº 3 Tabla VI Pág 121
Espectro RMN: " " nº 3 " XII Pág 144

4) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(2-butilidén) hidracina.

A partir de butiraldehído. Agujas blancas, p.f. 178-9°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (70 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{20}H_{21}O_2N_3$... C 71,64 H 6,26 N 12,53

Encontrado..... C 71,67 H 6,15 N 12,16

Espectro IR: Ver compuesto nº 4 Tabla VI Pág 121

Espectro RMN: " " nº 4 " XII Pág 145

5) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(1-ciclopropil-etilidén) hidracina.

A partir de metil-ciclopropil-cetona. Cristales amarillos, p.f. 167-8°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{21}O_2N_3$;... C 72,62 H 6,05 N 12,10

Encontrado..... C 72,58 H 6,06 N 12,05

Espectro IR: Ver compuesto nº 5 Tabla VI Pág 121

Espectro RMN: " " nº 5 " XII Pág 145

6) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(1-metil-propilidén) hidracina.

A partir de metil-etil-cetona. Escamas amarillas, p.f. 172-3°C. Recristaliza de etanol-dimetilformamida. Rendimiento (90 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{20}H_{21}O_2N_3$... C 71,64 H 6,26 N 12,53

Encontrado..... C 71,48 H 6,39 N 12,64

Espectro IR: Ver compuesto nº 6 Tabla VI Pág 122

Espectro RMN: " " nº 6 " XII Pág 146

7) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-isopropilidén hidracina.

A partir de acetona. Color blanco, p.f. 196-7°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{19}O_2N_3$... C 71,0 H 5,92 N 13,10

Encontrado..... C 71,0 H 6,28 N 13,40

Espectro IR: Ver compuesto nº 7 Tabla VI Pág 122

Espectro RMN: " " nº 7 " XII Pág 146

8) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-propilidén hidracina.

A partir de propionaldehído. Color blanco, p.f. 168°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (90 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{19}O_2N_3$... C 71,0 H 5,93 N 13,1

Encontrado..... C 71,7 H 5,99 N 13,15

Espectro IR: Ver compuesto nº 8 Tabla VI Pág 122

Espectro RMN: " " nº 8 " XII Pág 147

9) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-benciletilidén) hidracina.

A partir de metil-bencil-cetona. Blanco hueso, p.f. 179-80°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{25}H_{23}O_2N_3$... C 75,54 H 5,79 N 10,58

Encontrado..... C 75,48 H 5,93 N 10,34

Espectro IR: Ver compuesto nº 9 Tabla VI Pág 122

Espectro RMN: " " nº 9 " XII Pág 147

10) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-ciclopentilidén hidracina.

A partir de ciclopentanona. Cristales amarillos, p.f. 183°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento(70 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{21}O_2N_3$... C 72,62 H 6,05 N 12,10
Encontrado..... C 72,37 H 5,90 N 11,95
Espectro IR: Ver compuesto nº 10 Tabla VI Pág 122
Espectro RMN: " " nº 10 " XII Pág 148

11) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(2-feniletildén) hidracina.

A partir de fenilacetaldehído. Amarillo, p.f. 165-6°C. Recristaliza de etanol-agua (caliente). Rendimiento (70 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{24}H_{21}O_2N_3$... C 75,2 H 5,49 N 10,95
Encontrado..... C 75,4 H 5,49 N 10,90
Espectro IR: Ver compuesto nº 11 Tabla VI Pág 122
Espectro RMN: " " nº 11 " XII Pág 148

12) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-piperonilidén hidracina.

A partir de piperonaldehído. Se empleó como disolvente ácido acético en lugar de N,N-dimetilformamida. Blanco sucio, p.f. 225-6°C. Rendimiento (100 %). Esta hidrazona hidroliza con agua aún en frío.

Análisis:

Calculado % para $C_{24}H_{19}O_4N_3$... C 69,73 H 4,60 N 10,17
Encontrado..... C 69,26 H 4,68 N 10,23
Espectro IR: Ver compuesto nº 12 Tabla VI Pág 122
Espectro RMN: " " nº 12 " XII Pág 149

13) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(1-bencilpropilidén) hidracina.

A partir de etil-bencil-cetona. Blanco, p.f. 160°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (98 %)

Análisis:

Calculado % para $C_{26}H_{25}O_2N_3$... C 75,9 H 6,07 N 10,4
Encontrado..... C 76,1 H 6,31 N 10,6
Espectro IR: Ver compuesto nº 13 Tabla VI Pág 123
Espectro RMN: " " nº 13 " XII Pág 149

14) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(1-metilbutilidén) hidracina.

A partir de metil-propil-cetona. Cristales amarillos, p.f. 169-70°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{23}O_2N_3$... C 72,26 H 6,59 N 12,03
Encontrado..... C 71,98 H 6,53 N 11,75
Espectro IR: Ver compuesto nº 14 Tabla VI Pág 123
Espectro RMN: " " nº 14 " XII Pág 150

15) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(1,2-dimetilpropilidén) hidracina.

A partir de metil-isopropil-cetona. Sólido color tostado, p.f. 182°C. Rendimiento (50 %). Recristaliza de etanol-dioxano. Esta hidrazona hidroliza en frío.

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{23}O_2N_3$... C 72,20 H 6,59 N 12,03
Encontrado..... C 72,29 H 6,64 N 12,10
Espectro IR: Ver compuesto nº 15 Tabla VI Pág 123
Espectro RMN: " " nº 15 " XII Pág 150

16) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(p-dimetilaminobencilidén) hidracina.

A partir de p-dimetilaminobenzaldehído. Cristales amarillos, p.f. 221-2°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (80 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{25}H_{24}O_2N_4$... C 72,7 H 5,82 N 13,60
Encontrado..... C 72,9 H 5,84 N 13,91

Espectro IR: Ver compuesto nº 16 Tabla VI Pág 123

17) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(3-indolilmetilén) hidracina.

A partir de indol-3-aldehído (de una gran pureza) y etanol seco y destilado sobre sodio. Se empleó como disolvente ácido acético. Cristales amarillos, p.f. 246-7°C.

Rendimiento (80 %). Recristaliza de etanol-dioxano.

Análisis:

Calculado % para $C_{25}H_{20}N_4O_2$... C 73,50 H 4,91 N 13,70

Encontrado..... C 73,34 H 5,17 N 13,49

Espectro IR: Ver compuesto nº 17 Tabla VI Pág 123

Espectro RMN: " " nº 16 " XII Pág 151

18) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-isobutilidén hidracina.

A partir de isobutiraldehído. Sólido blanco, p.f. 210°C. Recristaliza de benceno. Rendimiento (50 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{20}H_{21}O_2N_3$... C 71,64 H 6,26 N 12,53

Encontrado..... C 71,81 H 6,35 N 12,54

Espectro IR: Ver compuesto nº 18 Tabla VI Pág 123

Espectro RMN: " " nº 17 " XII Pág 151

19) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-etilidén hidracina.

A partir de acetaldehído. Sólido amarillo, p.f. 194-5°C. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. Rendimiento (30 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{18}H_{17}O_2N_3$... C 68,13 H 5,36 N 13,25

Encontrado..... C 68,45 H 5,19 N 13,20

Espectro IR: Ver compuesto nº 19 Tabla VI Pág 124

Espectro RMN: " " nº 18 " XII Pág 152

20) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(2,2-dimetil-propilidén) hidracina.

A partir de pivaldehído. Sólido blanco, p.f. 236-7°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (80 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{23}O_2N_3$... C 72,20 H 6,59 N 12,03

Encontrado..... C 72,60 H 6,70 N 12,22

Espectro IR: Ver compuesto nº 20 Tabla VI Pág 124

Espectro RMN: " " nº 19 " XII Pág 152

21) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-feniletili-dén) hidracina.

A partir de acetofenona. Sólido blanco, p.f. 238°C. Recristaliza de metanol-dioxano. Rendimiento (70 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{24}H_{21}O_2N_3$... C 75,59 H 5,48 N 10,96

Encontrado..... C 74,99 H 5,39 N 10,74

Espectro IR: Ver compuesto nº 21 Tabla VI Pág 124

Espectro RMN: " " nº 20 " XII Pág 153

B) Preparación de 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-
-alquil (ó arilalquil) hidracinas.

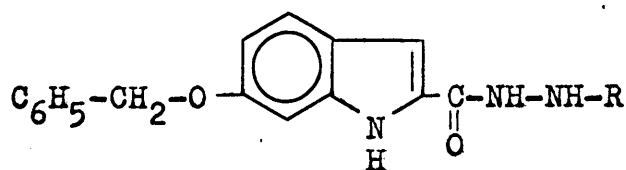
Todos los compuestos de este tipo se prepararon por reducción con hidruro de boro y sodio de las correspondientes hidrazonas, de acuerdo con el siguiente método general:

0,0050 moles de hidrazona, se disuelven en una mezcla de 17 ml. de etanol absoluto y dioxano (hasta disolución), y 3 ml. de agua.

Agitando continuamente la solución se añaden en pequeñas porciones 0,015 moles de hidruro de boro y sodio, manteniendo la temperatura entre 40-50°C. Finalizada la adición, se continúa agitando durante dos horas más. A continuación se añaden 0,5 g. de ácido acético, prosiguiendo la agitación dos horas, para así destruir el exceso de hidruro de boro y sodio.

Seguidamente se añade agua, formandose en todos los casos un precipitado que se recoge por filtración y se recristaliza de etanol o etanol-dioxano.

Utilizando el método general descrito se llevó a cabo la preparación de los siguientes compuestos de fórmula general:



1) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(3-pentil) hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con dietilcetona. Sólido de aspecto compacto blanco amarillento, p.f. 194°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (70 %).

Análisis:

Calculado % para C ₂₁ H ₂₅ O ₂ N ₃ ...	C 71,79	H 7,12	N 11,96
Encontrado.....	C 71,57	H 7,46	N 12,19

Espectro IR: Ver compuesto nº 1 Tabla VII Pág 125
Espectro RMN: " " nº 1 " XIII Pág 154

2) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-isobutil-hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al isobutiraldehído. Cristales blancos, p.f. 194°C (recristalizado de cloroformo) y p.f. 192°C (recristalizado de etanol-dioxano). Rendimiento (60 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{20}H_{23}O_2N_3$... C 71,21 H 6,82 N 12,46

Encontrado..... C 71,47 H 6,95 N 12,57

Espectro IR: Ver compuesto nº 2 Tabla VII Pág 125

Espectro RMN: " " nº 2 " XIII Pág 155

3) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-bencil-hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al benzaldehído. Sólido blanco, p.f. 175-6°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (75 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{23}H_{21}O_2N_3$... C 74,39 H 5,66 N 11,32

Encontrado..... C 74,40 H 5,38 N 11,25

Espectro IR: Ver compuesto nº 3 Tabla VII Pág 125

Espectro RMN: " " nº 3 " XIII Pág 155

4) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-butil hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al butiraldehído. Escamas blanco sucio, p.f. 196°. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (70 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{20}H_{23}O_2N_3$... C 71,21 H 6,82 N 12,46

Encontrado..... C 71,34 H 6,82 N 12,66

Espectro IR: Ver compuesto nº 4 Tabla VII Pág 125

Espectro RMN: " " nº 4 " XIII Pág 156

5) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-(1-ciclopropiletil) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a la metil-ciclopropil-cetona. Blanco esponjoso, p.f. 196°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{23}O_2N_3$... C 72,20 H 6,59 N 12,03
Encontrado..... C 72,37 H 6,80 N 11,93
Espectro IR: Ver compuesto nº 5 Tabla VII Pág 125
Espectro RMN: " " nº 5 " XIII Pág 156

6) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-(2-butil-) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a la metil-etil-cetona. Agujas de color tostado, p.f. 191-2°C.

Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (35 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{20}H_{23}O_2N_3$... C 71,21 H 6,82 N 12,46
Encontrado..... C 71,50 H 6,96 N 12,40
Espectro IR: Ver compuesto nº 6 Tabla VII Pág 126
Espectro RMN: " " nº 6 " XIII Pág 157

7) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-isopropil hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a la acetona. Sólido blanco esponjoso, p.f. 205°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{21}O_2N_3$... C 70,58 H 6,50 N 13,00
Encontrado..... C 70,33 H 6,60 N 12,96
Espectro IR: Ver compuesto nº 7 Tabla VII Pág 126
Espectro RMN: " " nº 7 " XIII Pág 158

8) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-propil hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al propionaldehído. Cristales blancos, p.f. 192-3°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (80 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{21}O_2N_3$... C 70,58 H 6,50 N 13,00
Encontrado..... C 70,85 H 6,79 N 13,42
Espectro IR: Ver compuesto nº 8 Tabla VII Pág 126
Espectro RMN: " " nº 8 " XIII Pág 158

9) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-benciletil) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a la metil-bencil-cetona. Sólido blanco sucio, p.f. 182-3°C. Recristaliza de etanol-dioxano.

Análisis:

Calculado % para $C_{25}H_{25}O_2N_3$... C 75,18 H 6,26 N 10,52
Encontrado..... C 75,00 H 6,35 N 10,44
Espectro IR: Ver compuesto nº 9 Tabla VII Pág 126
Espectro RMN: " " nº 9 " XIII Pág 159

10) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-ciclopentil hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a la ciclopentanona. Blanco esponjoso, p.f. 204-5°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{23}O_2N_3$... C 72,26 H 6,58 N 12,03
Encontrado..... C 72,54 H 6,81 N 12,10
Espectro IR: Ver compuesto nº 10 Tabla VII Pág 126
Espectro RMN: " " nº 10 " XIII Pág 160

11) 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-(2-feniletíl-) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al fenilacetaldehído. Agujas amarillas, p.f. 178-9°C. Recris-

taliza de etanol. Rendimiento (30 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{24}H_{23}O_2N_3$... C 74,80 H 5,97 N 10,90

Encontrado..... C 75,01 H 6,23 N 10,62

Espectro IR: Ver compuesto nº 11 Tabla VII Pág 127

Espectro RMN: " " nº 11 " XIII Pág 160

12) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-piperonil hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al piperonal. Blanco esponjoso, p.f. 223-4°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (60 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{24}H_{21}O_4N_3$... C 69,39 H 5,06 N 10,12

Encontrado..... C 69,76 H 4,81 N 10,13

Espectro IR: Ver compuesto nº 12 Tabla VII Pág 127

Espectro RMN: " " nº 12 " XIII Pág 161

13) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(1-propilbencil) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a etil-bencil-cetona. Sólido amarillo, p.f. 167°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (40 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{26}H_{27}O_2N_3$... C 75,54 H 6,53 N 10,16

Encontrado..... C 75,77 H 6,76 N 9,95

Espectro IR: Ver compuesto nº 13 Tabla VII Pág 127

Espectro RMN: " " nº 13 " XIII Pág 161

14) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil]-2-(2-pentil) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a la metil-propil-cetona. Sólido blanco, p.f. 200-1°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (40 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{25}O_2N_3$... C 71,79 H 7,12 N 11,98

Encontrado..... C 71,75 H 7,01 N 12,28

Espectro IR: Ver compuesto nº 14 Tabla VII Pág 127
Espectro RMN: " " nº 14 " XIII Pág 162

15) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-(1,2-dimetilpropil) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a metil-isopropil-cetona. Sólido blanco hueso, p.f. 187-8°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (80 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{21}H_{25}O_2N_3$... C 71,22 H 7,12 N 11,96
Encontrado..... C 70,93 H 7,33 N 12,54

Espectro IR: Ver compuesto nº 15 Tabla VII Pág 127
Espectro RMN: " " nº 15 " XIII Pág 162

16) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-(p-dimetilaminobencil) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al p-dimetilaminobenzaldehído. Sólido amarillo de aspecto esponjoso, p.f. 236°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (30 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{25}H_{26}O_2N_4$... C 72,46 H 6,28 N 13,55
Encontrado..... C 72,69 H 6,03 N 13,47

Espectro IR: Ver compuesto nº 16 Tabla VII Pág 127
Espectro RMN: " " nº 16 " XIII Pág 163

17) 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-(3-indolilmetil) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al indol-3-aldehído. Cristales amarillos, p.f. 227-8°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento escaso.

Análisis:

Calculado % para $C_{25}H_{22}O_2N_4$... C 73,17 H 5,36 N 13,65
Encontrado..... C 73,12 H 5,53 N 13,32

Espectro IR: Ver compuesto nº 17 Tabla VII Pág 128
Espectro RMN: " " nº 17 " XIII Pág 163

V.. PREPARACION DE 1-[2-(6-HIDROXI-INDOLIL-)-CARBONIL-]-2-AL-
QUIL (ó ARILALQUIL-) HIDRACINAS.

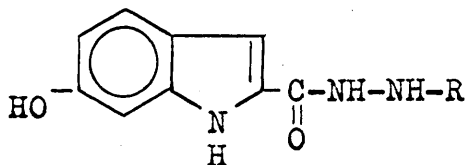
A) Hidrogenación catalítica de 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-
carbonil-]-2-alkuil hidracinas.

Estos compuestos se han preparado por el siguiente método general:

0,0025 moles de 1-[2-(6-benciloxi-indolil-)-carbonil-]-2-alkuil hidracina se suspenden en 30-40 ml. de etanol absoluto (en algunos casos es necesario añadir dioxano hasta disolución). Estos compuestos suelen hidrogenar en frío.

La reacción se sigue por cromatografía en capa fina, empleando como disolvente una mezcla de cloroformo-metanol en la relación de 4 a 1. Una vez consumido el hidrogeno teorico se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo se recristaliza de etanol-agua.

Utilizando el método general descrito, se llevó a cabo la preparación de los siguientes compuestos de fórmula general:



1) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-bencil-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág.68, nº 3). Sólido blanco brillante, p.f. 206°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (69 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₆H₁₅O₂N₃... C 68,32 H 5,34 N 14,94
Encontrado..... C 68,31 H 5,33 N 14,86

Espectro IR: Ver compuesto nº 1 Tabla VIII Pág 129
Espectro RMN: " " nº 1 " XIV Pág 165

2) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-propil-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág. 70, nº 8). Sólido amarillo, p.f. 179-80°C. Recristaliza de metanol-agua. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{12}H_{15}O_2N_3$... C 61,80 H 6,43 N 18,02
Encontrado..... C 62,10 H 6,56 N 17,88

Espectro IR: Ver compuesto nº 2 Tabla VIII Pág 129
Espectro RMN: " " nº 2 " XIV Pág 165

3) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(3-pentil-)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág 67, nº 1). En este caso los disolventes empleados para seguir la reacción en capa fina, fueron metanol-acetonitrilo en la proporción de 2 a 1. Sólido blanco en forma de escamas, p.f. 192°C. Recristaliza de metanol-agua. Rendimiento (60 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{14}H_{19}O_2N_3$... C 64,40 H 7,28 N 16,10
Encontrado..... C 64,24 H 7,24 N 16,30

Espectro IR: Ver compuesto nº 3 Tabla VIII Pág 129
Espectro RMN: " " nº 3 " XIV Pág 166

4) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-isopropil-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág. 69, nº 7). Blanco sucio, p.f. 193°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (55 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{12}H_{15}O_2N_3$... C 61,80 H 6,43 N 18,02
Encontrado..... C 60,63 H 6,39 N 17,62

Espectro IR: Ver compuesto nº 4 Tabla VIII Pág 129
Espectro RMN: " " nº 4 " XIV Pág 167

5) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(2-butil-)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág. 69, nº 6). Blanco sucio, p.f. 195°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (60 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{13}H_{17}O_2N_3$... C 63,15 H 6,88 N 17,00

Encontrado..... C 62,74 H 6,89 N 16,64

Espectro IR: Ver compuesto nº 5 Tabla VIII Pág 129

Espectro RMN: " " nº 5 " XIV Pág 167

6) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(2-fenil-etil-)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág.70, nº 11). Agujas amarillas, p.f. 195-6°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (40 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{17}H_{17}O_2N_3$... C 69,15 H 5,76 N 14,23

Encontrado..... C 69,21 H 5,92 N 14,20

Espectro IR: Ver compuesto nº 6 Tabla VIII Pág 130

Espectro RMN: " " nº 6 " XIV Pág 168

7) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(2-pentil-)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág.71, nº 14). Blanco sucio, p.f. 207-8°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (55 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{14}H_{19}O_2N_3$... C 64,36 H 7,27 N 16,09

Encontrado..... C 64,17 H 7,45 N 16,28

Espectro IR: Ver compuesto nº 7 Tabla VIII Pág 130

Espectro RMN: " " nº 7 " XIV Pág 168

8) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-ciclopentil-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida

(ver pág. 70, nº 10). Sólido amarillo, p.f. 162-3°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (55 %).

Espectro IR: Ver compuesto nº 8 Tabla VIII Pág 130

Espectro RMN: " " nº 8 " XIV Pág 169

9) 1-[2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil-]-2-(1-ciclopropiletil)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág.69, nº 5). Blanco sucio, p.f. 204-5°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (30 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₄H₁₇O₂N₃... C 64,86 H 6,56 N 16,21

Encontrado..... C 64,74 H 6,84 N 15,97

Espectro IR: Ver compuesto nº 9 Tabla VIII Pág 130

Espectro RMN: " " nº 9 " XIV Pág 169

10) 1-[2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil-]-2-(1-benciletil)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág.70, nº 9). Sólido blanco, p.f. 184°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (66 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₈H₁₉O₂N₃... C 69,89 H 6,14 N 13,59

Encontrado..... C 69,97 H 6,21 N 13,59

Espectro IR: Ver compuesto nº 10 Tabla VIII Pág 130

Espectro RMN: " " nº 10 " XIV Pág 170

11) 1-[2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil-]-2-(1,2-dimetilpropil)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág.72, nº 15). Amarillo, p.f. 189-90°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (75 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₄H₁₉O₂N₃... C 64,36 H 7,27 N 16,09

Encontrado..... C 64,11 H 7,07 N 15,83

Espectro IR: Ver compuesto nº 11 Tabla VIII Pág 130

Espectro RMN: " " nº 11 " XIV Pág 170

12) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-isobutil-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág,68, nº 2). Escamas blancas brillantes, p.f.167-8°C.

Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (60 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{13}H_{17}O_2N_3$... C 63,15 H 6,88 N 17,00

Encontrado..... C 63,11 H 7,12 N 16,80

Espectro IR: Ver compuesto nº 12 Tabla VIII Pág 131

Espectro RMN: " " nº 12 " XIV Pág 171

13) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(p-metilbencil-)-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (preparada con p-tolualdehido). Blanco, p.f. 227-9°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (99 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{17}H_{17}O_2N_3$... C 69,20 H 5,77 N 14,25

Encontrado..... C 69,50 H 6,00 N 14,46

Espectro IR: Ver compuesto nº 13 Tabla VIII Pág 131

Espectro RMN: " " nº 13 " XIV Pág 171

14) 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-piperonil-hidracina.

A partir de la correspondiente benciloxi-hidracida (ver pág.71, nº 12). Sólido blanco, p.f. 230-1°C. Recristaliza de dioxano-agua. Rendimiento (65 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{17}H_{15}O_4N_3$... C 62,76 H 4,62 N 12,93

Encontrado..... C 62,53 H 4,34 N 13,02

Espectro IR: Ver compuesto nº 14 Tabla VIII Pág131

Espectro RMN: " " nº 14 Tabla XIV Pág 172

B) Hidrogenación catalítica de 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-alkuilidén (o arilalkuilidén) hidracinas.

Se operó según el siguiente método general: 0,005 moles de la correspondiente 6-benciloxi-hidrazona, se disuelven o suspenden en unos 100 ml. de etanol. Se añaden aproximadamente 0,1 g. de carbón paladiado al 10 % y la mezcla se hidrogena con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

Si la hidrogenación no va en frío, se opera a 60-70°C.

Consumido el hidrógeno teórico se elimina el catalizador por filtración y se evapora el disolvente a vacío. El residuo sólido se recristaliza del disolvente apropiado.

Siguiendo este método se estudió la hidrogenación de los 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-alkuilidén (o arilalkuilidén) hidracinas siguientes:

1) Hidrogenación de la 6-benciloxi-bencilidén hidrazona.

1,90 g.(0,0052 moles) de la hidrazona se suspenden en 100 ml. de etanol. No hidrogena en frío y sí en caliente. Se obtuvieron 1,45 g.(96 %) de producto blanco que recristaliza de etanol en agujas blancas de p.f. 206°C, que se identifica como 1-[2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil-]-2-bencil-hidracina, (ver página 73, nº1).

Análisis:

Calculado % para $C_{16}H_{15}O_2N_3$... C 68,3 H 5,34 N 14,9

Encontrado..... C 68,5 H 5,35 N 14,5

Espectros IR y RMN: Idénticos a los descritos para este compuesto por el método A (ver página 74).

2) Hidrogenación de la 6-benciloxi-p-toluidén hidrazona.

0,0052 moles de la hidrazona en 80 ml. de etanol. Hidrogena en caliente. Eliminado el disolvente dió 1,52 g. de sólido blanco, p.f. 218-20°C, que recristalizados de etanol

dieron 1,40 g. (95 %) de producto con p.f. 227-9°C.

Análisis:

Calculado % para $C_{17}H_{17}O_2N_3$...	C 69,2	H 5,77	N 14,3
Encontrado.....	C 69,5	H 6,00	N 14,5
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto nº 13	Tabla VIII	Pág 131	
<u>Espectro RMN:</u> " " nº 13	" XIV	Pág 171	

3) Hidrogenación de la 6-benciloxi-3-pentilidén hidrazona.

2,1 g. (0,006 moles) de la hidrazona en suspensión con 70 ml. de etanol absoluto. Hidrogena en caliente. Dió 1,45 g. (95 %) de sólido blanco, p.f. 192°C. Recristaliza de metanol-agua. Idéntico al descrito en la página 74, nº 3, como 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(3-pentil-)-hidracina.

Análisis:

Calculado % para $C_{14}H_{19}O_2N_3$...	C 64,4	H 7,28	N 16,1
Encontrado.....	C 64,3	H 7,10	
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto nº 3	Tabla VIII	Pág 129	
<u>Espectro RMN:</u> " " nº 3	" XIV	Pág 166	

4) Hidrogenación de la 6-benciloxi-piperonilidén hidrazona.

1,50 g. (0,00355 moles) en 100 ml. de etanol. Hidrogena en caliente. Dió 1,0 g. (85 %) de cristales blancos con p.f. 230-1°C. Recristaliza de etanol. Idéntico al descrito en la página 77, nº 14, como 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-piperonil-hidracina,

Análisis:

Calculado % para $C_{17}H_{15}O_2N_3$...	C 62,8	H 4,62	N 12,9
Encontrado.....	C 63,0	H 4,86	
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto nº 14	Tabla VIII	Pág 131	
<u>Espectro RMN:</u> " " nº 14	" XIV	Pág 172	

5) Hidrogenación de la 6-benciloxi-1-bencilpropilidén hidrazona;

1,90 g. (0,046 moles) de la hidrazona en 70 ml. de etanol. Hidrogena lentamente en caliente. Dió 1,5 g. de sólido

con p.f. 200-1°C. No se obtuvo análisis correcto y el espectro RMN (en dimetilsulfoxido) indica que se trata de una mezcla de 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida, 1-[2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil-]-2-(1-bencilpropilidén) hidracina, y 1-[2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil-]-2-(1-bencilpropil-) hidracina.

6) Hidrogenación de otras 6-benciloxi-hidrazonas.

Siguiendo el método general descrito en la página 78, se sometieron a hidrogenación la 6-benciloxi-p-dimetilaminobencilidén hidrazona, la 6-benciloxi-3-indolil-metilén hidrazona, la 6-benciloxi-1-metilpropilidén hidrazona y la 6-benciloxi-propilidén hidrazona.

En los tres primeros casos se obtuvo un sólido en forma de agujas blancas de p.f. 254-5°C. Recristaliza de etanol, y se identificó por su análisis, espectro IR y espectro RMN como la 6-hidroxi-indolil-2-carbohidracida (ver página 58).

En el caso de la propilidén hidrazona dió un producto que recristalizado de metanol-agua tiene un p.f. 130-1°C (d), en agujas de color tostado y cuya estructura corresponde al producto de desbencilación, sin reducción del grupo C=N, es decir la 1-[2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil-]-2-propilidén hidrazona.

Espectro IR:

Tensión C=O	1640(f)	Tensión C-O	1175(m)
Tensión amidas		Monosustitu-	
II C-N	1575(f)	ción aromat.	740(m)
Tensión N-H	3400(m)		727(d)
	3195(m)	. 1,2,4-trisus.	835(m)
Tensión C=N	1620(f)		
Tensión O-H	3400(m)		
	3195(m)		

Espectro RMN:

$\tau = -1,33$	señal ancha	1H	-NH-indol
$\tau = 0,77$	singlete	1H	-OH
$\tau = 2,10-2,40$	multiplete	1H	-CH=N-
$\tau = 2,55$	doblete	1H	H ₄ -indol

-80- bis

$\tau = 2,79$	singlete	1H	H ₃ -indol	
$\tau = 3,13$	doblete	1H	H ₄ -indol	$J_{H_4H_5} = 2,5$ cps
$\tau = 3,38$	cuartete	2H	H ₅ -indol	$J_{H_5H_4} = 8$ cps $J_{H_5H_7} = 2,5$ cps
$\tau = 7,50-8,00$	multiplete	2H	-CH ₂ -	
$\tau = 8,90$	triplete	3H	CH ₃ -	J=8 cps

VI. PREPARACION DE 1-[2-(6-METOXI-INDOLIL-)-CARBONIL-]-2-ALQUIL
(ó ALQUILIDEN) HIDRACINAS.

A) Preparación de 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquil
(o alquilidén) hidracinas.

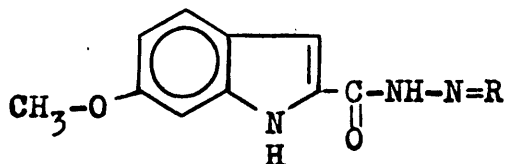
Todos los compuestos de este tipo se han preparado por el siguiente método general:

1,43 g. (0,007 moles) de 6-metoxi-indol-2-carbohidracida, se suspenden en 30 ó 40 ml. de etanol absoluto se añade un ligero exceso del aldehído ó cetona correspondiente (0,007 moles), y se añade por la boca del refrigerante N,N-dimetilformamida lentamente hasta disolución total de todos los productos. En la preparación de algunas hidrazonas se comprobó que añadiendo unas gotas de ácido acético se favorecía la reacción.

El proceso es controlado por cromatografía en capa fina utilizando como disolvente una mezcla de cloroformo-metanol en la proporción de 4 a 1. Generalmente, la reacción termina después de dos horas a reflujo. Se hierve con carbón activo y se filtra; parte del etanol se elimina a vacío y precipita la hidrazona, bien por enfriamiento ó por dilución con agua fría.

El producto final se recristaliza de etanol, etanol-agua ó etanol-dioxano.

Utilizando el método general descrito se llevó a cabo la preparación de una serie de hidrazonas de fórmula general:



1) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-bencilpropilidén)
hidracina.

A partir de etil-bencil-cetona. Blanco sucio, p.f. 171-2°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{20}H_{21}O_2N_3$... C 71,64 H 6,26 N 12,53

Encontrado..... C 71,40 H 6,29 N 12,61

Espectro IR: Ver compuesto nº 1 Tabla IX Pág 132

Espectro RMN: " " nº 1 " XV Pág 173

2) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil-]-2-(p-metilbencilidén) hidracina.

A partir de p-tolualdehído. Agujas amarillas, p.f. 215-6°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{18}H_{17}O_2N_3$... C 70,35 H 5,53 N 13,68

Encontrado..... C 70,40 H 5,65 N 13,96

Espectro IR: Ver compuesto nº 2 Tabla IX Pág 132

Espectro RMN: " " nº 2 " XV Pág 173

3) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil-]-2-butilidén hidracina.

A partir de butiraldehído. Amarillo, p.f. 143-4°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (98 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{14}H_{17}O_2N_3$... C 64,86 H 6,56 N 16,21

Encontrado..... C 64,60 H 6,58 N 16,40

Espectro IR: Ver compuesto nº 3 Tabla IX Pág 132

Espectro RMN: " " nº 3 " XV Pág 174

4) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil-]-2-(2-feniletilidén) hidracina.

A partir de fenilacetaldehído, p.f. 134-5°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (60 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{18}H_{17}O_2N_3$... C 70,35 H 5,53 N 13,68

Encontrado..... C 70,0 H 5,96 N 13,40

Espectro IR: Ver compuesto nº 4 Tabla IX Pág 132

Espectro RMN: " " nº 4 " XV Pág 174

5) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil-]-2-(2-pentilidén-)
hidracina.

A partir de metil-propil-cetona. Blanco, p.f. 108-9°C.
Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{15}H_{19}O_2N_3$... C 65,93 H 6,95 N 15,38

Encontrado..... C 65,70 H 6,99 N 15,55

Espectro IR: Ver compuesto nº 5 Tabla IX Pág 132

Espectro RMN: " " nº 5 " XV Pág 174

6) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil-]-2-(1-benciletilidén-)
hidracina.

A partir de metil-bencil-cetona. Blanco sucio, p.f.
174°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (90 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{19}O_2N_3$... C 71,02 H 5,91 N 13,08

Encontrado..... C 70,90 H 5,95 N 12,85

Espectro IR: Ver compuesto nº 6 Tabla IX Pág 133

Espectro RMN: " " nº 6 " XV Pág 175

7) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil-]-2-ciclopentilidén hi-
dracina.

A partir de ciclopentanona. Amarillo, p.f. 185-6°C.
Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (85 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{15}H_{17}O_2N_3$... C 66,42 H 6,27 N 15,49

Encontrado..... C 66,21 H 6,41 N 15,20

Espectro IR: Ver compuesto nº 7 Tabla IX Pág 133

Espectro RMN: " " nº 7 " XV Pág 175

8) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil-]-2-(2-butilidén-) hidra-
cina.

A partir de metil-etil-cetona. Amarillo, p.f. 172-3°C.
Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (98 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{14}H_{17}O_2N_3$... C 64,86 H 6,56 N 16,21
Encontrado..... C 64,90 H 6,63 N 15,90
Espectro IR: Ver compuesto nº 8 Tabla IX Pág 133
Espectro RMN: " " nº 8 " XV Pág 175

9) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-etilpropilidén) hidracina.

A partir de dietil-cetona. Blanco sucio, p.f. 149-50°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado % para $C_{15}H_{19}O_2N_3$... C 65,93 H 6,96 N 15,38
Encontrado..... C 66,09 H 6,93 N 15,36
Espectro IR: Ver compuesto nº 9 Tabla IX Pág 133
Espectro RMN: " " nº 9 " XV Pág 176

10) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-isopropilidén hidracina.

A partir de acetona. Blanco sucio, p.f. 200-1°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (95 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{13}H_{15}O_2N_3$... C 63,67 H 6,12 N 17,14
Encontrado..... C 63,92 H 6,03 N 16,90
Espectro IR: Ver compuesto nº 10 Tabla IX Pág 133
Espectro RMN: " " nº 10 " XV Pág 176

11) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-bencilidén hidracina.

A partir de benzaldehido. Cristales amarillos, p.f. 232°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (90 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{17}H_{15}O_2N_3$... C 69,63 H 5,11 N 14,33
Encontrado..... C 69,53 H 5,11 N 14,20
Espectro IR: Ver compuesto nº 11 Tabla IX Pág 133
Espectro RMN: " " nº 11 " XV Pág 177

12) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1,2-dimetilpropilidén) hidracina.

A partir de metil-isopropil-cetona. Cristales ama-

rillos, p.f. 129°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (95 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{15}H_{19}O_2N_3$... C 65,69 H 7,29 N 15,32
Encontrado..... C 65,93 H 7,08 N 15,48
Espectro IR: Ver compuesto nº 12 Tabla IX Pág 134
Espectro RMN: " " nº 12 " XV Pág 177

13) 1- 2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil- -2-piperonilidén hidracina.

A partir de piperonaldehído. Blanco sucio, p.f. 224°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (85 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{18}H_{15}O_4N_3$... C 64,09 H 4,45 N 12,46
Encontrado..... C 64,08 H 4,61 N 12,30
Espectro IR: Ver compuesto nº 13 Tabla IX Pág 134
Espectro RMN: " " nº 13 " XV Pág 177

14) 1- 2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil- -2-(3-indolilmetilén) hidracina.

A partir de indol-3-aldehído. Sólido amarillo, p.f. 234-5°C. Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (25 %).

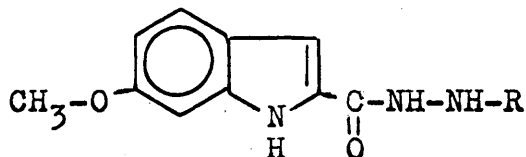
Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{16}O_2N_4$... C 68,67 H 4,81 N 16,86
Espectro IR: Ver compuesto nº 14 Tabla IX Pág 134
Espectro RMN: " " nº 14 " XV Pág 178

No fué posible conseguir análisis correcto de este compuesto.

B) Preparación de 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-alquil (ó arilalquil) hidracinas.

Todos los compuestos de este tipo se han preparado por reducción con hidruro de boro y sodio de las correspondientes hidrazonas. El método de síntesis se describe en la página 67 . Estos productos responden a la fórmula general:



1) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-bencilpropil-) hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente a la etil-bencil-cetona. Blanco sucio, p.f. 169-70°C. Recristaliza de etanol-dioxano-agua. Rendimiento (43 %).

Análisis:

Calculado % para C₂₀H₂₃O₂N₃... C 71,21 H 6,82 N 12,46

Encontrado..... C 71,36 H 6,79 N 12,34

Espectro IR: Ver compuesto nº 1 Tabla X Pág 135

Espectro RMN: " " nº 1 " XVI Pág 179

2) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(p-tolil-)-hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al p-tolualdehído. Agujas amarillas, p.f. 204-5°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (75 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₈H₁₉O₂N₃... C 69,90 H 6,14 N 13,59

Encontrado..... C 69,73 H 5,84 N 13,63

Espectro IR: Ver compuesto nº 2 Tabla X Pág 135

Espectro RMN: " " nº 2 " XVI Pág 179

3) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-butyl hidracina.

Por reducción de la hidrazona correspondiente al butiraldehído. Cristales amarillos, p.f. 171-2°C. Recristaliza de metanol-dioxano. Rendimiento (25 %).

Análisis

Calculado % para C₁₄H₁₉O₂N₃... C 64,36 H 7,27 N 16,09

Encontrado..... C 64,08 H 7,18 N 16,08

Espectro IR: Ver compuesto nº 3 Tabla X Pág 135

Espectro RMN: " " nº 3 " XVI Pág 180

4) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(2-feniletíl-) hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con fenilacetaldehído. Amarillo, p.f. 174°C (recristalizado de etanol-agua) y p.f. 177-8°C (recristalizado de cloroformo-éter de petróleo). Rendimiento (20 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₈H₁₉O₂N₃... C 69,90 H 6,14 N 13,59

Encontrado..... C 69,65 H 6,24 N 13,80

Espectro IR: Ver compuesto nº 4 Tabla X Pág 135

Espectro RMN: " " nº 4 " XVI Pág 180

5) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(2-pentil-)hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con metil-propil-cetona. Blanco sucio, p.f. 205-6°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (70 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₅H₂₁O₂N₃... C 65,45 H 7,63 N 15,27

Encontrado..... C 65,19 H 7,55 N 15,49

Espectro IR: Ver compuesto nº 5 Tabla X Pág 135

Espectro RMN: " " nº 5 " XVI Pág 181

6) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-benciletíl-) hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con

metil-bencil-cetona. Blanco sucio, p.f. 178-9°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (60 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{21}O_2N_3$... C 70,58 H 6,50 N 13,00
Encontrado..... C 70,83 H 6,47 N 13,24
Espectro IR: Ver compuesto nº 6 Tabla X Pág 136
Espectro RMN: " " nº 6 " XVI Pág 182

7) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil]-2-ciclopentil hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con ciclopentanona. Cristales amarillos, p.f. 201-2°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (50 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{15}H_{19}O_2N_3$... C 65,93 H 6,95 N 15,38
Encontrado..... C 66,06 H 7,01 N 15,42
Espectro IR: Ver compuesto nº 7 Tabla X Pág 136
Espectro RMN: " " nº 7 " XVI Pág 182

8) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil]-2-(2-butil-) hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con metil-etil-cetona. Blanco esponjoso, p.f. 207-8°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (70 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{14}H_{19}O_2N_3$... C 64,36 H 7,27 N 16,09
Encontrado..... C 64,55 H 7,36 N 15,94
Espectro IR: Ver compuesto nº 8 Tabla X Pág 136
Espectro RMN: " " nº 8 " XVI Pág 183

9) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil]-2-(1-etilpropil-) hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con dietil-cetona. Escamas brillantes de color blanco, p.f. 190°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (75 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{15}H_{21}O_2N_3$... C 65,45 H 7,63 N 15,27
Encontrado..... C 65,18 H 7,41 N 15,01

Espectro IR: Ver compuesto nº 9 Tabla X Pág 136
Espectro RMN: " " nº 9 " XVI Pág 183

10) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil]-2-isopropil hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con acetona. Sólido blanco, p.f. 222-3°C. Recristaliza de etanol. Rendimiento (77 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₃H₁₇O₂N₃... C 63,15 H 6,88 N 17,00
Encontrado..... C 63,30 H 6,81 N 17,17

Espectro IR: Ver compuesto nº 10 Tabla X Pág 136
Espectro RMN: " " nº 10 " XVI Pág 184

11) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil]-2-bencil hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con benzaldehído. Escamas brillantes de color blanco, p.f. 228°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (75 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₇H₁₇O₂N₃... C 69,15 H 5,76 N 14,23
Encontrado..... C 68,90 H 5,70 N 14,02

Espectro IR: Ver compuesto nº 11 Tabla X Pág 136
Espectro RMN: " " nº 11 " XVI Pág 184

12) 1-[2-(6-metoxi-indolil)-carbonil]-2-(1,2-dimetilpropil)-hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con metil-isopropil-cetona. Escamas blancas, p.f. 205-6°C. Recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento (80 %).

Análisis:

Calculado % para C₁₅H₂₂O₂N₃... C 65,21 H 7,97 N 15,21
Encontrado..... C 65,12 H 7,71 N 15,11

Espectro IR: Ver compuesto nº 12 Tabla X Pág 136
Espectro RMN: " " nº 12 " XVI Pág 185

13) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-piperonil hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con piperonaldehído, pero no con hidruro de boro y sodio ya que de esta forma recuperábamos el producto de partida.

El camino a seguir fué la hidrogenación catalítica con carbón paladiado como catalizador. Se siguió la reacción por capa fina empleando como disolvente una mezcla de cloroformo-metanol en la relación de 4 a 1. Una vez consumido el hidrogeno necesario se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a sequedad, quedando en el matraz un producto de color blanco que se lava con cloroformo, p.f. 185-6°C. Rendimiento (28 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{18}H_{17}O_4N_3$...	C 63,71	H 5,01	N 12,38
Encontrado.....	C 63,63	H 4,79	N 12,26
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto	nº 13	Tabla X	Pág 137
<u>Espectro RMN:</u> " "	nº 13	" XVI	Pág 185

14) 1-[2-(6-metoxi-indolil-)-carbonil-]-2-(3-indolilmetil-)-hidracina.

Por reducción de la correspondiente hidrazona con indol-3-aldehído. Amarillo, p.f. 192-3°C (descompone a 133-4°C). Recristaliza de etanol-agua. Rendimiento (40 %).

Análisis:

Calculado % para $C_{19}H_{18}O_2N_4$...	C 68,67	H 4,81	N 16,86
Encontrado.....	C 68,46	H 4,88	N 16,51
<u>Espectro IR:</u> Ver compuesto	nº 14	Tabla X	Pág 137
<u>Espectro RMN:</u> " "	nº 14	" XVI	Pág 186

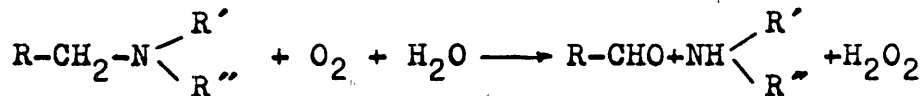
PARTE III

INHIBICION DE MONOAMINOOXIDASAS POR 6-BENCILOXI-
6-METOXI- Y 6-HIDROXI-INDOL-2-CARBOHIDRACIDAS
N²-SUSTITUIDAS.

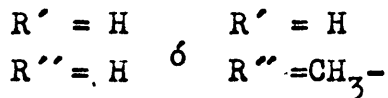
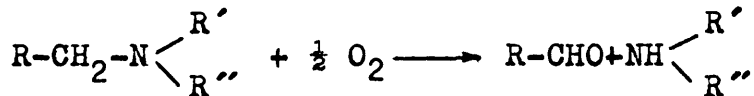
MÉTODOS PARA LA DETERMINACION DE MONOAMINOOXIDASAS

El objeto de este apartado es descubrir los resultados obtenidos en los ensayos de los productos descritos en la Parte II en cuanto a su actividad como inhibidores de monoaminooxidasa mitocondrial. Como parte previa se hace necesario un comentario a los métodos usualmente utilizados en la determinación de estas enzimas, como justificación a la elección del método manométrico que hemos utilizado.

La reacción general que cataliza la enzima es la siguiente:



pero en presencia de catalasa el agua oxigenada se descompone y ocurre:



Los sustratos empleados son ariletilaminas tales como tiramina, adrenalina, noradrenalina, triptamina y serotonina.

Los métodos más utilizados para la determinación de monoaminooxidasa son:

- 1) Métodos basados en la determinación de agua oxigenada y amoniaco.
- 2) Métodos basados en la determinación de aldehidos.
- 3) Método manométrico, que determina el O₂ consumido.

1) Métodos basados en la determinación de agua oxigenada y amoníaco(46) (47).

Para la determinación de agua oxigenada, Zeller (50) ha hecho uso de la oxidación de índigo disulfonato como reacción coloreada y lo ha aplicado a la determinación de varias aminooxidasas (42).

Midiendo el amoníaco liberado por la acción de monoaminooxidasa (MAO) sobre su sustrato del modo propuesto por Braganca, Quastel y Schucher (48), tenemos un método sensible digno de confianza y no muy laborioso. El principio de este método es esencialmente el mismo que el de microdifusión de Conway y Byrne (49), en el cual el amoníaco liberado de una solución alcalina le es permitido difundirse dentro de un compartimento cerrado en una vasija que contiene ácido, se basa en separar el amoníaco formado en la reacción enzimática por difusión en aparatos adecuados y su determinación volumétrica.

2) Métodos basados en la determinación de aldehidos.

En estos métodos se utilizan como sustratos aminas biológicamente activas, como tiramina, adrenalina, serotonina, etc.

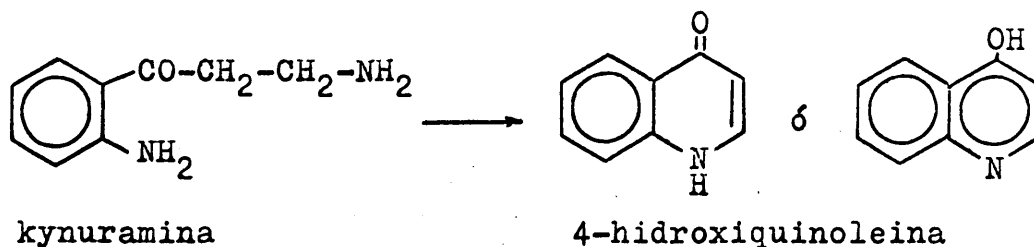
De estos métodos los más adecuados son los colorimétricos y espectrofotométricos utilizando tiramina como sustrato.

Estos métodos resultan muy laboriosos debido a que las reacciones coloreadas o las propiedades espectrofotométricas no son específicas.

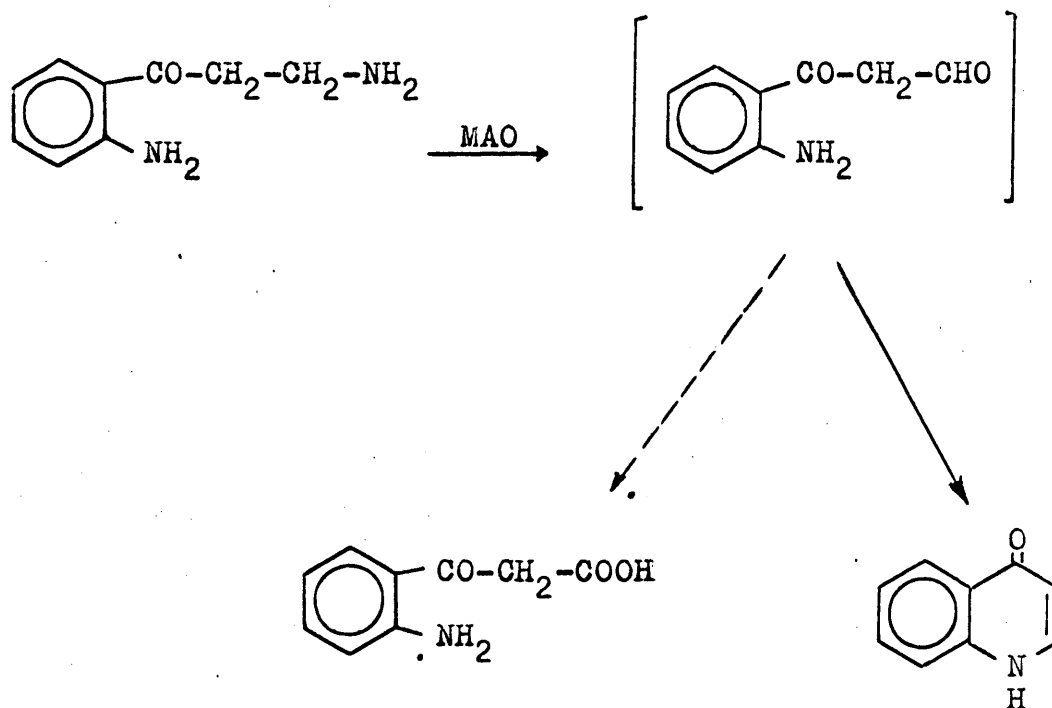
El mejor método basado en la determinación del aldehído formado, es el descrito por Green y Haughton (51) (52) utilizando tiramina como sustrato en presencia de semicarbazida. El aldehído que se forma se fija como semicarbazona, la cual se convierte en la 2,4-dinitrofenil hidrazona, que se extrae con benceno y se determina por colorimetría. Este proce-

dimiento ha sido adaptado al ensayo de inhibidores de monoaminoxidasa por el mismo Green (53).

El método espectrofotométrico de Weissbach (54) permite una rápida determinación de la enzima. Se utiliza kynuramina como sustrato la cual se transforma en 4-hidroxiquinoleína.



La monoaminoxidasa probablemente degrada la kynuramina al correspondiente aldehído, el cual puede condensarse a 4-hidroxiquinoleína, o sufrir posterior oxidación al correspondiente ácido.



3) Método manométrico.

Este método que utiliza un aparato Warburg mide el oxígeno consumido por la reacción y es aplicable a cualquier sustrato y al ensayo de cualquier inhibidor, aunque este sea oxidable si se realiza en presencia de un blanco adecuado.

La aplicación de este método, ha sido muy criticada por algunos investigadores como Green y Haughton (51) (52) ya que puede conducir a resultados erróneos. Según Zeller (42) es imposible analizar la distribución de monoaminooxidasa en órganos de baja actividad enzimática obtenidos de pequeños animales de laboratorio, por ejemplo cerebro de ratón. Las grandes cantidades de homogeneizado requeridas por la técnica de Warburg, superan a la mayor parte de los efectos inhibidores de tales drogas, y además con preparaciones de MAO de poca actividad ocurre un aparente retraso y las lecturas pueden ser erróneas y no es posible precisar la velocidad inicial.

Por otra parte el consumo de oxígeno puede ser debido no solo a la reacción de MAO sino también a otras reacciones con sustratos endógenos. Aunque es posible evitar este extraño consumo de oxígeno por adición de cianuro y semicarbazida a la muestra (55) (56), los últimos agentes pueden complicar considerablemente la interpretación de los resultados obtenidos. Creasy (57) ha estudiado con mucho detalle el método manométrico utilizando tiramina como sustrato en presencia de cianuro potásico y semicarbazida, que inhiben reacciones de oxidación de sustratos endógenos catalizadas por otras oxidasas. Bajo las condiciones definidas por este autor, que son las utilizadas por nosotros, el método da resultados correctos y reproducibles, con consumo de un átomo gramo de oxígeno/mol de amina oxidada si se opera en presencia de catalasa, que descompone el agua oxigenada formada, y consumo de un mol de oxígeno/mol de amina oxidada sin la adición de catalasa; según la reacción:



Este método, por otra parte, es de aplicación general y, sin duda el más utilizado en el ensayo de inhibidores de la enzima.

MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

- 1) Método para la determinación de la actividad de MAO y su inhibición según Zeller, Ramachander y Zeller (87).

Este método está basado en la gran velocidad de degradación de m-iodobencilamina y en la fuerte absorbancia a $253\text{m}\mu$ del m-iodobenzaldehído formado durante la acción de MAO sobre m-iodobencilamina. Este producto primario de la reacción no parece sufrir ulterior oxidación por oxidoreductasas. Cuando se probaron homogeneizados solubilizados se obtuvieron curvas de reacción bien definidas durante el primer minuto de incubación. Encontraron una relación lineal dentro de un amplio campo entre la concentración enzimática y el incremento de absorbancia, y entre la velocidad de reacción y el recíproco de las concentraciones de sustrato. Este procedimiento ha sido empleado por estos autores para la determinación de concentración de MAO en hígado y cerebro de varias especies.

- 2) Método para la determinación de actividad de MAO según Deitrich y Erwin (88).

Este método está basado en la alta ξ del p-dimetilaminobenzaldehído producido en la reacción enzimática a partir de la p-dimetilaminobencilamina. El producto de reacción tiene un máximo a $352\text{-}353\text{ m}\mu$ con alta $\xi \approx 2,77 \cdot 10^4$. El sustrato no tiene absorción en esa zona.

Existen más métodos espectrofotométricos que aquí no detallamos por no ser de interés para nuestro trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL

a) Preparación de la enzima.

La enzima ha sido preparada por homogeneización de hígado de ternera fresco con un tampón de fosfato potásico 0,05 M (2-3 cc/g) de pH=7,0-7,2. El homogeneizado se centrifuga a 2000 g. durante 30 minutos. El sedimento se deshecha y el sobrenadante se centrifuga de nuevo a 2000 g. durante 30 minutos. El sobrenadante obtenido se centrifuga a 4000 g. durante 1 hora, se toma el sedimento y se homogeneiza en Potter en 100 ml. de tampón fosfato 0,05 M. de pH=7,2. Esta suspensión posee alrededor de 75 % de la actividad inicial del producto homogeneizado y se conserva con unas gotas de tolueno a temperatura de 0-5°C durante 15 días sin pérdida apreciable de actividad.

Todas las centrifugaciones han sido realizadas a una temperatura de 10-12°C. La preparación puede también suspenderse en agua, liofilizarse y conservarse a 0-5°C en un desecador sobre cloruro cálcico. La liofilización produce siempre una pequeña inactivación.

Estas preparaciones son más estables que las obtenidas con sacarosa 0,25 M (62) (63). Los ensayos de inhibición han sido realizados determinando la actividad enzimática por el método manométrico (64) con tiramina como sustrato, según Creasy (57). La enzima ha sido preincubada con el inhibidor durante 20 minutos antes de la adición del sustrato en presencia de aire a 37°C. Los valores de pI_{50} han sido determinados gráficamente.

b) Determinación manométrica de monoaminooxidasa y ensayo de inhibidores(64).

Se utilizó el método descrito por Creasy (57) con tiramina como sustrato utilizando un respirómetro Warburg, de la casa B.Braun Melsungen (West Germany).

Los manómetros se cargaron con solución Brodie y se utilizaron vasitos de 15 ml. con un tubo lateral y una célula central. Tanto los vasitos como los manómetros se calibraron con mercurio bidestilado. La constante K_{O_2} para cada pareja manómetro-vaso se calculó por la ecuación² (64).

$$K_{O_2} = \frac{V_g \frac{273}{T} + \alpha V_f}{P_o} \quad (I)$$

siendo V_f = volumen total de la fase líquida en los vasitos = 2,60 ml.

V_g = volumen total en la fase gaseosa = $V - V_f$

V = volumen para cada pareja manómetro-vasito, determinado por calibrado con mercurio bidestilado.

T = temperatura en °K a la que se realizan las experiencias.

α = coeficiente de solubilidad del O_2 en el medio de reacción a 37°C = 0,024 ml de gas/ml.

P_o = valor de una atmósfera en la solución Brodie.

La actividad de MAO se mide manométricamente a 37°C mediante la absorción de oxígeno durante la desaminación de tiramina en presencia de semicarbazida $10^{-2}M$ y de cianuro potásico $10^{-3}M$. Bajo estas condiciones solo MAO y catalasa parecen ser activas y el oxígeno se inhibe a la velocidad de un átomo por molécula de tiramina degradada.

La tiramina se oxida rápidamente. La cantidad de oxígeno absorbido es lineal durante los primeros 30 minutos de la reacción y la velocidad de ésta es directamente proporcional a la concentración de MAO.

Se han utilizado los siguientes reactivos:

1) Tampón de fosfato potásico 0,25 M, pH=7,2. Se mezclan soluciones 0,25 M de fosfatos mono- y dipotásico para dar pH=7,2 en un medidor de pH Beckman.

2) Soluciones 0,01 M de cianuro potásico y 2M de hidróxido potásico.

3) Solución de hidrocloreuro de semicarbazida 0,1 M a pH=7. Se prepara como sigue:

2,94 g. de hidrocloreuro de semicarbazida (Fluka AG. Buchs, Suiza) se disuelven en unos 200 ml. de agua destilada, se ajusta con solución de hidróxido potásico hasta pH=7, se diluye a 250 ml. y se filtra.

4) Solución de hidrocloreuro de tiramina 0,1 M, pH=7. Se prepara como sigue:

0,4337 g. de hidrocloreuro de tiramina (Fluka AG. Busch Suiza) en 20 ml. de agua destilada, se ajusta con solución de hidróxido potásico hasta pH=7 y se diluye a 25 ml.

Solución de MAO, que se prepara diluyendo con tampón de fosfato potásico 0,05 M, pH=7,2 la preparación descrita en la página 96. Esta solución debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Por último en el vasito se pipetea las siguientes sustancias:

a) 0,25 ml. de tampón fosfato potásico 0,25M pH=7,2

b) 0,25 ml. de solución de hidrocloreuro de semicarbazida 0,1 M.

c) 1,00 ml. de solución enzimática.

d) 0,50 ml. de agua destilada (ó solución de inhibidor)

e) 0,25 ml. de solución de cianuro potásico 0,01 M

En el tubo lateral de cada vaso se pipetea 0,25 ml.

de hidrocioruro de tiramina 0,1 M (ó agua destilada).

En la célula central de cada vaso se pipetea 0,10 ml. de solución de hidróxido potásico 2M y 1 cm² de papel de filtro cuya misión es facilitar la absorción del posible CO₂ que se desprenda en la reacción. El volumen total en el vasito es de 2,60 ml.

En las medidas de actividad de inhibidores se sustituyen los 0,50 ml. de agua destilada del vasito por 0,10 ml. de solución de inhibidor y 0,40 ml. de agua. En los vasitos utilizados como blanco (para medir el consumo de O₂ endógeno) se sustituyen los 0,25 ml. de solución de tiramina del tubo lateral por 0,25 ml. de agua destilada.

Una vez llenos los vasitos se colocan en su correspondiente manómetro y se introducen en el baño termostático a 37°C. Después de 20 minutos de incubación se vierte en cada vaso el contenido del tubo lateral y se ajusta la escala manométrica a 150. En el minuto 30 se cierran las llaves de los manómetros y se hace una lectura a tiempo cero y en intervalos de 10 minutos se realizan las demás lecturas hasta un total de 6. Una vez acabada la experiencia, cada lectura manométrica se corrige por el cambio de presión habido en un termobarómetro y se calcula el consumo de O₂ en μ l expresándolo en consumo medio de O₂/min. en μ l.

Con la preparación de enzima descrita en la página 96 se obtienen medidas correctas con una dilución de 1:3 con valores de consumo de O₂ de 1,6 a 1,8 μ l/min.

Ensayo de inhibidores de monoaminooxidas

Los inhibidores se ensayaron disueltos en dioxano previamente purificado siguiendo el método que se describe a continuación.

De cada producto se prepararon soluciones $1,25 \cdot 10^{-2}$ M, en los vasitos problema se añadieron 0,10 ml. de solución que

corresponde a una concentración $5 \cdot 10^{-4}$ M de inhibidor en el medio de reacción. Una vez realizadas las medidas, aquellos productos que mostraron una inhibición superior al 70% se volvieron a medir a concentraciones más diluidas, como 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , y $2 \cdot 10^{-7}$. En cada caso se calculó el % de inhibición tomando como actividad 100 % de la enzima, en condiciones idénticas y sin inhibidor. Con estos resultados se hicieron unos graficos con % de inhibición frente a $pI = -\log [I]$ y se obtenía $pI_{50} = -\log [I_{50}]$ que produce el 50% de inhibición, y a partir de pI_{50} se calcula la concentración de inhibidor que produce 50 % de inhibición.

La Tabla I muestra las curvas de inhibición de algunos de los productos ensayados, y la determinación del pI_{50} .

Para los productos que presentaron mayor actividad que la iproniazida (1-isonicotinoil-2-isopropil hidracina) se calculó su actividad relativa X.

$$X = \frac{I_{50} \text{ Iproniazida}}{I_{50} \text{ Producto}} \cdot 100$$

En las Tablas II, III, y IV en las páginas 102 a 110 se resumen las medidas de inhibición de las hidracinas sintetizadas, frente a monoaminoxidasa particulada de hígado de ternera.

TABLA I Curvas de inhibición de MAO

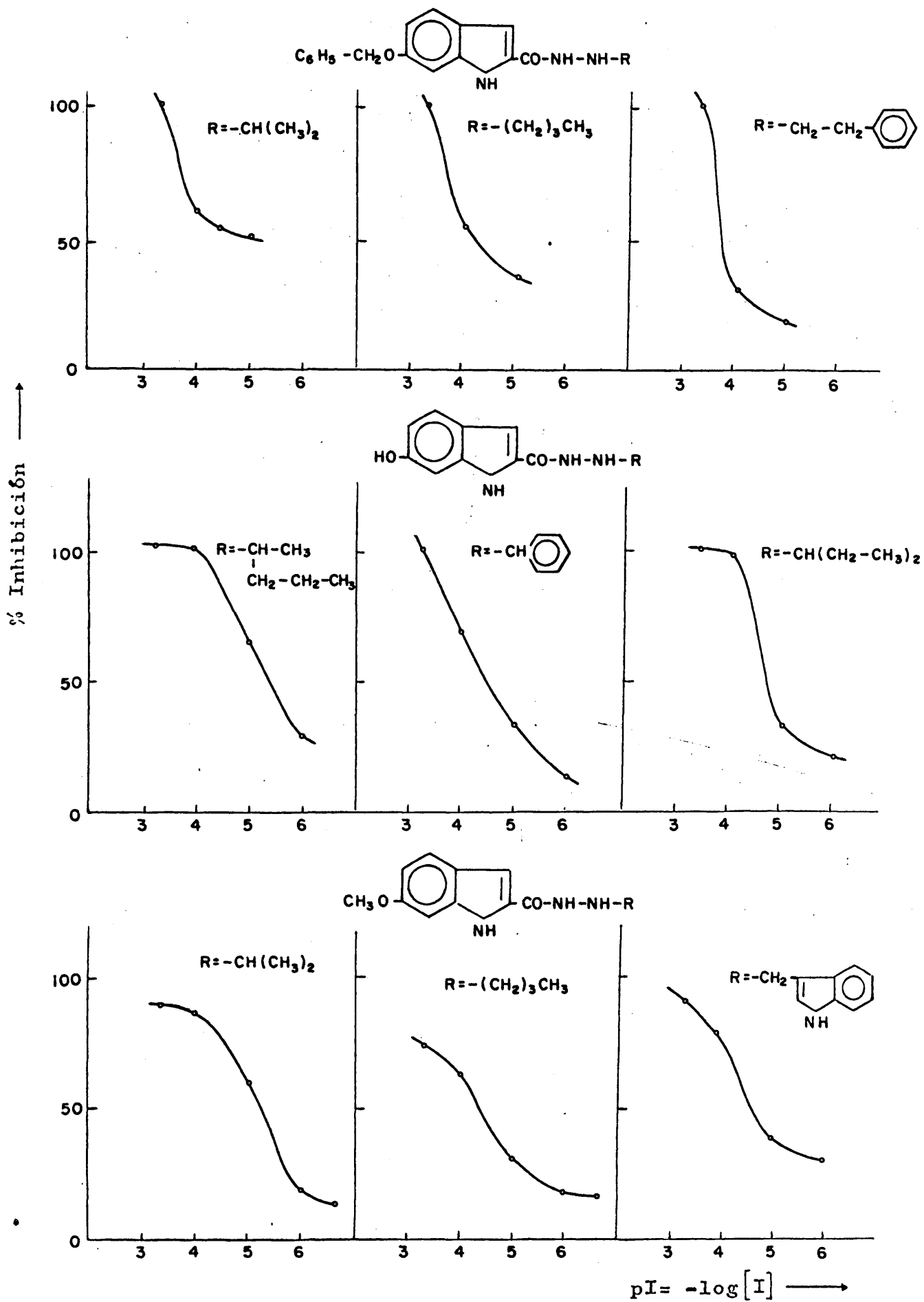
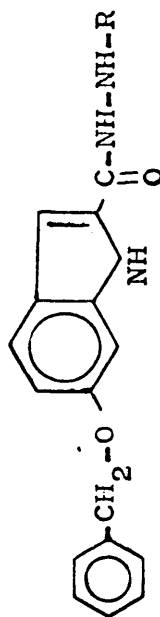


TABLA II

Ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de monoaminoxidasa.

Derivados de fórmula



Nº	R	PI ₅₀	I ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
0	Iproniazida	3,40	4,10 ⁻⁴	1		Agua
1	(CH ₃ -CH ₂) ₂ CH-	---	---	--	35 % a 5.10 ⁻⁴	Dioxano
2	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	---	---	--	67,3 % a "	"
3		---	---	--	54,4 % a "	"
4	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4,15	7,08.10 ⁻⁵	5,6	84,9 % a "	"
5		---	---	--	55 % a "	"
6	CH ₃ -CH ₂ -CH- CH ₃	---	---	---	58,4 % a "	"

TABLA II (continuación)

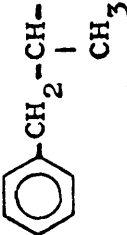

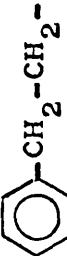
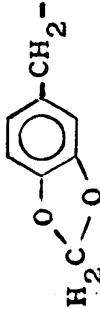
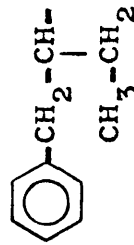
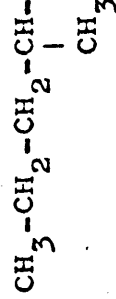
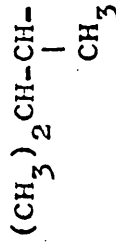

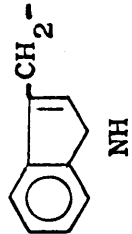
Nº	R	PI ₅₀	I ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
7	(CH ₃) ₂ CH-	4,25	5,63.10 ⁻⁵	7,1	97 % a 5.10 ⁻⁴	Dioxano
8	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	4,15	7,08.10 ⁻⁵	5,6	100 % a "	"
9		---	---	---	48 % a "	"
10		---	---	---	58 % a "	"
11		3,7	2,00.10 ⁻⁴	2	88,9 % a "	"
12		---	---	---	17,5 % a "	"
13		---	---	---	54,4 % a "	"
14		---	---	---	35 % a "	"
15		---	---	---	30,7 % a "	"

TABLA II (continuación)

Nº	R	PI ₅₀	I ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
16	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ 	---	---	--	9,3 % a $5 \cdot 10^{-4}$	Dioxano
17	 NH	---	---	--	24,7 % a "	"

I₅₀ = Concentración de inhibidor que, bajo las condiciones de ensayo, produce 50 % de inhibición.

$$PI_{50} = -\log [I_{50}] = \log \left[\frac{1}{I_{50}} \right]$$

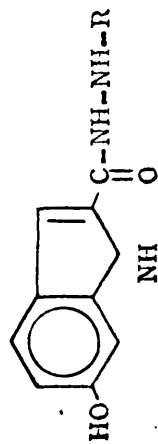
X = Actividad del compuesto referida a Iproniazida y expresada por:

$$X = \frac{I_{50} \text{ Iproniazida}}{I_{50} \text{ Producto}} \cdot 100$$

TABLA III

Ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de monoaminooxidasa.

Derivados de fórmula



Nº	R	PI ₅₀	I ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
0	Iproniazida	3,40	$4 \cdot 10^{-4}$	1		Agua
1		5	10^{-5}	40	100 % a $5 \cdot 10^{-4}$	Dioxano
2	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	5,95	$8,91 \cdot 10^{-6}$	45	100 % a "	"
3	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$	4,65	$2,24 \cdot 10^{-5}$	17	" a "	"
4	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	5,25	$5,63 \cdot 10^{-6}$	71	" a "	"
5	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$ CH_3	7,15	$7,08 \cdot 10^{-8}$	5640	" a "	"
6		6,75	$1,78 \cdot 10^{-7}$	2240	" a "	"

TABLA III (continuación)

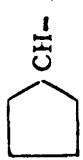

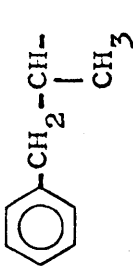
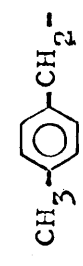
Nº	R	PI ₅₀	I ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
7	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$	5,50	$3,17 \cdot 10^{-6}$	126	100 % a $5 \cdot 10^{-4}$	Dioxano
8		4,45	$2,82 \cdot 10^{-5}$	14	" a "	"
9		4,49	10^{-5}	40	" a "	"
10		5,05	$9 \cdot 10^{-6}$	44	" a "	"
11	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$	3,95	$1,1 \cdot 10^{-4}$	3,63	" a "	"
12	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	6,1	$8 \cdot 10^{-7}$	500	" a "	"
13		4,64	$2,23 \cdot 10^{-5}$	70	" a "	"

TABLA III (continuación)

I_{50} = Concentración de inhibidor que, bajo las condiciones de ensayo produce 50 % de inhibición.

$$pI_{50} = -\log[I_{50}] = \log 1/[I_{50}]$$

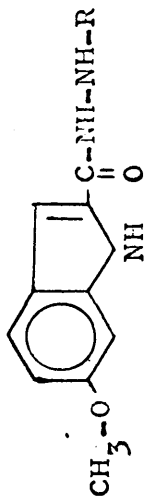
X = Actividad del compuesto referida a Iproniazida y expresada por:

$$X = \frac{I_{50} \text{ Iproniazida}}{I_{50} \text{ Producto}} \cdot 100$$

TABLA IV

Ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de monoaminooxidasa.

Derivados de fórmula



Nº	R	PI 50	I ₅₀	X	Observaciones	Dioxano
0	Iproniazida	3,40	4.10 ⁻⁴	1		Agua
1		---	---	--	25 % a 5.10 ⁻⁴	Dioxano
2		---	---	--	30 % a "	"
3		4,47	3,39.10 ⁻⁵	12	74 % a "	"
4		5,13	4,50.10 ⁻⁶	89	80 % a "	"
5		---	---	--	30 % a "	"

108

TABLE IV (continuación)

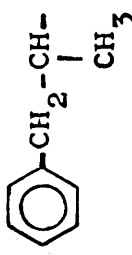

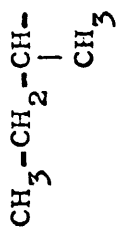

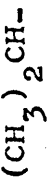
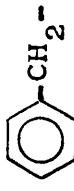
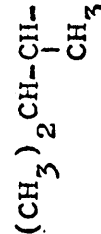
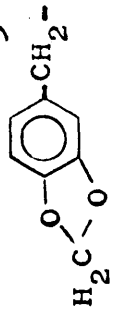
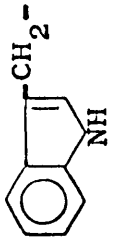
Nº	R	PI ₅₀	I ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
6		---	---	--	66 % a $5 \cdot 10^{-4}$	Dioxano
7		---	---	--	64 % a "	"
8		---	---	--	63 % a "	"
9		---	---	--	28 % a "	"
10		5,25	$5,63 \cdot 10^{-6}$	71	90 % a "	"
11		---	---	--	10 % a "	"
12		---	---	--	15 % a "	"
13		---	---	--	46 % a "	"
14		4,70	$2,0 \cdot 10^{-5}$	20	92 % a "	"

TABLA IV (continuación)

I_{50} = Concentración de inhibidor que, bajo las condiciones de ensayo produce 50 % de inhibición.

$$pI_{50} = -\log [I_{50}] = \log 1 / [I_{50}]$$

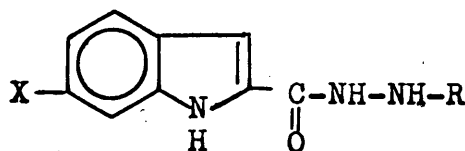
X = Actividad del compuesto referida a Iproniazida y expresada por:

$$X = \frac{I_{50} \text{ Iproniazida}}{I_{50} \text{ Producto}} \cdot 100$$

COMENTARIO DE LOS RESULTADOS Y DISCUSION DE RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD.

El objeto de este apartado es comentar los resultados obtenidos en los ensayos in vitro de las hidracidas estudiadas como inhibidores de MAO y que se han resumido en las tablas II, III, y IV. Para cada producto la actividad viene expresada en dichas tablas por dos valores: $pI_{50} = -\log [I_{50}]$ siendo I_{50} la concentración molar de compuesto que, bajo las condiciones de ensayo produce 50 % de inhibición. Esto significa que un compuesto es tanto más activo cuanto mayor es su pI_{50} , aunque la relación no es lineal, sino logarítmica. Asimismo X (pág. 100), expresa la actividad relativa a la Iproniazida, un inhibidor hidracínico bien conocido de monoaminoxidasas; el valor de X expresa en % las veces que un producto es más activo que la Iproniazida, bajo las mismas condiciones de ensayo.

Tomando como base de referencia la estructura general:



- a) X = -CH₂-O-
- b) X = OH-
- c) X = CH₃O-

y prescindiendo por ahora del radical R-, los resultados de las tablas II, III y IV muestran que la actividad disminuye fuertemente en el orden: 6-OH, 6-CH₃-O-, 6-C₆H₅-CH₂-O-.

Así, dentro de la serie de 6-OH compuestos nos encontramos con productos cuya actividad llega hasta 5640 veces la de Iproniazida, con valor de $I_{50} = 7,08 \cdot 10^{-8}$ M; en la serie 6-CH₃-O-, el producto más activo es 89 veces más eficaz que Iproniazida con $I_{50} = 4,50 \cdot 10^{-6}$ M; finalmente en la serie 6-benciloxi-, el producto más activo lo es 7 veces más que Iproniazida, con $I_{50} = 5,6 \cdot 10^{-5}$.

Comparando estos resultados con los descritos por Lora-Tamayo, Fernandez Alvarez, Bernabé y col.(36), en los que se

estudia una serie análoga de productos con $X=H$ y amplia variación estructural de R , y donde la máxima actividad observada fué de $X=4$ ($I_{50}=10^{-4}$), para $R=(CH_3)_2CH-$, resulta el siguiente orden general de actividad:



Esto muestra un efecto muy favorable a la inhibición por la introducción de radicales donadores de electrones hacia el nucleo indólico. La presencia de máxima actividad en los 6-OH puede sugerir una interacción de este grupo con otro del centro activo de la enzima, bien a través de puente de H o de tipo polar, puesto que el OH puede hallarse parcialmente ionizado. Esto justificaria la disminución de actividad en los derivados 6- CH_3O- y 6- $C_6H_5-CH_2O-$ y particularmente en éste último por el fuerte impedimento estérico del grupo benciloxi-.






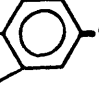
No obstante, para poder confirmar y precisar estas hipótesis, sería necesario disponer de mayor variación estructural de X , tanto en posición 6, como en otras del núcleo indólico, que permitiese un análisis amplio de efectos eléctricos, tamaño, carga eléctrica y posición de los sustituyentes sobre la afinidad del nucleo indólico para la enzima. Un estudio de este tipo, que está previsto, se halla limitado y condicionado a disponer de una serie muy amplia de indoles sustituidos muy laboriosa de obtener.

Por lo que se refiere al sustituyente R sobre el NH hidracínico no resulta fácil poder establecer correlaciones.

En el estudio de las tres series a que se refiere nuestro trabajo se confirma lo ya observado con otras series indólicas estudiadas por Lora-Tamayo, Fernández Alvarez y col.(58), a saber, que el radical R con que se obtiene máxima actividad varia entre amplios límites con la estructura del resto de ácido indólico del que deriva la hidracida. Esto se observa claramente en el esquema de la página siguiente, que resume los valores de X tomados de las tablas II, III y IV. Así, en la serie 6-OH, el producto más activo resulta $X=2$ -butilo; en la serie 6- CH_3O- , con X =isopropilo, y en la

Resumen de los valores de la actividad de inhibición, X.

(X= nº de veces la actividad de Iproniazida, tomada como unidad)

	<u>OH</u>	<u>CH₃O</u>	<u>C₆H₅-CH₂O-</u>
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$ CH ₃	5640	⟨⟨	⟨⟨
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2240	⟨⟨	2,0
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2\text{-}$	500	—	⟨⟨
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{CH-}$ CH ₃	126	⟨⟨	⟨⟨
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	71	71	7,1
$\text{CH}_3\text{-}$  $\text{-CH}_2\text{-}$	70	⟨⟨	—
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	45		5,6
 $\text{-CH}_2\text{-CH-}$ CH ₃	44	⟨⟨	⟨⟨
 $\text{-CH}_2\text{-}$	40	⟨⟨	⟨⟨
 -CH- CH ₃	40		⟨⟨
$(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$	17	⟨⟨	⟨⟨
 -C-	14	⟨⟨	⟨⟨
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH-}$ CH ₃	3,6	⟨⟨	⟨⟨
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	—	⟨⟨	5,6
H_2C  $\text{-CH}_2\text{-}$	—	⟨⟨	⟨⟨
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH-}$ C ₂ H ₅	—	⟨⟨	⟨⟨
indolil	—	20	⟨⟨

serie 6-C₆H₅-CH₂O-, con X= isopropilo o propilo. Otros radicales R .. que, en uno u otro caso, han dado productos más activos que la Iproniazida han sido: 2-feniletilo, isobutilo, 2-pentilo, p-tolilo, propilo, 1-metil-2-fenil-etilo, bencilo e indolilo. Es decir, en conjunto, radicales C₁-C₅ lineales o ramificados o radicales bencilo o feniletilo que, en resumen, es lo mismo observado en el estudio de otras series de hidracidas indólicas.

Dada la enorme variabilidad en la actividad, aún en estructuras tan afines como las de los productos aquí estudiados, así como la diversidad de métodos y condiciones de ensayo utilizados por los diversos autores en el estudio in vitro de inhibidores de MAO, no es posible establecer comparaciones claras entre las actividades observadas con nuestros productos y los descritos por otros autores. No obstante, se puede aventurar que los compuestos 5 y 6 de la serie 6-OH, con radicales R= 2-butilo y 2-feniletilo-, y valores de X= 5640 y 2240, respectivamente, figuran entre los derivados de hidracina más activos descritos hasta ahora como inhibidores de MAO.

Todos los productos han sido sometidos o se encuentran en estudio por el Dr. D. Joaquín del Río, Jefe de la Sección de Farmacología Experimental del Instituto de Química Orgánica General, en un ensayo preliminar en cuanto se refiere a sus respectivas actividades como antidepresivos in vivo.

Aunque los resultados de estos trabajos serán objeto de publicaciones independientes a ésta, resumimos aquí algunas de sus observaciones. La prueba utilizada se basa en determinar la capacidad de cada producto para contrarrestar la actividad y efectos reserpínicos, administrando los productos por vía oral. Los resultados preliminares para las series hidroxí- y benciloxi-, indican que:

- a) Los compuestos son, en general poco tóxicos, con dosis letales del orden de 500-1000 mg/ Kg en ratones.
- b) Los benciloxi-derivados muestran acción antidepresora débil a dosis de 100-500 mg/ Kg y en general muestran efectos

alucinógenos y provocan irritabilidad en los animales tratados.

c) Los hidroxí-compuestos, los más activos in vitro, son inactivos como antidepresores in vivo . Probablemente los compuestos son rápidamente metabolizados y eliminados por orina bien como tales o previa conjugación a través del grupo -OH libre, sin que alcancen el cerebro.

PARTE IV

TABLAS EXPERIMENTALES DE CONSTANTES Y DATOS
ESPECTROSCOPICOS (INFRARROJO Y RESONANCIA
NUCLEAR MAGNETICA).

TABLA V

Absorción IR de intermediarios para la síntesis de (6-benciloxi, 6-hidroxi y 6-metoxi y indolil)-2-carbonil-)-2-alquil hidracinas.

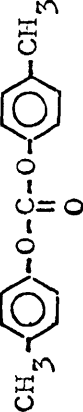
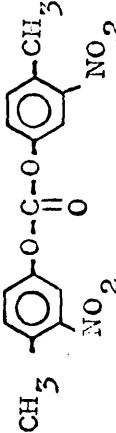
No	Formula	Absorción (cm ⁻¹)	Asignaciones
1	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OC(=O)C(=O)C</chem>	1775(f) 1250(f) 1185(f) 1600(d) 1510(m) 1103(d) 1018(m)	tensión C=O ester " C-C " C-O " tensión C=C " C=C 1,4 disustitución "
2	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OC(=O)C</chem>	1780(f) 1590(d) 1525(f) 1525(f) 1350(f) 1250(f) 1187(f) 893(d) 815(f)	tensión C=O ester " C=C " C=C NO ₂ " tensión C-O ester " C-O " 1,2,4 trisustitución "

TABLA V (continuación)

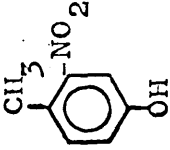
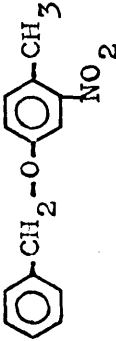
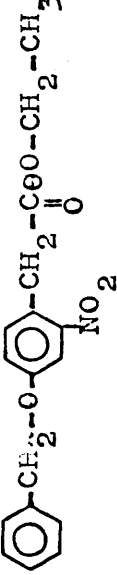
Nº	Formula	Absorción (cm ⁻¹)	Asignaciones
3		<p>3410(f) 1530(f) 1350(f) 1240(f) 820(f)</p>	<p>tensión -OH fenol tensión -NO₂ " " C-O " 1,2,4 trisustitución</p>
4		<p>1232(f) 1020(f) 1540(f) 1350(f) 815(f) 750(f) 700(f)</p>	<p>tensión C-O eter " " -NO₂ " 1,2,4 trisustitución monosustitución "</p>
5		<p>1740(f) 1525(f) 1330(f) 1250(f) 869(f) 734(f) 704(f)</p>	<p>tensión C=O ester " " -NO₂ " " C-O eter 1,2,4 trisustitución monosustitución "</p>

TABLA V (continuación)

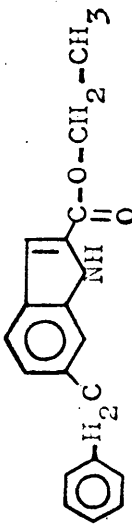
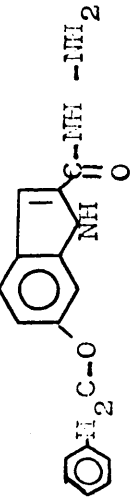
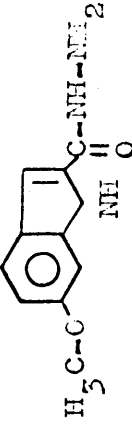
Nº	Formula	Absorción(cm^{-1})	Asignaciones
6		<p>3520(f) 1540(f) 1695(f) 1270(f) 852(f) 746(f)</p>	<p>tensión N-H amina " " " C=O ester " C-O eter 1,2,4 trisustitución monosustitución</p>
7		<p>3300(f) 3200(m) 1625(f) 1245(f) 1025(f) 1560(f) 838(f) 733(f)</p>	<p>tensión N-H " " " C=O " C-O eter " " " C-N 1,2,4 trisustitución monosustitución</p>
8		<p>3250(f) 1640(f) 1270(f) 830(f)</p>	<p>tensión N-H amina " C=O amida " C-O eter 1,2,4 trisustitución</p>

TABLA V (continuación)

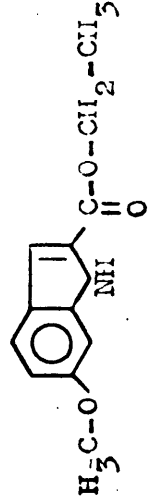
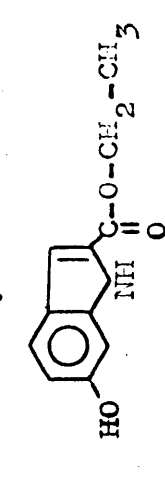
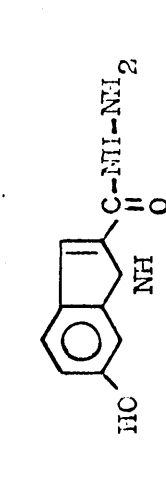
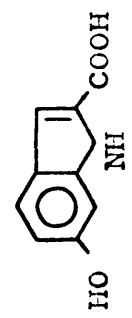
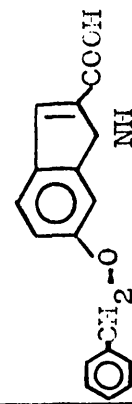
Nº	Formula	Absorción (cm ⁻¹)	Asignaciones
9		<p>5340(f) 1520(f) 1680(f) 1250(f) 1520(f) 828(f)</p>	<p>tensión N-H amina flexión N-H " tensión C=O ester " C-O eter " C=C 1,2,4 trisustitución</p>
10		<p>3300(f) 1300(f) 3300(f) 1525(f) 1690(f) 1240(f) 1625(f) 865(d)</p>	<p>tensión O-H fenol flexión O-H tensión N-H flexión N-H tensión C=O ester " C-O eter " C=C 1,2,4 trisustitución</p>
11		<p>3350(f) 3300(f) 3350(f) 1640(f) 1267(f) 1175(m) 839(f)</p>	<p>tensión N-H amina " O-H fenol tensión N-H amida " C=O " " C-N " C-O fenol 1,2,4 trisustitución</p>

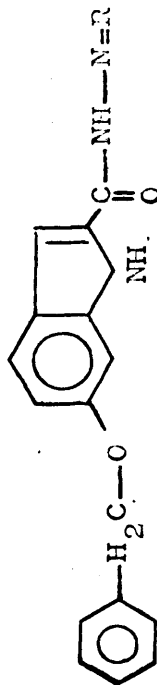
TABLA V (continuación)

No	Formula	Absorción (cm ⁻¹)	Asignaciones
12		3350(f) 3100(f) 1675(f) 2500-3300(f) 847(f)	tensión N-H amina tensión O-H fenol " C=O -COOH ácido 1,2,4 trisustitución
13		3450(f) 2300-3300(m) 1675(f) 1275(f) 1250(m) 845(f) 730(f) 696(f)	tensión N-H amina O-H ácido tensión C=O " " C-O éter " C-O ácido 1,2,4 trisustitución monosustitución "

Todos los espectros se registraron en nujol como disolvente.

TABLA VI

Absorción IR de 1-(2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil)-2-alkiliden hidracinas.



Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C=N	tensión C-O	tensión monosust. arom.	1,2,4 tristust.	Otras bandas
1	$(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{CH}-$	1650(f)	1540(f)	3350(f) 3290(f)	1630(f)	1022(f) 1290(f)	745(f) 709(f)	840(f)	1115, 1170, 1220 1350, 1410, 1540
2	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-$	1650(f)	1555(f)	3300(f) 3250(f)	1655(f)	1025(f) 1265(f)	746(f) 704(f)	833(f)	820, 1175, 1520
3	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$	1650(f)	1552(f)	3300(f) 3225(f)	1630(f)	1025(f) 1265(f)	745(f) 695(f)	833(f)	820, 1115, 1175 1215
4	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$	1625(f)	1538(f)	3280(f) 3125(f)	1600(m)	1245(f) 1005(m)	738(f) 692(f)	822(f)	1160
5	$\text{Cyclopropyl}-\text{CH}=\text{CH}-$	1615(f)	1525(f)	3220(f) 3130(m)	1615(f)	1230(f) 1010(f)	755(f) 700(f)	838(f)	710, 740, 810, 900, 1080, 1110

TABLA VI (continuación.)

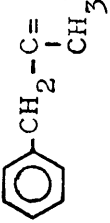


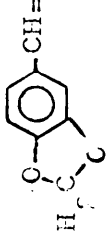
Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C=N	tensión C-O	monosust arom	1,2,4 trisust	Otras bandas
6	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}$	1640(f)	1540(f)	3400(f) 3200(m)	1625(m)	1235(f) 1010(f)	759(f) 708(f)	835(f)	1070, 1115, 1160 1295, 1410
7	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$	1665(f)	1550(f)	3400(f) 3300(f)	1640(d)	1225(f) 1025(m)	737(f) 698(f)	828(f)	769, 1120, 1175 1210, 1270
8	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	1660(f)	1555(f)	3400(m) 3330(m) 3225(f)	1625(f)	1270(f) 1020(f)	746(f) 702(f)	827(f)	818, 832, 858 1175, 1250
9		1640(f)	1530(f)	3350(f) 3250(m)	1625(f)	1225(f) 1090(f)	750(f) 700(f)	849(f)	825, 1000, 1120 1150, 1290
10		1626(f)	1524(f)	3626(f)	1626(f)	1250(f) 1025(f)	725(f) 690(f)	815(f)	1108, 1175, 1200
11		1643(f)	1590(d)	3250(f)	1620(f)	1290(f) 1025(f)	742(f) 702(f)	825(f)	835, 1125, 1187
12		1625(f)	1540(m)	3300(f)	1625(f)	1250(f) 1040(f)	750(f) 700(f)	825(f)	730, 760, 935 1015

TABLA VI (continuación)


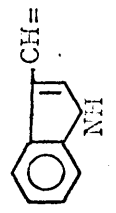
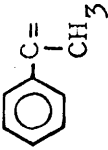
Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C=N	tensión C-O	monosust arom	1,2,4 tristust	Otras bandas
13		1640(f)	1540(f)	3350(f) 3275(d) 3150(m)	1625(f)	1290(f) 1115(m)	747(f) 702(f)	835(f)	1085, 1170 1252, 1390
14	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}$	1613(f)	1515(f)	3353(f)	1613(f)	1214(f) 1070(f)	752(f) 695(d)	828(f)	810, 1010, 1110 1150, 1272
15	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-C}(=\text{O})\text{-CH}_3$	1630(f)	1545(f)	3400(f) 3200(m)	1225(f) 1015(f)	1630(f)	755(f) 710(f)	840(f)	705, 810, 1055 1120, 1160
16	$(\text{CH}_3)_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH=}$	1634(f)	1515(f)	3300(f)	1247(f) 1010(f)	1613(f)	741(f) 694(f)	814(f)	826, 1117, 1357 1548
17		1600(f)	1575(f)	3300(f) 3125(f)	1247(f) 1104(f)	1575(f)	745(f)	835(m)	790, 815, 1010 1168, 1350
18	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH=}$	1600(f)	1511(f)	3175(f)	1282(f) 1110(f)	1600(f)	742(f) 692(f)	837(f)	1020, 1163

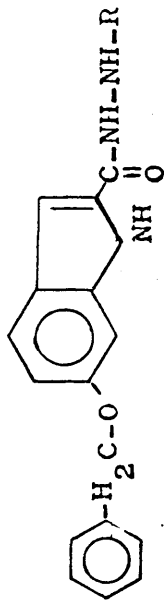
TABLA V I (continuación)

Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C=N	tensión C=O	tensión monosust arom	1,2,4 trisust	Otras bandas
19	CH ₃ -CH=	1613(f)	1515(f)	3450(f)	1250(f) 1111(f)	1615(f)	730(f) 695(f)	840(f)	1165
20	(CH ₃) ₃ C-CH=	1613(f)	1515(f)	3260(f)	1264(f) 1087(f)	1613(f)	740(f) 693(f)	845(f)	1020, 1110, 1163 1282
21		1635(f)	1530(f)	3226(f)	1250(f) 1010(f)	1610(m)	755(f)	810(f)	825, 1105 1163, 1220

Todos los espectros se registraron con nujol como disolvente, excepto el del compuesto 19 que lo fué en BrK.

TABLA VII

Absorción IR de 1-(2-(6-benciloxi-indolil)-carbonil)-2-alkuil hidracinas



Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C-O	monosust arom	1,2,4 trisust.	Otras bandas
1	$(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$	1634(f)	1531(f)	3236(f) 3125(d)	1266(f) 1026(f)	738(f) 696(f)	851(f)	885, 1110, 1170
2	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	1613(f)	1517(f)	3175(f)	1266(f) 1050(m)	725(f) 690(m)	852(m)	870, 1100, 1160
3		1626(f)	1538(f)	3226(f) 3125(d)	1260(f) 1006(m)	742(f)	828(f)	850, 1111, 1176
4	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1639(f)	1527(f)	3226(f) 3125(d)	1227(f) 1035(f)	732(f) 692(f)	820(f)	873, 1125, 1170
5		1629(f)	1515(f)	3236(f) 3125(d)	1266(f) 1010(f)	744(f) 696(f)	835(m)	890, 1130, 1160

TABLA VII (continuación)

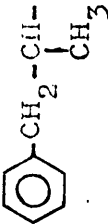
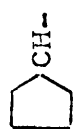
	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-II	tensión C-O	monosust arom	1,2,4 trisust	Otras bandas
6	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$ CH_3	1616(f)	1515(f)	3226(f)	1258(f)	725(f)	845(f)	750, 810, 870 1110, 1160
7.	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	1626(f)	1527(f)	3226(f)	1267(f)	735(f)	835(f)	800, 1110, 1176
8	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	1626(f)	1538(f)	3226(f)	1266(f)	732(f)	813(f)	860, 1111, 1163
9		1639(f)	1515(f)	3226(f)	1258(f)	730(f)	835(f)	738, 755, 860 990, 1125, 1175
10		1635(f)	1540(f)	3225(f)	1270(f)	730(m)	850(m)	760, 815, 890 1120, 1170

TABLA VII (continuación)

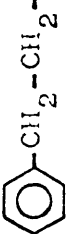
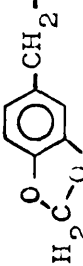
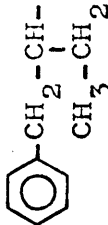
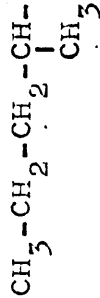



Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C-O	monosust arom	1,2,4 trisust	Otras bandas
11		1631(f)	1560(f)	3226(m)	1261(f) 1016(f)	730(f) 693(f)	810(f)	856, 860, 1110 1160
12		1613(f)	1563(f)	3285(m)	1250(f) 1035(f)	735(f) 693(d)	825(f)	870, 930, 1111 1170
13		1629(f)	1520(f)	3226(f)	1263(f) 1020(m)	740(f) 695(f)	832(f)	855, 885, 1112 1159, 1170
14		1626(f)	1520(f)	3226(f)	1266(f) 1010(f)	735(f) 695(f)	835(f)	810, 860, 1107 1175
15		1634(f)	1525(f)	3247(f)	1266(f) 1015(f)	743(f) 695(f)	830(f)	1130, 1175
16		1603(f)	1538(f)	3236(f)	1242(f) 1010(m)	740(f) 693(f)	813(f)	825, 1116, 1160

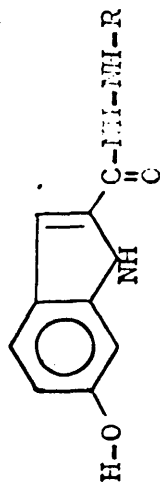
TABLA VII (continuación)

Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C=O	monosust arom.	1,2,4 trisust.	Otras bandas
17		1600(f)	1550(f)	3226(f)	1235(f) 1020(m)	760(f) 692(m)	833(f)	865, 1105, 1152

Todos estos espectros se han registrado en nujol como disolvente.

TABLA VIII

Absorción IR de 1-(2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil)-2-alkil hidracinas.



Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C-O	tensión O-H	1,2,4 trisust	Otras bandas
1		1639(f)	1538(f)	3279(f) 3125(m)	1285(f)	3279(f)	840(f)	760, 1156, 1220
2	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	1631(f)	1538(f)	3226(f)	1250(f)	3226(f)		760, 1163, 1220
3	(CH ₃ -CH ₂) ₂ CH-	1639(f)	1548(f)	3333(f) 3175(m)	1302(f)	3533(f)	835(f)	885, 1175, 1245
4	(CH ₃) ₂ CH-	1639(f)	1538(f)	3268(f) 3125(m)	1290(f)	3268(f)	832(f)	992, 1163
5	CH ₃ -CH ₂ -CH- CH ₃	1631(f)	1538(f)	3226(f)	1284(f)	3226(f)	835(f)	990, 1157

TABLA VIII (continuación)




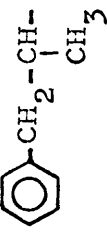
Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C-O	tensión O-II	1,2,4 trisust	Otras bandas
6		1616(f)	1550(f)	3511(f)	1242(f)	5311(f)	825(f)	695, 732, 750, 785 1163, 1212
7	$H_3-CH_2-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-$	1631(f)	1538(f)	3200(f)	1294(f)	3200(f)	835(f)	990, 1110, 1163 1205
8		1639(f)	1543(f)	3236(f)	1163(f)	5236(f)	840(f)	990, 1217, 1389
9		1626(f)	1538(f)	3236(f) 3135(m)	1244(f)	5236(f)	835(f)	1110, 1155, 1214
10		1634(f)	1583(f)	3236(f)	1290(f)	5236(f)	835(f)	695, 740, 990, 1151 1208
11	$(CH_3)_2CH-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-$	1634(f)	1538(f)	3236(f)	1299(f)	5236(f)	840(f)	1163

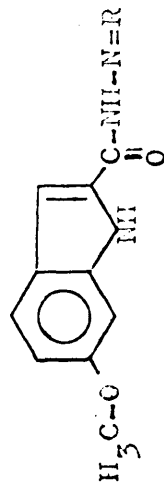
TABLA VIII (continuación)

Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C-O	tensión O-H	l, s, t trist	Otras bandas
112	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	1639(f)	1538(f)	3450(m) 5311(f) 5125(f)	1500(f)	3570(f)	825(f)	1125, 1165
115	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	1650(f)	1540(f)	5500(f) 5250(m)	1175(f)	5300(f)	827(f)	810, 880, 1165
114	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{O}-\text{C}(=\text{O})_2)-\text{CH}_2-$	1650(f)	1550(f)	3290(f) 3100(d)	1308(f)	3475(f)	827(f)	856, 814, 1252

Todos estos espectros se han registrado en nujol como disolvente.

Tabla IX

Absorción IR de 1-(2-(6-metoxi-indolil)-carbonyl)-2-alkiliden hidracinas.



Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C=N	tensión C-O	1,2,4 trissust	Otras bandas
1		1626(f)	1520(f)	5378(f) 5165(m)	1626(f)	1282(f) 1020(f)	840(f)	680, 740, 1075 1111, 1155
2		1623(f)	1541(f)	3279(f)	1595(m)	1250(f) 1025(f)	840(f)	820, 952, 1075 1163, 1205
3		1610(f)	1580(f)	3448(m) 3185(f)	1580(f)	1252(f) 1025(f)	830(f)	1111, 1163, 1198
4		1658(f)	1543(f)	3247(f)	1616(f)	1250(f) 1020(m)	825(f)	695, 738, 1124 1190
5		1597(f)	1524(f)	3413(f) 3226(m)	1597(f)	1245(f) 1025(m)	853(f)	1111, 1156, 1276

TABLA IX (continuación)

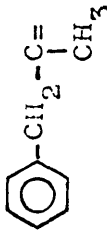

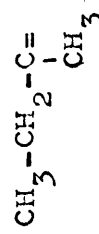
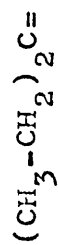
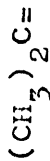
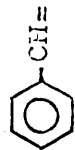
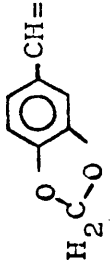
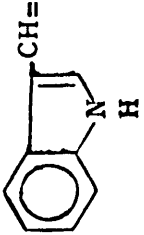
Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C=N	tensión C-O	1,2,4 trisust	Otras bandas
6		1659(f)	1527(f)	3413(f) 3165(m)	1639(f)	1225(f) 1030(f)	845(f)	700, 748, 1081, 1111, 1163, 1290
7		1687(f)	1530(f)	3268(f)	1623(f)	1242(f) 1025(f)	820(f)	735, 765, 840 1114, 1163, 1190
8		1623(f)	1527(f)	3401(f) 3175(f)	1623(f)	1227(f) 1025(f)	835(f)	710, 750, 815, 1058, 1081, 1117
9		1623(f)	1524(f)	3333(f) 3145(f)	1623(f)	1229(f) 1020(f)	835(f)	710, 752, 810, 1070, 1110, 1149
10		1623(f)	1515(f)	3556(f) 3135(f)	1618(f)	1250(f) 1020(m)	835(f)	700, 760, 1082 1110, 1163
11		1639(f)	1545(f)	3500(f)	1626(f)	1250(f) 1030(f)	830(f)	692, 730, 765 1111, 1163, 1205

TABLA IX (continuación)

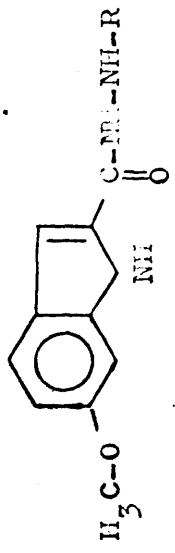
Nº	R	tensión C=O	tensión amidas C-N	tensión H-H	tensión C=N	tensión C-O	1,2,4 tristust	Otras bandas
12	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{CH}$	1629(f)	1522(f)	5533(f) 5125(f)	1629(f)	1250(f) 1025(m)	835(f)	700, 1110, 1284
13		1629(f)	1550(f)	3300(f)	1605(m)	1255(f) 1040(f)	825(f)	760, 925, 1111 1198
14		1630(f)	1525(f)	3300(f)	1600(f)	1110(f) 1025(f)	820(f)	730, 950, 1090

-134-

Todos estos espectros han sido realizados en nujol como disolvente

TABLA X

Absorción IR de 1-(2-(2-metoxi-indolil)-carbonil)-2-alkuil hidracinas



Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C-O	1,2,4 trisust	Otras bandas
1		1634(f)	1529(f)	3226(f)	1276(f) 1025(m)	835(f)	700, 740, 885, 1115 1163, 1202
2		1626(f)	1541(f)	3279(f)	1250(f) 1030(m)	830(f)	820, 1163, 1205
3		1639(f)	1529(f)	3279(f)	1272(f) 1040(f)	835(f)	1166, 1163, 1205
4		1639(f)	1530(m)	3226(f)	1277(f)	825(f)	1115, 1159
5		1634(f)	1531(f)	3236(f)	1272(f) 1030(f)	815(f)	855, 1125, 1163 1202

TABLA X (continuación)

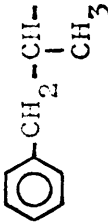
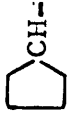

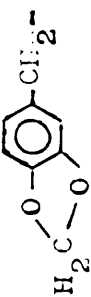
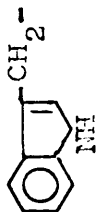
Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-H	tensión C-O	1, 2, 4 trist	Otras bandas
6		1639(f)	1529(f)	3226(f)	1276(f) 1030(f)	850(f)	698, 755, 1115 1165
7		1626(f)	1520(f)	3200(f)	1266(f) 1025(f)	813(f)	855, 885, 988, 1112 1157, 1198
8	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$	1634(f)	1527(f)	3236(f)	1274(f) 1025(f)	815(f)	855, 875, 918 1111, 1163
9	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-})_2\text{CH-}$	1639(f)	1531(f)	3289(f)	1267(f) 1025(m)	815(m)	878, 1114, 1163 1202
10	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	1639(f)	1538(f)	3268(f)	1272(f) 1025(m)	840(f)	815, 865, 880, 1116, 1163
11		1626(f)	1550(f)	3236(f)	1250(f) 1020(f)	835(f)	695, 760, 870, 1064, 1117
12	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH-CH}_3$	1629(f)	1527(f)	3247(f)	1266(f) 1030(f)	840(m)	815, 892, 1111 1163, 1198

Tabla X (continuación)

Nº	R	tensión C=O	tensión amidas II C-N	tensión N-II	tensión C-O	1, 2, 4 trist	Otras bandas
13		1651(f)	1524(f)	5286(f)	1272(f) 1040(f)	820(m)	805, 850, 1112 1176, 1205
14		1618(f)	1563(f) 1527(m)	3425(f) 3215(f)	1250(f)	858(f)	742, 1112, 1163 1198

Todos los espectros se registraron en nujol, excepto el compuesto numero 3 que lo fué en BrK.

Tabla XI

Espectros de RMN de intermediarios para la síntesis de (6-benciloxi, 6-hidroxil y 6-metoxi-indolil)-carbonil-2-alkil hidracinas.

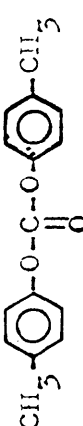
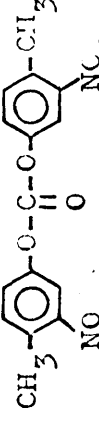
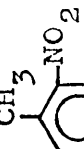
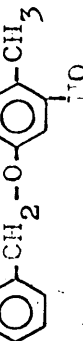


No	Fórmula	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
1		2,82 7,66	singlete "	8 H aromaticos 6 H 2 CH ₃ -
2		1,98 2,52 7,38	doblete J _{H₃H₅} = 2,5cps " J _{H₃H₅} = 2,5cps singlete	2 H 2H ₃ 4 H 2H ₅ y 2H ₆ 6 H 2 CH ₃ -
3		2,44 2,72 2,94 3,95 7,48	doblete J _{H₆H₃} = 2,5cps " J _{H₆H₅} = 8cps cuartete J _{H₅H₆} = 8cps J _{H₅H₃} = 3cps señal ancha singlete	4 H H ₃ 1 H H ₆ 1 H H ₅ 1 H -OH 3 H CH ₃ -
4		2,37 2,58 2,73 2,90 4,92 7,51	doblete J _{H₃H₅} = 3cps singlete doblete J _{H₆H₅} = 9cps cuartete J _{H₅H₆} = 9cps J _{H₅H₃} = 3cps singlete "	1 H H ₃ 5 H C ₆ H ₅ - 1 H H ₆ 1 H H ₅ 2 H -CH ₂ -O- 5 H CH ₃ -

TABLA XI (continuación)

Nº	Fórmula	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
5	$\text{CH}_2\text{-COCOO-CH}_2\text{-CH}_3$ 	2,30 2,60 2,67 2,83 4,90 5,57 5,67 8,65	doblete $J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 5\text{cps}$ singlete doblete $J_{\text{H}_6\text{H}_5} = 10\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 10\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_3} = 3\text{cps}$ singlete " " cuartete $J = 7\text{cps}$ triplete $J = 7\text{cps}$	1 H H ₃ 5 H C ₆ H ₅ 1 H H ₆ 1 H H ₅ 2 H -CH ₂ -O-arilo 2 H -CO-CH ₂ - 2 H -O-CH ₂ - 3 H CH ₃ - -139-
6		0,90-1,80 2,42 2,58 2,73 2,81 2,95-5,20 4,98 5,61 8,58	señal muy ancha doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$ singlete " " doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 3\text{cps}$ multiplete singlete cuartete $J = 7\text{cps}$ triplete $J = 7\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H H ₄ - " 5 H C ₆ H ₅ - 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ - " 1 H H ₅ - " 2 H -CH ₂ -O- 2 H -CH ₂ -C(=O) 3 H CH ₃ -

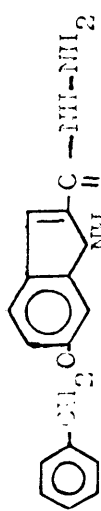

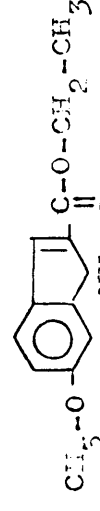
Nº	Fórmula	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
7		2,48 2,54 2,60-5,00 3,18 4,86 5,48	doblete $J_{H_4H_5}$ = 9cps singlete multiplete cuartete $J_{H_5H_4}$ 9cps $J_{H_5H_7}$ = 5cps singlete señal ancha	1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 2 H H_5, H_7 -indol 1 H H_5 -indol 2 H $-CH_2-O-$ 2 H $-NH_2$
8		-1,50 0,28 2,49 2,89 3,02 3,28 5,70 6,21	señal ancha " " doblete $J_{H_4H_5}$ 8cps singlete doblete $J_{H_7H_5}$ = 2,5cps cuartete $J_{H_5H_4}$ = 8cps $J_{H_5H_7}$ 2,5cps señal ancha singlete	1 H $-NH$ -indol 1 H $-CO-NH-$ 1 H H_4 -indol $\frac{1}{140}$ 1 H H_3 - " 1 H H_7 - " 1 H H_5 - " 2 H $-NH_2$ 3 H CH_3-
9		0,83 2,47 2,75 2,82 3,21 5,62	señal ancha doblete $J_{H_4H_5}$ = 8cps singlete doblete $J_{H_7H_5}$ = 3cps cuartete $J_{H_5H_4}$ = 8cps $J_{H_5H_7}$ = 3cps "	1 H $-NH$ -indol 1 H H_4 - " 1 H H_3 - " 1 H H_7 - " 1 H H_5 - " 2 H $-CH_2-O-$ 2 H $-CH_2-CH_3$

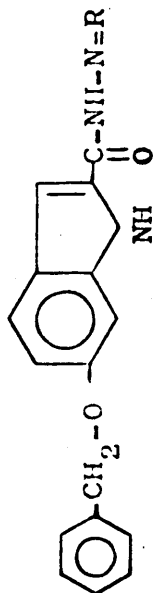
Tabla XI (continuación)

No	Formula	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones	
9 (cont)		6,20	singlete	3 H CH ₃ -	
		8,65	triplete J=7cps		3 H -CH ₂ -CH ₂
		-1,38	señal ancha		1 H -NH-indol
		0,60	singlete		1 H -OH
		2,50	doblete J _{H₄H₅} = 9cps		1 H H ₄ - "
		2,90	singlete deformado		1 H H ₃ - "
		3,11	doblete J _{H₇H₅} = 2,5cps		1 H H ₇ - "
		5,30	cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 2,5cps		1 H H ₅ - " 1 4 1 1
		5,66	" J=7,5cps		2 H CH ₂ -
		8,66	triplete J= "		3 H CH ₃ -
11		-1,22	señal ancha	1 H -NH-indol	
		0,38	"		1 H -CO-NH-
		0,82	singlete		1 H -OH
		2,58	doblete J _{H₄H₅} = 8cps		1 H H ₄ -indol
		2,95	singlete		1 H H ₃ - "
		3,12	doblete J _{H₇H₅} = 2,5cps		1 H H ₇ - "
		3,38	cuartete J _{H₅H₄} = 8cps J _{H₅H₇} = 2,5cps		1 H H ₅ - "
		5,50	señal ancha		2 H -NH ₂

No	Formula	Valores τ	Multiplicidad-Valores Jcps)	Asignaciones
12		<p>-1,50 -0,50 a 1,00 2,58 2,90 3,08 2,30</p>	<p>señal ancha " " doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 2,5\text{cps}$</p>	<p>1 H -NH-indol 2 H -OH ácido 1 H H_4-indol 1 H H_3- " 1 H H_7- " 1 H H_5- "</p>

Los espectros nº 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 9 han sido hechos en CCl_3D y los nº 7, 8, 10, 11, y 12 en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

TABLA XII



Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
1	$(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{C}$	-0,17 0,94 2,10-3,30 2,40 2,54 2,70 3,05 3,15 4,90 7,30-7,90 8,82	señal ancha señal ancha multiplete doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$ singlete " cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$ singlete multiplete cuartete $J = 8\text{cps}$	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 9 H 5H de C_6H_5 - $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7$ de indol 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 2 H - CH_2 -O- 4 H 2- CH_2 - 6 H 2 CH_3 -

TABLA XII (continuación)

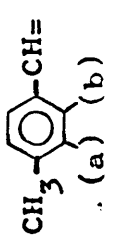

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
2		campo negat. 1,50 2,23 2,30 2,48 2,62 2,70 2,83 3,08 4,81 7,65	singlete doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ doblete $J_{ba} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{ab} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$, $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ singlete "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 2 H H_b -tolueno 5 H C_6H_5 - 2 H H_a -tolueno 1 H H_3 -indol 1 H H_7 - " 1 H H_5 - " 2 H -CH ₂ -O- 3 H CH ₃ -
3		-1,40 a-1,8 1,57 2,10-2,40 2,38 2,54 2,58 2,65 2,94 3,18	doble señal ancha singlete doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete " " doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 8\text{cps}$, $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -CH= 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 - " 1 H H_5 -indol

TABLA X II (continuación)

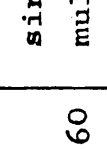
No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
3(cont)		4,88	singlete	2 H -CH ₂ -O-
4	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH=	2,10-3,30	multiplete	11 H 5H C ₆ H ₅ - H ₃ ,H ₄ ,H ₅ ,H ₇ de indol -CH= y -NH- de indol -CH ₂ -O- 2 H -CH ₂ -O- 2 H =CH-CH ₂ - -145- 2 H -CH ₂ -CH ₃ 3 H -CH ₃
5		0,52 2,29 2,50 2,60 2,85 2,99 4,83 8,00-8,60 8,16 9,15	singlete señal ancha doblete J _{H₄H₅} = 8cps singlete " doblete J _{H₇H₅} = 3cps cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps singlete multiplete singlete doblete	1 H -NH-indol 1 H H ₄ -indol 5 H C ₆ H ₅ - 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ - " 1 H H ₅ - " 2 H -CH ₂ -O- 1 H -CH- 3 H -CH ₂ -CH ₂ - 4 H -CH ₂ -CH ₂ -

TABLA XII (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-0,40 a-0,80 0,20-0,80 3,05 3,20 3,50 3,70 5,00 7,64 8,10 8,83	señal ancha " " singlete cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 8\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$ doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 8\text{cps}$ singlete " " cuartete $J = 7\text{cps}$ singlete triplete $J = 7\text{cps}$	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 2 H H_3, H_7 , indol 1 H H_5 -indol 1 H H_4 - " 5 H C_6H_5 - 2 H - CH_2 -O- 2 H - CH_2 - CH_3 3 H CH_3 -C= 3 H - CH_2 - CH_3 -146-
7	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$	-0,16 0,89 2,00-3,20 4,87 7,88 8,03	señal ancha " " multiplete singlete " " " "	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 9 H 5H de C_6H_5 - $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7$ de indol 2 H - CH_2 -O- 3 H CH_3 - 3 H CH_3 -

TABLE XII (continuation)

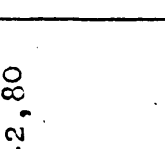
No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
8	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=}$	campo negat. " 2,10-2,80 2,55 2,63 2,93 3,20 4,88 7,30-7,90 8,88	multiplete singlete " doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$, $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$ singlete multiplete triplete $J = 7,7\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 2 H H_4 -indol y -CH= 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 - " 1 H H_5 - " 2 H - CH_2 -O- 2 H - CH_2 - CH_3 3 H CH_3 -
9		0,10 0,45 2,20-3,30 4,83 6,26 8,00	señal ancha " multiplete singlete " "	1 H -NH-CO- 1 H -NH-indol 14 H 5H de C_6H_5 - 5H " 5H " 3,4,5,7 de indol 2 H - CH_2 -O- 2 H - CH_2 - 3 H CH_3 -

TABLA XII (continuación)



Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
10		0,73 2,30 2,51 2,30-2,70 2,90 3,00 4,87 7,20-7,90 7,80-8,50	señal ancha doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ singlete multiplete "	1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 - " 1 H H_5 - " 2 H -CH ₂ -O- 4 H =C(CH ₂ -) ² 4 H -CH ₂ -CH ₂ - -148-
11		0,32 2,30-3,30 4,86 6,28	señal ancha multiplete singlete doblete	1 H -CO-NH- 15 H 10H C_6H_5 - H_3, H_4, H_5, H_7 indol, -CH= y -NH-indol 2 H -CH ₂ -O- 2 H -CH ₂ -

TABLA XII (continuación)

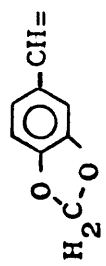
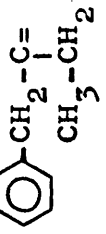
Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
12		<p>-1,40 a-1,8 1,57 2,20-2,95</p>	<p>doble señal ancha singlete multiplete</p>	<p>1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 12 H H₇, H₃, H₄, indol 3H de piperonil y -CH- 1 H H₅-indol 2 H -CH₂-O- 2 H -O-CH₂-O-</p>
13		<p>0,30 2,40-3,50</p>	<p>cuartete J_{H₅H₄} = 9cps, J_{H₅H₇} = 3cps singlete " señal muy ancha multipletes</p>	<p>1 H -CO-NH- 15 H 10H C₆H₅- H₃, H₄, H₅, H₇ de indol y -NH-indol -CH₂-O- 2 H -CH₂-arilo 2 H -CH₂-CH₃ 2 H -CH₂-CH₃ 3 H CH₃-</p>

TABLA XII (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,30-0,70 2,59 2,50 2,62 2,92 3,02 4,84 7,60 8,04 7,80-8,70 8,98	señal ancha doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete " cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$, $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ singlete triplete $J = 7\text{cps}$ singlete multiplete triplete $J = 7\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 - " 1 H H_5 - " 2 H - CH_2 -O- 2 H - CH_2 -C= 3 H CH_3 -C= 2 H - CH_2 - CH_3 3 H CH_3 - CH_2 - 15 O
15	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-0,08 1,06 2,30-3,30 4,90 7,00-7,60 8,09 8,79	señal ancha " multiplete singlete multiplete singlete doblete	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 9 H 5H de C_6H_5 - y H_3, H_4, H_5, H_7 de indol 2 H - CH_2 -O- 1 H -CH< 3 H CH_3 -C= 6 H 2 CH_3 -

TABLA XII (continuación)

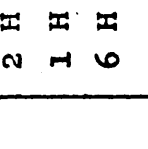
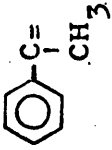
No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
16		-1,46 1,40 1,40-2,80	señal ancha " multipletes doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete " doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$, $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ singlete	2 H 2-NH-indolicos 1 H -CO-NH- 6 H H_2, H_4, H_5, H_6 H_7 -indol y -CH= 1 H H_4 -benciloxi- indol. 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -benciloxi- indol. 1 H H_7 -benciloxi- indol. 1 H H_5 -benciloxi- indol 2 H -CH ₂ -O-
17	$(CH_3)_2CH-CH=$ (a) (b) (c)	2,10-3,20 4,91 6,9-7,70 8,86	multipletes singlete multiplete $J_{ba} = 7\text{cps}$ $J_{bc} = 3\text{cps}$ doblete $J_{ab} = 7\text{cps}$	11 H 5H de C_6H_5 - H_3, H_4, H_5, H_7 - indol, -CH= y -NH-indol 1 H -CH ₂ -O- 1 H -CH< 6 H 2 CH_3 -

TABLA XII (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
18	$\text{CH}_3\text{-CH=}$	-1,20 -1,60 2,00-2,80	doble señal ancha multipletes	1 H -NH-indol 2 H -CO-NH- y -CH=
		2,50	doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$	1 H H_4 -indol
		2,60	singlete	5 H C_6H_5 -
		2,80	"	1 H H_3 -indol
		2,98	doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 3\text{cps}$	1 H H_7 - "
		3,24	cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$, $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$	1 H H_5 - "
		4,91	singlete	2 H - CH_2 -O-
		8,06	doblete $J = 6\text{cps}$	3 H CH_3 -
19	$(\text{CH}_3)_3\text{C-CH=}$	-1,45 -1,20 2,25-2,85	señal ancha " multipletes	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 8 H C_6H_5 -,-CH= H_3, H_4 -indol
		2,94	doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 3\text{cps}$	1 H H_7 -indol
		3,18	cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$	1 H H_5 -indol

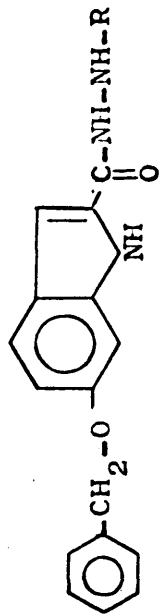
TABLA XII (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplidad-Valores J(cps)	Asignaciones
19(cont)		4,76 8,88	singlete "	2 H -CH ₂ -O- 9 H 3 CH ₃ -
20		2,29 2,00-2,80	doblete multipletes	1 H H ₄ -indol 6 H C ₆ H ₅ -C= y H ₃ -indol
		2,47 2,95	singlete doblete J _{H₇H₅} = 2,5cps	5 H C ₆ H ₅ - 1 H H ₇ -indol
		3,19	cuartete J _{H₅H₄} = 8cps J _{H₅H₇} = 2,5cps	1 H H ₅ - "
		4,87 7,60	singlete "	2 H -CH ₂ -O- 3 H CH ₃ -

-153-

Los espectros nº 1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, y 19 están hechos en CCL₃D y los nº 2, 3, 8, 12, 16, 18, y 20 están hechos en (CD₃)₂SO

TABLA XIII



Nº	R	Valores τ	Multiplidad-Valores J(cps)	Asignaciones
1	$(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$	-1,41 0,19 2,48 2,55 2,88 2,96 3,20 4,88 5,10 7,26 8,60 9,09	señal ancha " doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$ singlete " doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 3\text{cps}$ $J_{\text{H}_7\text{H}_4} = 0\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$ singlete señal ancha multiplete " triplete $J = 7\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 2 H $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 1 H $-\text{NH}-\text{CH} <$ 1 H $-\text{CH} <$ 4 H $2-(\text{CH}_2)-$ 6 H 2CH_3-

TABLA XIII (continuación)


No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
2	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	-1,14 0,01 2,48 2,80-3,05 3,20 4,86 4,80-5,20 7,31 7,80-8,70 9,08	señal ancha singlete doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 8\text{cps}$ $J_{\text{H}_4\text{H}_7} = 0\text{cps}$ multiplete cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 8\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 2,5\text{cps}$ singlete señal ancha doblete $J = 7\text{cps}$ multiplete doblete $J = 7\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 2 H H_7, H_3 -indol 1 H H_5 - " 2 H - CH_2 -O- 1 H -NH- 2 H -NH- CH_2 - 1 H -CH< 6 H 2 CH_3 -
3		-1,40 0,05 2,10-2,80 2,92 3,20 4,87 5,95	señal ancha " multipletes doblete deformado $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 2,5\text{cps}$ singlete "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 12 H 2 C_6H_5 - H_4, H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 - " 3 H - CH_2 -O-y -NH- 2 H - CH_2 -arilo

TABLA XIII (continuación)

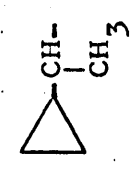
No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
4	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-1,40 0,13 2,48 2,55 2,90 2,96	señal ancha " " doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$ singlete " " doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ singlete señal ancha multiplete " " triplete deformado	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5- 1 H H_3 -indol 1 H H_7- " 1 H H_5- " 2 H - CH_2 -O- 1 H -NH- CH_2- - 2 H -NH- CH_2- - 4 H - CH_2 - CH_2 - CH_3 3 H CH_3-
5		-1,40 0,14 2,30-3,00 3,13	señal ancha " " multipletes cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 8 H C_6H_5- γ $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_7$ -indol 1 H H_5 -indol

TABLA XIII (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
5 (cont)		4,88 4,94 7,50-8,00 8,90 9,20-9,90	singlete señal ancha multiplete doblete multipletes	2 H -CH ₂ -O- 1 H -NH-CH< 1 H -NH-CH< 3 H CH ₃ - 5 H (-CH ₂ -) ₂ y -CH<
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-1,35 0,18 2,50 2,55 2,87 2,95 3,20 4,88 5,10 6,80-7,40 8,20-8,90 8,75-9,30	señal ancha " doblete J _{H₄H₅} = 9cps J _{H₄H₇} = 0cps singlete " doblete J _{H₇H₅} = 3cps J _{H₇H₄} = 0cps cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps singlete señal ancha multiplete " "	1 H -NH-indol -157- 1 H -CO-NH- 1 H H ₄ -indol 5 H C ₆ H ₅ - 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ - " 1 H H ₅ - " 2 H -CH ₂ -O- 1 H -NH-CH< 1 H -CH< 2 H -CH ₂ - 6 H 2 CH ₃ -

TABLA XIII (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
7	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	-1,30 0,19 2,55 2,62 2,94 3,02 3,28 4,95 5,93 6,83 8,95	señal ancha " doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$ singlete " doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 3\text{cps}$ $J_{\text{H}_7\text{H}_4} = 0\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$ singlete señal ancha septete $J = 7\text{cps}$ doblete $J = 7\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 - " 1 H H_5 - " 2 H - CH_2 -O- 1 H - CH -NH- 1 H -CH< 6 H 2 CH_3 -
8	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	-1,48 0,05 2,20-3,00 3,15 4,84 4,85	señal ancha " multipletes cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 8\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 3\text{cps}$ singlete " ancho	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 8 H C_6H_5 -y $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_7$ - indol 1 H H_5 -indol 2 H - CH_2 -O- 1 H -NH- CH_2 -

150

TABLA XIII (continuación)

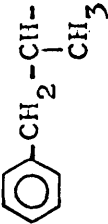


Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
8(cont)		7,00-7,40 8,00-8,90 8,80-9,40	multiplete " tripleto deformado J=7cps	2 H -N-CH ₂ - 2 H -CH ₂ -CH ₃ 3 H CH ₃ -
9		campo negat. -0,05 2,28 2,38 2,55	señal ancha doblete J _{H₄H₅} = 9cps singlete " singlete doblete J _{H₇H₅} = 3cps cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps singlete señal ancha multiplete " doblete J=7cps	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H ₄ -indol 5 H C ₆ H ₅ -CH ₂ - 5 H C ₆ H ₅ -CH ₂ -O- y H ₄ -indol 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ - " 1 H H ₅ - " 2 H -CH ₂ -O- 1 H -NH-CH< 1 H -NH-CH< 2 H -CH ₂ -arilo 3 H CH ₃ -

TABLA XIII (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
10		campo negat. -0,10 2,10-2,85	singlete ancho multipletes	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 8 H C ₆ H ₅ -y H ₃ ,H ₄ ,H ₇ -indol
11		3,05 4,74 4,95 6,30-6,60 8,00-8,50 -1,35 0,10 2,30-3,05	J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps singlete señal ancha multiplete señal ancha señal ancha " " desdoblada multipletes cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps singlete señal muy ancha multipletes	1 H H ₅ -indol 2 H -CH ₂ -O- 1 H -NH-CH< 1 H -NH-CH< 8 H (-CH ₂ -) ₄ 1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 13 H 2 C ₆ H ₅ -y H ₃ ,H ₄ ,H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol 2 H -CH ₂ -O- 1 H -NH-CH ₂ - 4 H -CH ₂ -CH ₂ -

1160

TABLA XIII (continuación)

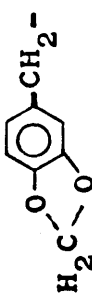

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
12		campo negat. 1,57 2,10-3,40	singlete multipletes	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 12 H C ₆ H ₅ , H ₂ , H ₅ H ₆ -piperonilo H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇ - -indol
13		3,85 4,84 6,65 -1,50 0,05 2,20-2,95 3,14 4,84 6,60-7,10 7,24 8,20-8,90 9,06	singlete " " " " singlete ancho " " multipletes cuadruplete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps singlete multiplete doblete multiplete triplete	2 H -O-CH ₂ -O- 2 H -CH ₂ -O- 2 H -CH ₂ -arilo 1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 13 H 2 C ₆ H ₅ , 3H-indol 1 H H ₅ -indol 2 H -CH ₂ -O- 1 H -CH- 2 H -CH ₂ -arilo 2 H -CH ₂ -CH ₃ 3 H CH- 3

TABLA XIII (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-1,40 0,15 2,30,3,35	señal ancha " multipletes	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 9 H C ₆ H ₅ - H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇ -indol
15	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4,88 5,05 6,80-7,30 8,30-9,00 8,70-9,30	singlete señal ancha multiplete " "	2 H -CH ₂ -O- 1 H -NH-CH< 1 H -CH< 4 H -CH ₂ -CH ₂ - 6 H 2 CH ₃ - 1,62 ↓
15	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-1,45 0,15 2,45 2,53 2,85 2,95 3,20 4,88	señal ancha " doblete J _{H₄H₅} = 9cps J _{H₄H₇} = 0cps singlete " doblete J _{H₇H₅} = 3cps cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps singlete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H ₄ -indol 5 H C ₆ H ₅ - 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ - 1 H H ₅ - 2 H -CH ₂ -O-

TABLA XIII (continuación)



Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
15 (cont)		5,10 6,90-7,45 7,90-8,80 8,85-9,30	señal ancha multiplete " doblete deformado	1 H -NH-CH< 1 H -N-CH< 1 H -CH(CH ₃) ₂ 9 H 3 CH ₃ -
16		-1,45 1,75 2,30-3,40	señal ancha " multipletes	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 13 H 4H-arom, 4H-indol y C ₆ H ₅ - 1631
17		-1,55 1,35 1,50-3,00 3,18	señal ancha " multipletes cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 3cps	2 H 2-NH-indoli- cos. 1 H -CO-NH- 13 H 5H C ₆ H ₅ - 5H-indol y H ₃ , H ₄ , H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol

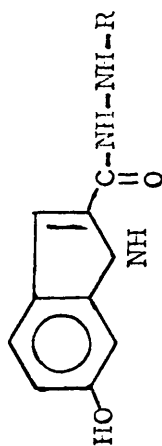
TABLA XIII (continuación)

№	R	Valores γ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
17(cont)		4,86	singlete	2 H -CH ₂ -O-
		6,62	"	2 H -CH ₂ -

Todos estos espectros han sido hechos en (CD₃)₂SO como disolvente.

TABLA XIV

Espectros de RMN de ^1H de 1-(2-(6-hidroxi-indolil)-carbonil)-2-alkil hidracinas



Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
1		-1,15	señal ancha	1 H -NH-indol
		0,19	"	1 H -CO-NH-
		0,83	" aguda	1 H -CH
		2,55-2,65	multiplete	6 H H_4 -indol
		2,97	singlete	1 H H_3 -indol
		3,17	doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$	1 H H_7 -indol
		3,44	cuartete $J_{H_5H_4} = 8\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$	1 H H_5 -indol
		4,67	señal ancha	1 H -NH-CH ₂ -
		5,98	singlete	2 H -CH ₂ -
		2		-1,23
0,15	"			1 H -CO-NH-
0,80	"			1 H -OH
2,57	doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$			1 H H_4 -indol
2,93	singlete			1 H H_5 -indol
3,11	doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$			1 H H_7 -indol

TABLE XIV (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
2 (cont)		3,55 5,52 7,17 8,55 9,06	cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ señal ancha triplete $J = 6\text{cps}$ multiplete $J = 6\text{cps}$ triplete $J = "$	1 H H_5 -indol 1 H $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 2 H $\text{-N-CH}_2\text{-}$ 2 H $\text{-CH}_2\text{-CH}_3\text{-}$ 3 H $\text{-CH}_3\text{-}$
5	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$	-1,12 0,26 0,71 2,60 2,92 3,19 3,40 5,10 8,61 9,10	señal ancha " " " " doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 2\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ señal ancha cuadriplete $J = 6\text{cps}$ triplete $J = 6\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH- 4 H $2(\text{-CH}_2\text{-})$ 6 H $2\text{CH}_3\text{-}$

TABLA XIV (continuación)

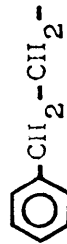
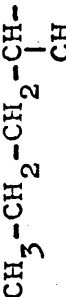
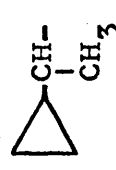
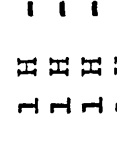
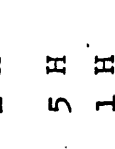
Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
6		-1,16 0,15 0,84 2,60 2,74 2,97 3,18 3,40 4,85 6,80-7,30	señal ancha " " " aguda doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete " " doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 2,5\text{cps}$ señal ancha multiplete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH ₂ - 4 H -CH ₂ -CH ₂ - 1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-C- 1 H -CH- 4 H -CH ₂ -CH ₂ - 6 H 2 CH ₃ -
7		-1,15 0,25 0,86 2,61 2,95 3,18 3,41 5,10 6,75-7,30 8,30-8,90 8,70-9,35	señal ancha " " singlete doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 2,5\text{cps}$ señal ancha multiplete " " " "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-C- 1 H -CH- 4 H -CH ₂ -CH ₂ - 6 H 2 CH ₃ -

TABLA XIV (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	-1,20 0,19 0,86 2,63 2,98 3,20 3,44 5,09 6,30-6,70 8,00-8,50	señal ancha " " singlete doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 2,5\text{cps}$ señal ancha multiplete " "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-C- 1 H -CH- 8 H $-(\text{CH}_2)_4-$
9		-1,20 0,19 0,86 2,60 2,96 3,17 3,40 4,96 7,50-8,00 8,90 9,10-10,0	señal ancha " " " aguda doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 2,5\text{cps}$ señal ancha multiplete doblete multiplete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH- 1 H -N-CH- 3 H CH_3- 5 H $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$

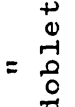
169

TABLA XIV (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
10		-1,25 0,18 0,84 2,60 2,73 2,90 3,14 3,40 4,96 6,50-7,40 9,00	señal ancha " " " aguda doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete singlete doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ señal ancha multiplete doblete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 5 H C_6H_5 - 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH- 3 H -CH-CH ₂ - 3 H CH ₃ -
11		-1,35 0,25 0,82 2,57 2,94 3,14 3,40 5,10 6,95-7,25 8,00-8,50 8,80-9,20	señal ancha " " " " doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 2,5\text{cps}$ señal ancha multiplete " " "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 1 H H_5 -indol 2 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH- 1 H -CH(CH ₃)- 1 H -CH(CH ₃) ₂ 9 H 3 CH ₃ -

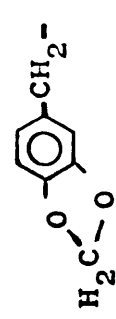
-170-

TABLA XIV (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
12	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	-1,15 0,20 2,60 2,98 3,17 3,39 5,00-5,60	señal ancha " " doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 2,5\text{cps}$ señal muy ancha	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 2 H -NH- CH_2- 2 H $\text{Y}-\text{OH}$ 1 H - CH_2-CH_1- 6 H - CH_2-CH_3-
13		-1,15 0,15 0,80 2,59 2,55-3,00 2,95 3,15 3,31 4,65 6,00 7,70	señal ancha " " singlete doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9\text{cps}$ multiplete singlete doblete $J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 9\text{cps}$ $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 2,5\text{cps}$ señal ancha singlete "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4 -indol 4 H del toliolo 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH- CH_2- 2 H - CH_2- 3 H CH_3-

-1171-

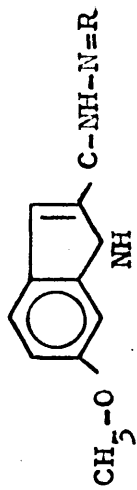
TABLA XIV (continuación)

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
14		<p>-1,20 0,20 0,84 2,60 2,90-3,20 3,40 4,00 4,65 6,03</p>	<p>señal ancha " singlete doblete $J_{H_4, H_5} = 9\text{cps}$ multiplete cuartete $J_{H_4, H_5} = 9\text{cps}, J_{H_5, H_7} = 2,5\text{cps}$ singlete señal ancha singlete</p>	<p>1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H -OH 1 H H_4-indol 5 H 3H-pipero- nilo, y H_3, H_7-indol 1 H H_5-indol 2 H -O-CH₂-O- 1 H -NH-CH₂- 2 H -CH₂-arilo</p>

Todos los espectros han sido hechos en $(CD_3)_2SO$

TABLA XV

Espectros de RNM de 1-(2-(6-metoxi-indolil)-carbonil)-2-alkiliden hidracinas



Nº	R	Valores τ	Multiplidad-Valores J (cps)	Asignaciones	
1		0,30	señal ancha	1 H -CO-NH-	
		0,50	"	1 H -NH indol	
		2,20-3,50	multiplete	9 H H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇	
		6,13	singlete	indol y C ₆ H ₅ -	
		6,23	singlete	CH ₃ -O-	
		7,59	cuadruplete J=8cps	=C-CH ₂ -	
		8,83	triplete J=8cps	-CH ₂ -CH ₃	
				-CH ₂ -CH ₃	
2		-1,45 a -1,85	doble señal ancha	1 H -NH-indol	
		1,25	singlete	1 H -CO-NH-	
		1,90-2,25	señal ancha	1 H -N=CH-	
		2,40	doblete J _{H₄H₅} =9cps	1 H H ₄ indol	
				J _{H₄H₇} =0 "	
		2,50-2,75	multipletes	5 H 4H-tolilo	
		2,65	singlete	H ₃ -indol	
		3,02	doblete J _{H₇H₅} =2,5cps	4 H tolilo	
		3,25	cuartete J _{H₅H₄} =9cps	1 H H ₇ -indol	
				1 H H ₅ -indol	

TABLA XV (continuación)


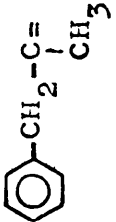
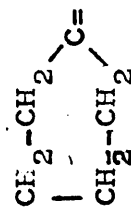
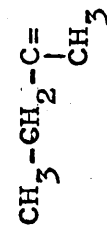
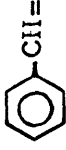
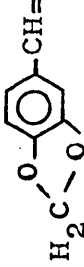
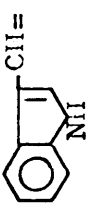
Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
2(cont)		7,20 7,52	singlete "	3 H CH ₃ -O- 3 H CH ₃ - arilo
3	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH=	-0,40a-0,75 -0,10 a-0,45 2,20-3,40	señal ancha " multiplete	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 4 H H ₃ ,H ₄ ,H ₅ ,H ₇ indol y-CH= 3 H CH ₂ -O- 2 H =CH-CH ₂ - 2 H -CH ₂ -CH ₃ 3 H -CH ₂ -CH ₃ -174-
4		-0,25 0,20 2,30-3,40	señal ancha " multiplete	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 10 H H ₃ ,H ₄ ,H ₅ ,H ₇ indol y C ₆ H ₅ - -CH= 3 H CH ₃ -O- 2 H -CH ₂ -
5	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -C=CH ₃	-0,15 0,80-1,20 2,30-3,30 6,16 7,61 8,05 7,80-8,80 9,00	singlete doblete J=5cps señal ancha " multiplete singlete triplete J=8cps singlete multiplete triplete J=7cps	1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 4 H indol 3 H CH ₃ -O- 2 H -CH ₂ - 1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 4 H H ₃ ,H ₄ ,H ₅ ,H ₇ indol y C ₆ H ₅ - -CH= 3 H CH ₃ -O- 2 H -CH ₂ - 1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 4 H indol 3 H CH ₃ -O- 2 H -CH ₂ -C= 3 H CH ₂ -C= 2 H -CH ₂ -CH ₃ 3 H -CH ₂ -CH ₂ -

TABLA XV (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
6		0,15-0,80 2,30-3,40	doble señal ancha multiplete	1 H -CO-NH- 10 H H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇ indol, C ₆ H ₅ -
7		6,14 6,28 8,00 -0,10 1,15 2,25-3,35 6,18 7,20-7,90 7,80-8,50	singlete " " señal ancha " multiplete singlete multiplete " " señal ancha " multiplete singlete multiplete " " señal ancha " doblete " singlete doblete cuartete " singlete	3 H -NH-indol 2 H CH ₂ -O- 3 H -CH ₂ -arilo CH ₃ -C= 1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 4 H indol 3 H CH ₃ -O- 4 H =C(CH ₂) ₂ 4 H -CH ₂ -CH ₂ -
8		-1,45 -0,23 2,48 2,70 3,06 3,30 6,21	señal ancha " doblete " singlete doblete cuartete " singlete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H ₄ -indol 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol 3 H CH ₃ -O-

No	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
8 (cont)		7,65 8,02 8,90	cuartete J=8cps singlete triplete J=8cps	2 H -CH ₂ - 3 H CH ₃ -C= 3 H CH ₃ -CH ₂ -
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \\ \quad \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array}$	-0,25 0,70 2,25-2,35 6,14 7,30-7,90 8,50-9,10	señal ancha " " multiplete singlete multiplete cuartete J=7cps	<p style="text-align: center;">-176-</p> 1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 4 H -indol 3 H CH ₃ -O- 4 H =C(CH ₂ -) ₂ 6 H 2 CH ₃ -CH ₂ -
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-1,40 -0,19 2,47 2,70 3,03 3,27 6,20 7,92 7,99	señal ancha " " doblete J _{H₄H₅} =8cps singlete doblete J _{H₇H₅} =3cps cuartete J _{H₅H₄} =8 " " J _{H₅H₇} =3 " singlete " " "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H ₄ -indol 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol 3 H CH ₃ -O- 3 H CH ₃ -C= 3 H CH ₃ -C=

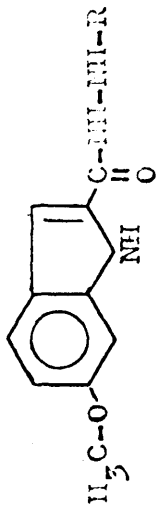
Nº	R	Valores τ	Multiplidad-Valores J (cps)	Asignaciones
11		-1,50a 1,53 2,05-2,80	doble señal ancha singlete multiplete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 8 H H ₃ , H ₄ indol C ₆ H ₅ -y =CH
12	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}=\text{CH}_3$	3,00 3,23 6,20 -0,40 0,60 2,30-3,35 6,17 7,00-7,70 8,00 8,83	doblete J _{H₇H₄} = 5cps cuartete J _{H₇H₅} = 9cps singlete señal ancha " " multiplete singlete multiplete singlete doblete J = 7cps	1 H H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol 3 H CH ₃ -O- 1 H -CO-NH- 1 H -NH-indol 4 H -indol 3 H CH ₃ -O- 1 H -CH- 3 H CH ₃ -C= 6 H 2 CH ₃ - -177-
13		-1,50a-1,90 1,66 2,20-3,10 3,26 3,88 6,21	doble señal ancha señal ancha multiplete cuartete J _{H₅H₄} = 9cps singlete " "	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 7 H H ₃ , H ₄ , H ₇ de indol, =CH- y H ₂ , H ₅ , H ₆ de arillo 1 H H ₅ -indol 2 H -O-CH ₂ -O- 3 H CH ₃ -O-

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
14	 <chem>C=C1C=NC2=CC=CC=C12</chem>	-1,40a-1,80 1,57 1,50-1,90 3,03 3,27 6,22	señal ancha " " multiplete doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ $J_{H_7H_4} = 0\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 8\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ singlete	2 H 2-NH-indólicos 1 H -CO-NH- 8 H H_3, H_4 de metoxi indol, -CH= y 5H del indol 1 H H_7 de metoxi indol 1 H H_5 de metoxi indol 3 H CH_3 -O-

Los espectros nº 2, 8, 10, 11, 13, y 14 han sido hechos $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$
 " " nº 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, y 12 han sido hechos en CCL_3D

TABLA XVI

Espectros de RNN de 1-(2-(6-metoxi-indolil)-carbonil)-2-alkil hidracinas



Nº	R	Valores τ	Multiplidad-Valores J(cps)	Asignaciones
1		0,45 2,70 2,50-3,50	señal ancha singlete multiplete	1 H -CO-NH- 5 H C ₆ H ₅ - 5 H H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇ indol y -NH-indol -NH-CH- CH ₃ -O- 1 H N-CH- 3 H -CH ₂ -arilo 1 H CH ₃ -CH ₂ - 2 H CH ₃ -CH ₂ - 3 H CH ₃ -CH ₂ -
2		-1,30 a-1,50 1,25 1,90-2,85 3,00 3,23 6,00	señal ancha " " multiplete doblete J _{H₇H₅} = 5cps cuartete J _{H₇H₅} = 8cps señal ancha	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 6 H H ₂ , H ₃ , H ₅ , H ₆ arilo y H ₃ , H ₄ -indol H ₆ -indol 1 H H ₅ -indol 1 H -NH-CH ₂ -

Tabla XVI (continuación)

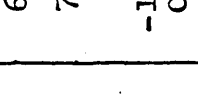
Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
2(cont.)		6,20 6,70 7,52	singlete " "	3 H $\text{CH}_3\text{-O-}$ 2 H $\text{-CH}_2\text{-arilo}$ 3 H $\text{CH}_3\text{-arilo}$
3	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	-1,30 0,07 2,47 2,90 3,03 3,26 4,95	señal ancha " doblete $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 8\text{cps}$ singlete deformado doblete $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 8\text{cps}$ cuartete $J_{\text{H}_5\text{H}_4} = 8\text{cps}$ señal ancha	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H $\text{H}_4\text{-indol}$ 1 H $\text{H}_3\text{-indol}$ 1 H $\text{H}_7\text{-indol}$ 1 H $\text{H}_5\text{-indol}$ 1 H $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 3 H $\text{CH}_3\text{-O-}$ 2 H $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 4 H $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ 3 H C-CH_3
4		0,20 2,22-2,37	señal ancha multiplete	1 H -CO-NH- 10 H $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7$ de indol, -NH-indol y $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$

TABLA XVI (continuacion)

Nr	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
4 (cont)		5, 50-6, 20 6, 15 6, 10-7, 67	señal ancha singlete multiplete	1 H -NH-CH ₂ - 3 H CH ₃ -O- 4 H -CH ₂ -CH ₂ -
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-1, 40 0, 15 2, 49 2, 88 3, 05 3, 29 5, 10 6, 23 6, 90-7, 20 8, 30-9, 00 8, 80-9, 40	singlete ancho " " doblete J _{H₄H₅} = 9cps singlete deformado doblete J _{H₇H₅} = 2cps cuartete J _{H₅H₄} = 9cps J _{H₅H₇} = 2cps señal ancha singlete multiplete " " triplete deformado	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H ₄ -indol 1 H H ₅ -indol 1 H H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol 1 H -NH-CH- 3 H CH ₃ -O- 1 H -CH- 4 H -CH ₂ -CH ₂ - 6 H CH ₃ -CH-y CH ₃ -CH ₂ -

TABLA XVI (continuación)

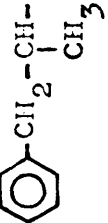

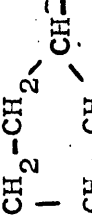

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
6		0,40 2,70 2,80-5,55	señal ancha singlete multiplete	1 H -CO-NH- 5 H C ₆ H ₅ - 6 H H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇ de indol, -NH-indol y -NH-CH- -NH-CH-
7		4,80-5,40 6,14 6,35-6,75 7,16 8,81	señal ancha singlete multiplete triplete doblete	3 H CH ₃ -O- 1 H -N-CH- 2 H -CH ₂ -arilo 3 H CH ₃ -CH-
7		-1,30 a-1,5 0,00-0,30 2,44 2,91 3,10 3,30	señal ancha " " doblete singlete doblete cuartetete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H ₄ -indol 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol

TABLA XVI (continuacion)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-1,55 0,18 2,50 2,90 3,08 3,30 5,10 6,22 6,90-7,30 8,20-8,90 8,80-9,30	señal ancha " " doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 2,5\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 2,5\text{cps}$ señal ancha singlete multiplete " " " "	1 H -NH-indol 1 H -CO -NH- 1 H H ₄ -indol 1 H H ₃ -indol 1 H H ₇ -indol 1 H H ₅ -indol 1 H -NH-CH- 3 H CH ₃ -O- 1 H -CH- 2 H -CH ₂ - 6 H CH ₃ -CH- y CH ₃ -CH ₂ -
19	$(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$	0,40 2,35-3,25 5,30-5,55 6,13 6,90-7,30 8,10-8,80 9,02	señal ancha multiplete señal ancha singlete multiplete " " triplete $J = 7,5\text{cps}$	1 H -CO -NH- 5 H H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇ de indol y -NH-indol 1 H -NH-CH- 3 H CH ₃ -O- 1 H -CH- 4 H (CH ₂) ₂ 6 H 2 CH ₃

TABLA XVI (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
10	$(CH_3)_2CH-$	-1,40 0,13 2,50 2,90 3,05 3,30 5,08 6,22 6,70-7,10 8,98	señal ancha " " doblete $J_{H_4H_5} = 8\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{H_5H_4} = 8\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ señal ancha singlete multiplete doblete $J = 7\text{cps}$	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH- 3 H $\overline{CH_3}$ -O- 1 H -CH- 6 H 2 CH_3 -
11		-1,55 a-1,95 1,53 2,15-2,80 3,00 3,21 5,50-6,00 6,20 6,66	doble señal ancha singlete multiplete doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ $J_{H_7H_4} = 0\text{cps}$ cuartete $J_{H_4H_5} = 8\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ señal ancha singlete singlete	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 7 H H_3, H_4 -indol y C_6H_5 - 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH- 3 H $\overline{CH_3}$ -O- 2 H - CH_2 -arilo

184

TABLA XVI (continuación)

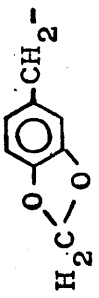
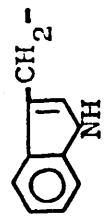
Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
12	$\begin{array}{c} \text{CH-CH-} \\ \\ (\text{CH}_3)_2 \text{CH}_3 \end{array}$	-1,30 0,17 2,50 2,88 3,05 3,30 5,10 6,21 6,80-7,40 7,80-8,60 8,80-9,30	señal ancha " " doblete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ singlete doblete $J_{H_7H_5} = 3\text{cps}$ cuartete $J_{H_4H_5} = 9\text{cps}$ $J_{H_5H_7} = 3\text{cps}$ señal ancha singlete multiplete " " doblete deformado	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 1 H H_4 -indol 1 H H_3 -indol 1 H H_7 -indol 1 H H_5 -indol 1 H -NH-CH- 3 H CH_3 -O- 1 H -NH-CH- 1 H C-CH- 9 H 2 CH_3 - 1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 2 H -O-CH ₂ -O- 7 H H_2, H_5, H_6 de piperonilo y H_3, H_4, H_5, H_7 de indol 2 H -CH ₂ -arilo 3 H CH_3 -O- 1 H -NH-CH ₂ -
13		-1,40 0,06 3,97 2,30-3,60	señal ancha " " singlete multiplete singlete " " señal muy ancha	1 H -NH-indol 1 H -CO-NH- 2 H -O-CH ₂ -O- 7 H H_2, H_5, H_6 de piperonilo y H_3, H_4, H_5, H_7 de indol 2 H -CH ₂ -arilo 3 H CH_3 -O- 1 H -NH-CH ₂ -

TABLA XVI (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
14		-1,30 a-1,75 1,30 1,50-3,45	señal ancha " " multiplete señal ancha singlete "	2 H 2-NH-indol 1 H -CO-NH- 9 H 5H del indol y H ₃ , H ₄ , H ₅ , H ₇ 1 H -indol -NH-CH ₂ - 3 H CH ₃ -O- 2 H -CH ₂ -

Todos los espectros han sido hechos en (CD₃)₂SO, excepto los nº 4, 6, y 9 que se hicieron en CCL₃D.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

El trabajo experimental que se describe en esta Memoria como Tesis Doctoral es una parte de la labor que desde hace algunos años se viene realizando en la Sección de Enzimoquímica, Departamento de Productos Naturales, del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C-Madrid), sobre síntesis y estudio de nuevos derivados indólicos como inhibidores de las enzimas que catalizan la inactivación oxidativa de aminas biógenas (monoaminooxidasas, MAO) y candidatos a agentes psicofarmacológicos del tipo de los antidepresivos. El objeto de esta Memoria es exponer los resultados obtenidos por el Doctorando acerca de la síntesis, caracterización y estudios in vitro como inhibidores de MAO mitocondrial de una amplia serie de productos de estructuras referibles a 6-benciloxi-, 6-metoxi- y 6-hidroxi-indol-2-carboxihidracidas N²-sustituidas. Ninguno de estos productos ha sido descrito hasta la fecha en la bibliografía consultada. La selección de estas estructuras como objeto de nuestro trabajo se justifica esencialmente por los tres puntos siguientes: (a) Las propiedades psicotrópicas generales de los derivados indólicos; (b) La capacidad inhibidora irreversible de los derivados de hidracina como inhibidores de MAO y antidepresivos; (c) La frecuente presencia de grupos hidroxil- y alcoxi- en posición 6- del sistema indólico en productos naturales y de síntesis con propiedades psicoactivas.

En lo que sigue resumimos las principales CONCLUSIONES de nuestro trabajo.

- 1º. Se ha estudiado con detalle y se ha mejorado considerablemente la síntesis, parcialmente descrita en la bibliografía química, del 6-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo, utilizado como producto básico de partida en todo nuestro trabajo. Esta síntesis en 6 pasos se detalla en las conclusiones siguientes.
- 2º. A partir de p-cresol y por reacción con fosgeno en medio alcalino se obtiene carbonato de p-cresilo (98-100 %, p.f.113°C) con rendimiento cuantitativo, y según métodos conocidos. La

nitración de este compuesto con ácidos sulfúrico del 99,5 % y nítrico del 89 %, bajo condiciones rigurosamente críticas conduce con rendimiento casi cuantitativo al carbonato de 3-nitro-4-metilfenilo bruto (90 %, p.f. 147°C), que por hidrólisis básica y posterior purificación permitió obtener 2-nitro-4-hidroxitolueno (70-80 %, p.f. 76°C). La bencilación de este último conduce a 2-nitro-4-benciloxitolueno, p.f. 52°C, con rendimiento del 92-96 %, mejorando el 63 % descrito.

3º. Por condensación del 2-nitro-4-benciloxitolueno con oxalato de dietilo, en presencia de etilato potásico se obtiene, mejorando el rendimiento descrito, un rendimiento del 90 % de 2-nitro-4-benciloxifenilpiruvato de etilo (p.f. 106-7°C).

Por reducción-ciclación de éste último con cinc y ácido acético se obtiene un 84 % de 6-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo (p.f. 132°C) mejorando métodos descritos que no sobrepasan el 50-55 %.

4º. Por hidrólisis alcalina del 2-nitro-4-benciloxifenilpiruvato de etilo se obtiene un 94 % de ácido 2-nitro-4-benciloxifenilpirúvico (p.f. 88-9°C). Por recristalización de benceno o de ácido acético-agua se obtienen dos formas del ácido con p.f. 88-9°C y 125-8°C. En contra de lo descrito en la bibliografía ninguno de ellos tiene agua de cristalización. Por espectroscopía RMN se demostró que se trata de dos formas, una predominantemente enólica (p.f. 125-8°C) y la otra cetónica (p.f. 88-9°C).

5º. Por reducción-ciclación del ácido 2-nitro-4-benciloxifenilpirúvico con sulfato ferroso en medio alcalino se obtuvo ácido 6-benciloxi-indol-2-carboxílico (68 %, p.f. 200°C), idéntico al que resulta en la hidrólisis con hidróxido potásico del 6-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo. La hidrogenólisis en etanol absoluto con C/Pd como catalizador del 6-benciloxi-etil-ester condujo al 6-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo (80 %, p.f. 179-80°C), cuya hidrólisis con hidróxido sódico alcohólico dió el ácido 6-hidroxi-indol-

-2-carboxílico (62 %, p.f. 223-4°C). La metilación del 6-hidroxi-etilester con sulfato de dimetilo en medio alcalino y en presencia de dioxano dió un 98 % de 6-metoxi-indol-2-carboxilato de etilo (p.f. 130°C).

- 6º. Por tratamiento con hidrato de hidracina en etanol como disolvente, de 6-benciloxi-, 6-metoxi-, y 6-hidroxi-indol-2-carboxilatos de etilo se obtuvieron y caracterizaron, respectivamente, 6-benciloxi-indol-2-carbohidracida (97 %, p.f. 222°C), 6-metoxi-indol-2-carbohidracida (80 %, p.f. 203°C), y 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida (98 %, p.f. 254-5°C). Esta última hidroxihidracida se obtuvo también (87 %) por hidrogenólisis de la 6-benciloxihidracida, en suspensión en etanol, con C/Pd como catalizador.
- 7º. Por reacción de 6-benciloxi-indol-2-carbohidracida con diversos aldehidos y cetonas en etanol absoluto como disolvente, se obtuvieron con rendimientos en general del 70-80 %, 21 hidrazonas, caracterizadas como los derivados correspondientes a los radicales siguientes: p-toluideno, bencilideno, 1-etilpropilideno, 2-butilideno, 1-ciclopropiletideno, 1-metilpropilideno, isopropilideno, propilideno, 1-benciletideno, ciclopentilideno, 2-feniletideno, piperonilideno, 1-bencilpropilideno, 1-metilbutilideno, 1,2-dimetilpropilideno, p-dimetilaminobencilideno, 3-indolilmetileno, isobutilideno, etilideno, 2,2-dimetilpropilideno y 1-feniletideno.
- 8º. Por reducción con boro hidruro de sodio en etanol absoluto-dioxano-agua de la serie de 6-benciloxihidrazonas descritas en la conclusión nº 7 se aislaron y caracterizaron con rendimientos variables, un total de 17 compuestos con estructura de 6-benciloxi-indol-2-carbohidracidas N²-sustituidas, con sustituyente correspondiente a los radicales siguientes: 3-pentilo, isobutilo, bencilo, butilo, 1-ciclopropiletilo, 2-butilo, isopropilo, propilo, 1-benciletilo, 2-ciclopentilo, 2-feniletilo, piperonilo, 1-propilbencilo, 2-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, p-dimetilaminobencilo, 3-indolilmetilo.

- 9º. Con el fin de obtener una serie de 6-hidroxi-indol-2-carbohidracidas N^2 -sustituidas se estudió la hidrogenación catalítica directa de algunas 6-benciloxi-indol-2-carbohidrazonas, descritas en la conclusión nº 7, que podrían conducir a aquéllas a través de hidrogenólisis del grupo benciloxi- y reducción del grupo $C=N$. No obstante, la reacción es compleja y no general conduciendo frecuentemente a la posterior o simultánea ruptura por hidrogenólisis del grupo $-NH-CH<$ previamente formado. Siguiendo este método se obtuvieron las 6-hidroxi-indol-2-carbohidracidas N^2 -sustituidas deseadas correspondientes a los sustituyentes siguientes: bencilo, p-tolilo, 3-pentilo, y piperonilo. La 6-benciloxi-(1-bencilpropilidén) hidrazona dió una mezcla de 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida, 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-bencilpropilidén) hidracina y 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-(1-bencilpropil) hidracina. Las hidrazonas correspondientes a los radicales p-dimetilaminobencilideno, 3-indolilmetileno y 1-metilpropilideno condujeron por ruptura del grupo $-NH-CH<$ a 6-hidroxi-indol-2-carbohidracida. Finalmente la hidrazona correspondiente al radical propilideno condujo a 1-[2-(6-hidroxi-indolil-)-carbonil-]-2-propilidén hidracina.
- 10º. Pese a los resultados poco satisfactorios obtenidos según la conclusión nº 9, la hidrogenación catalítica en etanol-dioxano como disolvente, con C/Pd como catalizador de las 6-benciloxi-indol-2-carbohidracidas N^2 -sustituidas, descritas en la conclusión nº 8 condujo, con rendimientos satisfactorios, a través de desbencilación por hidrogenólisis del grupo benciloxi-, a una serie de 14 compuestos con estructura de 6-hidroxi-indolil-2-carbohidracidas N^2 -sustituidas, en la que los sustituyentes han sido: bencilo, propilo, 3-pentilo, isopropilo, 2-butilo, 2-feniletilo, 2-pentilo, ciclo-pentilo, 1-ciclopropiletilo, 1-bencililetilo, 1,2-dimetilpropilo, isobutilo, p-metilbencilo y piperonilo.

- 11^o. Por reacción de 6-metoxi-indol-2-carbohidracida con diversos aldehidos y cetonas en etanol-N,N-dimetilformamida como disolvente se obtuvo con rendimiento generalmente cuantitativo una serie de 14 hidrazonas, caracterizadas como los derivados correspondientes a los radicales siguientes: 1-bencilpropilideno, p-metilbencilideno, butilideno, 2-feniletideno, 2-pentilideno, 1-benciletideno, ciclopentilideno, 2-butilideno, 1-etilpropilideno, isopropilideno, bencilideno, 1,2-dimetilpropilideno, piperonilideno y 3-indolilmetileno.
- 12^o. Por reducción con boro hidruro de sodio en etanol-dioxanagua de la serie de 6-metoxihidrazonas, descritas en la conclusión n^o 10, se aislaron y caracterizaron con rendimientos variables un total de 14 productos con estructura de 6-metoxi-indol-2-carbohidracidas N²-sustituidas, y con sustituyente correspondiente a los radicales siguientes: 1-bencilpropilo, p-tolilo, butilo, 2-feniletilo, 2-pentilo 1-benciletilo, ciclopentilo, 2-butilo, 1-etilpropilo, isopropilo, bencilo, 1,2-dimetilpropilo, piperonilo, y 3-indolilmetilo.
- 13^o. Todos los productos descritos en las conclusiones precedentes números 6^o a 12^o son nuevos y no descritos anteriormente en la bibliografía consultada. Asimismo, todos los productos descritos en las conclusiones precedentes números 1 al 12 han sido obtenidos en forma pura con análisis elemental correcto y caracterizados por el estudio de sus espectros infrarrojos y de resonancia nuclear magnética, que se resumen en las tablas V a XVI y se discuten en el texto.
- 14^o. Todas las 6-benciloxi-, 6-metoxi- y 6-hidroxi-indol-2-carbohidracidas N²-sustituidas o no y descritas en las conclusiones precedentes números 6^o, 8^o, 9^o, 10^o, y 12^o, han sido sometidas a estudio in vitro como inhibidores de la monoaminooxidasa(MAO) particulada de hígado de ternera. Como método

de ensayo para la medida de actividad enzimática se ha utilizado el método manométrico, empleando un respirómetro tipo Warburg, con tiramina como sustrato y en presencia de semicarbazida y cianuro potásico, como inhibidores de otras oxidasas, y a pH=7,2. Cada producto se ensayó sistemáticamente a concentración $5 \cdot 10^{-4}$ M y, con inhibiciones superiores al 50 % a esta concentración, se ensayaron igualmente diluciones posteriores, para determinar los valores de pI_{50} .

Esto ha supuesto el calibrado del instrumental y puesta a punto de la técnica.

15º. Las 6-benciloxihidracidas son, en general, poco activas in vitro como inhibidores de MAO, en lo que probablemente influye su poca solubilidad. Los valores de pI_{50} óptimos no fueron generalmente inferiores a $7 \cdot 10^{-5}$ M, correspondiente a los radicales butilo y propilo, y ambos son unas 5,6 veces más activos que la Iproniazida (1-isonicotinoil-2-isopropil hidracina), tomada como referencia. En experiencias in vivo estos compuestos son poco activos como antidepresivos y frecuentemente muestran efectos alucinógenos.

16º. Las 6-metoxi-indol-2-carbohidracidas son más activas in vitro que las respectivas 6-bencilóxi-análogas, alcanzándose valores de pI_{50} de $4,5 \cdot 10^{-6}$ M para el 2-feniletíl-derivado, correspondiéndole una actividad de 89 veces la Iproniazida.

El estudio in vivo se halla en realización.

17º. Las 6-hidroxi-indol-2-carbohidracidas son, con mucho, los inhibidores de monoaminooxidasa más potentes entre los compuestos estudiados por nosotros y también de los más enérgicos conocidos. Los dos compuestos más activos de esta serie muestran valores de pI_{50} de $7 \cdot 10^{-8}$ M y $1,78 \cdot 10^{-7}$ M, correspondientes a los radicales 1-metilpropilo y 2-feniletilo, y son respectivamente unos 5600 y 2200 veces más activos que la Iproniazida. No obstante in vivo no muestran propiedades antidepresivas, probablemente por su fácil metabolismo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) J.J.Schildkraut, and S.S.Kety, *Science*, 21 -156(1967)
- (2) M.Vogt, *J. Physiol.*, (London), 123, 451 (1954)
- (3) H.Blaschko. *Experientia*, 13, 9 (1957)
- (4) M.L.C.Hare, *Biochem.J.*, 22, -968 (1928)
- (5) H.Blaschko., *Pharmacol.Rev.*, 4, -415 (1952)
- (6) Y.Kobayashi, *Arch.Biochem.Biophys.*, 71, -352 (1957)
- (7) G.C.Cotzias, and V.P.Dole, *J.Biol.Chem.*, 196, 235 (1952)
- (8) G.Steensholt, *Acta Phys.Scand.*, 14, -356 (1947)
- (9) E.A.Zeller, J.Barsky, E.R.Berman, M.S.Cherkas and J.R.Fonts
J.Pharmacol.Exp.Therap., 124, 282 (1958)
- (10) E.Werle, and E.von Pechmann, *Z.vit.Horm.Fermentforschg.*,
2, 433 (1948-49)
- (11) E.Kolb., *Zentralbl.Veterinärmediz.*, 3, 570 (1956)
- (12) F.Bernheim and M.L.C.Bernheim, *J.Biol.Chem.*, 123, 317 (1938)
- (13) J.M.Hill and P.J.G.Mann, *Biochem.J.*, 91, 171 (1964)
- (14) R.H.Weaber and E.J.Herbst, *J.Biol.Chem.*, 231, 637, 647 (1959)
- (15) A.Pletscher, "Monoamineoxydase inhibitors", *Pharmacol.Review*
18, 121, 9 (1966)
- (16) J.Roquebert. "Monoamine oxydase inhibitors". *Bull.Soc.Pharmacol Bordeaux*, 102 -313, 32 (1963)
- (17) E.A.Zeller, R.L.Herting and L.D.Good. "New reflexions on
monoamine oxydase inhibitors". *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 809-1157
(1963)
- (18) D.W.Woolley and H.V.Agni. "Amine oxydase inhibitors". *Ann.*
New York.Acad.Sci. 80 -551, 1045 (1959)
- (19) A.Pletscher, K.F.Gey y P.Zeller. "Monoamine oxydase.Hemner,
Chemie, Biochemie, Pharmacologie and Klinik". *Fortschritte*
der Arneimittelforschung, *Progress in Organic Drug*, 2 -414,
590 (1960)
- (20) A.N.Davison, *Biochem.J.* 67 -316 (1957)
- (21) D.F.Dowing "Psychotomintic Compounds" en *Psychopharmacolo-*
gic Agents, Ed.M.Gordon.Ac.Press.Inc.New York, 1 -446-543
(1964)
- (22) C.L.Zirkle y C.Kaiser. "Monoamine oxydase inhibitors(non hy-
drazines)", en *Psychofarmacol.Agents*, Ed.M.Gordon, 446-543
(1964)

- (23) J.H.Biel."Some Rationals for the Development of Antidepressant Drugs". Adv. in Chemistry Series, 45 -114, 139(1964)
- (24) E.Schitler y A.J.Plummer."Tranquilizing Drugs from Rauwolfia" en "Psychotomimetic Compounds". Ed.M.Gordon.Acad.Press Inc. New York, 9-34 (1964)
- (25) F.Bennington, R.D.Morin y L.C.Clark, The Alabama Journal of Medical Sciencia, 2 -397,403 (1965)
- (26) A.Ebnoether y E.Jucker, Helv.Chim.Acta, 42 -533 (1959)
- (27) J.H.Biel, H.Horita y A.E.Drukker."Monoamine oxydase inhibitors(hydrazines)" en Psychopharmacological Agents,Ed.M.Gordon.Acad.Press.Inc.New York,1 -360-443 (1964)
- (28) M.Copisarow.J.Chem.Soc.252 (1929)
- (29) F.Bergel y A.L.Morrison,J.Chem.Soc. 49 (1943)
- (30) A.Stoll, F.Troxler, J.Peyer y A.Hofmann, Helv.Chem.Acta, 38 -1452 (1955)
- (31) M.Wilchek, T.F.Spande, B.Witkop and G.W.A.Milne(Natl.Inst. of Arthritis Metab.Diseases.Natl.Inst. of Health, Bethesda Md) J.Amer.Chem.Soc.89(13), 3349-50 (1967) (Eng).
- (32) H. Najer, R. Giudicelli, J. Loiseau and J. Menin. Bull. Soc. Chim. France , 12, 2831-40 (1963).
- (33) V.I.Gorbunov, A.N.Kost, R.S.Sagitullin (Mosk.Univ) Lomonosov.A.Moscow.USSR. Chemical Abstract,70 -19856 (1969)
- (34) P.Zeller, A.Pletscher, K.F.Gey, H.Gutman, B.Hegedeux y O. Stramb, Ann.New York.Acad.Sci, 80 -558 (1959)
- (35) T.Nogrady y L.Morris,J.Med.Chem,9 -439 (1966)
- (36) A.Alemaný, M.Bernabé, C.Elorriaga, E.Fernandez, M.Lora-Tamayo y O.Nieto, Bull.Soc.Chim.France,2486 (1966)
- (37) A.Alemaný, M.Bernabé, E.Fernández, M.Lora-Tamayo y O.Nieto, Bull.Soc.Chim.France, 780 (1967)
- (38) E.Fernández Alvarez, M.Bernabé y O.Nieto (Patronato"Juan de la Cierva") Patente Española. 324.608 (1966); Patente Española 324.609 (1966)
- (39) M.Bernabé. Tesis Doctoral. Universidad de Madrid (1965)
- (40) O.Nieto. Tesis Doctoral. Universidad de Madrid (1965)

- (41) A.Monge. Tesis Doctoral. Universidad de Madrid (1968)
- (42) E.A.Zeller, The Enzymes, Ed.P.D.Bayer y col. Acad. Press .Inc.Public, 8,313-35 (1963)
- (43) O.M.Teotino y G.Maffi; U.S.Patent.3005.827 (1960), Chem. Abst. 56 -3460 (1962)
- (44) R.A.Robinson(para Searle Inc.) U.S.Patent.2.947.758 (1960) Chem.Abst,55 -3615 (1961)
- (45) Laboratoires Francais de Chimiotherapie; French.M.71(1961) Chem.Abst,58 -1315 (1963)
- (46) H.Soep, Pure.Appl.Chem,3 -481 (1961)
- (47) H.Soep, "Procedings of the Second International Symposia on Enzymes in Clinical Chemistry". Ghent (Belgica).Butherborths(London),9 -481 (1962)
- (48) B.M.Braganca, J.H.Quastel and R,Schucher, Arch.Biochem. Biophys, 52 -18 (1954)
- (49) E.J.Conway and A.Byrne, Biochem.J.27 -419 (1933)
- (50) E.A.Zeller, Helv.Chim.Acta , 23 -1502 (1940)
- (51) A.L.Green y Th.M.Haughton,Biochem.J.76 -44 (1950)
- (52) A.L.Green y Th.M.Haughton,Biochem.J.78 -172 (1961)
- (53) A.L.Green, Biochem.J., 84 -217 (1962)
- (54) H.Weissbach, T.E.Smith, J.W.Daly, B.Witkop y S.Underfriend J.Biolog.Chem, 235 -1160 (1960)
- (55) H.Blaschko, D.Richter and H.Schlossmann, Biochem.J.31 -2187 (1937)
- (56) H.I.Kohn, Biochem.J.31 -1693 (1937)
- (57) N.H.Creasy, Biochem.J.64 -178 (1956)
- (58) A.Aleman, M.Bernabé, E.Fernández, M.Lora-Tamayo y O,Nieto Bull.Soc.Chim.France, -2486 (1966)
- (59) Belstein 6 -411 y 6 -II-387
- (60) H.Burton y J.L.Stoves, J.Chem.Soc.1726 (1937)
- (61) A.Roberston y col. J.Chem.Soc.1605 (1948).
- (62) C.Giordano, J.Bloom et J.P.Merril ;Experientia,16 -346(1960)
- (63) P.O.Ganrot et E.Rosengren, Med, exptl.,6 -315 (1962)
- (64) N.W.Umbreit, R.H.Burris et J.F.Stander, Manometric Techniques, Burgess, Pub, Co., Minneapolis, 64,66,46,47 y 1-17 (1959)

- 65) F.E.Bloom., and N.J.Giarman, Ann.Rev. Pharmacol., 8 229 (1968).
- 66) M.Holzbauer., and M.Vogt. J.Neurochem., 1 - 8 (1965)
- 67) A.Carlsson, M.Lindquist, T.Magnusson, and B.Waldeck. Science 127- 471 (1958).
- 68) A,Pletscher., P.A.Shore and B.Brodie. J.Pharmacol. Exptl. Therap., 116 -84 (1956).
- 69) J.H.Pirch, R.H.Reech, and K.E.Moore, Intern. J.Neuropharmacol., 6 -375 (1967).
- 70) E.Kolb, Zentralbl. Veterinärmediz, 3 -570 (1956).
- 71) F.Buffoni, and H.Blaschko, Proc.Roy. Soc (London), Ser. B. 161 -153 (1964).
- 72) M.L.C.Hare., Biochem. J., 22 -968 (1928).
- 73) H.Blaschko., Pharmacol. Rev., 4 -415 (1952).
- 74) M.Dixon, and E.C.Webb. "Enzymes" Longsmans, en Pharmacol. Agents, Ed.M.Gordon.Ac.Press.Inc.New York. 1 , 446-543 (1964).
- 75) E.A.Zeller "The Enzymes" Ed.J.B.Sumner y Myrback.Ac. Press. Inc.Public, 7- parte I-536, 58 (1957).
- 76) E.A.Zeller "The Enzymes" Ed.P.D.Boyer y col. Acad. Press. Inc.Public. 8- 313, 35 (1963).
- 77) E.Werbe "Aminooxydase" en "Enzymes" parte A.Springer-Verlag, 653-704 (1964).
- 78) J.Szmuscoviz y J.C.Creig; J.Med.Pharmacol.Chem . 4 -274 (1961).
- 79) D.Lieberman y J.C.Dewis; Bull.Soc.Chem.France. 1952 (1961)
- 80) Laboratoires Frabcais de Chimiotherapie; French.M.1 (1961)
- 81) Roussel-Uclaf; Brit,Patent. 933, 566 (1963). Chem.Abst. 60 -2899 (1964).
- 82) E.A.Zeller, L.A.Blankmas, W.P.Burkard, W.L.Pacha and J. C.Lazanas.Ann.New York.Acad.Sci., 80 , Art. 3, 583(1959).
- 83) E.A.Zeller., Pharmacol.Rev., 11 -387 (1959).
- 84) E.A.Zeller., J.Barsky, L.A.Blanksmā, and J.C.Lazanas, Federation Proc., 16 -276 (1957).

- 85) J.A.Ballantine, C.B.Barret, R.J.S.Beer, B.G.Boggiano, S.Eardley, B.E.Jennings, and A.Robinson, J.Chem.Soc., 2227 (1957).
- 86) F.Millich y E.I.Becker. J.Chem.Org. 23 -1096 (1958).
- 87) V.Zeller, G.Ramachander, and E.A.Zeller. J.Med.Chem. 8 -440 (1965).
- 88) R.A.Deitrich y V.G.Erwin, Analytical Biochemistry, 30 , 395-402 (1969).