



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DISEÑO Y SÍNTESIS DE 3,4-DIARIL-1H-PIRAZOLES COMO POTENCIALES ANTAGONISTAS DE CB1R Y SU APLICACIÓN COMO ANTIDIABÉTICOS.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I. CARLOS DANIEL GARCÍA MEJÍA

TUTOR PRINCIPAL:

**DR. EDUARDO HERNÁNDEZ VÁZQUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**DISEÑO Y SÍNTESIS DE 3,4-DIARIL-1H-PIRAZOLES COMO
POTENCIALES ANTAGONISTAS DE CB1R Y SU APLICACIÓN
COMO ANTIDIABÉTICOS.**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q.I. CARLOS DANIEL GARCÍA MEJÍA



Ciudad de México, Enero del 2024.

Jurado asignado:

Presidente	Dra. Leonor Pérez Martínez	Instituto de Biotecnología, UNAM.
Vocal	Dr. Francisco Hernández Luis	Facultad de Química, UNAM.
Vocal	Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez	Facultad de Farmacia, UAEM.
Vocal	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM.
Secretario	Dr. Josué Arturo Velázquez Moyado	Facultad de Química, UNAM.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 7C del Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutela del Dr. Eduardo Hernández Vázquez.

Parte de este trabajo fue publicado en la revista *Organic and Biomolecular Chemistry* de la *Royal Society of Chemistry*. Además, se presentó en la modalidad de cartel en el Simposio de Innovación Científica y Tecnológica, en la XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica y en el evento #LatinXChem Twitter Conference 2023.

AGRADECIMIENTOS.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por la beca proporcionada (815544) para la realización de los estudios de posgrado del beneficiario con CVU. 1024234.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Química por brindarme las herramientas, instalaciones, recursos y equipo analítico para continuar con mi formación profesional.

A la Dirección General de Apoyo al Personal Académico (DGAPA) que a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT: IA207422) financió algunas de las actividades experimentales de investigación presentadas en este trabajo.

A mi asesor, el Dr. Eduardo Hernández Vázquez, por todo su apoyo, confianza y guía para el desarrollo óptimo de este proyecto.

A los miembros de mi comité jurado: Dra. Leonor Pérez Martínez, Dr. Francisco Hernández Luis, Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez, Dr. Marcos Hernández Rodríguez y Dr. Josué Arturo Velázquez Moyado; por el tiempo, dedicación y sus oportunas correcciones para el mejoramiento de este trabajo.

Al Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear (LURMN) por la adquisición de invaluable espectros para la caracterización estructural de los compuestos sintetizados. Así mismo a los técnicos responsables de los servicios analíticos del Instituto de Química: Q. María de los Ángeles Peña González (RMN), M. C. Elizabeth Huerta Salazar (RMN), Dra. Beatriz Quiroz García (RMN), Dra. Adriana Romo Pérez (IR) y Dra. María del Carmen García González (EM); por su capacitación en el manejo de los equipos y su apoyo en la obtención de los datos espectroscópicos.

Al Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM (CCIQS), así como al Dr. Simón Hernández Ortega y al Dr. Diego Martínez Otero por los datos cristalográficos proporcionados.

Finalmente, a la M.C. María Teresa Ramírez Apán y al M. C. Antonio Nieto Camacho por la evaluación biológica de los compuestos obtenidos.

DEDICATORIA.

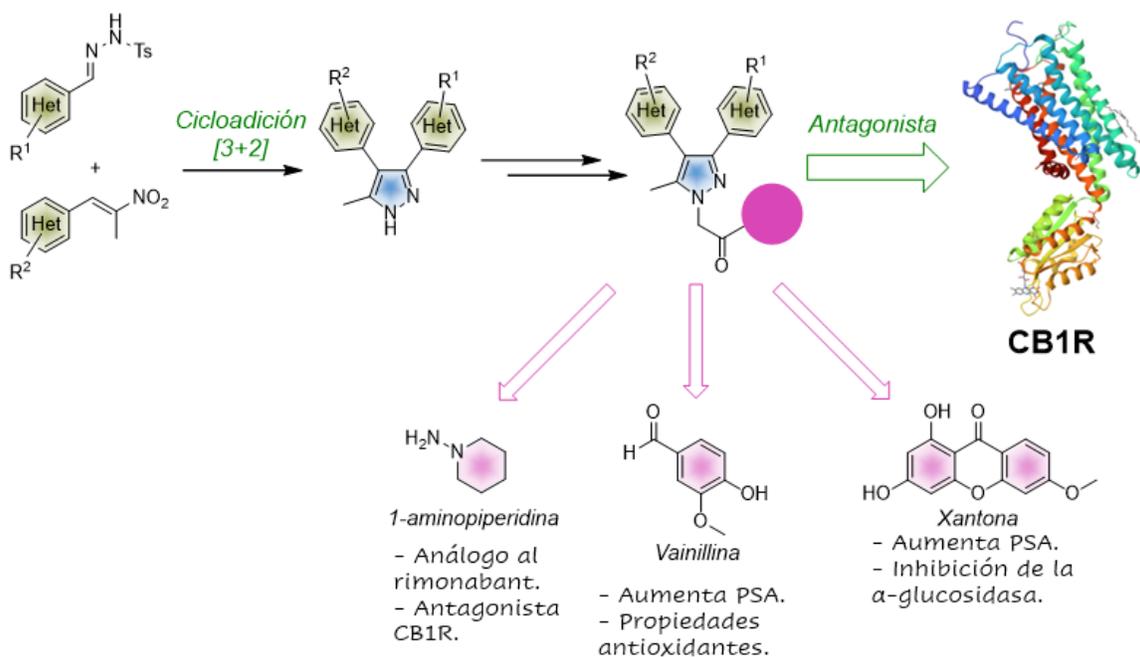
A todas las personas que hicieron posible la conclusión de mis estudios de maestría.

RESUMEN.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica que afecta a millones de personas en México y el mundo, por lo cual es imprescindible el desarrollo de nuevos fármacos que ofrezcan una mayor eficacia y seguridad que los tratamientos ya existentes. Una posible solución a este problema de salud es la búsqueda e identificación de nuevos blancos terapéuticos, entre los que destaca el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1R) por su participación en diferentes procesos metabólicos relacionados con el desarrollo de la DMT2. El diseño de antagonistas a este receptor se ubica como una estrategia atractiva y válida para el control metabólico y el desarrollo de novedosos compuestos antidiabéticos, sobre todo si se consideran moléculas de tercera generación donde se aprecie un efecto adicional relacionado al balance metabólico. En este trabajo se presenta la síntesis regioselectiva de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles mediante una cicloadición 1,3-dipolar, así como una estrategia sintética que permitirá la construcción de compuestos híbridos con acción dual (antagonista al CB1R y antioxidante/inhibitoria de la α -glucosidasa) con potencial aplicación como antidiabéticos.

ABSTRACT.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease that affects to millions of people in Mexico and worldwide, so the development of new drugs with greater efficacy and safety than current treatments is necessary. Cannabinoid type 1 receptor (CB1R) stands as a possible solution for this health concern, since this receptor participates in several metabolic processes related to the development of T2DM. Although adverse effects halted the development of novel inhibitors, third generation CB1R antagonists are considered as validated entities for reaching metabolic control. Herein, a regioselective protocol to obtain 3,4-diaryl-1*H*-pyrazoles by means of a 1,3-dipolar cycloaddition is reported and using easily constructed starting materials. Additionally, we developed a synthetic strategy that will enable the construction of hybrid compounds with dual effect (CB1R antagonist and antioxidant/ α -glucosidase inhibitory) with a potential application as antidiabetics.



ÍNDICE.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.	I
ÍNDICE DE ESQUEMAS.	IV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	V
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1. Diabetes mellitus tipo 2.	2
2.1.1. Descripción general.....	2
2.1.2. Desarrollo de la DMT2.	3
2.1.3. Epidemiología.	6
2.1.4. Tratamientos actuales.	6
2.1.5. Nuevos blancos terapéuticos.....	7
2.2. Receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1R).	8
2.2.1. Relación con la DMT2.	9
2.2.2. Antagonistas del CB1R.	10
2.2.3. Diseño de futuros antagonistas.	13
2.3. Métodos sintéticos para la construcción de pirazoles.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	17
4. HIPÓTESIS.....	18
5. OBJETIVOS.....	18
5.1. Objetivo general.	18
5.2. Objetivos particulares.....	18
6. DISEÑO DE COMPUESTOS.....	19
6.1. Análisis retrosintético.	20
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
7.1. Síntesis de pirazoles.	22
7.1.1. Obtención de las materias primas.	22
7.1.2. Optimización y síntesis de 3,4-diaril-1H-pirazoles.	24
7.2. Síntesis de xantonas.....	28
7.3. Preparación de los compuestos híbridos: unión pirazol-xantona.....	29
7.3.1. Alquilación de la xantona.....	29
7.3.2. N-alkilación de los pirazoles.	31
7.4. Determinación estructural.	34
7.4.1. Interpretación de los espectros de RMN de ¹ H y ¹³ C de los nitroalquenos (40a-n).	34

7.4.2. Interpretación de los espectros de RMN de los 3,4-diarilpirazoles (49a-ad)...	37
7.4.3. Interpretación del espectro de RMN de ¹ H de la xantona alquilada (62).....	43
7.4.4. Interpretación de los espectros de RMN de los ésteres 48a-c	44
7.5. Resultados de estudios <i>in silico</i>	48
7.5.1. Cálculo del área de superficie polar.	48
7.5.2. Acoplamiento molecular.	48
7.6. Resultados preliminares de inhibición de la α-glucosidasa.....	52
7.7. Estudios de citotoxicidad.....	53
8. CONCLUSIONES.	54
9. PERSPECTIVAS.	54
10. ANEXOS.....	55
10.1. Procedimiento experimental.....	55
10.1.1. General.	55
10.1.2. Procedimiento general para la síntesis de las tosilhidrazonas (39a-l).....	55
10.1.3. Procedimiento general para la síntesis de los nitroalquenos (40a-n).....	55
10.1.4. Procedimiento general para la síntesis de los 3,4-diaril-1H-pirazoles (49a-ad).	58
10.1.5. Procedimiento para la N-alquilación de los 3,4-diaril-1H-pirazoles.	65
10.1.6. Procedimiento para la obtención del ácido 2-(3,4-difenil-5-metil-1H-pirazol-1- il)etanoico (47).	66
10.1.7. Procedimiento general para la síntesis de las xantonas (43a-b).....	66
10.1.8. Procedimiento general para la alquilación de la xantona 43a	66
10.1.9. Procedimiento para el ensayo de inhibición de la α-glucosidasa.	66
10.1.10. Procedimiento para el ensayo de citotoxicidad.	67
10.2. Espectroscopía y espectrometría.	68
10.2.1. Espectros de RMN de ¹ H y ¹³ C, y de HRMS de los nitroalquenos.	68
10.2.2. Espectros de RMN de ¹ H, ¹³ C y bidimensionales, y de HRMS de los 3,4-diaril- 1H-pirazoles.....	87
10.2.3. Espectros de RMN de ¹ H, ¹³ C y bidimensionales, y de HRMS de los 2-(3,4- diaril-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanoato de etilo.	137
10.2.4. Espectros adicionales.....	142
10.3. Artículo.....	145

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

°C	Grados Celsius.
[M+H] ⁺	Ion cuasimolecular.
2-AG	2-araquidonoilglicerol.
2D	Experimento bidimensional.
AcOEt	Acetato de etilo.
AcOH	Ácido acético.
ATR	Reflectancia total atenuada.
BHE	Barrera hematoencefálica.
Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonilo.
br s	Señal ancha.
c	Señal cuadruplete.
CB1R	Receptor de cannabinoides tipo 1.
CBR2	Receptor de cannabinoides tipo 2.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado.
comp	Señal compleja.
δ	Desplazamiento químico.
d	Señal doblete.
dd	Señal doble de dobles.
ddd	Señal doble de doble de dobles.
dt	Señal doble tripleteada.
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.
DAG	Diacilgliceroles.
DART	Análisis directo en tiempo real.
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
DCE	Dicloroetano.
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida.
DMSO- <i>d</i> 6	Dimetilsulfóxido deuterado.
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2.
E1Bc	Eliminación unimolecular de base conjugada.
ECL	<i>Loop</i> extracelular.

Eq	Equivalentes químicos.
Et	Etilo.
EtOH	Etanol.
EtNO ₂	Nitroetano.
GLUT4	Transportador de glucosa tipo 4.
GPCR	Receptor acoplado a proteína G.
h	Horas.
HbA1c	Hemoglobina glicosilada.
Hex	Hexano.
Het	Heterociclo.
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces.
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución.
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple.
Hz	Hertz.
IC ₅₀	Concentración inhibitoria al 50 %.
ICL	<i>Loop</i> intracelular.
IGF	Intercambio de grupo funcional.
IMC	Índice de masa corporal.
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
<i>i</i> Pr	Isopropilo
IL-6	Interleucina-6.
IR	Espectroscopía infrarroja.
IRS	Sustrato del receptor de insulina.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
M	Molaridad.
m/z	Relación masa/carga.
Me	Metilo.
MeCN	Acetonitrilo.
MeOH	Metanol.
mg	Miligramo.
mg/dL	Miligramo sobre decilitro.

MHz	Megahertz.
mL	Mililitro.
μmol	Micromol.
mmol	Milimol.
MS	Espectrometría de masas.
MsOH	Ácido metanosulfónico.
NOESY	Espectroscopía del efecto nuclear Overhauser.
Ph	Fenilo.
PKC	Proteína cinasa C.
ppm	Partes por millón.
PSA	Área de superficie polar.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13.
ROS	Especies reactivas de oxígeno.
s	Señal singulete.
S _E Ar	Sustitución electrofílica aromática.
sept	Señal septuplete.
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular..
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática.
SNC	Sistema nervioso central.
t	Señal triplete.
td	Señal triple de dobles.
t.a.	Temperatura ambiente.
TAG	Triacilgliceroles.
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio.
<i>t</i> -BuOK	<i>Ter</i> -butóxido de potasio.
THF	Tetrahidrofurano.
TMD	Dominio transmembranal.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
Ts	Tosilo.

ÍNDICE DE ESQUEMAS.

Esquema 1. Métodos sintéticos reportados para la obtención de pirazoles.....	16
Esquema 2. Propuesta retrosintética para la obtención de los antagonistas del CB1R del tipo 44 , 45 y 46	20
Esquema 3. Análisis retrosintético detallado para obtener los compuestos híbridos a partir de un intermediario común.....	21
Esquema 4. Condiciones utilizadas para la obtención de las tosilhidrazonas.....	22
Esquema 5. Condiciones optimizadas para la síntesis de nitroalquenos (40a-n).	23
Esquema 6. Influencia de la temperatura sobre la formación de los estados de transición y, por ende, en el regioisómero obtenido.	25
Esquema 7. Condiciones encontradas para la preparación de 3,4-diaril-1 <i>H</i> -pirazoles mediante una cicloadición 1,3-dipolar.	26
Esquema 8. Condiciones empleadas para la obtención de las xantonas 43	28
Esquema 9. Mecanismo propuesto para la obtención de las xantonas.	29
Esquema 10. La tautomería del pirazol provocó la alquilación en ambos nitrógenos.	31
Esquema 11. Obtención de los ésteres 48a-c	34
Esquema 12. La hidrólisis básica de 48a dio acceso al compuesto 47	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. El desarrollo de la DMT2 involucra diversos factores genéticos y ambientales. .	3
Figura 2. Los niveles anormales de glucosa en la prediabetes evidencian las afectaciones de diferentes órganos.	4
Figura 3. Esquema representativo de la señalización de la insulina y la resistencia a la insulina.	5
Figura 4. Incidencia de la DMT2 a nivel mundial en el 2021. Modificado de: IDF Diabetes Atlas. ²⁴	6
Figura 5. Ejemplos de fármacos empleados para el tratamiento de la DMT2.	7
Figura 6. a) Ligandos del CB1R: endo- y exocannabinoides; b) Cristal del CB1R (PDB: 5TGZ).	8
Figura 7. La activación del CB1R guarda una estrecha relación con el desarrollo de la obesidad y la DMT2.	10
Figura 8. Antagonistas del CB1R de primera generación.	11
Figura 9. Algunos ejemplos de la segunda generación de antagonistas del CB1R.	12
Figura 10. Antagonistas de tercera generación: compuestos híbridos con actividad anti-obesidad y antioxidante.	13
Figura 11. Ejemplos de pirazoles de interés en Química Farmacéutica.	15
Figura 12. La síntesis de 3,4-diaril-1 <i>H</i> -pirazoles es una estrategia atractiva para el diseño y futuro desarrollo de potenciales antidiabéticos.	17
Figura 13. Propuesta de reemplazo bioisostérico para la construcción de nuevos antagonistas del CB1R.	19
Figura 14. Moléculas propuestas para su incorporación al sistema diaripirazólico en búsqueda de preparar compuestos híbridos.	19
Figura 15. El análisis de los espectros de RMN- ¹ H permitió determinar la proporción en la que se obtenían los isómeros 49a y 49a' al emplear diferentes bases.....	33
Figura 16. Interpretación del espectro de ¹ H de 40d	35
Figura 17. Interpretación del espectro de ¹³ C de 40d	36
Figura 18. Interpretación del espectro de ¹ H de 49o	39
Figura 19. Interpretación del espectro de ¹³ C de 49o	39

Figura 20. a) Importantes interacciones observadas en el espectro 2D-NOESY de 49o ; b) Interacciones NOE para los diferentes regioisómeros; c) Interacción identificada para 49q	42
Figura 21. Interacciones identificadas en HMBC para el compuesto 49q	43
Figura 22. Análisis de Rayos X de monocristal de 49aa (CCDC: 2267235).	43
Figura 23. Interpretación del espectro de ¹ H de la xantona 62	44
Figura 24. Interpretación del espectro de ¹ H de 48a	45
Figura 25. Interpretación del espectro de ¹³ C de 48a	46
Figura 26. Interacción observada en 2D-NOESY para 48b	47
Figura 27. Importantes interacciones identificadas en HMBC para 48b	47
Figura 28. Validación del acoplamiento molecular: AM6538 co-cristalizado (gris oscuro) vs AM6538 acoplado (morado).....	49
Figura 29. Comparación del modo de unión de los compuestos 44b (verde), 45b (rosa), 46b (azul) y el ligando 22 (gris oscuro).	50
Figura 30. Diferencias entre el modo de unión de 44b (verde) y los compuestos 44a (lila), 45a (amarillo) y 46a (gris claro).	51
Figura 31. Mapa bidimensional de interacciones del ligando co-cristalizado y los compuestos diseñados. a) 22 ; b) 44b ; c) 45b ; d) 46b	52

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Valores de referencia empleados para el diagnóstico de la DMT2.....	2
Tabla 2. Interacciones encontradas entre AM6538 y el sitio activo del CB1R.....	14
Tabla 3. Optimización de las condiciones para la reacción de Henry.	22
Tabla 4. Colección de nitroalquenos sintetizados.	23
Tabla 5. Optimización de las condiciones para la obtención de pirazoles.....	24
Tabla 6. Colección de 3,4-diaril-1 <i>H</i> -pirazoles preparados.	27
Tabla 7. Colección de pirazoles en los que se incorporaron sustituyentes heterocíclicos.	28
Tabla 8. Condiciones empleadas para la alquilación de la xantona.	30
Tabla 9. Condiciones utilizadas para construir derivados diarilpirazol-xantona.	30
Tabla 10. Optimización de las condiciones empleadas para la <i>N</i> -alquilación de los 3,4-diaril-1 <i>H</i> -pirazoles.	32
Tabla 11. Desplazamientos químicos de ¹ H de los nitroalquenos sintetizados.	35
Tabla 12. Desplazamientos químicos de ¹³ C de los nitroalquenos sintetizados.	36
Tabla 13. Desplazamientos químicos de ¹ H encontrados en 3,4-diaril-1 <i>H</i> -pirazoles.....	37
Tabla 14. Desplazamientos químicos de ¹³ C encontrados en 3,4-diaril-1 <i>H</i> -pirazoles.	40
Tabla 15. Desplazamientos químicos de ¹ H correspondientes a los ésteres 48a-c	45
Tabla 16. Desplazamientos químicos de ¹³ C correspondientes a los ésteres 48a-c	46
Tabla 17. Datos de PSA calculados para el rimonabant y los compuestos diseñados.....	48
Tabla 18. Valores obtenidos en el acoplamiento molecular entre los ligandos y CB1R (PDB: 5TGZ).....	49
Tabla 19. Actividad inhibitoria de la α-glucosidasa presentada por las dihidroxixantonas 43a y 43b	53
Tabla 20. Actividad citotóxica de los 3,4-diarilpirazoles en diferentes líneas celulares. ...	53

1. INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica y crónico-degenerativa que trae consigo severas complicaciones multiorgánicas en quien la padece, lo cual la ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en el país y en el mundo. De acuerdo con datos recopilados por el INEGI en 2022, la DMT2 se convirtió en la segunda causa de muerte en México, superando al cáncer, la infección por COVID-19 y a las enfermedades cerebrovasculares. Estos datos, crudos en esencia, nos permiten dimensionar la difícil situación de esta enfermedad metabólica.

Debido a los crecientes índices de mortalidad y morbilidad ocasionados por la DMT2, se han implementado diversos tratamientos cuyo propósito es el control metabólico y la prevención de las complicaciones; no obstante, dichos medicamentos únicamente controlan un trastorno del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia), por lo que se requiere la combinación de varios medicamentos, lo cual trae consigo inconvenientes propios de la polifarmacia. Es por esta razón, que en los últimos años las investigaciones en Química Farmacéutica se centran en la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas, siendo el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1R) un blanco atractivo para el diseño de compuestos destinados a tratar la DMT2 y el síndrome metabólico.

El CB1R desempeña varias funciones imprescindibles y de diferente índole, por lo cual ha sido ampliamente estudiado para el tratamiento de diversas afecciones, como son obesidad, tabaquismo, cirrosis, fibrosis hepática y pulmonar, desordenes neuroinflamatorios y gastrointestinales, osteoporosis, entre otras. Se ha demostrado que la constante y repetida activación del CB1R ocasiona el aumento del apetito, lipogénesis *de novo*, reducción de la captación de glucosa por parte de las células de músculo esquelético e inducción a la muerte de células β ; todo lo anterior está estrechamente relacionado con el síndrome metabólico y el eventual desarrollo de la DMT2. Por consiguiente, la obtención de compuestos antagonistas/agonistas inversos del CB1R ofrece una nueva alternativa para el tratamiento de este padecimiento.

En la actualidad, la búsqueda de nuevos antagonistas de CB1R se enfoca en aquellas moléculas denominadas antagonistas de tercera generación. Este tipo de compuestos se caracterizan por estar restringidos al sistema endocanabinoide periférico, evitando los efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC) ocasionados por los antagonistas de primera generación, y a su vez, por ser moléculas híbridas que contengan en su estructura un fragmento que presente una segunda actividad biológica que coadyuve en el tratamiento de la DMT2 (ofreciendo una ventaja sobre los antagonistas de segunda generación). Tradicionalmente, los derivados de 1,5-diaril-1*H*-pirazoles han sido empleados como antagonistas del CB1R, donde el rimonabant (el primer antagonista comercializado) es un claro ejemplo. En este sentido, en el presente trabajo se propone a los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles como un reemplazo bioisostérico de los pirazoles 1,5-disustituidos, por lo que la primera parte de este proyecto se enfocó en la construcción del 3,4-diaril-1*H*-pirazol. Por ende, primero se estandarizó una ruta de síntesis regioselectiva de una colección de 3,4-diarilpirazoles, mediante una cicloadición 1,3-dipolar. En la segunda etapa se hizo énfasis en la derivatización del sistema diarilpirazólico con la finalidad de obtener un intermediario clave que permitiera la construcción futura de compuestos híbridos con acción dual.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Diabetes mellitus tipo 2.

2.1.1. Descripción general.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica, crónica y degenerativa que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica (niveles elevados de glucosa en plasma sanguíneo), acompañada por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. La etiología de este padecimiento aún no se ha esclarecido en su totalidad, pero se sabe que es el resultado de la resistencia a la insulina por parte de diversas células del cuerpo o de alteraciones en la secreción de la insulina o, en la mayoría de los casos, por ambas perturbaciones.¹

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza a través de la medición de la glucosa en sangre en ayuno y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), este último análisis permite conocer el nivel promedio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses. En la Tabla 1 se presentan los valores de referencia que se han establecido para el diagnóstico de la prediabetes, un estado de alto riesgo previo al desarrollo de la enfermedad, y de la DMT2.

Tabla 1. Valores de referencia empleados para el diagnóstico de la DMT2.

Parámetro	Metabolismo normal	Prediabetes	DMT2
HbA1c	<5.7 % ^a	5.7-6.4 % ^a	≥6.5 %
	<6.0 % ^b	6.0-6.4 % ^b	
Glucosa en ayuno	<100 mg/dL ^a	100-125 mg/dL ^a	≥126 mg/dL
	<110 mg/dL ^b	110-125 mg/dL ^b	
Glucosa postprandial (2 h)	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL

^a American Diabetes Association.

^b Organización Mundial de la Salud.

La DMT2 es una enfermedad multifactorial que se desarrolla paulatinamente y que involucra tanto factores genéticos como ambientales. Entre estos últimos destacan la obesidad (IMC ≥ 25 kg/m²), una dieta no saludable y un estilo de vida sedentario.² No obstante, existen otros factores de riesgo como el alto consumo de alcohol, el tabaquismo.¹ una mala calidad del sueño.³ Además, se ha descubierto que existe una correlación entre el desarrollo de la DMT2 y la presencia de altas concentraciones de citocinas proinflamatorias en la sangre, como son la proteína C reactiva, la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF).⁴ Además, existen otros factores de riesgo, como por ejemplo: edad avanzada, ascendencia africana o asiática, antecedentes de familiares con DMT2, síndrome de ovario poliquístico, aterosclerosis, presencia de acantosis nigricans, estrés, depresión, entre otros (Figura 1).

¹ DeFronzo, R. A.; Ferrannini, E.; Groop, L. et al. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1*, 15039.

² Chatterjee, S.; Khunti, K.; Davies, M. J. *Lancet* **2017**, *389*, 2239-2251.

³ Cappuccio, F. P.; D'Elia, L.; Strazzullo, P.; Miller, M. A. *Diabetes Care* **2009**, *33*, 414-420.

⁴ Wang, X.; Bao, W.; Liu, J. et al. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 166-175.



Figura 1. El desarrollo de la DMT2 involucra diversos factores genéticos y ambientales.

Las diversas complicaciones multiorgánicas a mediano/largo plazo que trae consigo la DMT2 repercuten severamente en la salud y en la calidad de vida de quien la padece. Típicamente, las afecciones relacionadas a esta enfermedad metabólica se clasifican en dos grandes categorías: complicaciones macrovasculares y microvasculares.⁵ En la primera categoría se encuentran la hipertensión y la aterosclerosis, las cuales aumentan la probabilidad de sufrir un infarto al miocardio o un accidente cerebrovascular.⁶ Por otra parte, las complicaciones microvasculares están conformadas por afecciones como: neuropatía, lo que puede desencadenar en la amputación de extremidades;⁷ retinopatía diabética, implicando un severo daño ocular, incluso pérdida de la visión,⁸ insuficiencia renal,⁹ entre otras.

2.1.2. Desarrollo de la DMT2.

Como se ha mencionado, la DMT2 se caracteriza por la alteración de los niveles de glucosa (hiperglucemia), teniendo como causa principal la secreción incorrecta de insulina por parte de las células β pancreáticas, propiciada por un largo estadio de resistencia a la insulina por parte de hepatocitos, adipocitos y células del músculo esquelético.^{10,11} De hecho, se considera que se padece DMT2 cuando las células β no son capaces de secretar suficiente insulina para contrarrestar la hiperglucemia ocasionada por la resistencia a la insulina.

⁵ Zheng, Y.; Ley, S. H.; Hu, F. B. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2018**, *14*, 88-98.

⁶ Brownlee, M. *Nature* **2001**, *414*, 813-820.

⁷ Ziegler, D.; Hanefeld, M.; Ruhnau, K. J. et al. *Diabetologia* **1995**, *38*, 1425-1433.

⁸ Hammes, H. P.; Du, X.; Edelstein, D. et al. *Nat. Med.* **2003**, *9*, 249-299.

⁹ Thomas, M. C.; Brownlee, M.; Susztak, K. et al. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1*, 15018.

¹⁰ Stumvoll, M.; Goldstein, B. J.; Haeften, T. W. *Lancet* **2005**, *365*, 1333-1346.

¹¹ Reaven, G. M. *Diabetes* **1988**, *37*, 1595-1607.

Previo al desarrollo de la diabetes, existe una fase de alto riesgo conocida como prediabetes, la cual se caracteriza por presentar niveles de glucosa más altos a los establecidos como normales, pero que no llegan a ser lo suficientemente altos para considerar que el paciente ha desarrollado la DMT2 (Tabla 1). Las perturbaciones de los niveles de glucosa en la prediabetes se asocian a diferentes trastornos fisiológicos: niveles altos de glucosa en ayuno manifiestan una resistencia hepática a la insulina y el comienzo de anomalía en la secreción de la insulina, mientras que, niveles altos de glucosa después de la ingesta de alimentos (intolerancia a la glucosa) están asociados a la resistencia a la insulina por parte del músculo esquelético y una mayor alteración en la secreción de insulina (Figura 2).¹²

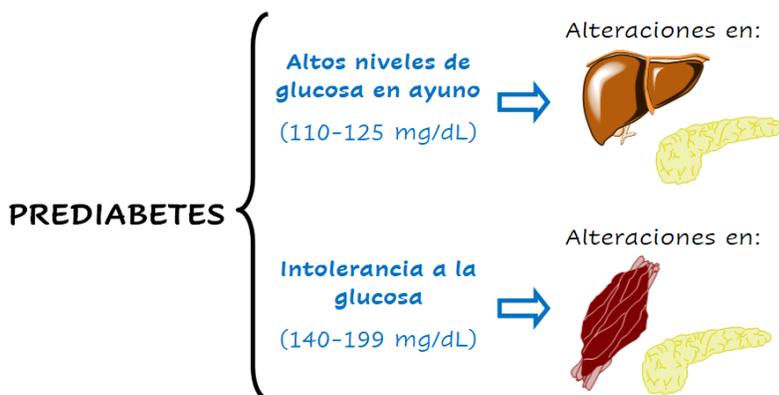


Figura 2. Los niveles anormales de glucosa en la prediabetes evidencian las afectaciones de diferentes órganos.

2.1.2.1. Resistencia a la insulina.

La DMT2 es precedida por años de experimentar el fenómeno conocido como resistencia a la insulina,^{11,12} el cual no es más que la disminución de sensibilidad a la acción de la insulina por parte de diversas células del cuerpo, principalmente hepatocitos y miocitos, lo que conlleva a que la glucosa no se incorpore apropiadamente a las células y, por ende, el aumento de los niveles de glucosa en sangre. La resistencia a la insulina también se presenta en otro tipo de tejidos, como el tejido adiposo,¹³ intestino,¹⁴ tejido vascular,¹⁵ riñón,¹⁶ entre otros. Sin embargo, se tiende a relacionar a la DMT2 con la resistencia generada en células como hepatocitos y miocitos, puesto que son estas células las que mayor cantidad de glucosa consumen.¹⁷

Para entender el mecanismo molecular de la resistencia a la insulina, primero es necesario conocer, *grosso modo*, el mecanismo de señalización de esta hormona. En condiciones normales, cuando la insulina se une a su receptor, se activa la tirosina cinasa del receptor, propiciando la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina (IRS1 y IRS2). Con lo cual se desencadenan un conjunto de moléculas de señalización, como la

¹² Abdul-Ghani, M.A.; Tripathy, D.; DeFronzo, R. A. *Diabetes Care* **2006**, *29*, 1130-1139.

¹³ Ahmed, B.; Sultana, R.; Greene, M. W. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *197*, 111315.

¹⁴ Honka, H.; Mäkinen, J.; Hannukainen, J. C. et al. *Diabetologia* **2013**, *56*, 893-900.

¹⁵ Meijer, R. I.; De Boer, M. P.; Groen, M. R. et al. *Microcirculation* **2012**, *19*, 494-500.

¹⁶ Spoto, B.; Pisano, A.; Zoccali, C. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2016**, *311*, 1087-1108.

¹⁷ Shulman, G. I.; Rothman, D. L.; Jue, T. et al. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *322*, 223-228.

fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), cuya función es promover la translocación de glucosa hacia el interior celular, mediante el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4).¹ Mientras que, la resistencia a la insulina se presenta cuando se fosforila el residuo serina de las IRS, impidiendo la fosforilación de la tirosina y, en consecuencia, deteniendo la cadena de señalización que permite la incorporación de glucosa.¹⁸ La fosforilación de la serina tiene diferentes causas (Figura 3), como son:

1. **Inflamación:** los procesos inflamatorios producen IL-6 y TNF, las cuales promueven la activación de una secuencia de citocinas (IKK β) que inducen a la fosforilación del residuo serina y la producción de supresores de citocinas de señalización (SOCS), las cuales inhiben la función de las IRS.^{19,20}
2. **Acumulación ectópica de lípidos:** esta condición aumenta los niveles de diacilgliceroles (DAG), provocando la activación de proteínas cinasa C (PKC), las cuales favorecen la fosforilación de la serina de las IRS.²¹
3. **Disfunción mitocondrial:** el incorrecto funcionamiento de las mitocondrias se puede ver reflejado en el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), generando un desbalance conocido como estrés oxidante.²² Los radicales libres generados activan a una serie de PKC, con lo cual se fosforila el residuo serina.¹

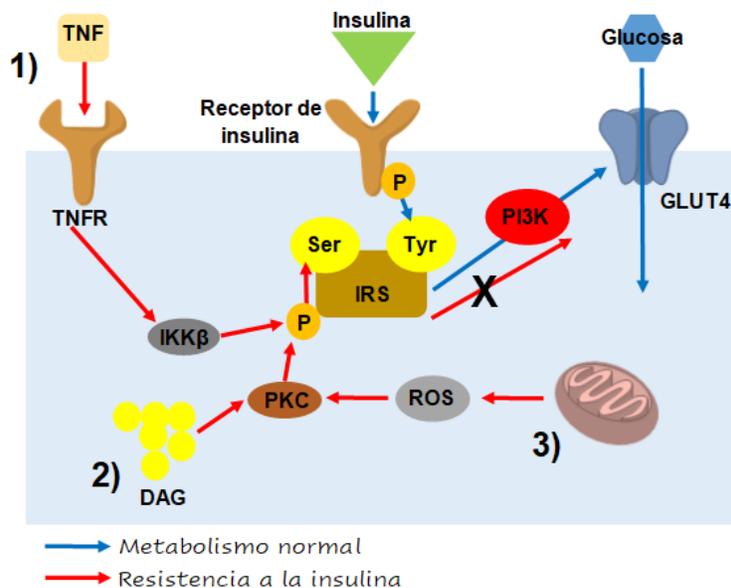


Figura 3. Esquema representativo de la señalización de la insulina y la resistencia a la insulina.

¹⁸ Copps, K. D.; White, M. F. *Diabetologia* **2012**, *55*, 2565-2582.

¹⁹ De Alvaro, C.; Teruel, T.; Hernández, R.; Lorenzo, M. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 17070-17078.

²⁰ Lebrun, P.; Van Obberghen, E. *Acta Physiol.* **192**, 29-36.

²¹ Yu, C.; Chen, Y.; Cline, G. W. et al. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 50230-50236.

²² Tangvarasittichai, S. *World J. Diabetes* **2015**, *6*, 456-480.

2.1.3. Epidemiología.

La DMT2 es considerada un problema de salud pública a nivel mundial debido a las severas repercusiones que conlleva este padecimiento y por el incremento drástico en la incidencia de esta enfermedad que se ha suscitado en años recientes. En el periodo comprendido entre 1980 y 2014, la cantidad de pacientes con DMT2 se cuadruplicó.²³ Datos más recientes de esta enfermedad, recopilados por la International Diabetes Federation (IDF), indican que en 2021 se contabilizaron 537 millones de adultos, entre 20-79 años, viviendo con DMT2 (Figura 4), con lo cual se predice que para el 2030 la cantidad de pacientes ascenderá a 643 millones y para el 2045 a 783 millones de casos. Además, en el mismo estudio se revela que en el transcurso de ese año se suscitaron 6.7 millones de defunciones relacionadas a la DMT2, lo que implica 1 muerte cada 5 segundos.²⁴

Por otra parte, la situación en México es muy parecida, de acuerdo con datos proporcionados por el INEGI, en 2022 se registraron 115,025 defunciones relacionadas con la DMT2, lo que equivale al 13.57 % del total de muertes censadas, colocando a esta enfermedad como la segunda causa de muerte en el país.²⁵

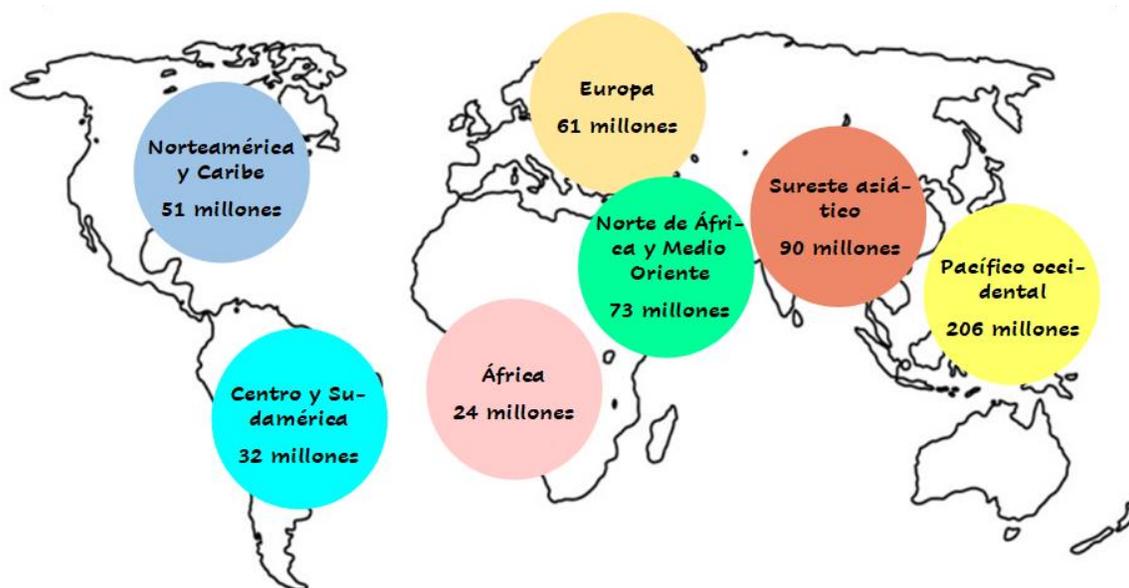


Figura 4. Incidencia de la DMT2 a nivel mundial en el 2021. Modificado de: IDF Diabetes Atlas.²⁴

2.1.4. Tratamientos actuales.

Indudablemente, el tratamiento de la DMT2 es una prioridad para el área de la salud, por lo cual se han implementado diversos tratamientos para el control metabólico, teniendo como objetivo la disminución de diferentes parámetros, como son glucosa en sangre,

²³ NCD Risk Factor Collaboration. *Lancet* **2016**, 387, 1513-1530.

²⁴ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10 Ed. Bruselas, Bélgica: 2021. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>

²⁵ Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR) 2022. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/EDR/EDR2022-Dft.pdf>

HbA1c, colesterol, triacilglicerolos (TAG) y presión arterial, y, por ende, evitar las complicaciones asociadas a esta enfermedad.

Lamentablemente, a pesar de contar con una amplia variedad de antidiabéticos, la administración de un único fármaco no es suficiente para contrarrestar las múltiples anomalías que caracterizan a la DMT2; no obstante, existe evidencia que la combinación de tratamientos mejora, significativamente, el control glucémico, por lo que la polifarmacia ha tenido una buena aceptación como terapia contra los trastornos metabólicos propios de este padecimiento.^{26,27,28} Los tratamientos actuales se clasifican según su mecanismo de acción:

- Supresores de la producción hepática de glucosa: biguanidas (**1**).
- Secretagogos de insulina: sulfonilureas (**2**) y meglitinidas (**3**).
- Moduladores GLP-1: agonistas GLP-1 e inhibidores de la DPP4 (**4**).
- Sensibilizadores de la insulina: tiazolidinadionas (**5**).
- Disminución de la absorción intestinal y renal de glucosa: inhibidores de la α -glucosidasa (**6**) y del SGLT2 (**7**), respectivamente.

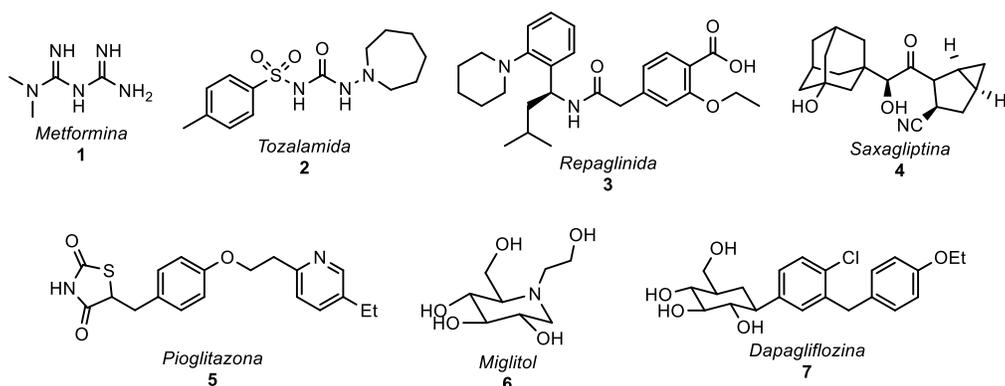


Figura 5. Ejemplos de fármacos empleados para el tratamiento de la DMT2.

2.1.5. Nuevos blancos terapéuticos.

La necesidad de recurrir a la terapia combinada (polifarmacia) para aumentar la efectividad de los tratamientos existentes, así como el incremento en la incidencia de la DMT2, son claros indicios de la urgencia por desarrollar nuevos compuestos con actividad antidiabética. En este sentido, en años recientes la investigación en Química Farmacéutica se ha enfocado en la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos que permitan el desarrollo de novedosos compuestos para el tratamiento de la DMT2.

En la actualidad, los blancos terapéuticos que se encuentran bajo exhaustivas investigaciones para el desarrollo de nuevos fármacos son: la incretina GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa), el receptor 119 acoplado a proteína G (GPR119),

²⁶ Abdul-Ghani, M. A.; Puckett, C.; Triplitt, C. et al. *Diabetes Obes. Metab.* **2015**, *17*, 268-275.

²⁷ Gram, J.; Henriksen, J. E.; Grodum, E. et al. *Diabetes Care* **2011**, *34*, 37-33.

²⁸ DeFronzo, R. A.; Lewin, A.; Patel, S. et al. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 384-393.

el receptor FFA-1 (receptor de ácidos grasos tipo 1), los receptores de melatonina MET1 y MET2, y los receptores de cannabinoides tipo 1 (CB1R) y tipo 2 (CB2R).^{29,30,31}

Además, existen otros receptores en etapas muy tempranas de investigación que son prometedores para el tratamiento de la DMT2, por ejemplo: 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, el receptor de adiponectina (ACPR30), receptor de estrógenos acoplado a proteína G (GEPR), entre otros.²⁹

2.2. Receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1R).

Este receptor pertenece a la clase A de la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) y junto al receptor de cannabinoides tipo 2 (CB2R) y a los ligandos endógenos – la anandamida (**8**) y el 2-araquidonilglicerol (**9**), 2-AG–, constituyen el sistema de endocannabinoides.^{32,33} Este conjunto recibe su peculiar nombre debido al descubrimiento de la alta afinidad que presenta el Δ^9 -tetrahydrocannabinol (**10**) por este tipo de receptores (Figura 6a).

El sistema endocanabinoide se encuentra distribuido principalmente en el sistema nervioso central (CB1R) y en el sistema inmunológico (CB2R).³⁴ Específicamente, el CB1R se expresa en diversas áreas del cerebro: ganglios basales, cerebelo, hipocampo y la corteza cerebral, pero además en órganos periféricos como hígado, pulmón, páncreas, íleon, tejido adiposo y músculo esquelético.³⁵

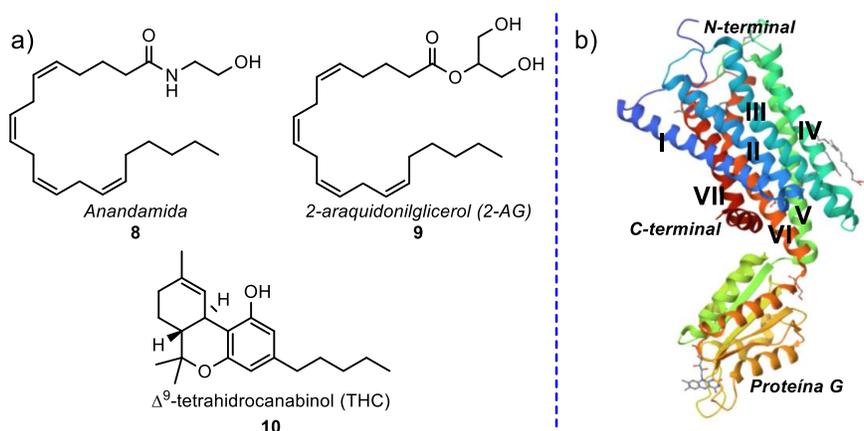


Figura 6. a) Ligandos del CB1R: endo- y exocannabinoides; b) Cristal del CB1R (PDB: 5TGZ).

El receptor de cannabinoides tipo 1 es una proteína transmembranal conformada por 7 α -hélices (TMD, dominios transmembranales), 3 *loops* extracelulares (ECL) y 3 *loops* intracelulares (ICL) y, además, está acoplada a una proteína G intracelular (Figura 6b).³⁶ Este receptor ha sido ampliamente estudiado por su amplia relación con diversas

²⁹ Dhankhar, S.; Chauhan, S.; Mehta, D. K. et al. *Diabol. Metab. Syndr.* **2023**, *15*.

³⁰ DiMarzo, V.; Goparaju, S. V.; Wang, L. et al. *Nature* **2001**, *410*, 822-825.

³¹ Kumawat, V. S.; Kaur, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *862*, 172628.

³² Devane, W. A.; Dysarz, F. A. *Mol. Pharmacol.* **1988**, *34*, 605-613.

³³ Munro, S.; Thomas, K. L.; Abu-Shaar, M. *Nature* **1993**, *365*, 61-65.

³⁴ Shao, Z.; Yin, J.; Chapman, K. et al. *Nature* **2016**, *540*, 602-606.

³⁵ Iyer, M. R.; Cinar, R.; Wood, C. M. et al. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 2374-2387.

³⁶ Hua, T.; Vemuri, K.; Pu, M. et al. *Cell* **2016**, *167*, 750-762.

patologías, como son obesidad, tabaquismo, cirrosis, fibrosis hepática y pulmonar, desordenes neuro-inflamatorios y gastrointestinales, osteoporosis, entre otras.³⁷

2.2.1. Relación con la DMT2.

Entre los padecimientos relacionados con el CB1R, se hará un principal énfasis en la obesidad, la cual, como hemos visto, tiene una amplia relación con la diabetes. Inicialmente, se descubrió que los endocannabinoides desempeñaban un rol importante como factores orexigénicos, promoviendo el apetito vía activación de los receptores de cannabinoides ubicados en el hipotálamo, lo que originó la idea de desarrollar compuestos con acción antagonista al CB1R, como un posible tratamiento de la obesidad y sus complicaciones.³⁰

Posteriormente, el descubrimiento del sistema periférico de endocannabinoides (conformado por los receptores expresados en músculo esquelético, hígado, intestino, páncreas, etc.), demostró que el CB1R participaba en funciones metabólicas más complejas y no sólo en el control del apetito (Figura 7). El bloqueo de los receptores localizados en los adipocitos incrementa la biogénesis mitocondrial, lo cual se relaciona directamente con el aumento del gasto energético y esto a su vez, con la reducción de peso.³⁸

Por otra parte, existen reportes que indican que la activación del CB1R en hepatocitos promueva la lipogénesis *de novo*, contribuyendo al desarrollo de la dislipidemia (altos niveles de lípidos en sangre); y la resistencia hepática a la insulina, la cual es un trastorno precursor de la DMT2.³⁹ La resistencia a la insulina ocasionada por la activación del CB1R no está restringida al hígado, sino que también se puede presentar en otros tejidos, como el músculo esquelético, en el cual se ha notado que la activación de los receptores localizados en esa zona provoca la disminución de captura de glucosa en miocitos.⁴⁰ Aunado a lo anterior, la activación del CB1R en células β tiene un impacto negativo en la producción de insulina, al disminuir la sensibilización de las incretinas que inducen la secreción de esta hormona.⁴¹ Además, interfiere en la señalización del receptor de insulina presente en estas células pancreáticas, lo que evita su proliferación y desencadena su muerte.⁴²

³⁷ Lang, J. S. M.; Kruse, C. G. *DDT* **2005**, *10*, 693-702.

³⁸ Tedesco, L.; Valerio, A.; Cervino, C. et al. *Diabetes* **2008**, *57*, 2028-2036.

³⁹ Osei-Hyiaman, D.; Liu, J.; Zhou, L. et al. *J. Clin. Invest.* **2008**, *118*, 3160-3169.

⁴⁰ Liu, Y. L.; Connoley, I. P.; Wilson, C. A.; Stock, M. J. *Int. J. Obes.* **2005**, *29*, 183-187.

⁴¹ González-Mariscal, I.; Krzysik-Walker, S. M.; Kim, W. et al. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2016**, *423*, 1-10.

⁴² Kim, W.; Lao, Q.; Shin, Y. K. et al. *Sci. Signal.* **2012**, *5*, ra23.

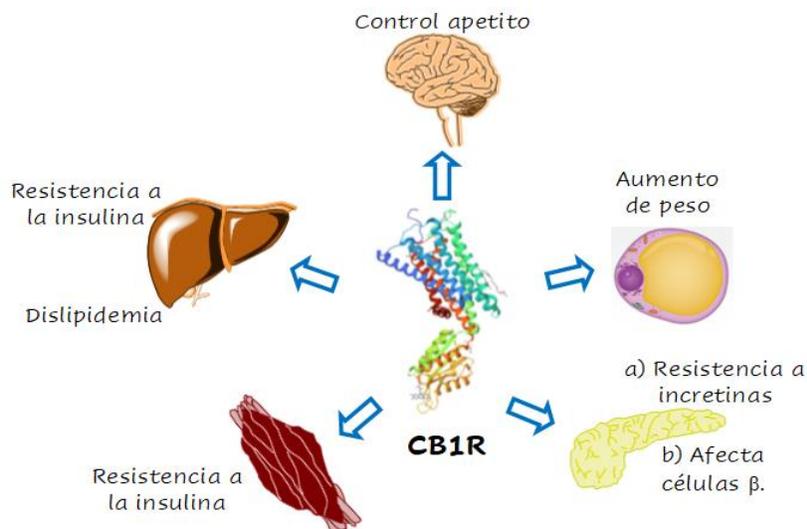


Figura 7. La activación del CB1R guarda una estrecha relación con el desarrollo de la obesidad y la DMT2.

2.2.2. Antagonistas del CB1R.

El descubrimiento de la función de los endocannabinoides como factores orexigénicos trajo consigo el desarrollo de compuestos que exhibieran una actividad antagonista al CB1R, ofreciendo una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad y de la DMT2.

El rimonabant (Acomplia® de Sanofi-Aventis) fue el primer agonista inverso selectivo del CB1R y demostró ser eficaz en el tratamiento de la obesidad. Además, mostró poseer actividad hipoglucémica,⁴³ así como actividad anti-dislipidémica, reduciendo los niveles de TAG y colesterol en plasma sanguíneo.⁴⁴ Por lo anterior, el rimonabant (**11**) tuvo un gran auge y fue comercializado en varios países como complemento de una dieta saludable para combatir el delicado problema que representa el sobrepeso y la obesidad. No obstante, en 2008 se retiró del mercado debido a los severos efectos adversos que ocasionaba sobre el SNC, propiciando el desarrollo de ansiedad, depresión y tendencia al suicidio.⁴⁵ Lamentablemente, esta situación detuvo por un tiempo el desarrollo de este tipo de fármacos, así como la suspensión de ensayos biológicos a compuestos con propiedades similares al rimonabant. A este grupo de compuestos se les conoce como *antagonistas de primera generación* (Figura 8).⁴⁶ Los antagonistas de primera generación más conocidos son, el surinabant (**12**), el ibipinabant (**13**), el otenabant (**14**) y el taranabant (**15**).

⁴³ Van Gaal, L. F.; Scheen, A. J.; Rissanen, A. M. et al. *Eur. Heart J.* **2008**, *29*, 1761-1771.

⁴⁴ Despres, J. P.; Golay, A.; Sjostrom, L. et al. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 2121-2134.

⁴⁵ Christensen, R.; Kristensen, P. K.; Bartels, E. M. et al. *Lancet* **2007**, *370*, 1706-1713.

⁴⁶ Cinar, R.; Iyer, M. R.; Kunos, G. *Pharmacol. Ther.* **2020**, *208*, 107477.

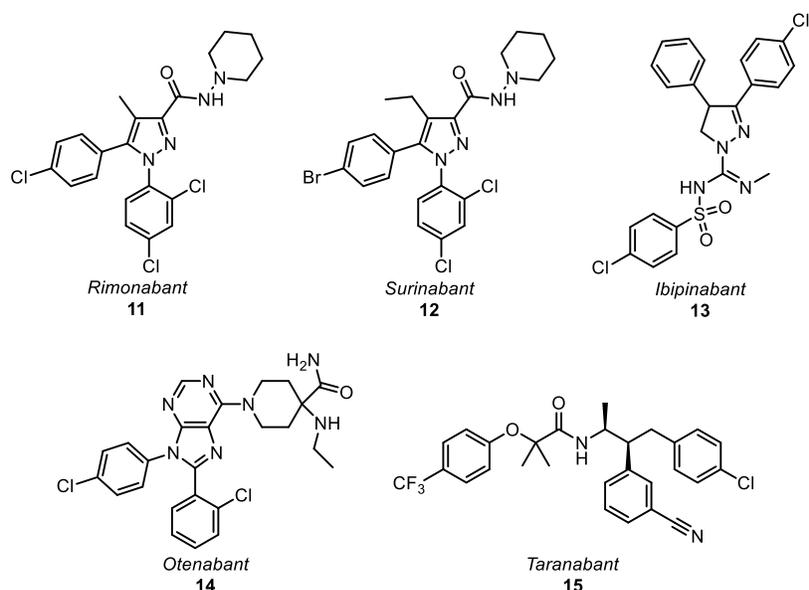


Figura 8. Antagonistas del CB1R de primera generación.

Las pruebas biológicas realizadas al ibipinabant señalan que tiene una actividad antagonista similar al rimonabant; sin embargo, la ocupación de CB1R cerebral del ibipinabant es del 11 %, inferior a la ocupación presentada por el rimonabant (>65 %).⁴⁷ Estos resultados, aunado al descubrimiento de que el sistema periférico también influye en el apetito⁴⁸ y en el control metabólico, permitió retomar el desarrollo de antagonistas del CB1R. En esta segunda fase, se buscó que los antagonistas tuvieran un área de superficie polar (PSA) mayor a 90 Å², con lo cual los compuestos estarían restringidos al sistema periférico al no atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), evitando así los daños sobre el SNC.

El desarrollo de los *antagonistas de segunda generación* se enfrentó al gran reto de obtener compuestos restringidos al sistema periférico y que al mismo tiempo presentaran una buena biodisponibilidad, puesto que al aumentar el PSA se logró reducir la ocupación del CB1R cerebral, pero también al haber aumentado la polaridad de las moléculas se ve reducida su permeabilidad en membranas celulares, lo que repercute directamente en la biodisponibilidad de estos compuestos. Algunos ejemplos de esta generación son el URB447 (**16**), el cual presenta un grupo amino en su estructura, incrementando levemente su PSA; otros ejemplos a destacar son el compuesto AM6545 (**17**) y el BPRCB1184 (**18**), ambos antagonistas conservan el sistema diarilpirazólico y, además, incorporan diferentes sustituyentes polares que incrementan su PSA (106 y 112 Å², respectivamente). Otros ejemplos que demostraron estar restringidos al sistema periférico fueron los compuestos **19** y **20** (Figura 9).⁴⁶

⁴⁷ Need, A. B.; Davis, R. J.; Alexander-Chacko, J. T. et al. *Psychopharmacology* **2006**, *184*, 26-35.

⁴⁸ Gómez, R.; Navarro, M.; Ferrer, B. et al. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 9612-9617.

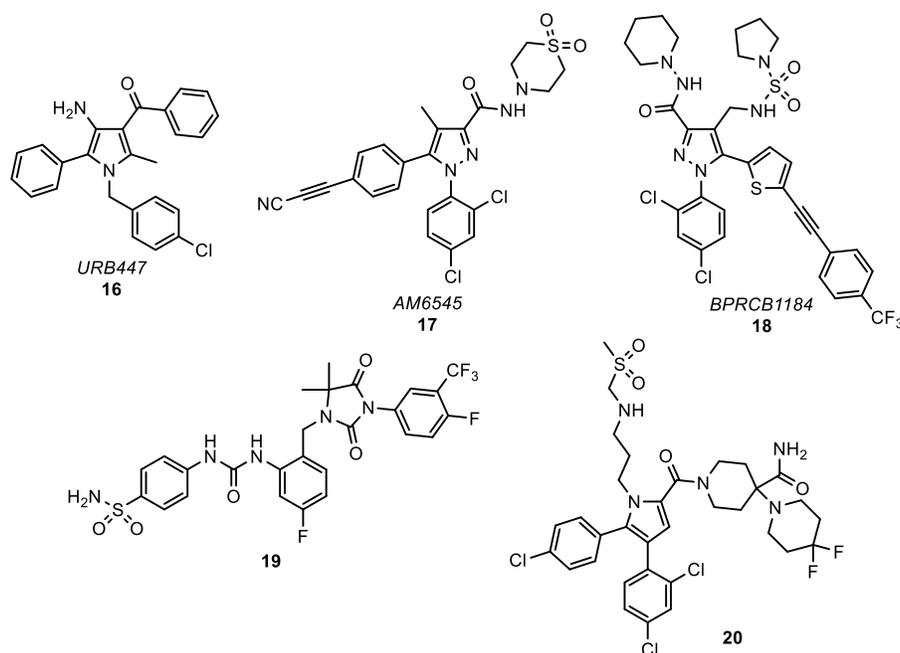


Figura 9. Algunos ejemplos de la segunda generación de antagonistas del CB1R.

Posterior al desarrollo de antagonistas con una mayor PSA, pero menor biodisponibilidad, se sugirió desarrollar compuestos híbridos que tuvieran un propósito multiobjetivo, es decir, que los antagonistas incorporaran en su estructura moléculas que tuvieran afinidad por un segundo blanco terapéutico, que su acción no interviniera con la función del CB1R, sino que coadyuvara en el tratamiento de la DMT2. La terapia multiobjetivo aplicada en el diseño de antagonistas del CB1R tiene como finalidad aumentar la seguridad sobre el SNC y la eficacia en el control metabólico, así como reducir los inconvenientes relacionados con la combinación de fármacos de la terapia actual.⁴⁶

Se deben considerar ciertos puntos importantes para el desarrollo racional de *antagonistas de tercera generación*:

1. Un segundo blanco terapéutico debe incrementar la eficacia de los antagonistas. Para ello, el blanco secundario no debe interferir con las funciones del CB1R, en cambio, debe poseer una ruta biológica distinta, pero estrechamente relacionada con la patología.
2. Se recomienda que el fragmento incorporado sea de menor tamaño que el antagonista para que no impida las interacciones entre el antagonista y el CB1R.
3. Es recomendable que el fragmento a incorporar aumente la polaridad del compuesto híbrido, con lo cual se aumenta la seguridad sobre el SNC.

Un claro ejemplo del desarrollo de antagonistas de tercera generación fueron los compuestos desarrollados por Hernández-Vázquez y colaboradores, los cuales estaban conformados por un sistema diarilpirazólico y un fragmento antioxidante como vainillina,⁴⁹

⁴⁹ Hernández-Vázquez, E.; Castañeda-Arriaga, R.; Ramírez-Espinosa, J. J. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *100*, 106-118.

benzaldehído y cinamaldehído.⁵⁰ Estos compuestos mostraron poseer actividad anti-obesidad, hipoglucémica y antioxidante (Figura 10).

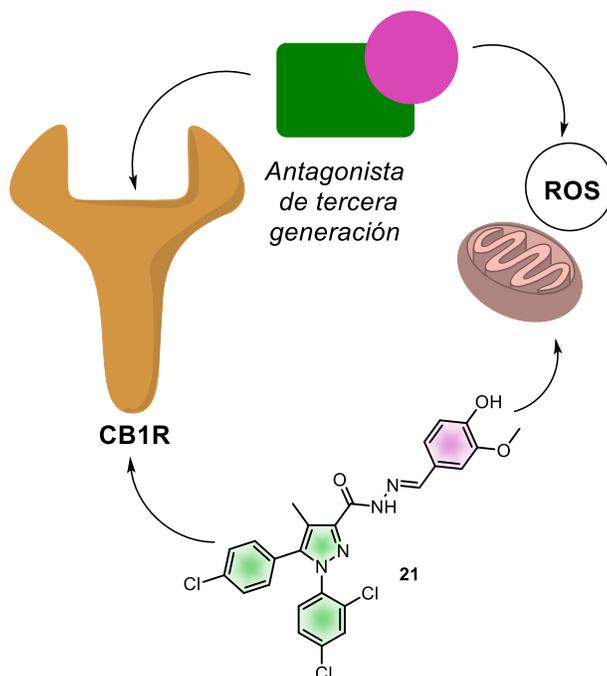


Figura 10. Antagonistas de tercera generación: compuestos híbridos con actividad anti-obesidad y antioxidante.

2.2.3. Diseño de futuros antagonistas.

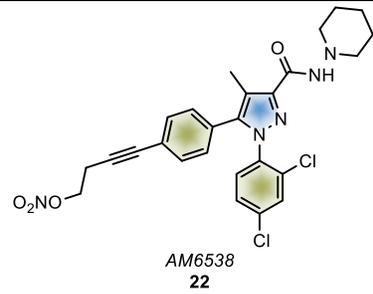
La cristalización del CB1R ofrece una gran área de oportunidad para el desarrollo de nuevos antagonistas, puesto que permite conocer, de manera más certera, las interacciones presentes entre los antagonistas y sitio de acción de este receptor, logrando así un mejor diseño racional de futuros antagonistas. El sitio activo identificado está constituido por diferentes residuos de aminoácidos localizados en el ECL2, la cadena *N*-terminal y casi todos los TMD a excepción de la hélice VI. En la tabla 2 se resumen las interacciones encontradas al cristalizar este receptor con el ligando AM6538 (**22**).³⁶

El análisis de la conformación que adoptan los diversos ligandos del CB1R, permitió detectar que los sustituyentes arilo en posiciones adyacentes del pirazol conforman el farmacóforo de este tipo de compuestos, lo que permite el diseño racional de futuros antagonistas que conserven este sistema diarilpirazólico, o en su defecto, conserven las interacciones que este fragmento presenta. Así mismo, se logró identificar que el espacio que existe entre las hélices I, II y VII, y la cadena *N*-terminal es una cavidad amplia, lo que permite el reemplazo del fragmento piperidin-1-il-carbamoilo por una vasta cantidad de sustituyentes y, por consiguiente, la exploración del espacio químico de los derivados de un sistema diarilpirazólico. Este descubrimiento brinda la oportunidad de incorporar moléculas que se orienten hacia esa cavidad y, además, presenten una segunda actividad biológica

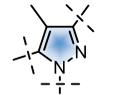
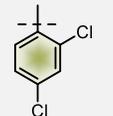
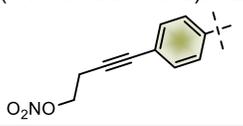
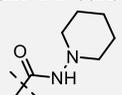
⁵⁰ Hernández-Vázquez, E.; Salgado-Barrera, S. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2298-2306.

relacionada con la patología de interés, logrando el diseño racional de compuestos híbridos con potencial actividad antagonista al CB1R.

Tabla 2. Interacciones encontradas entre AM6538 y el sitio activo del CB1R.



AM6538
22

Fragmento	Interacciones
4-metilpirazol 	El heterociclo se sitúa entre las hélices II y VII. Forma interacciones hidrofóbicas con los aminoácidos Phe170, Phe379 y Ser383.
2,4-diclorofenilo 	Localizado en un sitio angosto formado por las hélices II, III, VI y VII. Presenta interacciones de apilamiento π - π con Phe170 y el enlace amida entre la Gly166 y Ser 167. También forma interacciones hidrofóbicas con Val196, Trp356, Cys386, Leu387 y Met103.
4-(4-nitratobut-1-in-il)fenilo 	Se extiende a lo largo de un canal estrecho formado por las hélices III, V, VI y el ECL2. El anillo aromático presenta interacciones tipo π - π con Phe102, Phe268 y Trp356; además, interacciones hidrofóbicas con Leu193, Val196 y Leu359. Mientras que, el enlace triple interactúa con Phe268, Trp356, Leu193, Val196, Thr197, Leu359 y Met363.
Piperidin-1-il-carbamoilo 	Este sustituyente se localiza en un espacio conformado por las hélices I, II, VII y la cadena N-terminal. Forma interacciones con residuos hidrofóbicos: Met103, Ile105, Ile119, Ser123, Phe170, Phe174, Ala380, Ser383 y Met384.

2.3. Métodos sintéticos para la construcción de pirazoles.

Es incuestionable el importante papel que desempeña el sistema diarilpirazólico en los antagonistas del CB1R, por lo que resulta de gran interés la revisión de los diversos métodos existentes para la obtención de pirazoles. Este valioso aza-heterociclo es considerado como una estructura privilegiada en Química Farmacéutica debido a su fácil construcción, propiedades químicas y plétora de aplicaciones biológicas^{51,52} como son: actividad anti-obesidad,⁴³ antidepresiva⁵³ y antiinflamatoria,^{54,55} por mencionar algunas (Figura 11).

Previamente, se han reportado diversos métodos para la obtención de pirazoles. Los métodos clásicos abarcan la condensación de hidrazinas con compuestos 1,3-dicarbonílicos (conocida como síntesis de Knorr),⁵⁶ la reacción entre compuestos

⁵¹ Kùçùkgùzel, Ş. G.; Şenkardeş, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 786-815.

⁵² Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Bernardino, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5891-5903.

⁵³ Bailey, D. M.; Hansen, P. E.; Hlavac, A. G. et al. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 256-260.

⁵⁴ Cullen, E. *J. Pharm. Sci.* **1984**, 73, 2097-2100.

⁵⁵ Simon, L. S.; Weaver, A. L.; Graham, D. Y. et al. *JAMA* **1999**, 282, 1921-1928.

⁵⁶ Knorr, L.; Laubmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 1205-1212.

carbonílicos α,β -insaturados con hidrazinas,⁵⁷ y la cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y diazo compuestos.⁵⁸ Desafortunadamente, estos métodos no permiten construcción asequible de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles, además de no ser procesos regioselectivos, propiciando la formación de isómeros 3,5-disustituidos (Esquema 1).

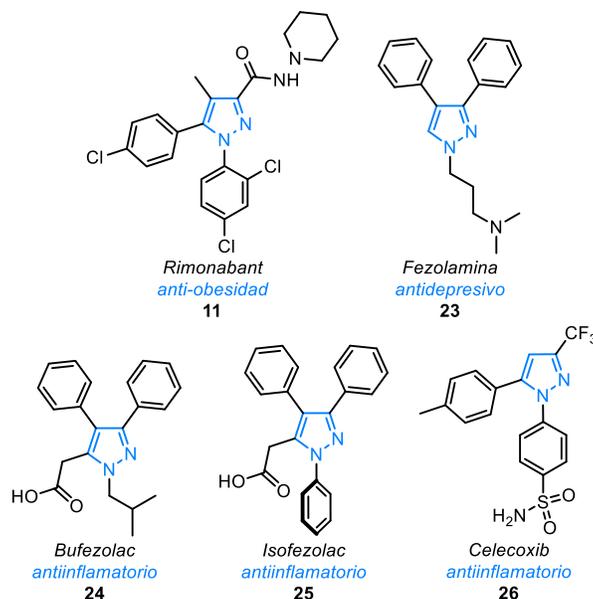


Figura 11. Ejemplos de pirazoles de interés en Química Farmacéutica.

Posteriormente, se reportaron diferentes métodos que proponían modificaciones a los métodos clásicos, como la cicloadición [3+2] entre diazoalcanos y nitroalquenos;⁵⁹ no obstante, esta metodología resultó poco práctica debido al inherente peligro que conlleva manipular diazoalcanos, los cuales son explosivos. En búsqueda de reemplazar a tan peligrosas materias primas, Deng y colaboradores emplearon hidrazonas en lugar de diazo compuestos, logrando la síntesis de pirazoles en condiciones neutras,⁶⁰ ácidas⁶¹ y básicas.⁶² Esta última metodología, en particular la efectuada en condiciones básicas, favorece la construcción de 3,4-diarilpirazoles; no obstante, requiere condiciones especiales de temperatura, lo cual la vuelve poco viable.

Por otra parte, los pirazoles se pueden preparar haciendo reaccionar *N*-tosilhidrazonas con nitroalquenos,⁶³ puesto que las tosilhidrazonas generan diazo compuestos *in situ* al ser tratadas con una base, como lo deja demostrado la reacción de olefinación de Bamford-Stevens-Shapiro.^{64,65} Sin embargo, este método reportado se enfoca en la construcción de sistemas 3,5-disustituidos. Todo lo anterior brinda una excelente área de oportunidad para el desarrollo de nuevas metodologías que se centren

⁵⁷ Zhang, H.; Wei, Q.; Zhu, G. et al. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2633-2637.

⁵⁸ Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2950-2951.

⁵⁹ Kodukulla, R. P. K.; Hariharan, S.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4623-4634.

⁶⁰ Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3505-3508.

⁶¹ Deng, X.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2412-2415.

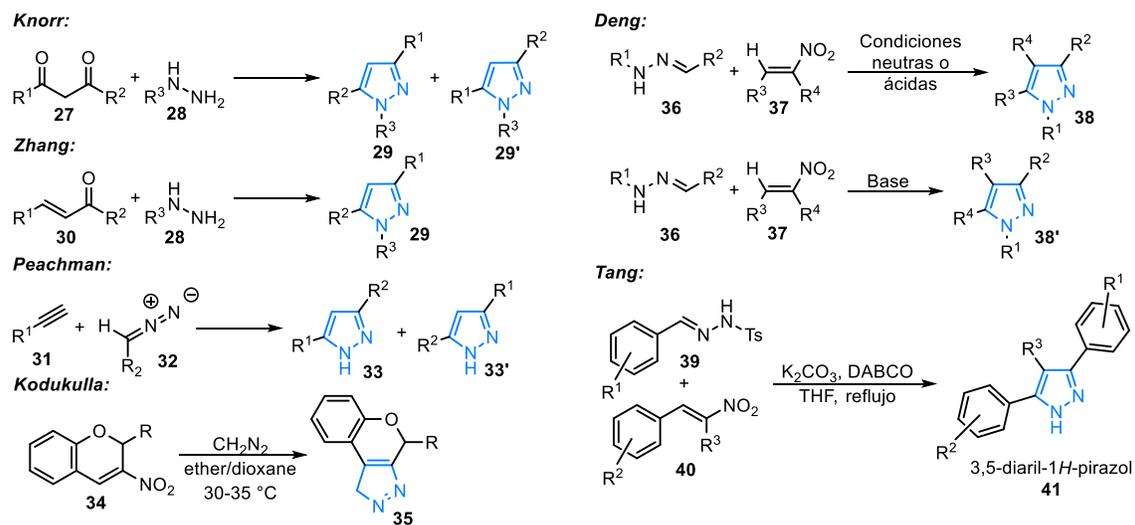
⁶² Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1307-1310.

⁶³ Tang, M.; Zhang, W.; Kong, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6250-6254.

⁶⁴ Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740.

⁶⁵ Shapiro, R. H.; Heath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734-5735.

en la obtención de sistemas diarilpirazólicos en condiciones suaves y prácticas, a partir de materias primas asequibles y que su manejo no represente un peligro (Esquema 1).



Esquema 1. Métodos sintéticos reportados para la obtención de pirazoles.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pirazoles son considerados estructuras privilegiadas en Química Farmacéutica por sus diversas propiedades y aplicaciones, por lo cual han sido ampliamente estudiados por diferentes grupos de investigación. No obstante, aún existen retos sintéticos para la obtención de los diferentes patrones de sustitución de este aza-heterociclo. De manera particular, la construcción de los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles empleando los métodos reportados requiere de condiciones especiales que vuelven a estos protocolos poco prácticos, además, de que la preparación de las materias primas usadas requiere de varias etapas sintéticas. Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan la obtención asequible de este sistema diarilpirazólico mediante condiciones suaves, a partir de materias primas fáciles de preparar.

Por todo lo aquí expuesto, en este proyecto se propone la síntesis de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles y el diseño de derivados que incorporen moléculas en pro de obtener compuestos híbridos con acción dual (antagonista al CB1R y antioxidante/inhibitoria de la α -glucosidasa) y que eventualmente presenten aplicación como antidiabéticos.

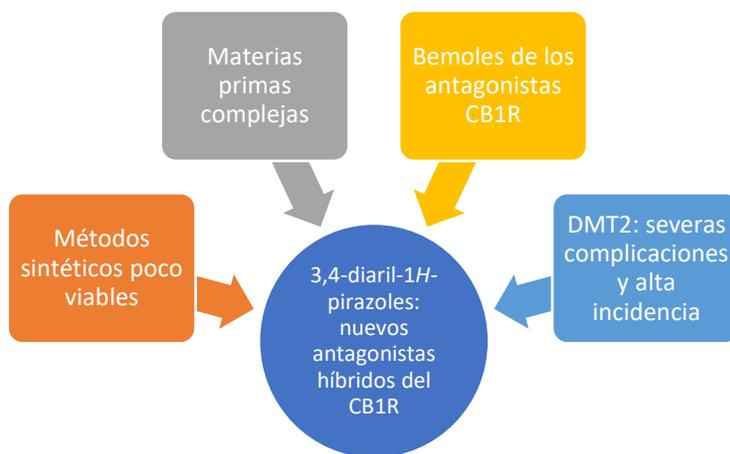


Figura 12. La síntesis de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles es una estrategia atractiva para el diseño y futuro desarrollo de potenciales antidiabéticos.

4. HIPÓTESIS.

Los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles pueden ser preparados de manera regioselectiva, a través de una cicloadición 1,3-dipolar entre los nitroalquenos y las *N*-tosilhidrazonas correspondientes, ambas materias primas se construyen fácilmente a partir de derivados de benzaldehído o aldehídos heterocíclicos. Adicionalmente, este sistema diarilpirazólico puede mimetizar la disposición espacial que adoptan los derivados de 1,5-diaril-1*H*-pirazol dentro de CB1R y, por consiguiente, podrían presentar actividad antagonista a este receptor, con lo cual se lograría desarrollar, en un futuro, compuestos híbridos antagonistas del CB1R con acción dual.

5. OBJETIVOS.

5.1. Objetivo general.

Diseñar y desarrollar una estrategia sintética para la obtención de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles, a partir de nitroalquenos y tosilhidrazonas.

5.2. Objetivos particulares.

- Optimizar las condiciones de la reacción de Henry para la obtención de nitroalquenos a partir de derivados de benzaldehído.
- Optimizar la cicloadición [3+2] para la construcción regioselectiva de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles.
- Preparar una colección de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles con un amplio repertorio de sustituyentes.
- Caracterizar los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas.
- Diseñar los compuestos híbridos con potencial actividad antagonista del CB1R considerando el farmacóforo y la estructura de dicho receptor.
- Realizar un ensayo *in silico* (acoplamiento molecular) que brinde indicios de la afinidad que podrían presentar los compuestos híbridos diseñados por el CB1R.
- Sintetizar un intermediario clave que permita la unión del sistema diarilpirazólico con la vainillina o la 1,3-dihidroxi-6-metoxi-9*H*-xanten-9-ona.

6. DISEÑO DE COMPUESTOS.

Una gran variedad de ligandos con actividad antagonista del CB1R presentan en su estructura al sistema 1,5-diaril-1*H*-pirazol, lo que sugiere que éste funge como farmacóforo para este receptor. Con esto en mente, se decidió sustituir este sistema diarilpirazólico por otro sistema derivado del mismo aza-heterociclo que tuviera los sustituyentes aromáticos en posiciones adyacentes y que su construcción involucrara una menor cantidad de etapas sintéticas, siendo los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles el reemplazo bioisostérico que se planteó (Figura 13).

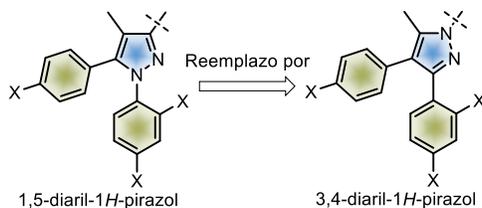


Figura 13. Propuesta de reemplazo bioisostérico para la construcción de nuevos antagonistas del CB1R.

Al ser de interés el diseño y la construcción de antagonistas de tercera generación se decidió buscar moléculas que cumplieran dos características:

1. Posean grupos polares, lo que impactaría en el aumento del PSA de los compuestos híbridos, evitando de esta forma que los compuestos atravesen la BHE y restringiéndolos al sistema endocanabinoide periférico.
2. Presenten alguna actividad biológica sobre alguna de las afecciones características de la DMT2.

La vainillina (**42**) fue uno de los candidatos elegidos debido a que posee propiedades antioxidantes,⁴⁹ ofreciendo una alternativa para contrarrestar el estrés oxidante. Lo anterior deriva de la correlación existente entre el estrés oxidante y diversas afecciones relacionados con el desarrollo de la DMT2, como la resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia y, disfunción y muerte de las células β pancreáticas, lo que ha convertido a este desbalance como un blanco terapéutico atractivo como complemento en el tratamiento de esta enfermedad metabólica²² (Figura 14).

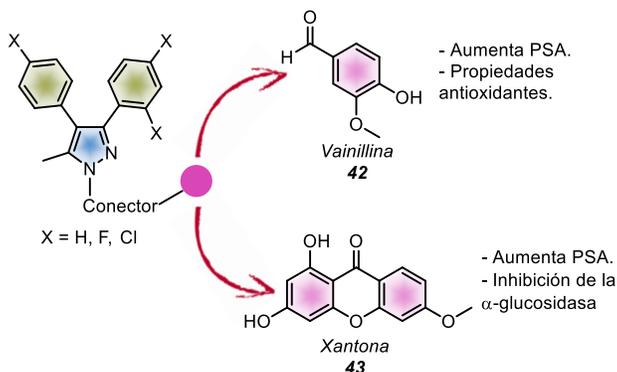
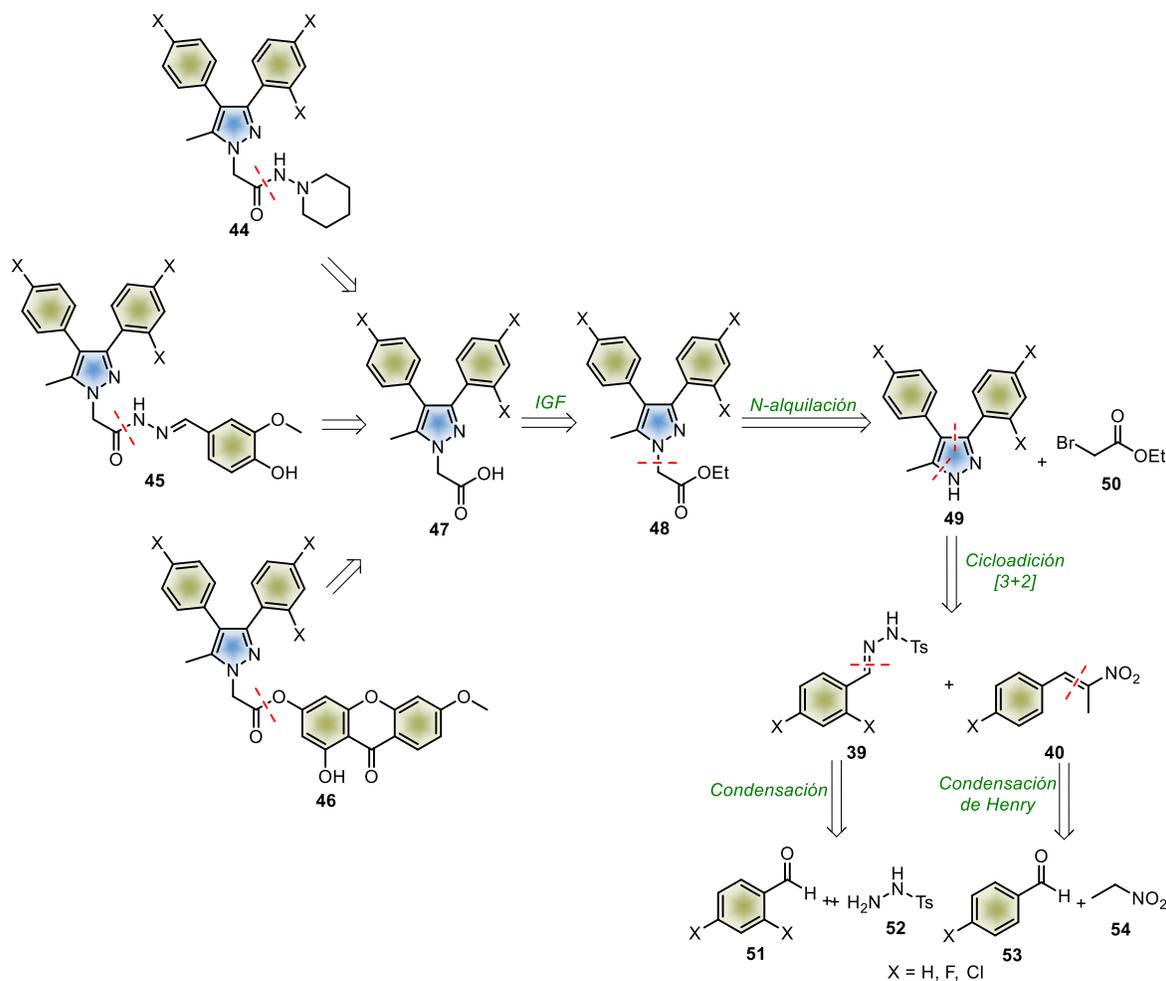


Figura 14. Moléculas propuestas para su incorporación al sistema diarilpirazólico en búsqueda de preparar compuestos híbridos.

Por otra parte, se decidió elegir a un derivado de la 1,3-dihidroxi-9*H*-xanten-9-ona (**43**), puesto que este tipo de heterociclos han sido ampliamente estudiados por su capacidad de inhibir a la α -glucosidasa.⁶⁶ Esta enzima es un blanco terapéutico complementario en el tratamiento de la DMT2, debido a que su inhibición disminuye la degradación de carbohidratos y posterior absorción intestinal de glucosa, repercutiendo en los niveles de glucosa en plasma sanguíneo (Figura 14).

Por tanto, considerando el reemplazo bioisostérico y la incorporación de fragmentos con una segunda actividad biológica, se logró el diseño de 3 tipos de compuestos: análogos al rimonabant (**44**), aquellos que incorporan a la vainillina (**45**) y, finalmente, los compuestos híbridos pirazol/xantonina (**46**).

6.1. Análisis retrosintético.



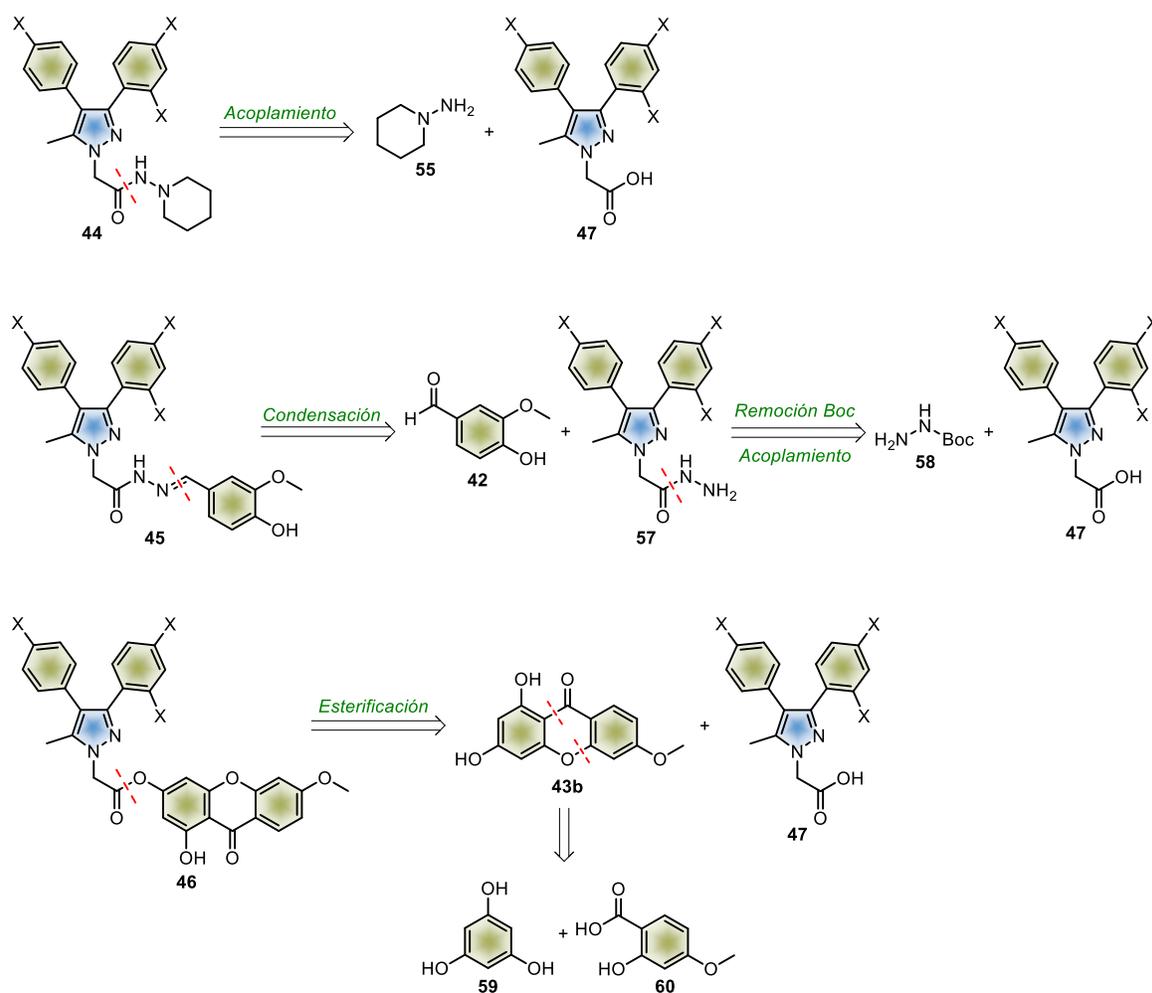
Esquema 2. Propuesta retrosintética para la obtención de los antagonistas del CB1R del tipo **44**, **45** y **46**.

Para este proyecto se propuso la obtención de compuestos derivados del 3,4-diaril-1*H*-pirazol del tipo **44**, **45** y **46**. Se planteó obtener las moléculas objetivo a partir de un

⁶⁶ Ye, G. J.; Lan, T.; Huang, Z. X. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *177*, 362-373.

intermediario común, el ácido carboxílico **47**, el cual se puede obtener de la hidrólisis básica del correspondiente éster etílico (**48**), este último puede prepararse mediante la *N*-alquilación del pirazol **49** con bromoacetato de etilo (**50**). Los 3,4-diarilpirazoles se obtendrán a través de la cicloadición 1,3-dipolar de las tosilhidrazonas **39** (obtenidas fácilmente por la condensación de los derivados de benzaldehído **51** y la tosilhidrazida (**52**)), con los nitroalquenos **40**, los cuales se sintetizan a través de la condensación de Henry entre los correspondientes aldehídos (**53**) y nitroetano (**54**).

La obtención del compuesto **44** se realizará a través del acoplamiento entre el ácido **47** y la 1-aminopiperidina (**55**). Mientras que las moléculas del tipo **45** requieren una mayor cantidad de pasos; para incorporar la vainillina (**42**), se hará reaccionar este aldehído con la carbohidrazida **57**, la cual se obtiene de la remoción del grupo Boc del compuesto obtenido de la condensación entre el intermediario común **47** y el carbazato de *ter*-butilo (**58**). Por último, el compuesto **46** es el resultado de la esterificación entre el ácido **47** y la xantona **43b**, dicho heterociclo se obtiene al hacer reaccionar el floroglucinol (**59**) y el ácido 4-metoxisalicílico (**60**).



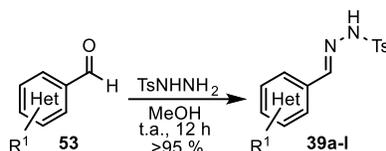
Esquema 3. Análisis retrosintético detallado para obtener los compuestos híbridos a partir de un intermediario común.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

7.1. Síntesis de pirazoles.

7.1.1. Obtención de las materias primas.

Se decidió construir los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles mediante la cicloadición 1,3-dipolar entre *N*-tosilhidrazonas (**39**) y nitroalquenos (**40**) Como una modificación del trabajo realizado por Tang y colaboradores,⁶³ Para ello, se comenzó con la obtención de las correspondientes tosilhidrazonas mediante la condensación de aldehídos aromáticos (**53**) con tosilhidrazida (**52**). Esta reacción permitió obtener los compuestos deseados en alta pureza y rendimientos mayores al 95 %, por lo que no fue necesaria una mayor purificación para ser usados en reacciones posteriores (Esquema 4).



Esquema 4. Condiciones utilizadas para la obtención de las tosilhidrazonas.

Una vez obtenidas las tosilhidrazonas, se procedió a preparar los nitroalquenos **40** correspondientes mediante la condensación de Henry. Para este fin, fue necesario probar diferentes condiciones de reacción, variando las bases, disolventes y temperaturas empleadas. A continuación, se resumen las diferentes condiciones utilizadas.

Tabla 3. Optimización de las condiciones para la reacción de Henry.

Entrada	54a (eq.)	Base (eq.)	Disolvente	Temp.	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1.0	NaOH (1.5)	MeOH	t.a.	12	14
2	1.2	NaOH (1.2)	MeOH	0 °C	1	0
3	1.3	NaOH (1.2)	MeOH	0 °C	1.5	0
4	3.0	AcONH ₄ (1.2)	AcOH	Reflujo	8	15
5	20	AcONH ₄ (1.5)	EtNO ₂	Reflujo	8	70
6	20	AcONH ₄ (2.0)	EtNO ₂	Reflujo	12	72

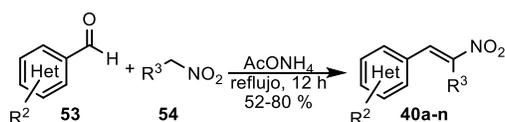
En el primer intento, se emplearon condiciones previamente reportadas⁶⁷ (Tabla 3, entrada 1); aunque se obtuvo el producto deseado (**40a**), el rendimiento resultó ser bajo (14 %), por lo que se descartó ese método. Posteriormente, se efectuó la reacción a 0 °C, siguiendo las condiciones descritas en la literatura,^{68,69} sin embargo, el intento fue infructífero (Tabla 3, entradas 2 y 3). Al observar los resultados negativos de los experimentos realizados, se decidió sustituir la base empleada (NaOH) por acetato de

⁶⁷ Mitra, R. N.; Show, K.; Barman, D. et al. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 42-52.

⁶⁸ Zheng, C.; Huang, S.; Liu, Y. et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4868-4872.

⁶⁹ Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438-2439.

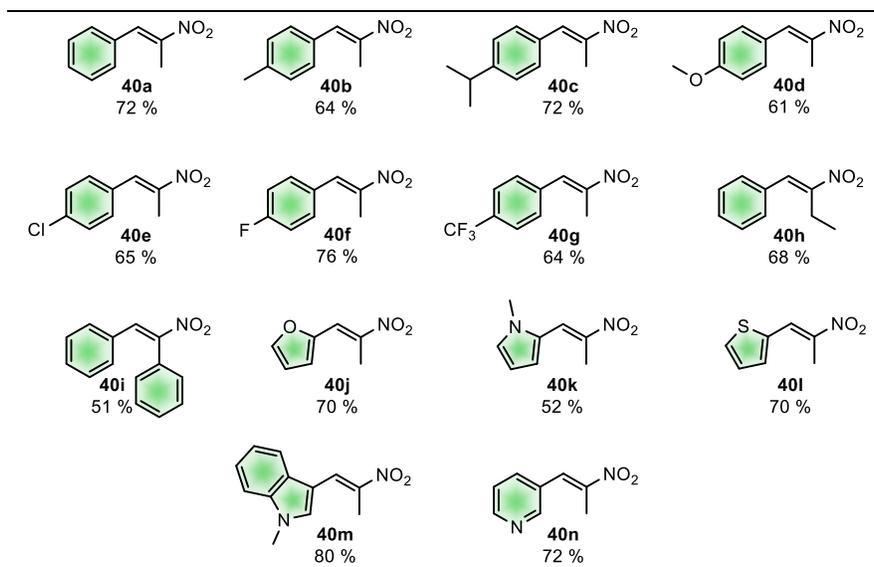
amonio (AcONH₄). De acuerdo con la literatura consultada, esta reacción se puede realizar empleando AcOH como disolvente.⁷⁰ Este nuevo intento replicó los resultados obtenidos con anterioridad (entrada 4, 15 %). Hasta este punto, todas las metodologías consultadas describían la reacción de Henry para otro reactivo, el nitrometano, por lo cual se llegó a la hipótesis que el efecto inductivo propiciado por el grupo metilo presente en el nitroetano reducía significativamente la acidez de los hidrógenos alfa al grupo nitro, lo cual explicaría los bajos rendimientos obtenidos. Finalmente, se efectuó la reacción empleando acetato de amonio como base y un exceso de nitroetano a reflujo, modificando un protocolo previamente reportado.⁷¹ Con estas condiciones se logró incrementar el rendimiento hasta un 70 % con 8 h de reflujo (Tabla 3, entrada 5), en cambio al aumentar el tiempo de reacción a 12 h, se obtuvo un rendimiento del 72 % (entrada 6).



Esquema 5. Condiciones optimizadas para la síntesis de nitroalquenos (**40a-n**).

Posterior a la optimización de la condensación entre benzaldehído y nitroetano, se procedió a sintetizar una colección de nitroalquenos que presentaran diferentes sustituyentes en el anillo aromático, de naturaleza electrodonadora, electroattractora y voluminosa. Además, se decidió preparar nitroalquenos a partir de aldehídos heterocíclicos. Los rendimientos de los nitroalquenos sintetizados oscilaron entre 51-80 % (Esquema 5). Es importante destacar que también se exploró el uso de otros nitroalcanos (nitropropano, **54b**; y fenilnitrometano, **54c**) como materias primas para efectuar esta reacción y así, ampliar la diversidad estructural de los pirazoles a sintetizar (Tabla 4).

Tabla 4. Colección de nitroalquenos sintetizados.



⁷⁰ Rani, D.; Bhargava, M; Agarwal, J. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 2435-2420.

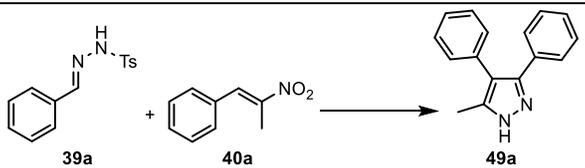
⁷¹ Winterton, S. E.; Capota, E.; Wang, X. et al. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5199-5221.

7.1.2. Optimización y síntesis de 3,4-diaril-1H-pirazoles.

Una vez sintetizadas ambas series de materias primas, se procedió a modificar las condiciones reportadas por Tang para obtener preferentemente el regioisómero 3,4-disustituido mediante la cicloadición [3+2] (Tabla 5). Primeramente, se decidió efectuar la reacción sin adicionar el DABCO, reactivo que, según los autores, induce la regioselectividad reportada para la obtención del regioisómero 3,5-disustituido (**43**); con estas condiciones se logró obtener el regioisómero de interés (**49a**) en un rendimiento aceptable del 49 % (Tabla 5, entrada 1), es importante mencionar que el pirazol aislado es un sólido de color blanco, a diferencia del regioisómero, el cual consiste en un sólido amarillo.

Posteriormente, se decidió explorar los efectos de la temperatura sobre la cicloadición, por lo que se reemplazó el THF por disolventes de mayor punto de ebullición, como el tolueno o el dioxano (Tabla 5, entradas 2 y 3), resultando en la obtención de **49a** en bajos rendimientos (15 % para el caso del tolueno y trazas para el dioxano), lo que indicaba que altas temperaturas eran perjudiciales para la formación del 3,4-difenil-5-metil-1H-pirazol. Aparte de los ya mencionados, se emplearon otros disolventes de similar punto de ebullición al THF, como el MeOH y DCE, ambos experimentos tuvieron resultados negativos (Tabla 5, entradas 4 y 5). Se concluyó que la cicloadición 1,3-dipolar procedía satisfactoriamente en un disolvente aprótico no polar, siendo el THF el que mejores resultados generó.

Tabla 5. Optimización de las condiciones para la obtención de pirazoles.



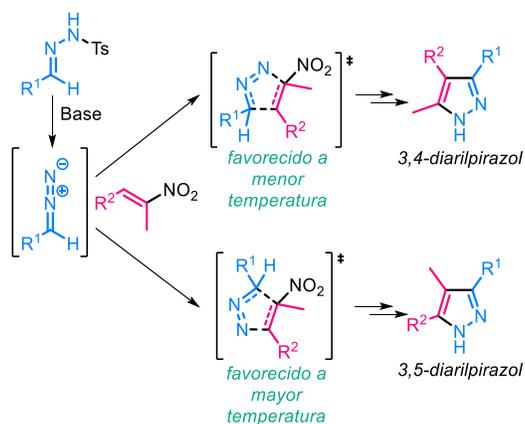
39a + 40a → 49a

Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Base (eq.)	Tiempo (h)	Otros	Rendimiento (%)
1	THF	70	K ₂ CO ₃ (2.0)	12	-	49
2	Tolueno	110	K ₂ CO ₃ (2.0)	12	-	15
3	Dioxano	110	K ₂ CO ₃ (2.0)	12	-	Trazas
4	MeOH	70	K ₂ CO ₃ (2.0)	12	-	No reacciona
5	DCE	70	K ₂ CO ₃ (2.0)	12	-	Trazas
6	THF	70	-	24	-	No hay conversión
7	THF	70	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	12	-	36
8	THF	50	DBU (2.0)	24	-	22
9	THF	70	K ₂ CO ₃ (2.0)	12	LiCl, H ₂ O	33
10	THF	60	K ₂ CO ₃ (2.0)	16	-	50
11	THF	50	K ₂ CO ₃ (2.0)	24	-	56
12	THF	40	K ₂ CO ₃ (2.0)	48	-	48
13	THF	50	K ₂ CO ₃ (2.0)	24	MW	19

Además, se exploró la influencia que tenía la base sobre la transformación. Por lo anterior, se decidió llevar a cabo la reacción sin adicionar el K₂CO₃, observando la nula conversión de las materias primas (Tabla 5, entrada 6), lo cual indica el papel fundamental que desempeña la base en la formación del intermediario fenildiazometano (Esquema 6). Adicionalmente, se probaron otras bases, como el Cs₂CO₃ y la DBU, las cuales no tuvieron un impacto positivo en el rendimiento, (Tabla 5, entradas 7 y 8), lo que propició la hipótesis

de que la regioselectividad de la reacción podría ser resultado de la quelación entre el diazo compuesto, el ion K^+ y el nitroalqueno ($Ph-CH=N=N^+ - - K^+ - - O_2N-R$). Con esto en mente y el hecho que los cationes pequeños tienen una mayor afinidad por “bases duras” (átomos pequeños donadores de electrones),⁷² se incorporó LiCl como aditivo de la reacción; lamentablemente, esta hipótesis fue descartada al no obtener los resultados esperados (Tabla 5, entrada 9). Es interesante hacer notar que en las primeras horas no se observaba la conversión de las materias primas, por lo que se decidió adicionar unas gotas de agua para favorecer la solvatación del LiCl.

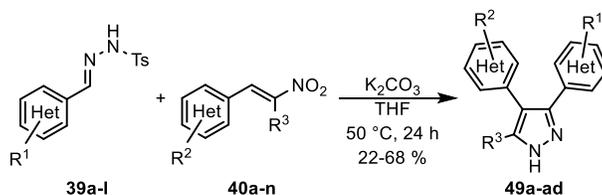
A pesar de los diversos esfuerzos realizados hasta este punto, no se había logrado mejorar el rendimiento de la reacción. No obstante, una observación que resultó clave para incrementar el rendimiento fue el hecho de que a mayores temperaturas se incrementaban los subproductos generados, entre ellos el regioisómero 3,5-disustituido, y disminuía el rendimiento del pirazol de interés, por lo cual se llegó a la hipótesis que altas temperaturas favorecían la formación del regioisómero **43**, en cambio, bajas temperaturas favorecían la formación del regioisómero **49**. Por lo anterior, se realizó la reacción a 60, 50 y 40 °C (Tabla 5, entradas 10, 11 y 12, respectivamente), notándose que al disminuir la temperatura aumentaba el rendimiento, siendo 50 °C la temperatura a la cual se obtuvo el mayor resultado (56 %). Curiosamente, al realizar la transformación a 40 °C se logró un rendimiento similar al primero, pero requiriendo el doble de tiempo que en el caso anterior (50 °C), por lo que se determinó que la temperatura ideal para efectuar la cicloadición 1,3-dipolar es 50 °C. Finalmente, surgió la incógnita de si se podrían mejorar los resultados usando microondas (MW). Sin embargo, al realizar la transformación con irradiación de MW durante 5 h, no se mejoraron los rendimientos, concluyendo que esta reacción no se ve afectada por este tipo de activación (Tabla 5, entrada 13). Los resultados obtenidos indican que la temperatura si tiene un fuerte impacto en la obtención del pirazol deseado: menores temperaturas favorecen su formación. Por lo anterior, se asume que la energía de activación para la formación del 3,5-diarilpirazol es mayor que la requerida por los 3,4-diarilpirazol, lo cual explicaría el comportamiento observado (Esquema 6).



Esquema 6. Influencia de la temperatura sobre la formación de los estados de transición y, por ende, en el regioisómero obtenido.

⁷² Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 643.

Después de haber encontrado las condiciones ideales para efectuar la cicloadición [3+2], se procedió a preparar una serie de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles, para comprobar la versatilidad y robustez de este protocolo (Esquema 7). Para ello primero se analizó la influencia que tenían los sustituyentes localizados en la tosilhidrazona sobre la transformación (**49a-g**). En estos primeros ejemplos, se observó que los diferentes tipos de sustituyentes afectaban la acidez del hidrógeno de la tosilhidrazona: cuando el sustituyente es un grupo electrodonador (metilo, fenilo o metoxilo), la acidez disminuye, lo cual dificulta la formación del diazo compuesto y se ve reflejado en la disminución del rendimiento de la reacción (Tabla 6, compuestos **49b**, **49d** y **49e**); por el contrario, cuando la tosilhidrazona está sustituida con un grupo electroatractor, la acidez incrementa y, en consecuencia, el rendimiento mejora (Tabla 6, compuesto **49f**). En los siguientes ejemplos preparados (**49h-l**), se analizó el efecto de los sustituyentes del nitroalqueno, notándose que las propiedades electrónicas de los sustituyentes no tenían mayor influencia en la cicloadición, por lo cual la reacción procedió de forma normal.

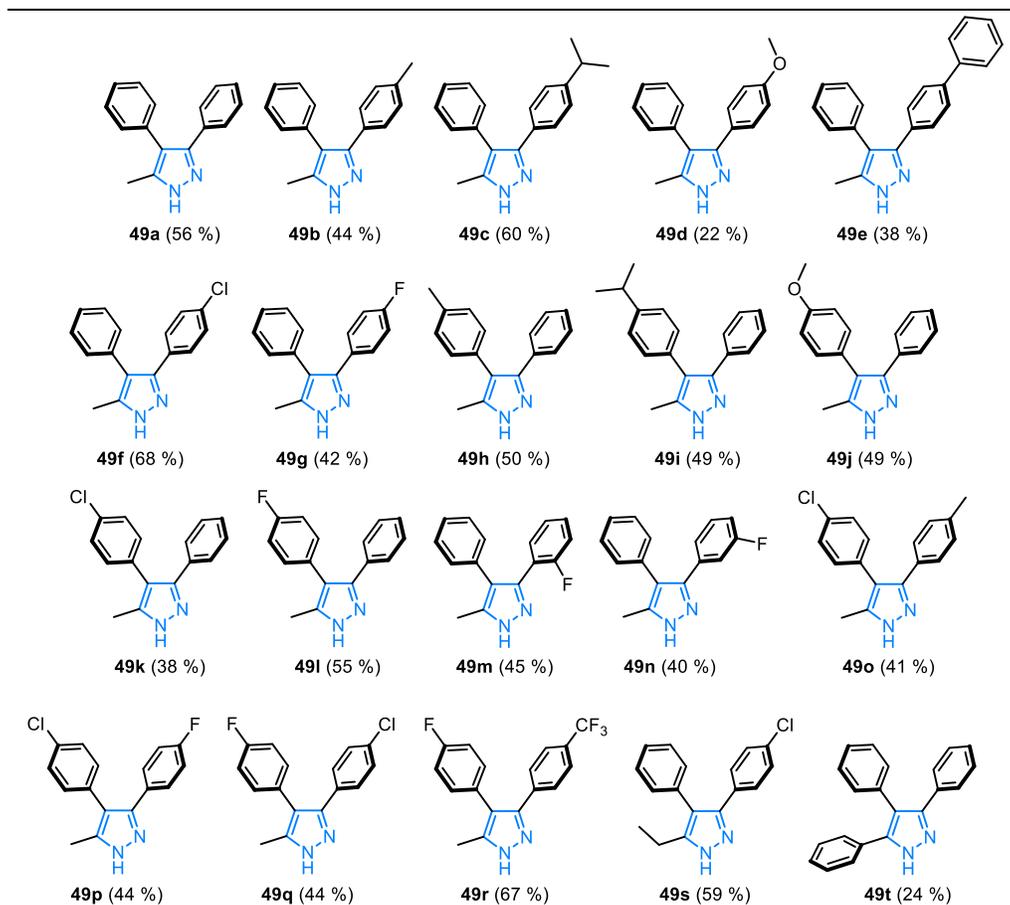


Esquema 7. Condiciones encontradas para la preparación de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles mediante una cicloadición 1,3-dipolar.

Se exploró la influencia de otros patrones de sustitución (*orto*- y *meta*-) en las tosilhidrazonas. Para tal fin, se emplearon las tosilhidrazonas **39g** y **39h**, la cuales tienen el átomo de flúor en las posiciones 2 y 3 del anillo aromático, respectivamente. Los rendimientos con que se obtuvieron los pirazoles **49g**, **49m** y **49n** (40-45 %), indican que los diferentes patrones de sustitución del anillo aromático no influyen en la transformación, lo cual amplía infinitamente el tipo de 3,4-diarilpirazoles que se pueden preparar con esta metodología. Un ejemplo de lo anterior fue la construcción de sistemas diarilpirazólicos con sustituyentes en ambos anillos aromáticos (**49o-r**) en rendimientos del 41-67 % (Tabla 6).

Una vez explorada y analizada la influencia de los diferentes sustituyentes ubicados en las posiciones 3 y 4 del aza-heterociclo en cuestión, se decidió incrementar la diversidad estructural de los pirazoles construidos indagando la posibilidad de variar el sustituyente de la posición 5. Con esta idea, se sintetizaron los pirazoles **49s** y **49t** (59 y 24 %), a partir de los nitroalquenos **40h** y **40i**, respectivamente. Con lo anterior, se reafirma el hecho de que esta metodología puede ser utilizada en la construcción de pirazoles más complejos (Tabla 6).

Tabla 6. Colección de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles preparados.

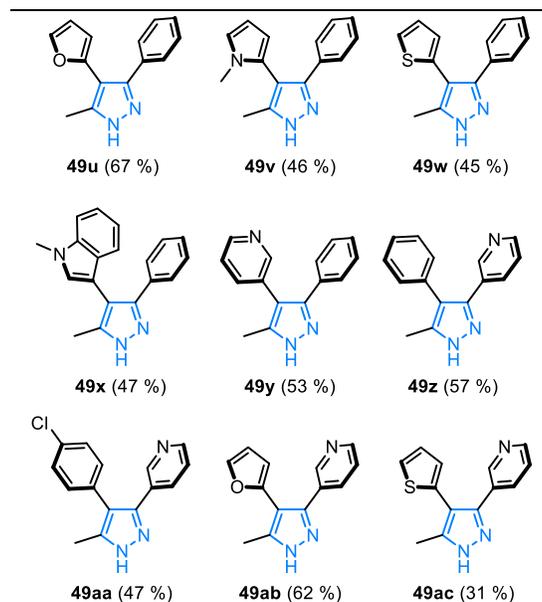


Con la ambición de incrementar aún más la diversidad estructural de los pirazoles obtenidos con este protocolo, se decidió incorporar sustituyentes heterocíclicos al anillo del pirazol (entre los que se encuentran el furano, *N*-metilpirrol, tiofeno, *N*-metilindol y piridina). En primer lugar, se usaron los nitroalquenos derivados de aldehídos heterocíclicos (**40j-n**) y se mantuvo constante el uso de la tosilhidrazona **39a**, lográndose construir los pirazoles (**49u-y**) en rendimientos similares a los obtenidos previamente (45-67 %). Posterior a esto, se emplearon tosilhidrazonas que contenían heterociclos aromáticos en su estructura, no obstante, la purificación en cromatografía en columna tuvo diversas complicaciones, impidiendo que se lograrán aislar de forma adecuada los pirazoles deseados; afortunadamente, los pirazoles que incorporaban al grupo piridina en la posición 3, si pudieron ser aislados y caracterizados apropiadamente, por lo cual se decidió construir algunos ejemplos sustituidos con este aza-heterociclo de seis miembros (**49z-ac**). Entre estos últimos pirazoles destacan, los compuestos **49ab** y **49ac**, puesto que incorporan, exitosamente, dos sustituyentes heterocíclicos, siendo ésta la primera síntesis reportada de sistemas triheterocíclicos mediante una cicloadición 1,3-dipolar (Tabla 7).

Es grato hacer de su conocimiento que los resultados aquí plasmados fueron publicados en la revista *Organic and Biomolecular Chemistry* de la *Royal Society of Chemistry*, lo que evidencia la importancia de este protocolo como una estrategia de interés

para la construcción regioselectiva de 3,4-diarilpirazoles y sistemas triheterocíclicos (Anexo 3).⁷³

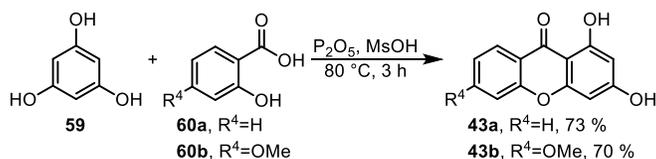
Tabla 7. Colección de pirazoles en los que se incorporaron sustituyentes heterocíclicos.



Finalmente, después de corroborar la robustez y versatilidad de este protocolo, se comenzó con la construcción de pirazoles que darían origen a los compuestos híbridos propuestos. El primer pirazol construido fue el 3-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49ad**), el cual se obtuvo en un rendimiento del 53 %.

7.2. Síntesis de xantonas.

Posterior a la obtención de los sistemas diarilpirazólicos, se procedió a construir el fragmento inhibidor de la α -glucosidasa. Basándose en los resultados reportados por Gao-Jie Ye y colaboradores,⁶⁶ se sintetizaron las dihidroxixantonas **43** partiendo del floroglucinol (**59**) y el ácido salicílico correspondiente (**60**), siguiendo las condiciones previamente reportadas (Esquema 8).⁷⁴ Las xantonas sintetizadas se obtuvieron en buenos rendimientos (70-73 %) y se aislaron fácilmente mediante filtración, por lo que no fue necesaria su purificación mediante cromatografía en columna.

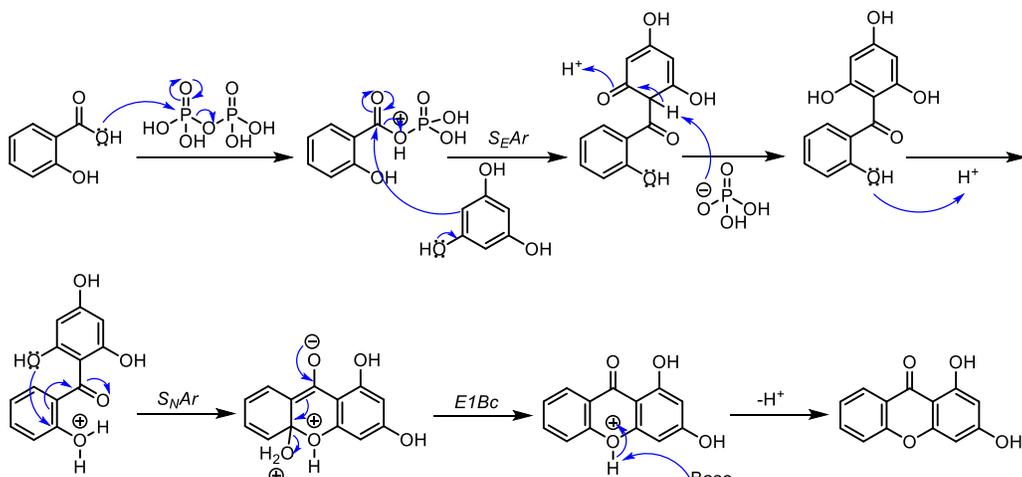


Esquema 8. Condiciones empleadas para la obtención de las xantonas **43**.

⁷³ García-Mejía, C. D.; Hernández-Vázquez, E.; Ibarra-Hernández, J. A. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 6205-6217.

⁷⁴ Zhou, T.; Shi, Q.; Chen, C. H. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 86-96.

Esta reacción tiene un mecanismo de reacción interesante, puesto que juega con la reactividad de los anillos aromáticos, involucrando una sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) y una sustitución nucleofílica aromática (S_{NAr}). El reactivo de Eaton (disolución de P_2O_5 en ácido metanosulfónico) favorece la activación del ácido salicílico, permitiendo que se lleve a cabo la S_{EAr} (tipo acilación de Friedel-Crafts), posteriormente, el medio ácido de la reacción favorece la S_{NAr} seguida de una eliminación unimolecular de base conjugada (E1Bc), logrando obtener el sistema tricíclico (Esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo propuesto para la obtención de las xantonas.

La baja solubilidad de las xantonas en la mayoría de los disolventes dificultó su caracterización mediante RMN; no obstante, el análisis mediante cromatografía en capa fina y espectrometría de masas, empleando la técnica DART, revelaron que sólo se obtuvo un producto, cuya masa coincidía con la masa esperada para el ion cuasimolecular.

7.3. Preparación de los compuestos híbridos: unión pirazol-xantona.

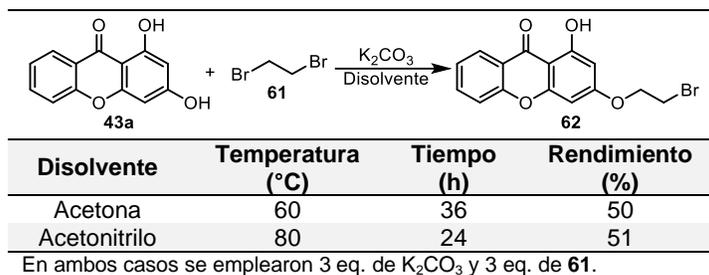
7.3.1. Alquilación de la xantona.

Como se plasmó en la Figura 14, la obtención de los compuestos híbridos se planteó como resultado de unir el 3,4-diarilpirazol con un grupo conector y éste a su vez con la dihidroxixantona. Por cuestiones prácticas, se comenzó explorando la unión entre la xantona con el conector. En primera instancia, se probó alquilar la xantona **43a** con 1,2-dibromoetano (**61**), empleando K_2CO_3 como base y acetona como disolvente (Tabla 8, entrada 1), de esta forma se logró obtener la xantona alquilada **62** en un rendimiento del 50 %. En búsqueda de mejorar el rendimiento obtenido, se decidió cambiar el disolvente para poder aumentar la temperatura de reacción; considerando la baja solubilidad que presentaba la xantona en la mayoría de los disolventes, se optó por usar MeCN y acetona, disolventes polares apróticos (la xantona presentó una mayor solubilidad en acetona). Con esta modificación no se logró aumentar el rendimiento significativamente, pero sí reducir el tiempo de reacción (Tabla 8, entrada 2).

Antes de optimizar la alquilación de la xantona, se decidió comprobar si la alquilación se daba selectivamente en el grupo hidróxilo del C3 de la xantona o se obtenía la mezcla de isómeros. El análisis mediante cromatografía en capa fina, espectrometría de masas y

RMN de ^1H indicó que sólo se obtenía un producto, el cual correspondía a la xantona alquilada en la posición deseada.

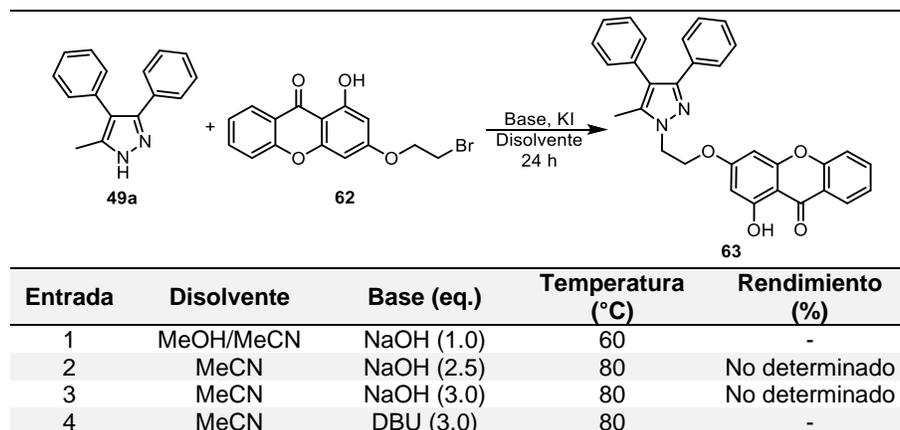
Tabla 8. Condiciones empleadas para la alquilación de la xantona.



Una vez obtenida la xantona alquilada **62**, se buscaron las condiciones de reacción idóneas para sustituir el bromo por los correspondientes 3,4-diarilpirazoles, y así construir los compuestos híbridos diarilpirazol-xantona. En el primer intento se formó el pirazoluro de sodio al hacer reaccionar el pirazol **49a** con NaOH; esta sal fue adicionada a un matraz que contenía la xantona alquilada y yoduro de potasio (catalizador al propiciar la reacción de Finkelstein, favoreciendo la sustitución nucleofílica del halógeno). Con estas condiciones no se obtuvo el producto deseado, debido a que en lugar de efectuarse la sustitución nucleofílica ocurrió la reacción ácido-base (el pirazoluro desprotonó rápidamente al hidroxilo de la xantona impidiendo el avance de la reacción), por esta razón no se observó la transformación de las materias primas y fue posible su recuperación (Tabla 9, entrada 1).

Posteriormente, se decidió colocar todos los reactivos juntos desde el comienzo y aumentar los equivalentes de base, con lo cual se evita que el pirazoluro formado *in situ* reaccione con el hidrógeno ácido de la xantona, obteniéndose el compuesto **63** (Tabla 9, entrada 2). Lamentablemente, no fue posible su purificación mediante métodos cromatográficos convencionales, pero sí se comprobó su formación mediante espectrometría de masas (m/z del ion cuasimolecular = 489). Para propiciar que se consumieran en su totalidad las materias primas, se aumentó la cantidad de NaOH usada (entrada 3), obteniéndose los mismos resultados negativos del experimento previo. Por esta razón, se decidió explorar con otra base, la DBU; sorprendentemente, este nuevo intento resultó fútil al no observarse la conversión de las materias primas (entrada 4).

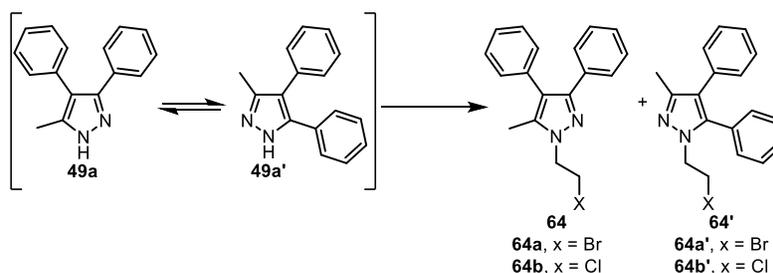
Tabla 9. Condiciones utilizadas para construir derivados diarilpirazol-xantona.



7.3.2. *N*-alquilación de los pirazoles.

Al notar todos los inconvenientes que implicaba comenzar con la alquilación de la xantona y la posterior unión del diarilpirazol, se optó por invertir la secuencia de pasos, es decir, comenzar con la alquilación del pirazol seguido de la sustitución del halogenuro correspondiente por la dihidroxixantona.

Para efectuar la *N*-alquilación se emplearon diferentes halogenuros de alquilo, disolventes y temperaturas (Tabla 10). Inicialmente, se probó alquilar al pirazol **49a** con 1,2-dibromoetano (**61**) siguiendo el protocolo utilizado para la alquilación de la xantona **43a** (Tabla 8, entrada 1). Con estas condiciones se observó la formación de dos productos, lamentablemente, se obtuvieron en cantidades muy pequeñas y no fue posible determinar su rendimiento (Tabla 10, entrada 1). En un segundo intento se propuso realizar la alquilación del pirazol con DCE e incrementar la temperatura para favorecer la reacción ácido-base entre el pirazol y el K_2CO_3 (Tabla 10, entrada 2); sin embargo, no se observó la alquilación del pirazol, por lo que se descartó el uso de esta base y se decidió probar con bases más fuertes. El reemplazo del K_2CO_3 con NaH (entradas 3 y 4), permitió obtener el compuesto **64a** en un mejor rendimiento, lo suficiente para ser analizado por espectrometría de masas. Es importante destacar que en todas las *N*-alquilaciones realizadas se observó la formación de dos productos en cromatografía en capa fina, pero curiosamente el análisis mediante espectrometría de masas sólo denotaba la formación de un único producto. Este comportamiento se atribuyó a la obtención de ambos isómeros, resultado de la tautomería intrínseca del pirazol (Esquema 10).



Esquema 10. La tautomería del pirazol provocó la alquilación en ambos nitrógenos.

El bajo rendimiento de las alquilaciones realizadas previamente fue atribuido a la baja solubilidad de las bases empleadas en disolventes orgánicos no polares, por lo que se decidió modificar el protocolo y realizar esta reacción en un sistema bifásico, empleando un agente de transferencia de fase (TBAI, yoduro de tetrabutilamonio). En el primer intento de se logró obtener la mezcla de isómeros **64b** en un rendimiento del 33 % (Tabla 10, entrada 5). El anterior resultado aumento las expectativas de este nuevo protocolo, por lo que se incrementó la cantidad de base y el tiempo de reacción, logrando mejorar el rendimiento hasta un 43 % (Tabla 10, entrada 6); no obstante, el rendimiento seguía siendo bajo considerando que se obtenía la mezcla de isómeros. Estas mismas condiciones se replicaron con una pequeña modificación, usar dibromoetano disuelto en tolueno, en lugar de usar dicloroetano en exceso; desafortunadamente no se logró obtener el pirazol alquilado **64a** (Tabla 10, entrada 7).

Dados los bajos rendimientos obtenidos tanto con el dibromoetano, como con el dicloroetano, se buscó explorar con otro tipo de halogenuros de alquilo, la opción por la que se optó fue el bromoacetato de etilo (**50**), el cual permitía la unión del pirazol mediante una S_N2 y la unión de la xantona a través de una esterificación. Como los mejores resultados se obtuvieron al emplear NaOH, se decidió utilizar esta base para realizar la *N*-alquilación del pirazol **49a** con bromoacetato de etilo (Tabla 10, entrada 8), obteniendo el éster **48a** en rendimiento del 75 % (mezcla de isómeros). Para favorecer la regioselectividad de la reacción, se hipotetizó que el decremento de la temperatura propiciaría la formación de uno de los regioisómeros (**48a**) sobre la formación del otro (**48a'**); sorprendentemente, al realizar esta reacción a temperatura ambiente se obtuvo un rendimiento del 98 % (Tabla 10, entrada 9).

Después de haber logrado la alquilación del pirazol en un excelente rendimiento, se determinó la proporción en la se obtenían los isómeros del éster **48a**, mediante el análisis del espectro de RMN- 1H , correspondía a una proporción 2:1 (Figura 15a). En un segundo intento por mejorar la regioselectividad de la reacción, se pensó en sustituir el NaOH por una base voluminosa que favoreciera la formación del pirazol alquilado menos impedido estéricamente, por lo que se empleó *ter*-butóxido de potasio, generando el producto de interés en un rendimiento del 81 % (Tabla 10, entrada 10) y una proporción de los isómeros del 3:1 (determinado por RMN- 1H , Figura 15b). A pesar de que el uso de *t*-BuOK mejoró la regioselectividad, también se disminuyó el rendimiento de la reacción, por lo que al realizar un cálculo sencillo se determinó que la mejor base para efectuar esta reacción es el NaOH.

Tabla 10. Optimización de las condiciones empleadas para la *N*-alquilación de los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles.

Cc1c(C2=CC=CC=C2)c3c(C4=CC=CC=C4)nn1 + X-CH2-CH2-R >> Cc1c(C2=CC=CC=C2)c3c(C4=CC=CC=C4)nn1-CH2-CH2-R

49a **64 o 48**

Entrada	Halogenuro	Base (eq.)	Temperatura (°C)	Disolvente	Tiempo (h)	Aditivos	Rendimiento (%)
1	<chem>Br-CH2-CH2-Br</chem>	K ₂ CO ₃ (2.0)	60	Acetona	24	-	Trazas
2	<chem>Cl-CH2-CH2-Cl</chem>	K ₂ CO ₃ (3.0)	80	DCE	14	-	-
3	<chem>Br-CH2-CH2-Br</chem>	NaH (1.2)	60	THF	20	-	Trazas
4	<chem>Br-CH2-CH2-Br</chem>	NaH (1.5)	90	DMF	24	-	Trazas
5	<chem>Cl-CH2-CH2-Cl</chem>	NaOH (1.0)	80	DCE/H ₂ O	24	TBAI (0.3 eq.)	33
6	<chem>Cl-CH2-CH2-Cl</chem>	NaOH (1.5)	80	DCE/H ₂ O	48	TBAI (0.3 eq.)	43
7	<chem>Br-CH2-CH2-Br</chem>	NaOH (1.5)	80	Tolueno/H ₂ O	48	TBAI (0.3 eq.)	-
8	<chem>Br-CH2-CH2-C(=O)OEt</chem>	NaOH (2.0)	80	MeCN	24	-	75
9	<chem>Br-CH2-CH2-C(=O)OEt</chem>	NaOH (2.0)	t.a.	MeCN	24	-	98
10	<chem>Br-CH2-CH2-C(=O)OEt</chem>	<i>t</i> -BuOK (2.0)	t.a.	MeCN	24	-	81

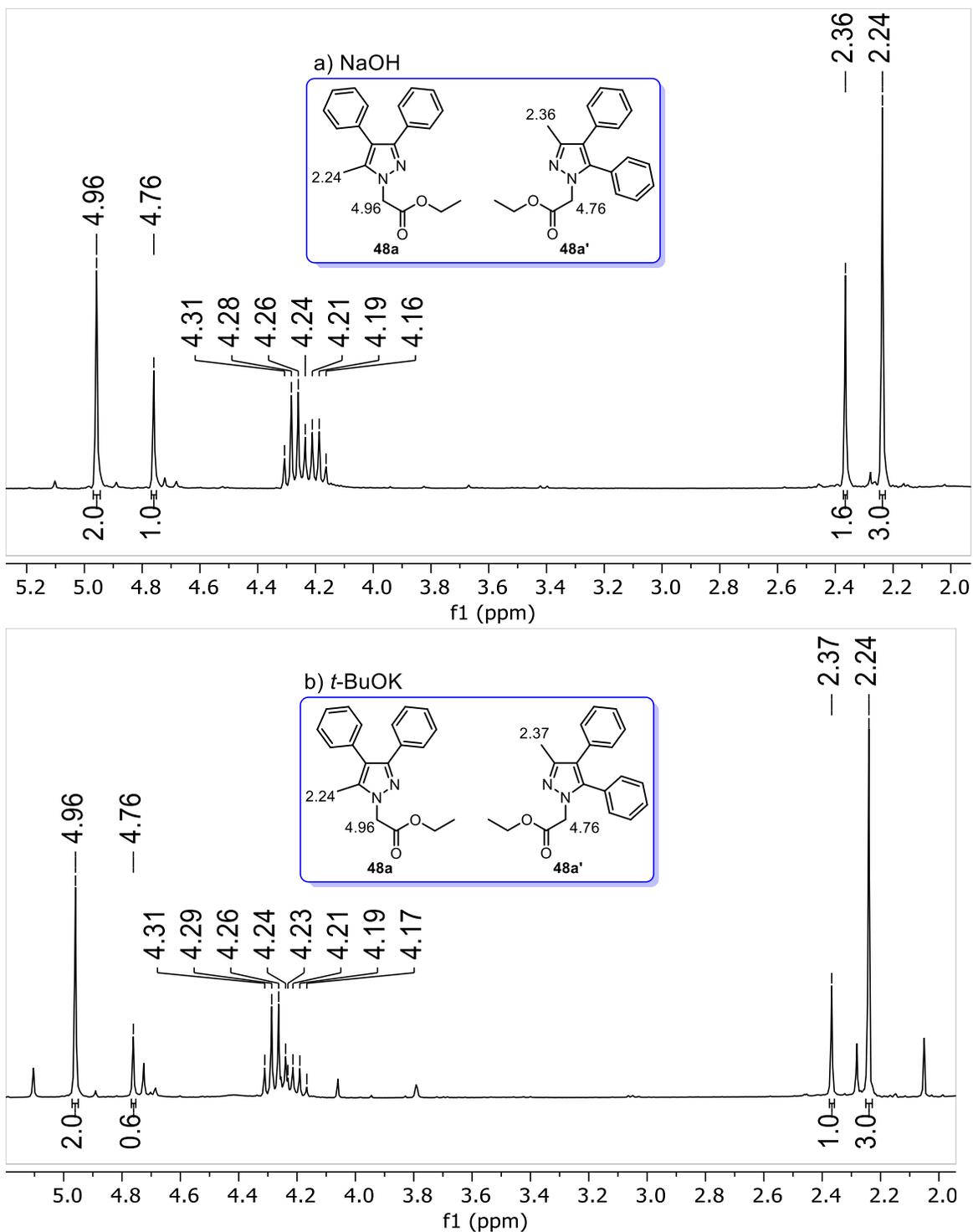
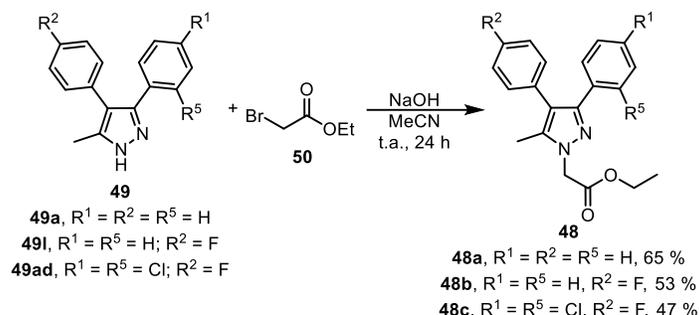


Figura 15. El análisis de los espectros de RMN-¹H permitió determinar la proporción en la que se obtenían los isómeros **49a** y **49a'** al emplear diferentes bases.

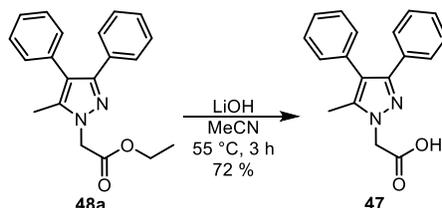
Una vez encontradas las mejores condiciones para la *N*-alquilación de los pirazoles, se procedió a alquilar los compuestos **49a**, **49i** y **49ad**, obteniendo los correspondientes ésteres **48a-c** en rendimientos que oscilaban entre el 47 y el 65 % después su purificación

mediante cromatografía en columna (Esquema 11). Es importante destacar que el análisis de los experimentos bidimensionales de RMN del compuesto **48b** permitió determinar que el isómero obtenido en mayor proporción era el regioisómero de interés, es decir, el 2-(3-fenil-4-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanoato de etilo (el análisis de los espectros bidimensionales de desarrollará detalladamente más adelante).



Esquema 11. Obtención de los ésteres **48a-c**.

El compuesto **47** se obtuvo mediante la hidrólisis básica del éster **48a** (Esquema 12). El producto obtenido es un sólido blanco que fue aislado fácilmente mediante filtración al vacío. La construcción de este ácido representa un avance enorme en la preparación de los compuestos híbridos planteados al inicio de este proyecto.



Esquema 12. La hidrólisis básica de **48a** dio acceso al compuesto **47**.

7.4. Determinación estructural.

7.4.1. Interpretación de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C de los nitroalquenos (**40a-n**).

La caracterización de los nitroalquenos sintetizados se realizó mediante RMN de ¹H y de ¹³C, y HRMS. A continuación, se presentan los datos espectroscópicos recopilados (Tabla 11 y 12). Cabe destacar que por cuestiones prácticas sólo se detallará la interpretación de los espectros de uno de los compuestos obtenidos, a fin de evitar que su lectura se vuelva repetitiva.

En el espectro de RMN de ¹H del nitroalqueno **40d**, se observa una señal singulete con un desplazamiento químico (δ) de 8.07 ppm y que integra para un átomo de hidrógeno, por su desplazamiento se asume que corresponde a un H enlazado a un C sp² deficiente de electrones, en este caso particular, correspondería al H vinílico (el cual se ve afectado por el efecto electroattractor del grupo nitro). La señal doblete que se observa en 7.44-7.41, junto con el doblete observado en 6.99-6.96, corresponden a un sistema conocido como AA'BB', el cual es característico de los anillos aromáticos *para*-sustituidos; ambas señales

presentan una $J = 8.7$ Hz, típica de un acoplamiento H – H en posiciones *orto*. La señal en 6.99-6.96 corresponde específicamente a los H en posición *orto* al grupo metoxilo, puesto que por efecto resonante estos H se ven apantallados, lo cual se ve reflejado en un menor δ . Por otra parte, la señal singulete en 3.86 ppm presenta un desplazamiento típico de los H enlazados a un carbono base de oxígeno, por lo que esta señal se asigna a los H del grupo metoxilo. Finalmente, la señal en 2.47 ppm que integra para 3 átomos de hidrógeno corresponde al metilo en posición vinílica (Figura 16).

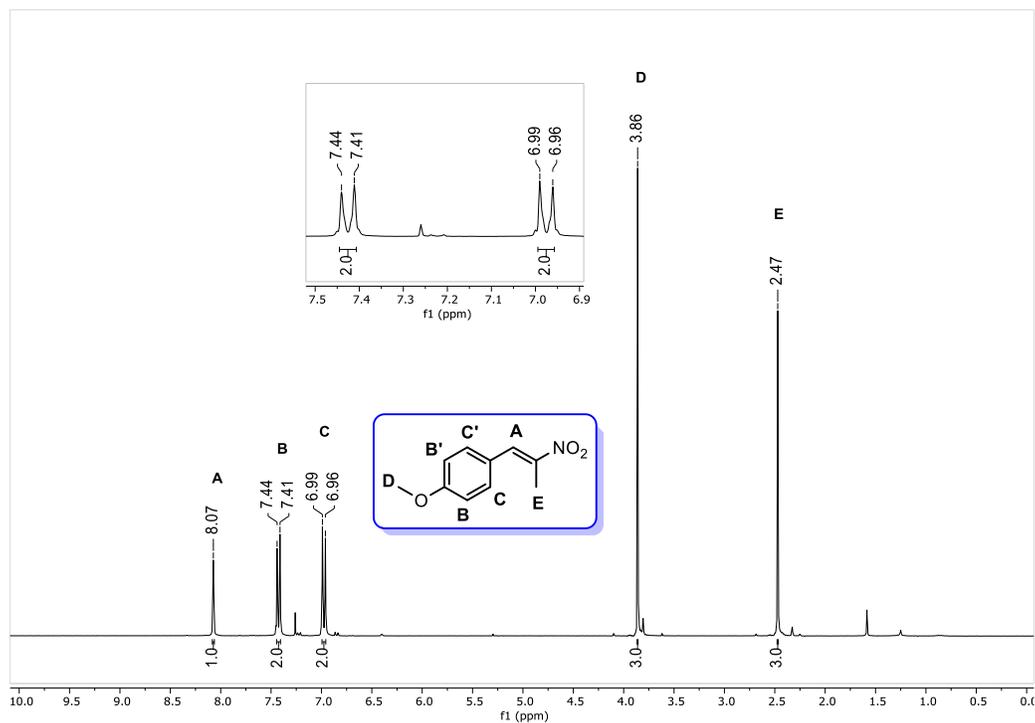


Figura 16. Interpretación del espectro de ^1H de 40d.

Tabla 11. Desplazamientos químicos de ^1H de los nitroalquenos sintetizados.

Compuesto	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{R}^1 \quad \text{NO}_2 \end{array}$		
			H vinílico	H aromáticos	H alifáticos
40a	Me	Ph	8.09	7.47-7.42	2.46
40b	Me	4-MePh	8.07	7.35 ($J=8.1$ Hz), 7.26 ($J=8.1$ Hz)	2.46, 2.41
40c	Me	4- <i>i</i> PrPh	8.08	7.39 ($J=8.4$ Hz), 7.32 ($J=8.4$ Hz)	2.96, 2.47, 1.27
40d	Me	4-MeOPh	8.07	7.43 ($J=8.7$ Hz), 6.98 ($J=8.7$ Hz)	3.86, 2.47
40e	Me	4-ClPh	8.03	7.44 ($J=8.4$ Hz), 7.37 ($J=8.4$ Hz)	2.43
40f	Me	4-FPh	8.05	7.44 ($J=8.7$ y 5.4 Hz), 7.15 ($J=8.7$ y 8.4 Hz)	2.44
40g	Me	4-CF ₃ Ph	8.08	7.71 ($J=8.4$ Hz), 7.53 ($J=8.4$ Hz)	2.44
40h	Et	Ph	8.02	7.47-7.40	2.87, 1.28
40j	Me	Furan-2-ilo	7.85	7.64, 6.82 ($J=3.6$ Hz), 6.58 ($J=3.0$ y 1.8 Hz)	2.59
40k	Me	1-metilpirrol-2-ilo	8.12	6.94 ($J=1.8$ Hz), 6.67 ($J=3.3$ Hz), 6.32 ($J=3.9$ y 3.0 Hz)	3.76, 2.47
40l	Me	Tiofen-2-ilo	8.30	7.65 ($J=5.1$ Hz), 7.44 ($J=3.9$ Hz), 7.19 ($J=5.1$ y 3.6 Hz)	2.56
40m	Me	1-metilindol-3-ilo	8.45	7.76 ($J=7.8$ Hz), 7.36-7.20	3.84, 2.46
40n	Me	Piridin-3-ilo	8.69	8.65 ($J=4.8$ y 1.2 Hz), 8.03, 7.75 ($J=7.8$ Hz), 7.41 ($J=7.8$ y 4.8 Hz)	2.46

En el espectro de ^{13}C se observa una señal en 161.2 ppm que corresponde al C cuaternario *ipso* al grupo metoxilo, puesto que la alta electronegatividad del O provoca un aumento en el δ de este C aromático. La siguiente señal (145.8 ppm) también pertenece a un C cuaternario, en este caso al C vinílico que soporta al grupo nitro; de la misma forma, la señal en 133.8 ppm se asigna al otro C vinílico. Las señales en 132.2, 124.8 y 114.6 ppm corresponden a los carbonos del anillo aromático, siendo esta última la perteneciente al C *orto* al grupo metoxilo. Por último, la señal en 55.5 ppm presenta un desplazamiento típico de los carbonos alifáticos base de oxígeno por lo que corresponde al C del grupo metoxilo; mientras que, la señal en 14.2 ppm pertenece al metilo en posición vinílica (Figura 17).

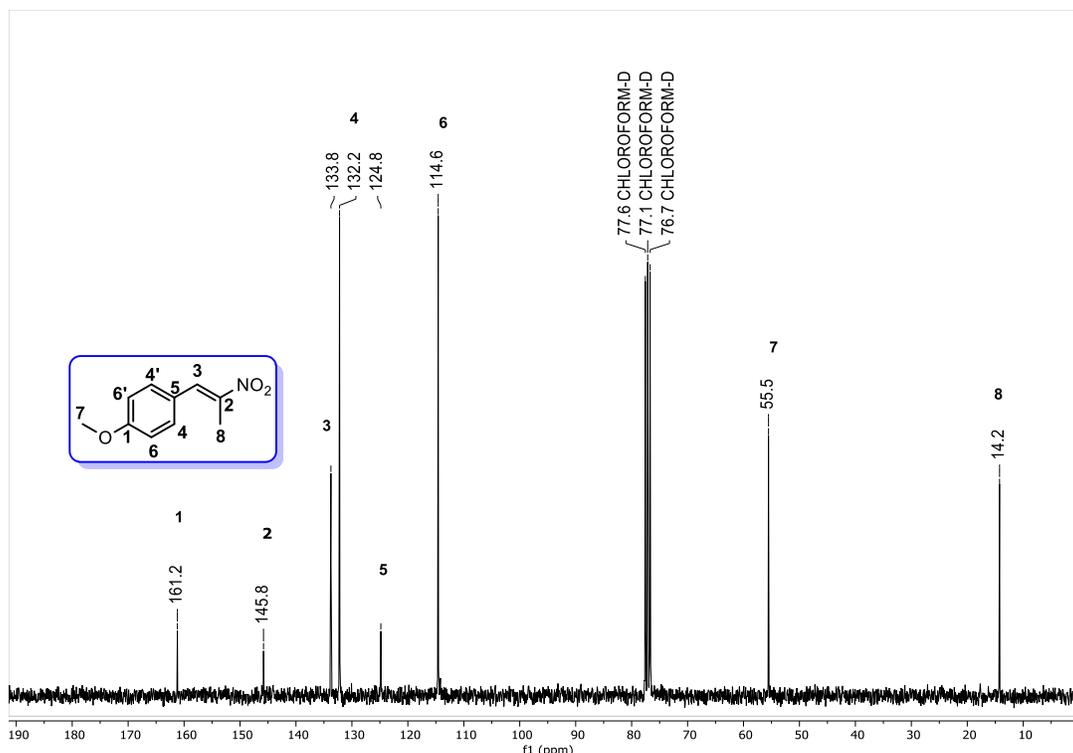


Figura 17. Interpretación del espectro de ^{13}C de **40d**.

Tabla 12. Desplazamientos químicos de ^{13}C de los nitroalquenos sintetizados.

Compuesto	R ¹	R ²	C sp ²					C sp ³
40a	Me	Ph	147.8, 133.6, 132.5, 130.0, 129.9, 128.9					14.1
40b	Me	4-MePh	147.1, 140.7, 133.9, 130.3, 129.8, 129.7					21.6, 14.2
40c	Me	4- <i>i</i> PrPh	151.5, 147.1, 133.8, 132.4, 130.4, 127.2					34.2, 23.8, 14.2
40d	Me	4-MeOPh	161.2, 145.8, 133.8, 132.2, 124.8, 114.6					55.5, 14.2
40e	Me	4-CIPh	148.1, 132.2, 131.2, 130.9, 129.4, 129.3					14.0
40f	Me	4-FPh	163.5, 147.6, 132.6, 132.1, 128.6, 116.3					14.1
40g	Me	4-CF ₃ Ph	149.4, 136.0, 131.7, 131.6, 130.0, 125.9					123.7, 14.0
40h	Et	Ph	153.4, 133.1, 132.4, 130.0, 129.6, 129.0					20.8, 12.5
40j	Me	Furan-2-ilo	148.1, 146.3, 144.6, 120.7, 119.3, 112.9					14.1
40k	Me	1-metilpirrol-2-ilo	142.0, 128.8, 126.2, 122.1, 116.3, 110.6					34.6, 14.3
40l	Me	Tiofen-2-ilo	144.5, 135.3, 134.9, 131.9, 128.3, 127.4					14.3
40m	Me	1-metilindol-3-ilo	141.8, 137.0, 131.4, 128.6, 126.4, 123.7, 121.7, 119.0, 110.1, 108.9					33.7, 15.0
40n	Me	Piridin-3-ilo	150.62, 150.60, 148.5, 136.9, 129.9, 128.7, 123.8					14.1

7.4.2. Interpretación de los espectros de RMN de los 3,4-diarilpirazoles (**49a-ad**).

De forma similar a los nitroalquenos, los pirazoles se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C . Además, para determinar el correcto patrón de sustitución del pirazol y comprobar la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar se realizaron experimentos bidimensionales de RMN, como 2D-NOESY (el cual permite ver los acoplamiento H – H a través del espacio) y HMBC (correlación H – C a 2 o 3 enlaces). Primero se analizarán los espectros de una sola dimensión correspondientes al compuesto **49o** y se resumirán los desplazamientos obtenidos para todos los pirazoles (Tablas 13 y 14). Después, se analizarán detalladamente los diferentes espectros bidimensionales que permitieron confirmar que los pirazoles construidos con el protocolo reportado en este trabajo correspondían al regioisómero 3,4-disustituido.

En el espectro de ^1H (Figura 18), se observan 4 señales entre 7.31 y 7.05, las cuales corresponden a H aromáticos: la señal en 7.31-7.29 ppm al ser la más desplazada corresponde a los H en posición *orto* al Cl, y junto a la señal en 7.13-7.11 ppm forman el sistema AA'BB' correspondiente al 4-clorofenilo; mientras que, las señales en 7.24-7.22 y 7.07-7.05 ppm pertenecen al sistema AA'BB' del *p*-tolilo. Las señales en 2.32 y 2.20 ppm corresponden a los metilos unidos a los anillos aromáticos; con la información proporcionada por el espectro de ^1H no es posible determinar cuál señal corresponde a cada metilo, no obstante, la realización de experimentos bidimensionales permitiría su correcta asignación.

Tabla 13. Desplazamientos químicos de ^1H encontrados en 3,4-diaril-1H-pirazoles.

Compuesto				H aromáticos	H alifáticos
	R ¹	R ²	R ³		
49a	Ph	Ph	Me	7.42-7.40, 7.37-7.31, 7.29-7.27, 7.24-7.22	2.23
49b	4-MePh	Ph	Me	7.38-7.34, 7.32-7.28, 7.25-7.23, 7.08-7.06 (AA'BB')	2.33, 2.23
49c	4- <i>i</i> PrPh	Ph	Me	7.37-7.27, 7.25-7.20, 7.12-7.10 (AA'BB')	2.86, 2.18, 1.22
49d	4-MeOPh	Ph	Me	7.35-7.33, 7.30-7.27, 7.22-7.21, 6.83-6.80 (AA'BB')	3.79, 2.30
49e	4-PhPh	Ph	Me	7.59-7.55, 7.49, 7.44-7.40, 7.39-7.36, 7.34-7.34, 7.33-7.30, 7.29-7.27	2.27
49f	4-ClPh	Ph	Me	7.37-7.35, 7.32-7.29, 7.19-7.16	2.20
49g	4-FPh	Ph	Me	7.39-7.28, 7.19-7.16, 6.95-6.89	2.22
49h	Ph	4-MePh	Me	7.41-7.40, 7.25-7.24, 7.16-7.13, 7.11-7.08 (AA'BB')	2.37, 2.21
49i	Ph	4- <i>i</i> PrPh	Me	7.44-7.42, 7.28-7.27, 7.22-7.20 (AA'BB'), 7.15-7.13 (AA'BB')	2.95, 2.32, 1.30
49j	Ph	4-MeOPh	Me	7.43-7.40, 7.28-7.26, 7.16-7.13 (AA'BB'), 6.92-6.89 (AA'BB')	3.85, 2.22
49k	Ph	4-ClPh	Me	7.37-7.34, 7.31-7.28 (AA'BB'), 7.27-7.23, 7.13-7.10 (AA'BB')	2.19
49l	Ph	4-FPh	Me	7.37-7.34, 7.27-7.24, 7.17-7.12, 7.06-6.99	2.16
49m	2-FPh	Ph	Me	7.41-7.37, 7.36-7.31, 7.26-7.24, 7.15-7.08	2.33
49n	3-FPh	Ph	Me	7.38-7.28, 7.22-7.15, 7.13-7.10, 6.96-6.91	2.22

Tabla 13. Desplazamientos químicos de ¹H encontrados en 3,4-diaril-1H-pirazoles (continuación).

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	H aromáticos	H alifáticos
49o	4-MePh	4-CIPh	Me	7.31-7.29 (AA'BB'), 7.24-7.22 (AA'BB'), 7.13-7.11 (AA'BB'), 7.07-7.05 (AA'BB')	2.32, 2.20
49p	4-FPh	4-CIPh	Me	7.38-7.29, 7.14-7.07 (AA'BB'), 6.97-6.90	2.17
49q	4-CIPh	4-FPh	Me	7.29-7.27 (AA'BB'), 7.21-7.19 (AA'BB'), 7.13, 7.04	2.20
49r	4-CF ₃ Ph	4-FPh	Me	7.48, 7.15-7.12, 7.09-7.03	2.18
49s	4-CIPh	Ph	Et	7.37-7.28, 7.22-7.17	2.65, 1.81
49t	Ph	Ph	Ph	7.39-7.37, 7.30-7.28, 7.21-7.19	-
49u	Ph	Furan-2-ilo	Me	7.50-7.47, 7.40, 7.36-7.33, 6.40, 6.15	2.26
49v	Ph	1-metilpirrol-2-ilo	Me	7.38-7.35, 7.30-7.25, 6.69, 6.23, 6.13	3.14, 2.24
49w	Ph	Tiofen-2-ilo		7.47-7.43, 7.31-7.28, 7.27, 7.02, 6.85	2.23
49x	Ph	1-metilindol-3-ilo	Me	7.48-7.46, 7.36, 7.26-7.24, 7.20-7.18, 7.02, 6.92	3.81, 2.22
49y	Ph	Piridin-3-ilo	Me	8.52, 8.49, 7.49, 7.36-7.32, 7.29-7.25	2.25
49z	Piridin-3-ilo	Ph	Me	7.73, 7.42-7.27, 7.25-7.21	2.27
49aa	Piridin-3-ilo	4-CIPh	Me	8.51, 8.45, 7.68, 7.42-7.41 (AA'BB'), 7.32, 7.21-7.19 (AA'BB')	2.23
49ab	Piridin-3-ilo	Furan-2-ilo	Me	8.79, 8.55, 7.81, 7.39, 7.26, 6.41, 6.17	2.30
49ac	Piridin-3-ilo	Tiofen-2-ilo	Me	8.57, 8.47, 7.77, 7.52, 7.35, 7.1, 6.93	2.25
49ad	2,4-diCIPh	4-FPh	Me	7.37, 7.20-7.19, 7.04-6.93	2.26

Para el caso del espectro de ¹³C (Figura 19), se identificaron tres señales pequeñas y anchas en 145.7, 142.7 y 116.6 ppm, las cuales corresponden a los C cuaternarios del aza-heterociclo. Estas señales tienen esta apariencia debido al efecto cuadrupolar inducido por los nitrógenos que forman a este heterociclo aromático. La señal en 137.8 ppm corresponde al C cuaternario en posición *ipso* al cloro, puesto que el efecto inductivo de este halógeno propicia el aumento en el desplazamiento del C aromático. Por otra parte, las señales en 132.4 y 132.3 ppm pertenecen a los C cuaternarios a los que se encuentra enlazado el pirazol. Las señales en 131.3, 129.3, 128.7 y 127.8 ppm corresponden a los C aromáticos de ambos sustituyentes arilo. Es importante destacar que con la información proporcionada por este espectro no es posible identificar con precisión a que C corresponde cada señal. Finalmente, las señales en 21.3 y 11.2 ppm pertenecen a los sustituyentes metilo de este compuesto.

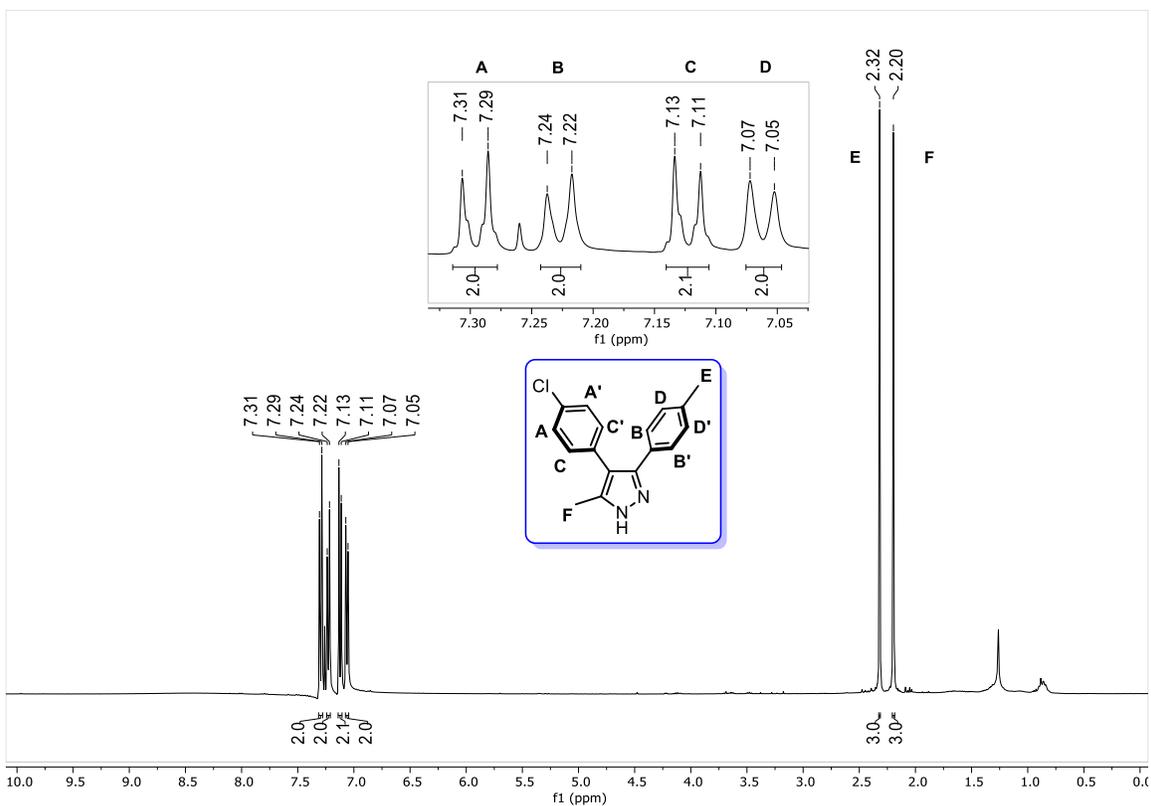


Figura 18. Interpretación del espectro de ^1H de 49o.

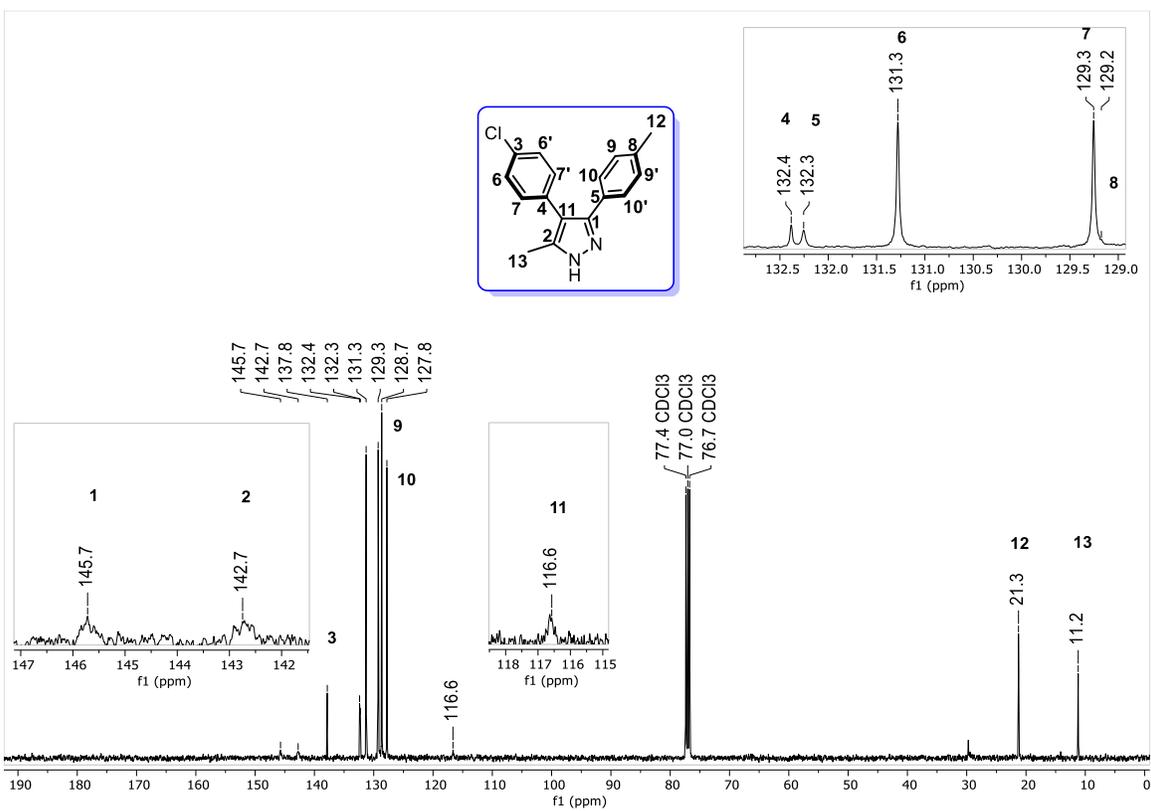


Figura 19. Interpretación del espectro de ^{13}C de 49o.

Tabla 14. Desplazamientos químicos de ^{13}C encontrados en 3,4-diaril-1*H*-pirazoles.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	C sp ²	C sp ³
49a	Ph	Ph	Me	146.1, 142.2, 133.6, 132.1, 130.1, 128.4, 127.9, 127.8, 126.5, 118.0	11.1
49b	4-MePh	Ph	Me	145.9, 142.7, 137.6, 133.9, 130.2, 129.2, 129.2, 128.5, 127.9, 126.6, 117.9	21.4, 11.3
49c	4- <i>i</i> PrPh	Ph	Me	148.6, 145.6, 143.0, 134.0, 130.3, 129.5, 128.5, 127.9, 126.64, 126.57, 117.9	34.0, 24.0, 11.3
49d	4-MeOPh	Ph	Me	159.5, 145.3, 143.2, 133.8, 130.2, 129.1, 128.6, 126.7, 124.3, 117.8, 114.0	55.4, 11.6
49e	4-PhPh	Ph	Me	145.9, 142.4, 140.6, 140.4, 133.7, 131.1, 130.2, 128.9, 128.6, 128.3, 127.46, 127.2, 127.0, 126.7, 118.2	11.2
49f	4-ClPh	Ph	Me	146.3, 141.3, 133.8, 133.4, 131.1, 130.1, 129.4, 128.69, 128.68, 126.9, 118.2	10.8
49g	4-FPh	Ph	Me	162.6 (<i>J</i> = 246.9 Hz), 146.4, 141.4, 133.5, 130.1, 129.8 (<i>J</i> = 8.1 Hz), 128.6, 126.8, 118.0, 115.5 (<i>J</i> = 21.3 Hz)	10.9
49h	Ph	4-MePh	Me	146.1, 142.3, 136.2, 132.3, 130.6, 130.0, 129.3, 128.5, 128.0, 127.8, 118.0	21.3, 11.2
49i	Ph	4- <i>i</i> PrPh	Me	147.1, 146.1, 142.3, 132.4, 130.9, 130.0, 128.5, 128.1, 127.8, 126.5, 118.0	33.9, 24.1, 11.2
49j	Ph	4-MeOPh	Me	158.5, 146.0, 142.4, 132.3, 131.3, 128.5, 127.9, 127.8, 126.0, 117.7, 114.0	55.3, 11.2
49k	Ph	4-ClPh	Me	146.4, 142.3, 132.6, 132.2, 131.9, 131.4, 128.8, 128.7, 128.1, 128.1, 116.9	11.1
49l	Ph	4-FPh	Me	161.9 (<i>J</i> = 241.6 Hz), 146.2, 142.4, 132.0, 131.7 (<i>J</i> = 15.1 Hz), 129.6 (<i>J</i> = 3.0 Hz), 128.6, 128.0, 127.9, 117.2, 115.6 (<i>J</i> = 21.1 Hz)	11.1
49m	2-FPh	Ph	Me	160.1 (<i>J</i> = 250 Hz), 142.6, 140.1, 133.6, 131.17 (<i>J</i> = 4.0 Hz), 129.85 (<i>J</i> = 8.0 Hz), 129.6, 128.5, 126.7, 124.25 (<i>J</i> = 4.0 Hz), 119.83 (<i>J</i> = 15.0 Hz), 119.5, 116.1 (<i>J</i> = 22.0 Hz)	11.4
49n	3-FPh	Ph	Me	162.7 (<i>J</i> = 240 Hz), 146.2, 141.0, 134.75 (<i>J</i> = 10.0 Hz), 133.2, 130.0, 129.85 (<i>J</i> = 10.0 Hz), 128.5, 126.8, 123.6 (<i>J</i> = 3.0 Hz), 118.3, 114.7 (<i>J</i> = 22.0 Hz), 114.5 (<i>J</i> = 21.0 Hz)	10.7
49o	4-MePh	4-ClPh	Me	145.7, 142.7, 137.8, 132.4, 132.3, 131.3, 129.3, 129.2, 128.7, 127.8, 116.6	21.3, 11.2
49p	4-FPh	4-ClPh	Me	162.7 (<i>J</i> = 248.1 Hz), 146.5, 141.4, 132.8, 132.0, 131.4, 129.9 (<i>J</i> = 8.2 Hz), 128.9, 128.4, 116.9, 115.6 (<i>d</i> , <i>J</i> = 21.4 Hz)	10.9

Tabla 14. Desplazamientos químicos de ^{13}C encontrados en 3,4-diaril-1*H*-pirazoles (continuación).

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	C sp ²	
				C sp ²	C sp ³
49q	4-ClPh	4-FPh	Me	161.9 (<i>J</i> = 245.0 Hz), 146.2, 141.1, 133.8, 131.6 (<i>J</i> = 8.0 Hz), 130.7, 129.1, 128.7, 117.2, 115.6 (<i>J</i> = 21.0 Hz)	10.7
49r	4-CF ₃ Ph	4-FPh	Me	162.1 (<i>J</i> = 244.9 Hz), 146.5, 140.9, 136.1, 131.7 (<i>J</i> = 8.0 Hz), 129.8 (<i>J</i> = 32.3 Hz), 129.9 (<i>J</i> = 3.4 Hz), 128.2, 125.5 (<i>J</i> = 3.6 Hz), 122.8, 117.7, 115.8 (<i>J</i> = 21.3 Hz)	10.6
49s	4-ClPh	Ph	Et	146.7, 146.5, 133.7, 133.5, 131.2, 130.3, 129.2, 128.7, 128.67, 127.0, 117.6	18.7, 13.7
49t	Ph	Ph	Ph	146.3, 133.2, 131.3, 130.9, 128.7, 128.7, 128.3, 128.0, 127.2, 117.8	-
49u	Ph	Furan-2-ilo	Me	147.9, 146.9, 143.0, 141.5, 132.2, 128.6, 128.4, 128.3, 110.9, 108.9, 107.4	11.6
49v	Ph	1-metilpirrol-2-ilo	Me	147.4, 144.3, 132.3, 128.8, 128.1, 126.5, 124.7, 122.4, 110.1, 109.5, 107.8	34.0, 11.0
49w	Ph	Tiofen-2-ilo	Me	147.0, 143.4, 134.7, 131.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 125.3, 111.1	29.9, 11.3
49x	Ph	1-metilindol-3-ilo	Me	146.4, 144.3, 137.1, 132.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.6, 127.3, 121.7, 120.5, 119.3, 110.4, 109.3, 107.1	33.0, 11.5
49y	Ph	Piridin-3-ilo	Me	150.7, 147.8, 146.7, 142.7, 137.5, 131.6, 129.9, 128.8, 128.30, 128.1, 123.5, 114.5	11.2
49z	Piridin-3-ilo	Ph	Me	149.2, 148.8, 145.1, 140.4, 135.2, 134.7, 130.7, 129.4, 127.4, 124.2, 118.4	10.3
49aa	Piridin-3-ilo	4-ClPh	Me	148.2, 145.6, 138.0, 134.6, 132.5, 131.6, 131.47, 131.46, 129.9, 128.7, 123.5, 116.0	9.5
49ab	Piridin-3-ilo	Furan-2-ilo	Me	149.1, 148.9, 147.2, 145.4, 141.8, 141.4, 135.7, 129.1, 123.4, 111.1, 109.3, 107.8	11.1
49ac	Piridin-3-ilo	Tiofen-2-ilo	Me	148.8, 148.5, 146.6, 139.4, 135.1, 134.5, 130.0, 128.2, 127.4, 126.6, 123.9, 110.4	10.1
49ad	2,4-diClPh	4-FPh	Me	161.7 (<i>J</i> = 243.8 Hz), 144.2, 140.2, 135.0, 134.6, 133.0, 130.6 (<i>J</i> = 8.2 Hz), 130.3, 129.8, 129.0 (<i>J</i> = 3.0 Hz), 127.2, 118.9, 115.5 (<i>J</i> = 21.0 Hz)	10.9

Como se mencionó con anterioridad, para determinar correctamente el patrón de sustitución de los compuestos obtenidos fue necesario realizar experimentos bidimensionales de RMN de ciertos ejemplos, los cuales fueron elegidos específicamente para evitar ambigüedades en el análisis. En primera instancia, se analizó el espectro 2D-NOESY de **49o** (Figura 20a), en el cual se identificó una correlación entre los H del metilo enlazado al pirazol y los H correspondientes al sistema AA'BB' del sustituyente 4-clorofenilo

(δ : 7.2 ppm); al observar que el CH₃ sólo interactúa con uno de los anillos aromáticos, se asumió que el regioisómero obtenido es el 3,4-diaril-5-metil-1*H*-pirazol, puesto que para el regioisómero 3,5-disustituido sería posible identificar la interacción con ambos anillos aromáticos (Figura 20b). Afortunadamente, los resultados para el compuesto **49q** son similares a los ya descritos: sólo se observa una interacción entre el grupo CH₃ (δ : 2.20 ppm) y el 4-fluorofenilo (δ : 7.13 ppm), lo que confirma el patrón de sustitución del anillo de pirazol (Figura 20c).

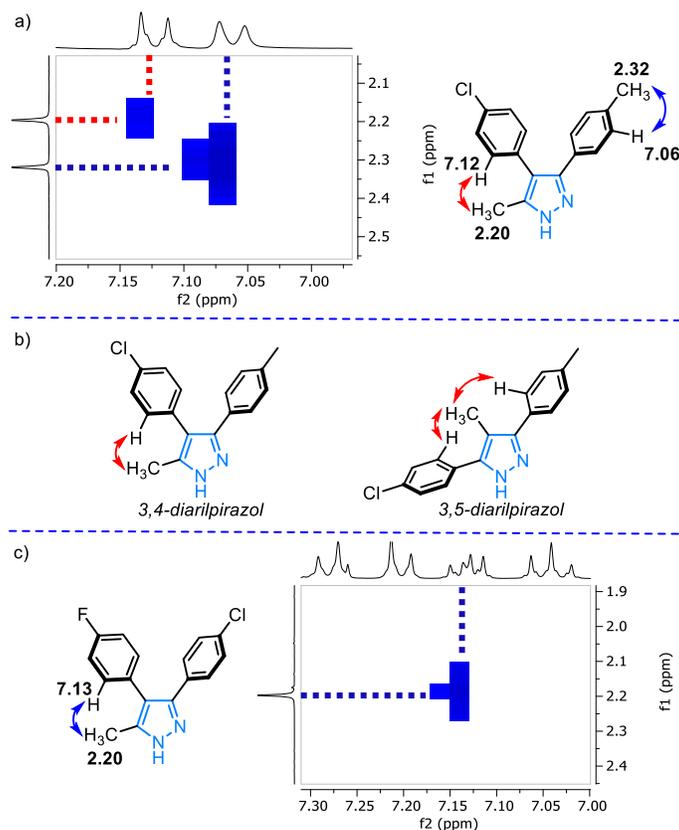


Figura 20. a) Importantes interacciones observadas en el espectro 2D-NOESY de **49o**; b) Interacciones NOE para los diferentes regioisómeros; c) Interacción identificada para **49q**.

Además, se analizaron los correspondientes espectros HMBC de ambos compuestos, en los cuales se detectaron interacciones similares: los H del metilo correlacionan con únicamente 2 C cuaternarios del aza-heterociclo. En el caso particular del pirazol **49q**, se observó que los hidrógenos del metilo correlacionan con los carbonos localizados en 141.4 y 117.2 ppm, pertenecientes al pirazol (Figura 21, flechas verdes); a su vez, éste último C interactúa con los H del 4-fluorofenilo (Figura 21, flecha azul). Por otra parte, se observó la correlación entre el C en 146.3 ppm y los H del sistema AA'BB' del 4-clorofenilo (Figura 21, flecha roja), pero no con los H del metilo, lo que indiscutiblemente confirma el patrón de sustitución identificado con los experimentos 2D-NOESY, puesto que si se tratara del regioisómero 3,5-disustituido se debería observar la interacción del metilo con todos los C cuaternarios del pirazol.

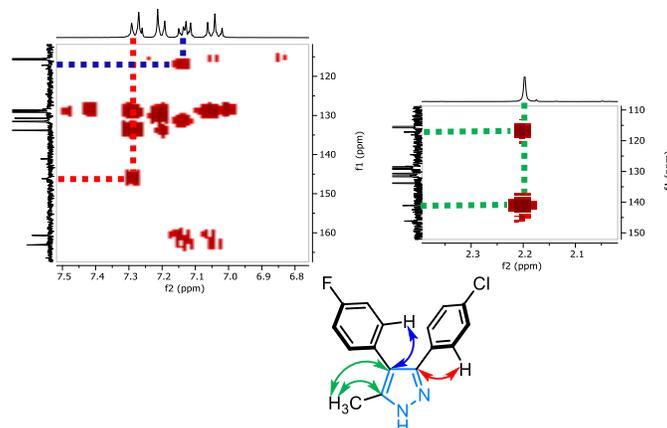


Figura 21. Interacciones identificadas en HMBC para el compuesto **49q**.

Finalmente, para corroborar que la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar se conserva a pesar de los diferentes sustituyentes involucrados, se decidió coleccionar los espectros HMBC de los compuestos **49m**, **49s** y **49y**, obteniéndose resultados similares a los encontrados en **49o** y **49p**, es decir, el sustituyente alquilo interactúa únicamente con C2 del anillo de pirazol.

Afortunadamente, fue posible cristalizar el compuesto **49aa**, lo que permitió realizar el análisis de difracción de Rayos X, comprobando de forma definitiva el patrón de sustitución de los pirazoles construidos y demostrando la regioselectividad de este protocolo (Figura 22).

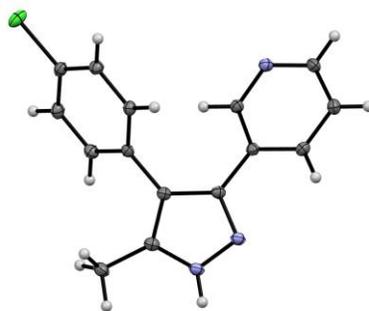


Figura 22. Análisis de Rayos X de monocristal de **49aa** (CCDC: 2267235).

7.4.3. Interpretación del espectro de RMN de ^1H de la xantona alquilada (**62**).

La caracterización de la xantona alquilada **62** resultó ser un reto debido a la baja solubilidad que presentaba en la mayoría de los disolventes, no obstante, se logró solubilizarla en DMSO caliente, por lo que la adquisición del espectro de ^1H se realizó a 70°C . En el espectro se observa una señal en 12.69 ppm, por su alto δ se deduce que corresponde a un H que está formando un enlace de hidrógeno, siendo esta la razón por la que se asumió que la alquilación de la xantona **43a** se realizó en el hidróxilo del C3 y no en el del C1. La señal localizada en 8.15 ppm es un doblete con una J típica de un acoplamiento H – H en *orto*, la cual se identificó como la perteneciente al H *orto* al carbonilo; en contraste,

la otra señal doblete (7.58 ppm) corresponde al H del C5. Los tripletes en 7.86 y 7.48 ppm presentan acoplamiento en orto, por lo que se asignaron a los H de los C6 y C7. Las señales dobletes en 6.63 y 6.40 ppm están acopladas entre sí con un $J = 2.0$ Hz (acoplamiento H – H en *meta*), por lo que pertenecen a los H del anillo aromático trisustituido con oxígenos. Y la señal el 4.48 ppm corresponde un H alifático de un carbono de base de oxígeno, y la señal en 3.79 ppm a un H alifático de un carbono de base de halógeno (Figura 23).

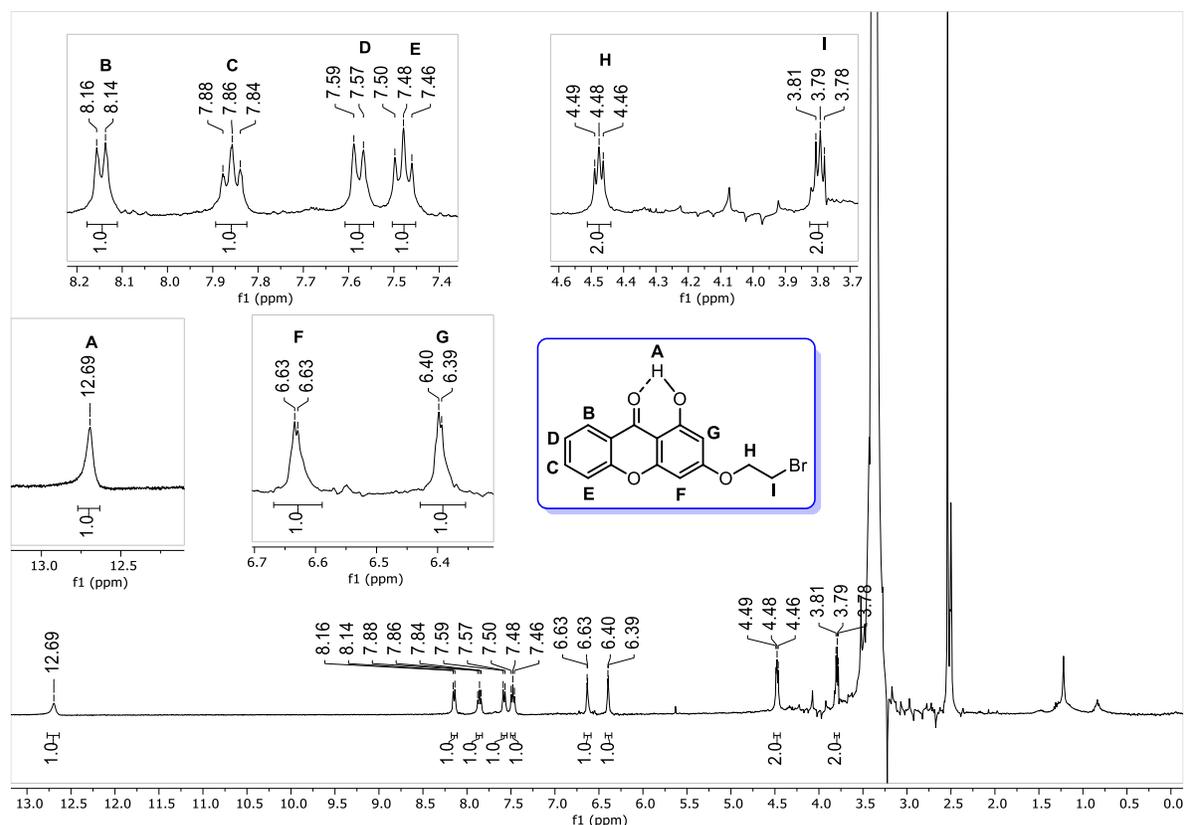


Figura 23. Interpretación del espectro de ^1H de la xantona **62**.

7.4.4. Interpretación de los espectros de RMN de los ésteres **48a-c**.

Los últimos compuestos caracterizados fueron los ésteres producto de la N-alquilación de los 3,4-diarilpirazoles. Al igual que en los casos anteriores, primero se analizarán los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C (Tablas 15 y 16), seguido del análisis de los espectros bidimensionales 2D-NOESY y HMBC que permitieron determinar el regioisómero obtenido. El siguiente análisis corresponde al compuesto **48a**. En el espectro de ^1H se observan un conjunto de señales entre 7.43 y 7.20 ppm pertenecientes a los H aromáticos de ambos fenilos. La señal en 4.96 ppm integra para 2 átomos de H y no presenta acoplamiento, por lo que se asigna al metileno α al carbonilo. El cuadruplete en 4.97 presenta un desplazamiento típico de un H enlazado a un C base de oxígeno y se acopla a 3 átomos de hidrógeno, por lo que corresponde al metileno del etilo. Sabiendo lo anterior, inmediatamente es posible identificar el triplete en 1.32 ppm corresponde al CH_3

del etilo. Por último, el singulete en 2.24 ppm corresponde al metilo en C5 del pirazol (Figura 24).

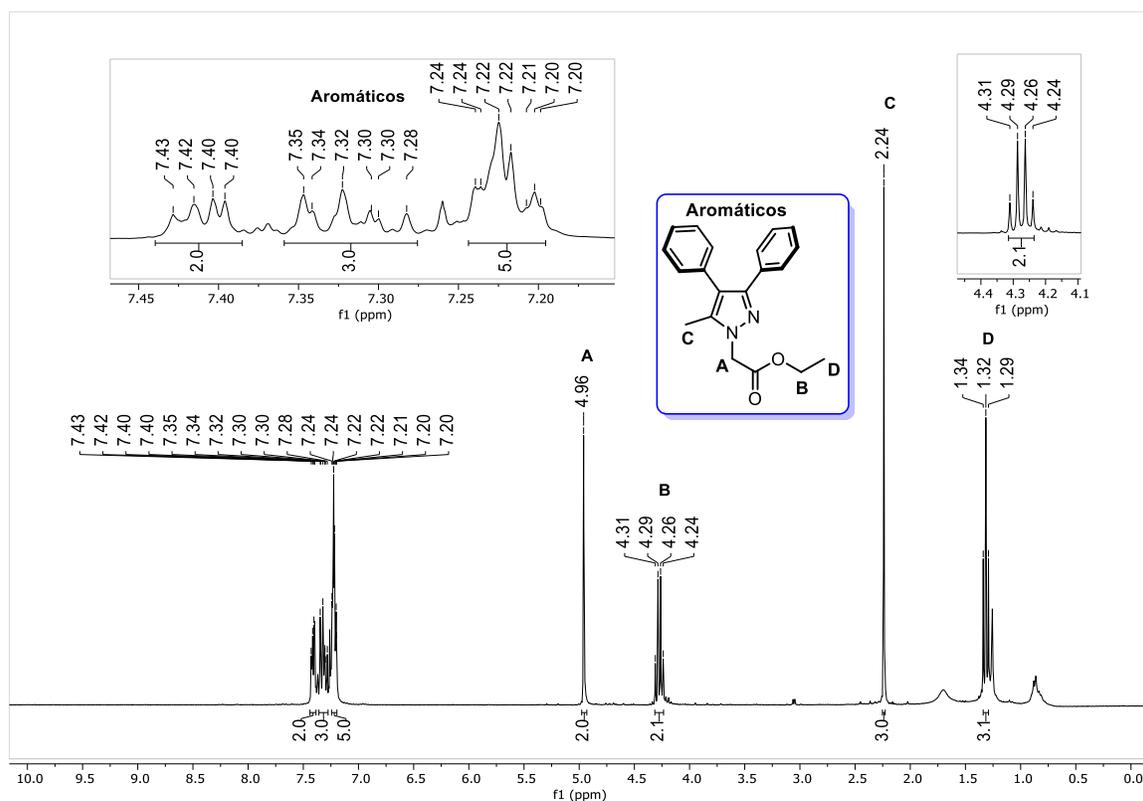


Figura 24. Interpretación del espectro de ^1H de 48a.

Tabla 15. Desplazamientos químicos de ^1H correspondientes a los ésteres 48a-c.

Compuesto	R ¹	R ²	H aromáticos	H alifáticos
48	Ph	Ph	7.43-7.40, 7.35-7.28, 7.24-7.20	4.96, 4.27, 2.24, 1.32
48b	Ph	4-FPh	7.40-7.38, 7.24-7.23, 7.17 ($J=8.5$ y 5.5 Hz), 7.04 ($J=8.8$ Hz),	4.95, 4.27, 2.22, 1.32
48c	2,4-diCIPh	4-FPh	7.35 ($J=1.8$ Hz), 7.31 ($J=8.4$ Hz), 7.22 ($J=$ 8.1 y 1.8 Hz), 7.05-6.93	4.96, 4.27, 2.31, 1.31

Para el caso del espectro de ^{13}C , se observó una señal en 168.0 ppm, por su desplazamiento se asignó al C del éster. Las señales pequeñas en 149.2, 138.3 y 119.3 ppm corresponden a los C cuaternarios del anillo de pirazol. De igual forma, las señales en 134.0 y 133.4 ppm corresponden a C cuaternarios, pero en este caso de los fenilos. Debido a que ambos sustituyentes del pirazol son fenilos no es posible distinguir que señal corresponde a cada carbono, pero se sabe que las señales en 130.4, 128.5, 128.20, 128.17, 127.5 y 126.7 pertenecen al resto de los C aromáticos. La señal en 62.0 ppm presenta el desplazamiento típico de los C base de oxígeno, por lo que corresponde al metileno del

etilo; mientras que la señal en 51.2 al metileno α al carbonilo. Finalmente, las señales en 14.3 y 10.2 pertenecen al CH_3 del etilo y al CH_3 de la posición 5 del pirazol (Figura 25).

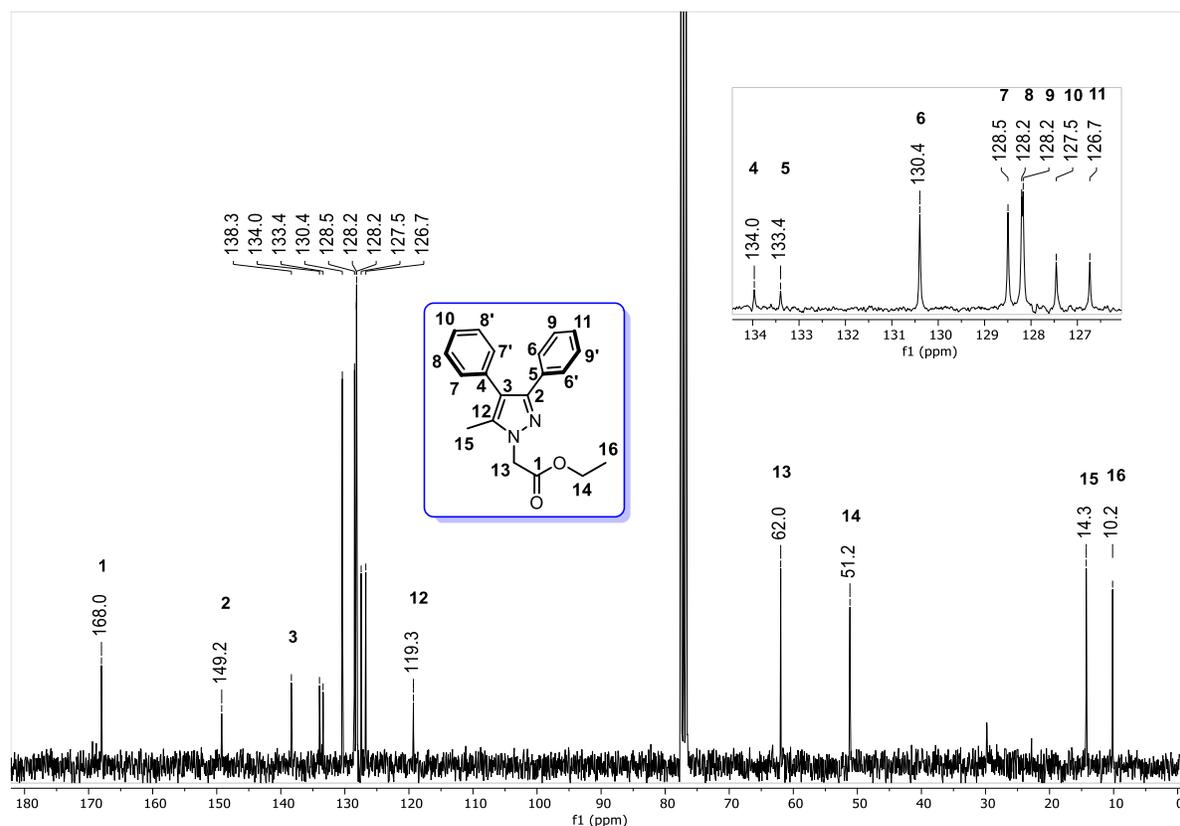
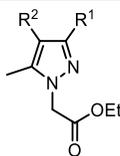


Figura 25. Interpretación del espectro de ^{13}C de **48a**.

Tabla 16. Desplazamientos químicos de ^{13}C correspondientes a los ésteres **48a-c**.



Compuesto	R ¹	R ²	C sp ²	C sp ³
48	Ph	Ph	168.0, 149.2, 138.3, 134.0, 133.4, 130.4, 128.5, 128.20, 128.17, 127.5, 126.7, 119.3	62.0, 51.2, 14.3, 10.2
48b	Ph	4-FPh	167.8, 161.8 ($J=243.8$ Hz), 149.1, 138.2, 133.2, 131.8 ($J=7.5$ Hz), 129.8 ($J=2.5$ Hz), 128.2, 128.0, 127.5, 118.2, 115.4 ($J=21.3$ Hz)	61.9, 51.1, 14.2, 10.0
48c	2,4-diCIPh	4-FPh	161.7 ($J=243.8$ Hz), 147.0, 137.4, 134.8, 134.7, 133.1, 131.4, 130.8 ($J=8.2$ Hz), 129.6, 129.3 ($J=3.0$ Hz), 127.0, 120.0, 115.5 ($J=21.0$ Hz),	62.1, 51.2, 14.2, 10.3

Para determinar cuál de los regioisómeros se obtenía en mayor proporción en la *N*-alquilación, se adquirieron y analizaron los espectros bidimensionales correspondientes al compuesto **48b**. En primer lugar, se analizó el espectro 2D-NOESY, en el cual fue posible identificar una única interacción entre el CH_2 α al carbonilo (δ : 4.96 ppm) y el metilo enlazado al pirazol (δ : 2.22 ppm). Esta interacción sugiere que el producto aislado corresponde a la alquilación del 3-fenil-4-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol y no a la del

tautómero, puesto que en el regioisómero **48b'** (producto de la alquilación del tautómero 4-fenil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol) la interacción que debe observarse es la correspondiente al acoplamiento entre el CH₂ y los H del fenilo (Figura 26).

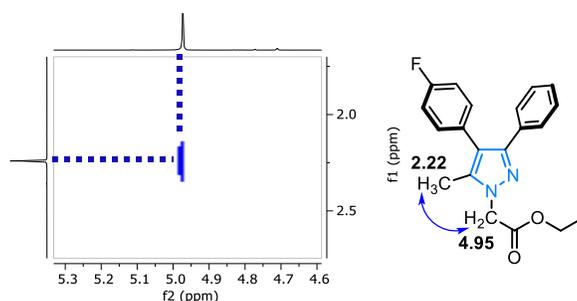


Figura 26. Interacción observada en 2D-NOESY para **48b**.

El análisis del espectro HMBC confirmó lo observado en el espectro 2D-NOESY: el producto aislado corresponde al regioisómero de interés. Lo anterior se deduce al observar que el CH₂ α al carbonilo (δ : 4.96 ppm) correlaciona con el C en 138.2 ppm y, lógicamente, con el carbonilo. Así mismo, es posible identificar que la señal en 138.2 ppm interactúa con el CH₃ en 2.22 ppm, un claro indicio que esta señal corresponde al C5 del pirazol; en cambio, en el otro isómero se observaría que el metileno correlaciona con un C del pirazol, el cual presenta interacciones con los H aromáticos del sustituyente fenilo (Figura 27).

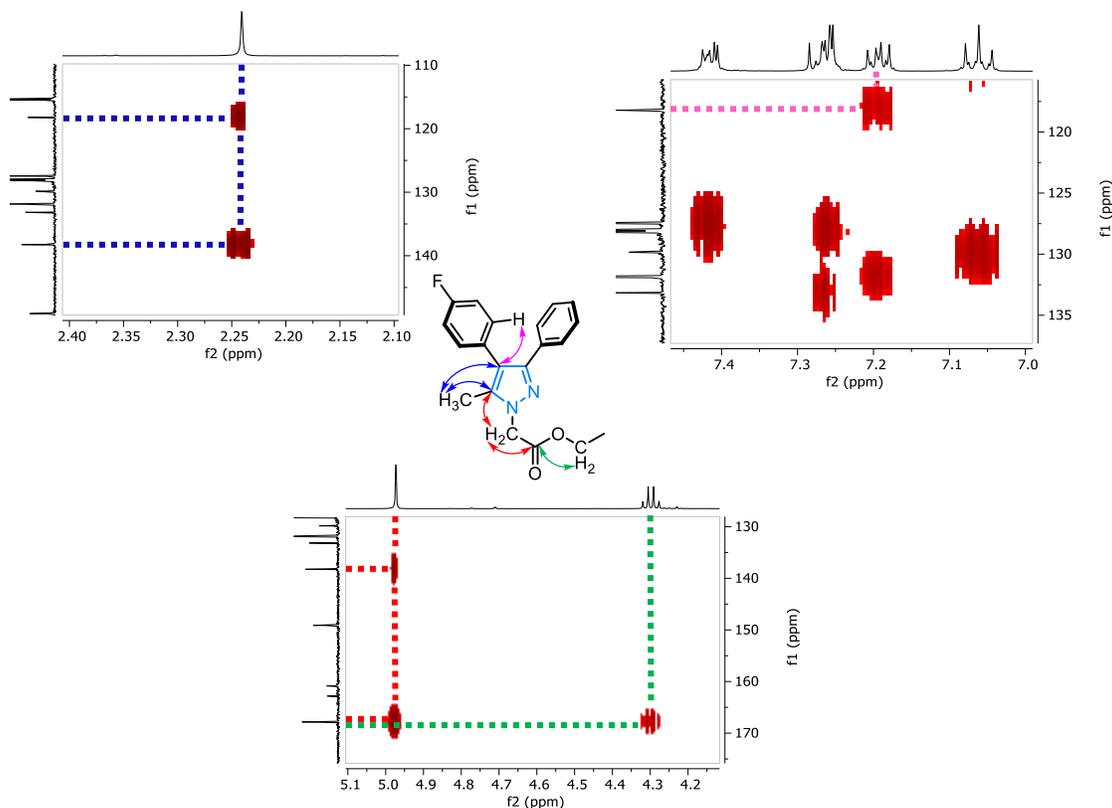


Figura 27. Importantes interacciones identificadas en HMBC para **48b**.

7.5. Resultados de estudios *in silico*.

7.5.1. Cálculo del área de superficie polar.

Con la finalidad de comprobar si la incorporación de moléculas con grupos polares al sistema diarilpirazólico aumentaba el área de superficie polar –como la vainillina (**42**) y la xantona **43b**–, se decidió realizar el cálculo de PSA para el rimonabant (**11**) y los compuestos diseñados (**44a**, **45a** y **46a**), empleando el software DataWarrior (versión 5.5.0)⁷⁵ y el servidor online SwissADME (Tabla 17).⁷⁶

Tabla 17. Datos de PSA calculados para el rimonabant y los compuestos diseñados.

Compuesto	PSA (Å ²)	
	DataWarrior	SwissADME
11	50.16	50.16
44a	50.16	50.16
45a	88.74	88.74
46a	99.88	103.79

Ambos cálculos de PSA son consistentes, demostrando que la incorporación de fragmentos como la vainillina y la xantona incrementan el PSA de los compuestos **45a** y **46a**, en comparación con el rimonabant (**11**) y el compuesto **44a**, con lo cual se espera que en la práctica estos compuestos tengan una mínima o nula ocupación del CB1R cerebral, evitando los efectos adversos sobre el SNC.

7.5.2. Acoplamiento molecular.

Para predecir si los compuestos diseñados podrían mostrar afinidad por el CB1R, se decidió realizar un estudio de acoplamiento molecular utilizando el software Glide (Schrödinger, Inc.) y empleando como molde el cristal reportado (PDB: 5TGZ).³⁶ Inicialmente, los ligandos se modelaron y minimizaron con mecánica molecular (MM2) y, simultáneamente, se preparó la proteína de acuerdo con el procedimiento descrito por el software Glide.

El estudio computacional se validó mediante la comparación del modo de unión de AM6538 co-cristalizado con el acoplado (**22**). En la Figura 28 se observa como ambos ligandos comparten el mismo sitio en el receptor, además de presentar modo de unión (conformación y orientación) muy similar, con lo cual se comprueba la correcta predicción de este método computacional.

Posteriormente, se realizó el acoplamiento molecular usando el modo Glide *extra-precision* para los compuestos **44a-b**, **45a-b**, **46a-b** y el rimonabant (**11**), los cuales se unieron satisfactoriamente al sitio activo del CB1R (se obtuvieron valores negativos de energía de unión, oscilando entre -10.65 y -14.25, Tabla 18). Es importante destacar que los compuestos halogenados (-14.25 para **46b** y -13.57 para **45b**) presentaron una mayor afinidad por el receptor que el rimonabant (-10.96) y que el ligando AM6538 (-13.51). De forma general, los análogos halogenados presentaron una mayor afinidad aquellos sin sustituyentes en los anillos aromáticos del sistema diarilpirazólico (Tabla 18).

⁷⁵ Sander, T.; Freyss, von Korff, M.; Rufener, C. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55*, 460-473.

⁷⁶ Daiana, A.; Michielin, O.; Zoete, V. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 42717.

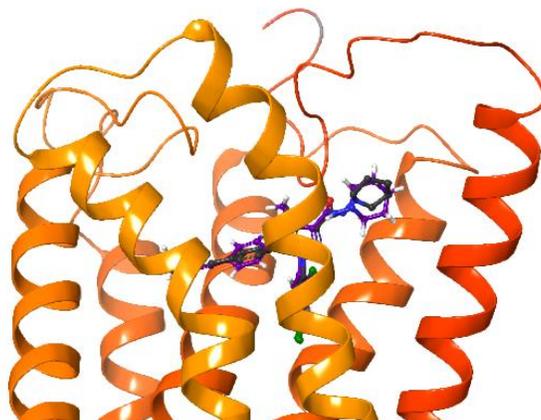


Figura 28. Validación del acoplamiento molecular: AM6538 co-cristalizado (gris oscuro) vs AM6538 acoplado (morado).

Tabla 18. Valores obtenidos en el acoplamiento molecular entre los ligandos y CB1R (PDB: 5TGZ).

Compuesto	Docking Score	Compuesto	Docking Score
 11	-10.96	 45a	-11.37
 22	-13.51	 45b	-13.57
 44a	-10.65	 46a	-10.85
 44b	-12.55	 46b	-14.25

Adicionalmente, se hizo una comparación entre el modo de unión que presentaron los compuestos diseñados y el ligando co-cristalizado. Con esta comparación tridimensional se descubrió que los compuestos halogenados adoptan una pose muy similar al compuesto **22**, lo que explicaría su alta afinidad por el receptor en comparación de sus análogos sin sustituir (Figura 29); por el contrario, los compuestos no halogenados presentan un modo de unión distinto (Figura 30). Además, se confirma el hecho que el sistema diarilpirazólico se localiza en una cavidad estrecha, mientras que los sustituyentes de estudio se direccionan hacia una cavidad amplia conformada por las hélices I, II, VII y la cadena *N*-terminal.

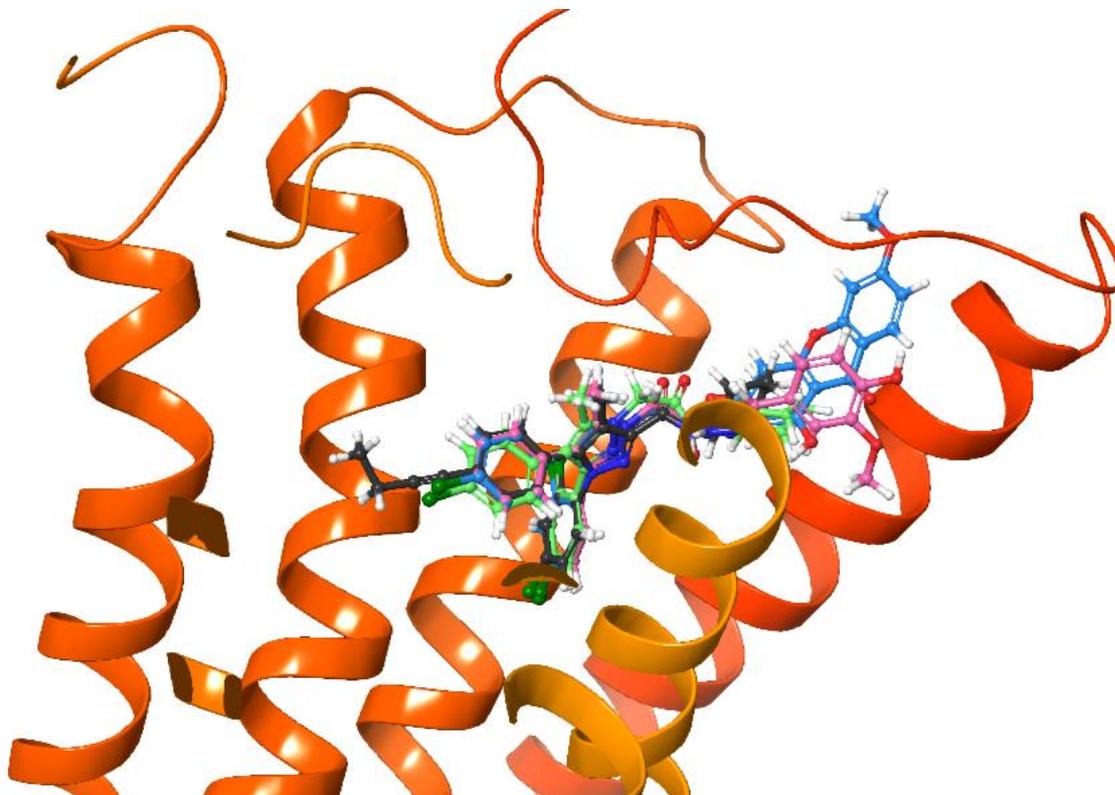


Figura 29. Comparación del modo de unión de los compuestos **44b** (verde), **45b** (rosa), **46b** (azul) y el ligando **22** (gris oscuro).

En la Figura 30 se observa que el sistema diarilpirazólico de los compuestos **44a** (en color lila), **45a** (amarillo) y **46a** (gris claro) tienen un modo de unión idéntico al de **44b**; sin embargo, los fragmentos bioactivos se direccionan a una cavidad distinta a la observada con los compuestos halogenados (Figura 29). Lo anterior explicaría la disminución en la afinidad por el CB1R que presentan los compuestos no halogenados.

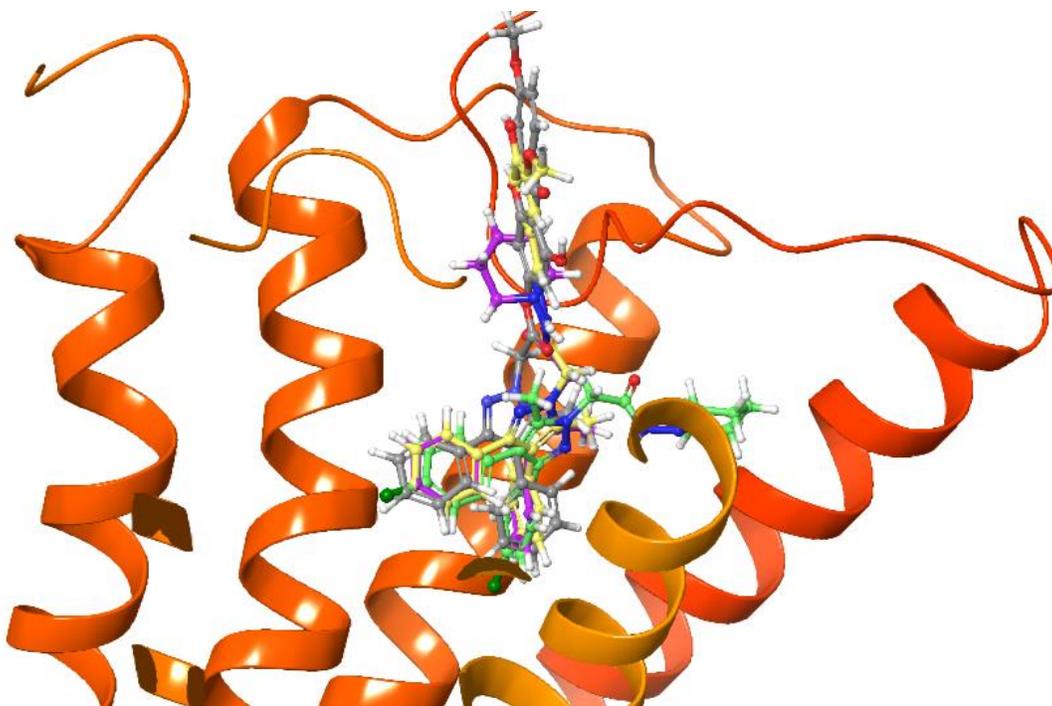


Figura 30. Diferencias entre el modo de unión de **44b** (verde) y los compuestos **44a** (lila), **45a** (amarillo) y **46a** (gris claro).

Finalmente, se analizaron los mapas bidimensionales de interacciones ligando-proteína de los compuestos **22**, **44b**, **45b** y **46b**, notándose que predominaban las interacciones hidrofóbicas y polares. En los 4 casos se observó que los sustituyes arilo del pirazol presentan interacciones hidrofóbicas con los residuos Phe102, Ile169, Phe170, Leu193, Val196, Phe268, Trp256 y Leu359. Se destaca el apilamiento π - π que presenta el sustituyente 2,4-diclorofenilo con la Phe170 (Figura 31b-d). Además, se identificó un enlace de hidrógeno entre el -NH del grupo carbohidrazida y el residuo Ser383 (Figura 31a-c). Particularmente, para el grupo piperidin-1-il-carbamoilo de los compuestos **22** y **44b** se observaron interacciones hidrofóbicas con Ile119 y Phe379. Estas mismas interacciones se identificaron en el fragmento de vainillina de **45b**. Así mismo se observaron interacciones hidrofóbicas con los residuos Ile105, Ala380 y Phe381 (Figura 31c). Por último, para la xantona se detectaron interacciones hidrofóbicas con los aminoácidos Ile105, Cys107, Met109, Ile119 y Phe379; también se observó la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo de la xantona con Ala380 (Figura 31d). La mayor cantidad de interacciones que presenta el híbrido pirazol/xantona (**46b**) explica por qué este compuesto presentó una mayor afinidad por el CB1R, en comparación con los demás compuestos analizados.

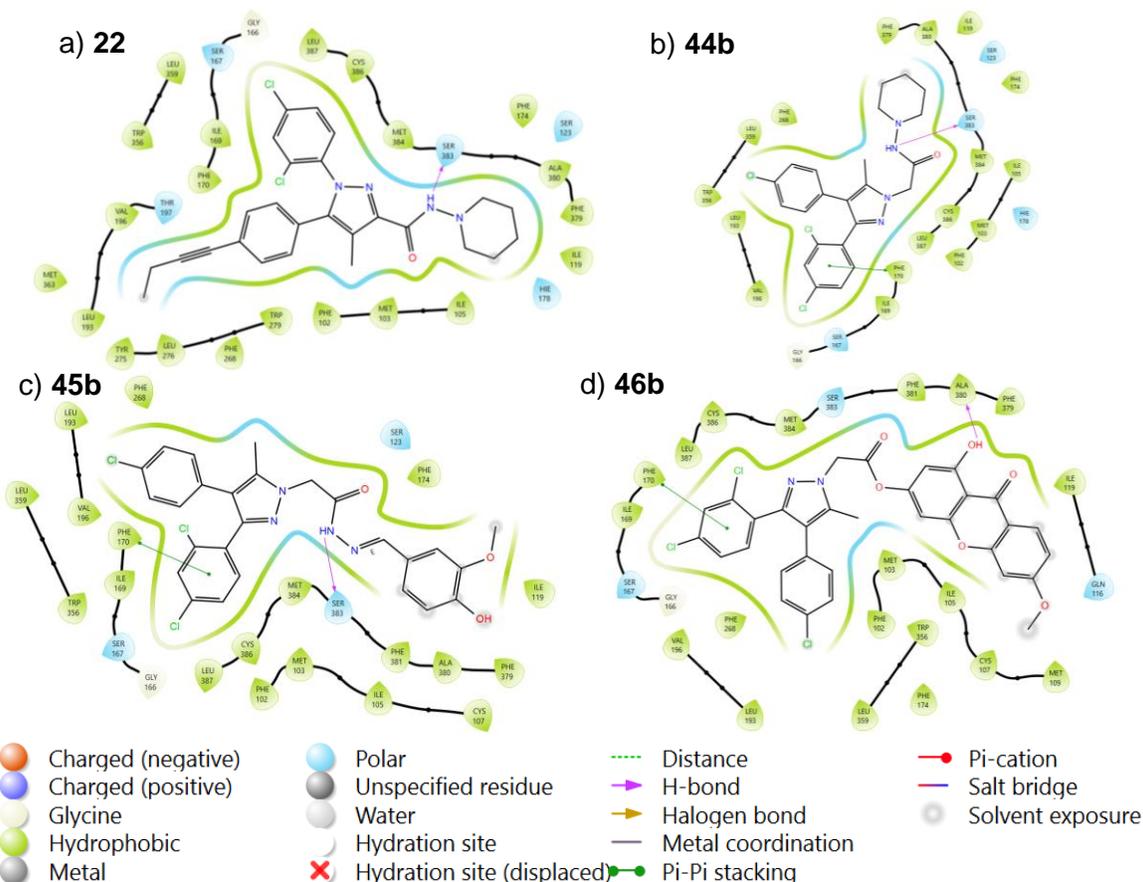


Figura 31. Mapa bidimensional de interacciones del ligando co-cristalizado y los compuestos diseñados. a) **22**; b) **44b**; c) **45b**; d) **46b**.

7.6. Resultados preliminares de inhibición de la α -glucosidasa.

Antes de construir los híbridos diarilpirazol-xantona, se decidió corroborar la actividad inhibitoria de la α -glucosidasa de las xantonas preparadas (**43a** y **43b**). Para ello se realizaron los ensayos *in vitro*, empleado α -glucosidasa de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) y rata (Tabla 19).

En ambos ensayos de inhibición, se obtuvieron resultados positivos, no tan altos como el porcentaje de inhibición obtenido por los controles empleados, pero sí para comprobar la naturaleza inhibitoria de estos compuestos. En el ensayo de inhibición de α -glucosidasa de levadura se observó que el metoxilo en la posición 6 mejora en un 100 % la actividad de la xantona sin sustituir (**43a**), estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura: la derivatización de la 1,3-dihidroxi-9*H*-xanten-9-ona aumenta su capacidad inhibitoria.⁶⁶ En contraste, la xantona sustituida **43b** presentó una menor actividad que la xantona sin sustituir en el ensayo de inhibición de la enzima de rata.

Curiosamente, la inhibición de ambas enzimas por el compuesto **43a** es similar, a pesar de que para el ensayo en la enzima del roedor se empleó una concentración 10 veces mayor, lo que sugiere que es 10 veces más activa para la enzima de levadura que para la de roedor.

Tabla 19. Actividad inhibitoria de la α -glucosidasa presentada por las dihidroxixantonas **43a** y **43b**.

α -glucosidasa	% de inhibición para cada uno de los compuestos ^a			
	43^a	43^b	Quercetina (16 μ M)	Acarbosa (45 μ M)
Levadura ^b	15.8	34.4	48.0	-
Rata ^c	17.2	11.8	-	48.8

a) Vehículo: DMSO 50 % 25 μ L; b) Los compuestos se evaluaron a 100 μ M; c) Los compuestos se evaluaron a 1000 μ M.

7.7. Estudios de citotoxicidad.

De forma independiente a los objetivos planteados a este proyecto, se realizó un estudio de citotoxicidad en tres líneas celulares cancerígenas (PC-3, próstata; HCT-15, colon; MCF-7, cáncer de mama) y una línea celular sana (COS-7, riñón de mono), mediante el ensayo de sulforrodamina B.

Los resultados obtenidos indican, en general, la baja citotoxicidad de los 3,4-diarilpirazoles (Tabla 20). No obstante, algunos compuestos presentaron una actividad citotóxica interesante. Por ejemplo, los pirazoles **49e**, **49k** y **49o** presentaron porcentajes de inhibición similares para las 4 líneas celulares. Por otra parte, los compuestos **49i** y **49s** presentaron una baja citotoxicidad contra la línea celular sana COS-7. Finalmente, el compuesto **49f** presentó una alta selectividad por la línea celular PC-3 y un porcentaje de inhibición moderado del 25 %. Aunque este descubrimiento se aleja de los objetivos planteados en este proyecto, es importante denotar que pequeños cambios estructurales afectan significativamente en su actividad biológica, por lo que sería interesante explorar la diversidad estructural de los 3,4-diarilpirazoles en pro de desarrollar agentes citotóxicos eficientes y selectivos para el cáncer prostático.

Tabla 20. Actividad citotóxica de los 3,4-diarilpirazoles en diferentes líneas celulares.

Compuesto	% de inhibición de crecimiento ^a				Compuesto	% de inhibición de crecimiento ^a			
	PC-3	HCT-15	MCF-7	COS-7		PC-3	HCT-15	MCF-7	COS-7
49a	12.3	0.1	4.4	NC	49p	9.0	7.3	34.9	34.3
49b	13.7	5.7	11.8	8.5	49q	11.5	10.0	35.8	23.4
49c	18.2	10.9	9.9	16.2	49r	4.8	5.1	27.7	12.9
49d	NC	0.1	20.7	12.4	49s	23.4	10.7	NC	16.8
49e	24.2	29.7	30.2	32.8	49t	5.3	16.0	1.5	NC
49f	25.1	NC	6.1	2.6	49u	8.8	3.6	NC	NC
49g	11.9	1.9	NC	1.2	49v	18.9	21.1	20.1	7.4
49h	11.7	8.2	45.6	28.5	49w	5.9	NC	9.8	4.9
49i	36.3	27.3	26.4	18.5	49x	17.7	1.1	22.3	6.9
49j	4.0	8.1	35.5	31.4	49y	6.8	0.4	NC	NC
49k	28.6	12.9	15.5	30.1	49aa	10.7	2.7	5.9	7.3
49l	7.1	NC	21.9	15.8	49ab	6.4	NC	0.3	3.2
49m	14.4	2.5	2.9	4.4	49ac	15.7	10.1	10.6	10.6
49n	6.6	NC	NC	NC	5-fluorouracilo	65.9	74.9	64.3	56.0
49o	27.1	21.9	36.8	42.5					

a) Concentración: 25 μ M; Vehículo: DMSO. NC = no citotóxico.

8. CONCLUSIONES.

En el presente trabajo se logró la síntesis regioselectiva de una vasta colección de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles con un amplio repertorio de sustituyentes mediante una cicloadición [3+2], partiendo de materias primas asequibles y bajo condiciones suaves, volviendo a esta metodología una alternativa viable para la construcción de moléculas complejas que contengan a este valioso aza-heterociclo.

El análisis de espectros bidimensionales de RMN y de Rayos X fueron una herramienta imprescindible para la determinación estructural inequívoca de los compuestos sintetizados, permitiendo demostrar que la regioselectividad de este protocolo se conserva a pesar de los diversos sustituyentes empleados. Estos resultados se publicaron en la revista *Organic and Biomolecular Chemistry*.

Además, fue posible desarrollar una estrategia sintética que permitió la construcción de un intermediario – el ácido 2-(3,4-difenil-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)acético – a partir del cual se pueden desarrollar una gran cantidad de derivados que incorporen moléculas en pro de obtener compuestos híbridos con acción dual (antagonista al CB1R y antioxidante/inhibitoria de la α -glucosidasa) y que eventualmente presenten aplicación como antidiabéticos. Esto se fundamenta con los estudios *in silico* de acoplamiento molecular, los cuales sugieren la unión satisfactoria entre los compuestos diseñados y el CB1R.

Adicionalmente, se logró la construcción de dos heterociclos que mostraron actividad inhibitoria de la α -glucosidasa, con lo que se espera que su futura derivatización conduzca al incremento de esta propiedad.

Finalmente, pero no menos importante y siendo una serendipia, los derivados 3,4-diarilpirazol ofrecen una nueva alternativa para el desarrollo de agentes anticancerígenos que sean selectivos por una línea celular en particular.

9. PERSPECTIVAS.

1. Sintetizar una serie de 3,4-diarilpirazoles con sustituyentes aromáticos halogenados que permitan la construcción de antagonistas del CB1R mediante la unión con 1-aminopiperidina.
2. Acoplar los fragmentos con propiedad antioxidante/inhibidor de la α -glucosidasa al intermediario clave sintetizado.
3. Realizar los ensayos biológicos correspondientes para determinar su actividad hipoglucémica y antioxidante o inhibitoria de la α -glucosidasa.
4. Realizar estudios de acoplamiento molecular para analizar las interacciones y el modo de unión de los compuestos preparados para diseñar nuevos antagonistas.
5. Publicar los resultados obtenidos en una revista científica.

10. ANEXOS.

10.1. Procedimiento experimental.

10.1.1. General.

Los reactivos y disolventes empleados en este proyecto fueron adquiridos en Merck/Sigma Aldrich y en Química Rique. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , así como los experimentos bidimensionales, fueron adquiridos con los siguientes equipos: Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Bruker Avance III HD 500 MHz, y Bruker Avance III HD 700 MHz empleando CDCl_3 , acetona- d_6 y $\text{DMSO-}d_6$. Los datos de IR se colectaron utilizando un espectrómetro Thermo Fisher Scientific modelo Nicolet iS50 FT-IR, mediante la técnica de ATR (Attenuated Total Reflection). La espectrometría de masas de baja y alta resolución se realizó con el espectrómetro Jeol JMS-T100LC The AccuTOF con la técnica de ionización DART (Direct Analysis in Real Time). Los datos cristalográficos de Rayos X de monocristal fueron adquiridos con Bruker PEX DUO Diffractometer.

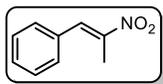
10.1.2. Procedimiento general para la síntesis de las tosilhidrazonas (**39a-l**).

En un matraz bola, se disolvieron el aldehído correspondiente (200 mg, 1.88 mmol) y la tosilhidrazida (382 mg, 2.05 mmol) en MeOH (2.0 mL). La solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 h. Transcurrido el tiempo indicado, se adicionó agua fría a la mezcla de reacción para favorecer la precipitación de un sólido blanco, el cual se filtró al vacío y, posteriormente, se secó a 60 °C. Las tosilhidrazonas se obtuvieron en rendimientos mayores al 95 % y no fue necesaria su purificación para ser usadas en reacciones posteriores.

10.1.3. Procedimiento general para la síntesis de los nitroalquenos (**40a-n**).

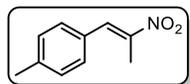
En un matraz bola se adicionaron el correspondiente aldehído (200 mg, 1.88 mmol), acetato de amonio (363 mg, 4.71 mmol) y el nitrocompuesto (2.71 mL, 37.7 mmol). La mezcla se agitó a reflujo por 12 h, adquiriendo una coloración amarilla. Después, se evaporó el exceso de disolvente a presión reducida y se redisolvió en AcOEt para realizar un lavado como una solución de NaHCO_3 al 10 %. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El compuesto de interés se purificó mediante cromatografía en columna *flash* (eluyendo con un sistema Hex-AcOEt), obteniendo, en su mayoría, un sólido de color amarillo.

10.1.3.1. (*E*)-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (**40a**).



Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 99:1) en un rendimiento del 72 %. **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (s, 1H), 7.47-7.42 (comp, 5H), 2.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H); **RMN- ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 147.8, 133.6, 132.5, 130.0, 129.9, 128.9, 14.1; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$; 164; **HRMS** m/z calculada para $^{12}\text{C}_9^{14}\text{H}_{10}^{14}\text{N}_1^{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 164.07115; encontrada 164.07105.

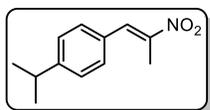
10.1.3.2. (*E*)-1-metil-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (**40b**).



Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 98:2) en un rendimiento del 64 %. **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (s, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H),

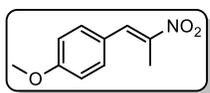
7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 147.1, 140.7, 133.9, 130.3, 129.8, 129.7, 21.6, 14.2; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 178; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₀¹H₁₂¹⁴N₁¹⁶O₂ [M+H]⁺, 178.08680; encontrada 178.08702.

10.1.3.3. (*E*)-1-isopropil-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (**40c**).



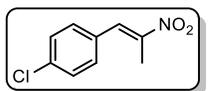
Obtenido como un aceite amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 99:1) en un rendimiento del 72 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.96 (sept, $J = 0.6$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 0.6$ Hz, 6H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 151.5, 147.1, 133.8, 132.4, 130.4, 127.2, 34.2, 23.8, 14.2; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 206; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₂¹H₁₆¹⁴N₁¹⁶O₂ [M+H]⁺, 206.11810; encontrada 206.11824.

10.1.3.4. (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (**40d**).



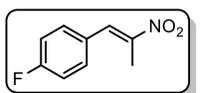
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 97:3) en un rendimiento del 61 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.2, 145.8, 133.8, 132.2, 124.8, 114.6, 55.5, 14.2; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 194; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₀¹H₁₂¹⁴N₁¹⁶O₃ [M+H]⁺, 194.08172; encontrada 194.08164.

10.1.3.5. (*E*)-1-cloro-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (**40e**).



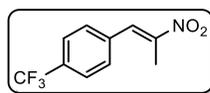
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 98:2) en un rendimiento del 65 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.43 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 148.1, 132.2, 131.2, 130.9, 129.4, 129.3, 14.0; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 198; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₉¹H₉³⁵Cl₁¹⁴N₁¹⁶O₂ [M+H]⁺, 198.03218; encontrada 198.03236.

10.1.3.6. (*E*)-1-fluoro-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (**40f**).



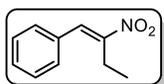
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 97:3) en un rendimiento del 76 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7$ y 5.4 Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.7$ y 8.4 Hz, 2H), 2.44 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 163.5 ($J = 250.5$ Hz), 147.6, 132.6, 132.1 ($J = 9.0$ Hz), 128.6 ($J = 3.8$ Hz), 116.3 ($J = 23.3$ Hz), 14.1; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 182; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₉¹H₉¹⁹F₁¹⁴N₁¹⁶O₂ [M+H]⁺, 182.06173; encontrada 182.06182.

10.1.3.7. (*E*)-1-(2-nitroprop-1-en-1-il)-4-trifluorometilbenceno (**40g**).



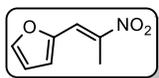
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 97:3) en un rendimiento del 64 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.4, 136.0, 131.7, 131.6 (c, $J = 32.0$ Hz), 130.0, 125.9 (c, $J = 3.0$ Hz), 123.7 (c, $J = 270.0$ Hz), 14.0; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 232; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₀¹H₉¹⁹F₃¹⁴N₁¹⁶O₂ [M+H]⁺, 232.05854; encontrada 232.05872.

10.1.3.8. (E)-(2-nitrobut-1-en-1-il)benceno (**40h**).



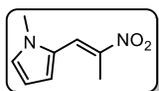
Obtenido como un aceite amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 98:2) en un rendimiento del 68 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (s, 1H), 7.47-7.40 (comp, 5H), 2.87 (c, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.4, 133.1, 132.4, 130.0, 129.6, 129.0, 20.8, 12.5; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 178; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₀¹H₁₂¹⁴N₁¹⁶O₂ [M+H]⁺, 178.08680; encontrada 178.08668.

10.1.3.9. (E)-2-(2-nitroprop-1-en-1-il)furano (**40j**).



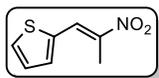
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 97:3) en un rendimiento del 70 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 3.0 y 1.8 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 148.1, 146.3, 144.6, 120.7, 119.3, 112.9, 14.1; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 154; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₇¹H₈¹⁴N₁¹⁶O₃ [M+H]⁺, 154.05042; encontrada 154.05028.

10.1.3.10. (E)-1-metil-2-(2-nitroprop-1-en-1-il)-1H-pirrol (**40k**).



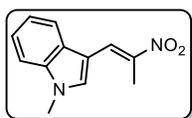
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 8:2) en un rendimiento del 52 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.9 y 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 142.0, 128.8, 126.2, 122.1, 116.3, 110.6, 34.6, 14.3; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 167; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₈¹H₁₁¹⁴N₂¹⁶O₂ [M+H]⁺, 167.08205; encontrada 167.08216.

10.1.3.11. (E)-2-(2-nitroprop-1-en-1-il)tiofeno (**40l**).



Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 97:3) en un rendimiento del 70 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 5.1 y 3.6 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 0.3 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 144.5, 135.3, 134.9, 131.9, 128.3, 127.4, 14.3; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 170; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₇¹H₈¹⁴N₁¹⁶O₂³²S₁ [M+H]⁺, 170.02757; encontrada 170.02755.

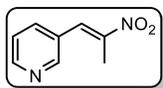
10.1.3.12. (E)-1-metil-3-(2-nitroprop-1-en-1-il)-1H-indol (**40m**).



Obtenido como un sólido amarillo anaranjado después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 80 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.20 (comp, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 141.8, 137.0, 131.4, 128.6, 126.4, 123.7, 121.7, 119.0, 110.1, 108.9, 33.7, 15.0; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 217; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₂¹H₁₃¹⁴N₂¹⁶O₂ [M+H]⁺, 217.09770; encontrada 217.09757.

10.1.3.13. (E)-3-(2-nitroprop-1-en-1-il)piridina (**40n**) – mezcla de isómeros.

Obtenido como un sólido naranja después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 3:7) en un rendimiento del 72 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ:

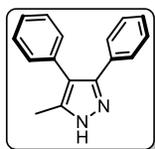


8.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.8$ y 1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.8$ y 4.8 Hz, 2.46 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 150.62, 150.60, 148.5, 136.9, 129.9, 128.7, 123.8, 14.1; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 165; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₈¹H₉¹⁴N₂¹⁶O₂ [M+H]⁺, 165.06640; encontrada 165.06638.

10.1.4. Procedimiento general para la síntesis de los 3,4-diaril-1H-pirazoles (49a-ad).

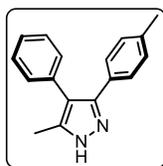
En un vial sellado se suspendieron el nitroalqueno correspondiente **40a-n** (20 mg, 123 μ mol), la tosilhidrazona **8a-k** (43.7 mg, 159 μ mol) y K₂CO₃ (33.9 mg, 245 μ mol) en THF (1.2 mL). La suspensión resultante se mantuvo en agitación a 50 °C por 24 h. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el pirazol mediante cromatografía en columna *flash* (eluyendo con un sistema Hex-AcOEt), obteniendo el compuesto de interés.

10.1.4.1. 3,4-difenil-5-metil-1H-pirazol (49a).



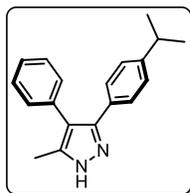
Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 56 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.42-7.40 (comp, 2H), 7.37-7.31 (comp, 3H), 7.29-7.27 (comp, 3H), 7.24-7.22 (comp, 2H), 2.23 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.1, 142.2, 133.6, 132.1, 130.1, 128.4, 127.9, 127.8, 126.5, 118.0, 11.1; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 235; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₆¹H₁₅¹⁴N₂ [M+H]⁺, 235.12352; encontrada 235.12359; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3157, 3123, 3052, 3010, 2915, 2840, 2813, 1605, 1585, 1568, 1451.

10.1.4.2. 4-fenil-5-metil-3-(*p*-tolil)-1H-pirazol (49b).



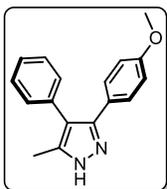
Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 8:2) en un rendimiento del 44 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.1 (br s, 1H, NH), 7.38-7.34 (comp, 2H), 7.32-7.28 (comp, 3H), 7.25-7.23 (comp, 2H), 7.08-7.06 (AA'BB', 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 145.9, 142.7, 137.6, 133.9, 130.2, 129.2, 129.2, 128.5, 127.9, 126.6, 117.9, 21.4, 11.3; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 249; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₇¹H₁₇¹⁴N₂ [M+H]⁺, 249.13917; encontrada 249.13919; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3175, 3115, 3054, 2989, 2917, 725.

10.1.4.3. 4-fenil-3-(4-isopropilfenil)-5-metil-1H-pirazol (49c).



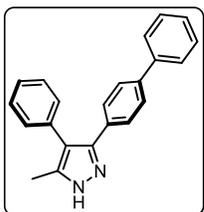
Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 75:25) en un rendimiento del 60 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.89 (br s, 1H, NH), 7.37-7.27 (comp, 5H), 7.25-7.20 (comp, 2H), 7.12-7.10 (AA'BB', 2H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 148.6, 145.6, 143.0, 134.0, 130.3, 129.5, 128.5, 127.9, 126.64, 126.57, 117.9, 34.0, 24.0, 11.3; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 277; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₉¹H₂₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 277.17047; encontrada 277.17019; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3205, 3131, 3060, 2923, 2873, 698.

10.1.4.4. 4-fenil-5-metil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (**49d**).



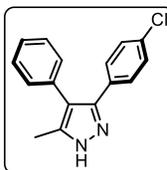
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 22 %. **RMN-¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7.33 (comp, 2H), 7.30-7.27 (comp, 3H), 7.22-7.21 (comp, 2H), 6.83-6.80 (AA'BB', 2H), 3.79 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ: 159.5, 145.3, 143.2, 133.8, 130.2, 129.1, 128.6, 126.7, 124.3, 117.8, 114.0, 55.4, 11.6; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 265; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₇¹H₁₇¹⁴N₂¹⁶O₁ [M+H]⁺, 265.13409; encontrada 265.13411; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3158, 3114, 3056, 2999, 2916, 2849, 1247, 727.

10.1.4.5. 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-fenil-5-metil-1H-pirazol (**49e**).



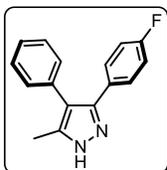
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 38 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.59-7.55 (comp, 2H), 7.49 (br s, 4H), 7.44-7.40 (comp, 2H), 7.39-7.36 (comp, 2H), 7.34-7.34 (comp, 1H), 7.33-7.30 (comp, 1H), 7.29-7.27 (comp, 2H), 2.27 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 145.9, 142.4, 140.6, 140.4, 133.7, 131.1, 130.2, 128.9, 128.6, 128.3, 127.46, 127.2, 127.0, 126.7, 118.2, 11.2; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 311; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₂₂¹H₁₉¹⁴N₂ [M+H]⁺, 311.15482; encontrada 311.15487; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3175, 3055, 3026, 2920, 906.

10.1.4.6. 3-(4-clorofenil)-4-fenil-5-metil-1H-pirazol (**49f**).



Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 68 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.35 (comp, 2H), 7.32-7.29 (comp, 3H), 7.19-7.16 (comp, 4H), 2.20 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.3, 141.3, 133.8, 133.4, 131.1, 130.1, 129.4, 128.69, 128.68, 126.9, 118.2, 10.8; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 269; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₆¹H₁₄³⁵Cl₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 269.08455; encontrada 269.08448; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3185, 3159, 3069, 2993, 2923, 1097, 748.

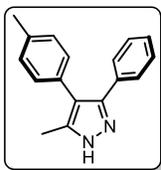
10.1.4.7. 4-fenil-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49g**).



Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 42 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.39-7.28 (comp, 5H), 7.19-7.16 (comp, 2H), 6.95-6.89 (comp, 2H), 2.22 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.6 (d, J = 246.9 Hz), 146.4, 141.4, 133.5, 130.1, 129.8 (d, J = 8.1 Hz), 128.6, 126.8, 118.0, 115.5 (d, J = 21.3 Hz), 10.9; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 253; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₆¹H₁₄¹⁹F₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 253.11410; encontrada 253.11406; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3164, 3123, 3070, 2991, 2914, 838, 725.

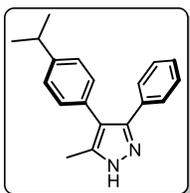
10.1.4.8. 3-fenil-5-metil-4-(p-tolil)-1H-pirazol (**49h**).

Obtenido como un aceite amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 50 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (br s, 1H, NH), 7.41-7.40 (comp, 2H), 7.25-7.24 (comp, 3H), 7.16-7.13 (AA'BB', 2H),



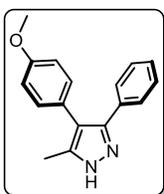
7.11-7.08 (AA'BB', 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.1, 142.3, 136.2, 132.3, 130.6, 130.0, 129.3, 128.5, 128.0, 127.8, 118.0, 21.3, 11.2; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 249; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₇¹H₁₇¹⁴N₂ [M+H]⁺, 249.13917; encontrada 249.13908; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3178, 3088, 3057, 3018, 2921, 695.

10.1.4.9. 3-fenil-4-(4-isopropilfenil)-5-metil-1H-pirazol (**49i**).



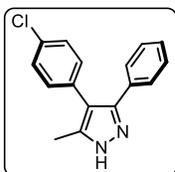
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 6:4) en un rendimiento del 49 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.42 (comp, 2H), 7.28-7.27 (comp, 3H), 7.22-7.20 (AA'BB', 2H), 7.15-7.13 (AA'BB', 2H), 2.95 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 147.1, 146.1, 142.3, 132.4, 130.9, 130.0, 128.5, 128.1, 127.8, 126.5, 118.0, 33.9, 24.1, 11.2; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 277; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₉¹H₂₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 277.17047; encontrada 277.17054; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3134, 3088, 3052, 3017, 2957, 2922, 2870, 833, 723.

10.1.4.10. 3-fenil-5-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (**49j**).



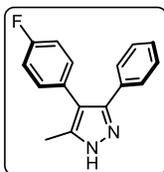
Obtenido como un sólido beige después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 49 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.40 (comp, 2H), 7.28-7.26 (comp, 3H), 7.16-7.13 (AA'BB', 2H), 6.92-6.89 (AA'BB', 2H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 158.5, 146.0, 142.4, 132.3, 131.3, 128.5, 127.9, 127.8, 126.0, 117.7, 114.0, 55.3, 11.2; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 265; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₇¹H₁₇¹⁴N₂¹⁶O₁ [M+H]⁺, 265.13409; encontrada 265.13406; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3134, 3085, 3050, 3001, 2953, 2918, 1241, 714.

10.1.4.11. 4-(4-clorofenil)-3-fenil-5-metil-1H-pirazol (**49k**).



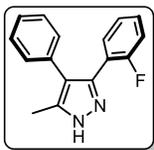
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 38 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.34 (comp, 2H), 7.31-7.28 (AA'BB', 2H), 7.27-7.23 (comp, 3H), 7.13-7.10 (AA'BB', 2H), 2.19 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.4, 142.3, 132.6, 132.2, 131.9, 131.4, 128.8, 128.7, 128.1, 128.1, 116.9, 11.1; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 269; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₆¹H₁₄³⁵Cl₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 269.08455; encontrada 269.08460; **IR** (ATR, cm⁻¹): 2329, 3058, 2922, 709.

10.1.4.12. 3-fenil-4-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49l**).



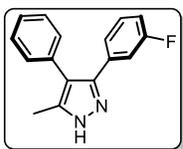
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 55 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.34 (comp, 2H), 7.27-7.24 (comp, 3H), 7.17-7.12 (comp, 2H), 7.06-6.99 (comp, 2H), 2.16 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.9 (*J* = 241.6 Hz), 146.2, 142.4, 132.0, 131.7 (*J* = 15.1 Hz), 129.6 (*J* = 3.0 Hz), 128.6, 128.0, 127.9, 117.2, 115.6 (*J* = 21.1 Hz), 11.1; **MS** (DART+) m/z: [M+H]⁺; 253; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₆¹H₁₄¹⁹F₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 253.11410; encontrada 253.11416; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3230, 3063, 2922, 2850, 1522, 698.

10.1.4.13. 4-fenil-3-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49m**).



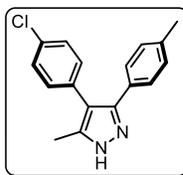
Obtenido como un sólido amarillento después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 45 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41-7.37 (comp, 2H), 7.36-7.31 (comp, 3H), 7.26-7.24 (comp, 2H), 7.15-7.08 (comp, 2H), 2.33 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.1 (d, *J* = 250 Hz), 142.6 (br s), 140.1 (br s), 133.6, 131.17 (d, *J* = 4.0 Hz), 129.85 (d, *J* = 8.0 Hz), 129.6, 128.5, 126.7, 124.25 (d, *J* = 4.0 Hz), 119.83 (d, *J* = 15.0 Hz), 119.5, 116.1 (d, *J* = 22.0 Hz), 11.4; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 253; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₆¹H₁₄¹⁹F₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 253.11410; encontrada 253.11412; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3245, 3072, 3048, 2953, 2922, 2853, 1215, 751.

10.1.4.14. 4-fenil-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49n**).



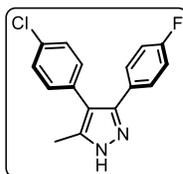
Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 40 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.28 (comp, 3H), 7.22-7.15 (comp, 4H), 7.13-7.10 (comp, 1H), 6.96-6.91 (comp, 1H), 2.22 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.7 (d, *J* = 240 Hz), 146.2, 141.0, 134.75 (d, *J* = 10.0 Hz), 133.2, 130.0, 129.85 (d, *J* = 10.0 Hz), 128.5, 126.8, 123.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 118.3, 114.7 (d, *J* = 22.0 Hz), 114.5 (d, *J* = 21.0 Hz), 10.7; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 252; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₆¹H₁₄¹⁹F₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 253.11410; encontrada 253.11418; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3116, 3072, 3024, 2920, 2851, 1453, 784, 699.

10.1.4.15. 4-(4-clorofenil)-5-metil-3-(*p*-tolil)-1H-pirazol (**49o**).



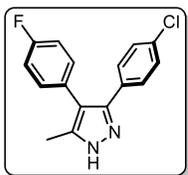
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 8:2) en un rendimiento del 41 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.31-7.29 (AA'BB', 2H), 7.24-7.22 (AA'BB', 2H), 7.13-7.11 (AA'BB', 2H), 7.07-7.05 (AA'BB', 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 145.7, 142.7, 137.8, 132.4, 132.3, 131.3, 129.3, 129.2, 128.7, 127.8, 116.6, 21.3, 11.2; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 283; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₇¹H₁₆³⁵Cl₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 283.10020; encontrada 283.10023; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3171, 3110, 3038, 2918, 2859, 1605, 1538, 1519, 1460, 820.

10.1.4.16. 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49p**).



Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 44 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.82 (br s, 1H, NH), 7.38-7.29 (comp, 4H), 7.14-7.07 (AA'BB', 2H), 6.97-6.90 (comp, 2H), 2.17 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.7 (d, *J* = 248.1 Hz), 146.5, 141.4, 132.8, 132.0, 131.4, 129.9 (d, *J* = 8.2 Hz), 128.9, 128.4, 116.9, 115.6 (d, *J* = 21.4 Hz), 10.9; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 287; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₆¹H₁₃³⁵Cl₁¹⁹F₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 287.07513; encontrada 287.07484; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3162, 3123, 3060, 3007, 2987, 2920, 2857, 836, 828.

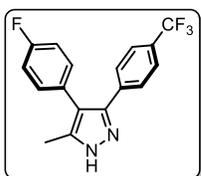
10.1.4.17. 3-(4-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49q**).



Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 44 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29-7.27 (AA'BB', 2H), 7.21-7.19 (AA'BB', 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.8 y 5.6 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 161.9 (*J* = 245.0 Hz), 146.2, 141.1, 133.8, 131.6 (*J* = 8.0 Hz), 130.7, 129.1, 128.7, 117.2, 115.6 (*J* = 21.0 Hz),

10.7; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 287; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₆¹H₁₃³⁵Cl₁¹⁹F₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 287.07513; encontrada 287.07527; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3173, 3153, 3132, 3034, 2991, 2917, 2851, 1584, 1534, 1506, 1226, 832, 814.

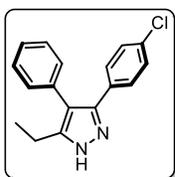
10.1.4.18. 4-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (**49r**).



Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 67 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (s, 4H), 7.15-7.12 (comp, 2H), 7.09-7.03 (comp, 2H), 2.18 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.1 (d, *J* = 244.9 Hz), 146.5, 140.9, 136.1, 131.7 (d, *J* = 8.0 Hz), 129.8 (c, *J* = 32.3 Hz), 129.9 (d, *J* = 3.4 Hz), 128.2, 125.5 (d, *J* = 3.6 Hz), 122.8, 117.7,

115.8 (d, *J* = 21.3 Hz), 10.6; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 321; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₇¹H₁₃¹⁹F₄¹⁴N₂ [M+H]⁺, 321.10149; encontrada 321.10151; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3206, 3041, 2921, 2851, 1321, 850.

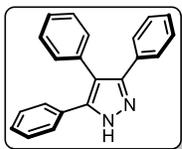
10.1.4.19. 3-(4-clorofenil)-5-etil-4-fenil-1H-pirazol (**49s**).



Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 8:2) en un rendimiento del 59 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.28 (comp, 5H), 7.22-7.17 (comp, 4H), 2.65 (c, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 146.7, 146.5, 133.7, 133.5, 131.2, 130.3, 129.2, 128.7, 128.67, 127.0, 117.6, 18.7, 13.7; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 283; **HRMS** *m/z*

calculada para ¹²C₁₇¹H₁₆³⁵Cl₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 283.10020; encontrada 283.10023; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3170, 3151, 3069, 2922, 2851, 788, 689.

10.1.4.20. 3,4,5-trifenil-1H-pirazol (**49t**).

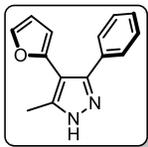


Obtenido como un sólido amarillento después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 8:2) en un rendimiento del 24 %. **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.39-7.37 (comp, 4H), 7.30-7.28 (comp, 9H), 7.21-7.19 (comp, 2H); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 146.3, 133.2, 131.3, 130.9, 128.7, 128.7, 128.3, 128.0, 127.2, 117.8; **MS** (DART+) *m/z*:

[M+H]⁺; 297; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₂₁¹H₁₇¹⁴N₂ [M+H]⁺, 297.13917; encontrada 297.13959; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3205, 3051, 2953, 2921, 2851, 692.

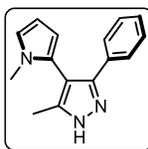
10.1.4.21. 3-fenil-4-(furan-2-il)-5-metil-1H-pirazol (**49u**).

Obtenido como un aceite café después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 67 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ:



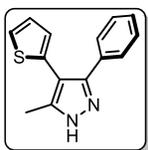
7.50-7.47 (comp, 2H), 7.40 (dd, $J = 1.6$ y 0.8 Hz, 1H), 7.36-7.33 (comp, 3H), 6.40 (dd, $J = 3.4$ y 0.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 3.4$ y 0.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 147.9, 146.9, 143.0, 141.5, 132.2, 128.6, 128.4, 128.3, 110.9, 108.9, 107.4, 11.6; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 225; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₄¹H₁₃¹⁴N₂¹⁶O₁ [M+H]⁺, 225.10279; encontrada 225.10282; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3159, 3091, 3056, 2921, 2851, 722.

10.1.4.22. 3-fenil-5-metil-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol (**49v**).



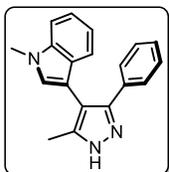
Obtenido como un sólido naranja después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 46 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.35 (comp, 2H), 7.30-7.25 (comp, 3H), 6.69 (dd, $J = 2.6$ y 1.6 Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.4$ y 2.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 3.4$ y 1.6 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); **RMN-¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ : 147.4, 144.3, 132.3, 128.8, 128.1, 126.5, 124.7, 122.4, 110.1, 109.5, 107.8, 34.0, 11.0; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 238; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₅¹H₁₆¹⁴N₃ [M+H]⁺, 238.13442; encontrada 238.13435; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3180, 3141, 3062, 2922, 2851, 694.

10.1.4.23. 3-fenil-5-metil-4-(tiofen-2-il)-1H-pirazol (**49w**).



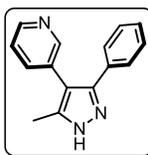
Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 45 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.47-7.43 (comp, 2H), 7.31-7.28 (comp, 3H), 7.27 (dd, $J = 5.2$ y 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.2$ y 3.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 3.6$ y 1.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 147.0, 143.4, 134.7, 131.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 125.3, 111.1, 29.9, 11.3; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 241; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₄¹H₁₃¹⁴N₂³²S₁ [M+H]⁺, 241.07994; encontrada 241.07981; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3154, 3113, 3052, 2918, 2851, 694.

10.1.4.24. 3-(3-fenil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-indol (**49x**).



Obtenido como un sólido naranja después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 47 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.48-7.46 (comp, 2H), 7.36 (dt, $J = 8.4$ y 0.8 Hz, 1H), 7.26-7.24 (comp, 2H), 7.20-7.18 (comp, 3H), 7.02 (td, $J = 7.9$ y 0.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.4, 144.3, 137.1, 132.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.6, 127.3, 121.7, 120.5, 119.3, 110.4, 109.3, 107.1, 33.0, 11.5; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 288; **HRMS** m/z calculada para ¹²C₁₉¹H₁₈¹⁴N₃ [M+H]⁺, 288.15007; encontrada 288.15009; **IR** (ATR, cm⁻¹): 3169, 3057, 3027, 2917, 2849, 1481, 727.

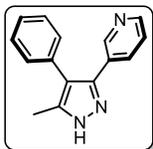
10.1.4.25. 3-(3-fenil-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (**49y**).



Obtenido como un sólido amarillo después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 3:7) en un rendimiento del 53 %. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.49 (dt, $J = 8.0$ y 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (comp, 2H), 7.29-7.25 (comp, 4H), 2.25 (s, 3H); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 150.7, 147.8, 146.7, 142.7, 137.5, 131.6, 129.9, 128.8, 128.30, 128.1, 123.5, 114.5, 11.2; **MS** (DART+) m/z : [M+H]⁺; 236; **HRMS**

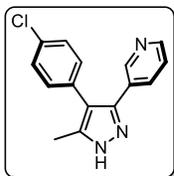
m/z calculada para $^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_{14}^{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 236.11877; encontrada 236.11868; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3356, 3190, 3060, 3003, 2920, 2850, 726.

10.1.4.26. 3-(4-fenil-5-metil-1H-pirazol-3-il)piridina (**49z**).



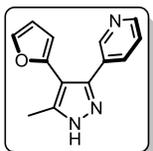
Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 55:45) en un rendimiento del 57 %. **RMN- ^1H** (300 MHz, Acetona- d_6 /DMSO- d_6) δ : 8.64 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.27 (comp, 6H), 7.25-7.21 (comp, 2H), 2.27 (s, 3H); **RMN- ^{13}C** (75 MHz, Acetona- d_6 /DMSO- d_6) δ : 149.2, 148.8, 145.1 (br s), 140.4 (br s), 135.2, 134.7, 130.7, 129.4, 127.4, 124.2 (br s), 118.4, 10.3; **MS** (DART+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$; 236; **HRMS** m/z calculada para $^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_{14}^{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 236.11877; encontrada 236.11878; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3163, 3131, 3065, 3023, 2950, 2911, 698.

10.1.4.27. 3-(4-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)piridina (**49aa**).



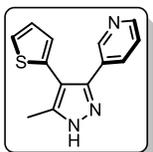
Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 3:7) en un rendimiento del 47 %. **RMN- ^1H** (700 MHz, DMSO- d_6 /Acetona- d_6) δ : 13.0 (br s, 1H, NH), 8.51 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.7 y 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.41 (AA'BB', 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.21-7.19 (AA'BB', 2H), 2.23 (s, 3H); **RMN- ^{13}C** (176 MHz, DMSO- d_6 /Acetona- d_6) δ : 148.2, 145.6, 138.0, 134.6, 132.5, 131.6, 131.47, 131.46, 129.9, 128.7, 123.5, 116.0, 9.5; **MS** (DART+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$; 270; **HRMS** m/z calculada para $^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}_1^{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 270.07980; encontrada 270.08005; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3123, 3073, 3049, 2976, 2820, 1089, 707.

10.1.4.28. 3-(4-(furan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)piridina (**49ab**).



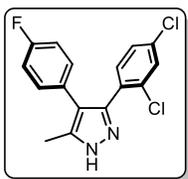
Obtenido como un sólido café después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 3:7) en un rendimiento del 62 %. **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 y 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.0 y 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.8 y 0.8 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 5.7, 4.8 y 0.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.2 y 2.0, 1H), 6.17 (dd, J = 3.8 y 0.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); **RMN- ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.1, 148.9, 147.2, 145.4, 141.8, 141.4, 135.7, 129.1, 123.4, 111.1, 109.3, 107.8, 11.1; **MS** (DART+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$; 226; **HRMS** m/z calculada para $^{12}\text{C}_{13}^{1}\text{H}_{12}^{14}\text{N}_3^{16}\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 226.09804; encontrada 226.09800; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3176, 3117, 3102, 3064, 2921, 2861, 709.

10.1.4.29. 3-(5-metil-4-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-il)piridina (**49ac**).



Obtenido como un sólido amarillento después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 45:55) en un rendimiento del 31 %. **RMN- ^1H** (700 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.1 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 2.1 y 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.1 (dd, J = 5.6 y 3.5 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H); **RMN- ^{13}C** (175 MHz, DMSO- d_6) δ : 148.8, 148.5, 146.6, 139.4, 135.1, 134.5, 130.0, 128.2, 127.4, 126.6, 123.9, 110.4, 10.1; **MS** (DART+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$; 242; **HRMS** m/z calculada para $^{12}\text{C}_{13}^{1}\text{H}_{12}^{14}\text{N}_3^{32}\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 242.07519; encontrada 242.07519; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3160, 3110, 3077, 3059, 2912, 2796, 1572, 1401, 737, 707.

10.1.4.30. 3-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol (**49ad**).

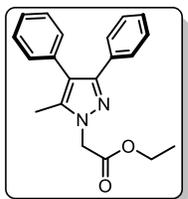


Obtenido como un sólido amarillo traslúcido después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 7:3) en un rendimiento del 53 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.20-7.19 (comp, 2H), 7.04-6.93 (comp, 5H), 2.26 (s, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.7 (d, *J* = 243.8 Hz), 144.2, 140.2, 135.0, 134.6, 133.0, 130.6 (d, *J* = 8.2 Hz), 130.3, 129.8, 129.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 127.2, 118.9, 115.5 (d, *J* = 21.0 Hz), 10.9; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 321; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₁₆¹H₁₂³⁵Cl₂¹⁹F₁¹⁴N₂ [M+H]⁺, 321.03616; encontrada 321.03645.

10.1.5. Procedimiento para la N-alkilación de los 3,4-diaril-1H-pirazoles.

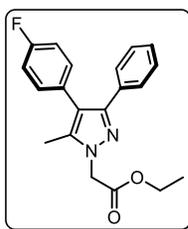
En un matraz bola se suspendieron el pirazol correspondiente **49a**, **49l** o **49ac** (100 mg, 427 μmol), NaOH (34.1 mg, 854 μmol) y bromoacetato de etilo (56.8 μL, 512 μmol) en MeCN (4.3 mL). La mezcla en cuestión se agitó a temperatura ambiente por 24 h, observándose la precipitación de un sólido blanco. Posteriormente, se purificó el isómero de menor polaridad mediante cromatografía en columna *flash* (eluyendo con un sistema Hex-AcOEt), obteniendo el compuesto de interés.

10.1.5.1. 2-(3,4-difenil-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanoato de etilo (**48a**).



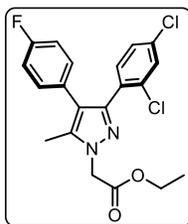
Obtenido como un sólido color hueso después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 9:1) en un rendimiento del 65 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.40 (comp, 2H), 7.35-7.28 (comp, 3H), 7.24-7.20 (comp, 5H), 4.96 (s, 3H), 4.27 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.0, 149.2, 138.3, 134.0, 133.4, 130.4, 128.5, 128.20, 128.17, 127.5, 126.7, 119.3, 62.0, 51.2, 14.3, 10.2; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 321; **HRMS** *m/z* calculada para ¹²C₂₀¹H₂₁¹⁴N₂¹⁶O₂ [M+H]⁺, 321.16030; encontrada 321.16040.

10.1.5.2. 2-(3-fenil-4-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanoato de etilo (**48b**).



Obtenido como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 9:1) en un rendimiento del 53 %. **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.38 (comp, 2H), 7.24-7.23 (comp, 3H), 7.17 (dd, *J* = 8.5 y 5.5 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 3H), 4.27 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ: 167.8, 161.8 (d, *J* = 243.8 Hz), 149.1, 138.2, 133.2, 131.8 (d, *J* = 7.5 Hz), 129.8 (d, *J* = 2.5 Hz), 128.2, 128.0, 127.5, 118.2, 115.4 (d, *J* = 21.3 Hz), 61.9, 51.1, 14.2, 10.0; **MS** (DART+) *m/z*: [M+H]⁺; 339.

10.1.5.3. 2-(3,4-difenil-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanoato de etilo (**48c**).



Obtenido como un aceite viscoso amarillento después de su purificación mediante cromatografía en columna *flash* (Hex-AcOEt 95:5) en un rendimiento del 47 %. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.1 y 1.8 Hz, 1H), 7.05-6.93 (comp, 4H), 4.96 (s, 3H), 4.27 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.7, 161.7 (d, *J* = 243.8 Hz), 147.0, 137.4, 134.8, 134.7, 133.1, 131.4, 130.8 (d, *J* = 8.2 Hz), 129.6,

129.3 (d, $J = 3.0$ Hz), 127.0, 120.0, 115.5 (d, $J = 21.0$ Hz), 62.1, 51.2, 14.2, 10.3; **MS** (DART+) m/z : $[M+H]^+$; 407; **HRMS** m/z calculada para $^{12}C_{20}^{1}H_{18}^{35}Cl_2^{19}F_1^{14}N_2^{16}O_2$ $[M+H]^+$, 407.07294; encontrada 407.07295.

10.1.6. Procedimiento para la obtención del ácido 2-(3,4-difenil-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanoico (**47**).

El éster etílico **48a** (95 mg, 297 μ mol), LiOH (14.2 mg, 593 μ mol) y EtOH (3 mL) se adicionaron en un matraz bola. La mezcla se mantuvo en agitación a 55 °C por 3 h. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se le realizó un lavado con una solución de NaHCO₃ al 10 % y AcOEt, conservando la fase acuosa, la cual se aciduló con una solución de ácido cítrico 0.1 M, hasta alcanzar un pH = 3-4. El sólido blanco precipitado se filtró al vacío. No se requirió de mayor purificación para futura reacciones.

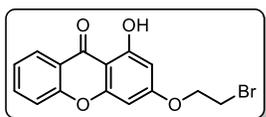
10.1.7. Procedimiento general para la síntesis de las xantonas (**43a-b**).

En un matraz bola acoplado a una columna *vigreux* se disolvió el ácido salicílico correspondiente (100 mg, 724 μ mol) y el floroglucinol (110 mg, 869 μ mol) en el reactivo de Eaton (1.33 mL, 1.09 mmol). La disolución se dejó en agitación a 80 °C por 3 h. Transcurrido el tiempo indicado, se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de adicionar agua fría se formó un precipitado naranja y se continuó con la agitación por 2 h más. El sólido obtenido se filtró al vacío y se lavó con agua ligeramente ácida (pH = 6). No se requirió de mayor purificación para reacciones posteriores.

10.1.8. Procedimiento general para la alquilación de la xantona **43a**.

En un vial sellado se suspendió la xantona (45 mg, 197 μ mol), K₂CO₃ (82 mg, 592 μ mol) y dibromoetano (51 μ L, 592 μ mol) en el disolvente seleccionado (3 mL). La mezcla se dejó en agitación a temperatura de reflujo por 24-36 h. Transcurrido el tiempo indicado, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en AcOEt para realizar un lavado con una solución de HCl 1 M. El sólido amarillo obtenido se filtró al vacío y no requirió mayor purificación.

10.1.8.1. 3-(2-bromoetoxi)-1-hidroxi-9H-xanten-9-ona (**62**).



Obtenido como un sólido amarillo después de su precipitación y posterior filtración al vacío en un rendimiento del 51 %. **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 12.69 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.4$ y 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H); **MS** (DART+) m/z : $[M+H]^+$; 335; **HRMS** m/z calculada para $^{12}C_{15}^{1}H_{12}^{79}Br_1^{16}O_4$ $[M+H]^+$, 334.99190; encontrada 334.99190.

10.1.9. Procedimiento para el ensayo de inhibición de la α -glucosidasa.

A 150 μ L de solución tampón fosfato (PBS, 67 mM, pH 6,8) se le adicionó una alícuota (25 μ L) de una solución en DMSO-H₂O (1:1) de cada una de las xantonas a evaluar. La mezcla se incubó a 37 °C durante 10 min con 25 μ L de glutatión reducido (3 mM en PBS) y 25 μ L de 0,2 U/mL en solución PBS de α -glucosidasa tipo I (Sigma cat. G5003-100UN). Posteriormente, se adicionó la solución sustrato (25 μ L, *p*-nitrofenil- α -D-glucopiranosido 23,2 mM, Sigma N1377-1G, en PBS) y se incubó en agitación a 37 °C durante 15 min. La reacción se detuvo adicionando 50 μ L de una solución de CaCO₃ 1 M y se agitó por otros

5 minutos. Transcurrido ese tiempo, se determinó la densidad óptica a 405 nm. Se utilizó quercetina como estándar positivo. El porcentaje de inhibición se calculó mediante la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(A_{\text{control}} - A_{\text{muestra}})}{A_{\text{control}}} \times 100$$

Dónde A = absorbancia obtenida a 405 nm.

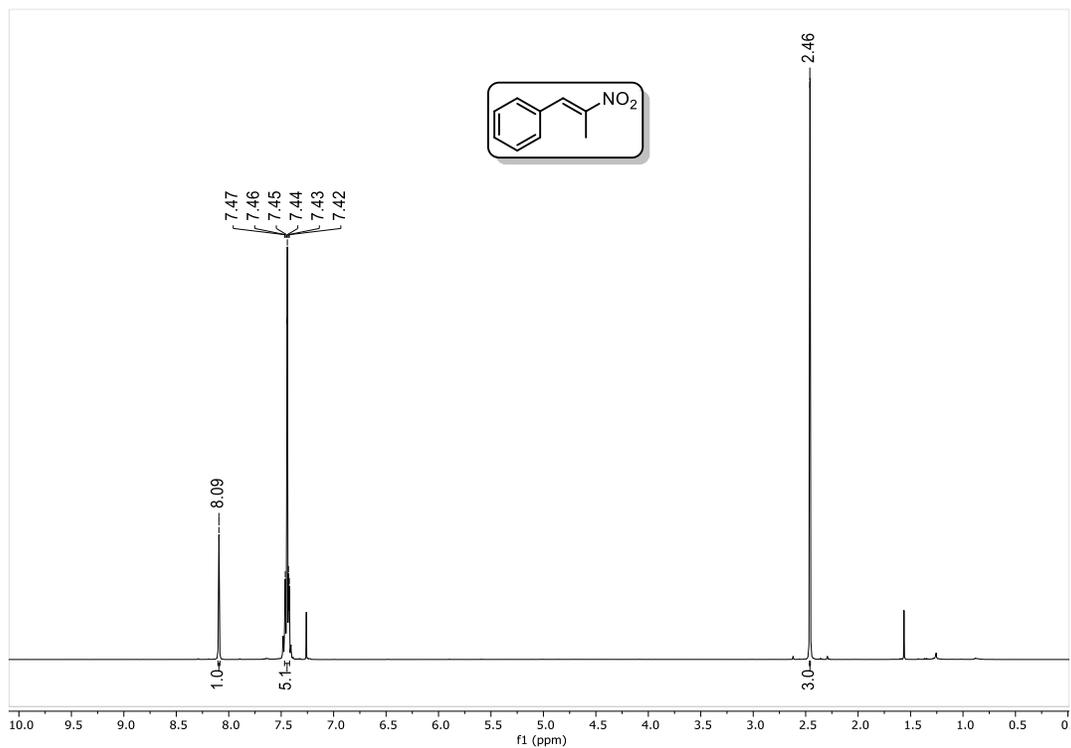
10.1.10. Procedimiento para el ensayo de citotoxicidad.

Para la realización de este ensayo biológico se emplearon líneas celulares proporcionadas por el National Cancer Institute, USA, siguiendo el protocolo del ensayo de sulforrodamina B (SRB). Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino al 10 %, L-glutamina 2 mM, penicilina G sódica 10,000 unidades/mL, sulfato de estreptomina (10 µg/mL), anfotericina B (25 µg/mL) (Gibco) y aminoácidos no esenciales al 1 % (Gibco). Los cultivos se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %, logrando una viabilidad celular superior al 95 % (determinada con azul tripano). Posteriormente, las células se retiraron de los matraces de cultivo de tejidos mediante tratamiento con tripsina y se diluyeron con medio fresco, para después transferir alícuotas de suspensión celular de 100 µL (las cuales contenían entre 5,000 y 10,000 células por pozo) a placas de microtitulación de 96 pozos (Costar) y se incubaron a 37 °C durante 24 h en una atmósfera con 5% de CO₂.

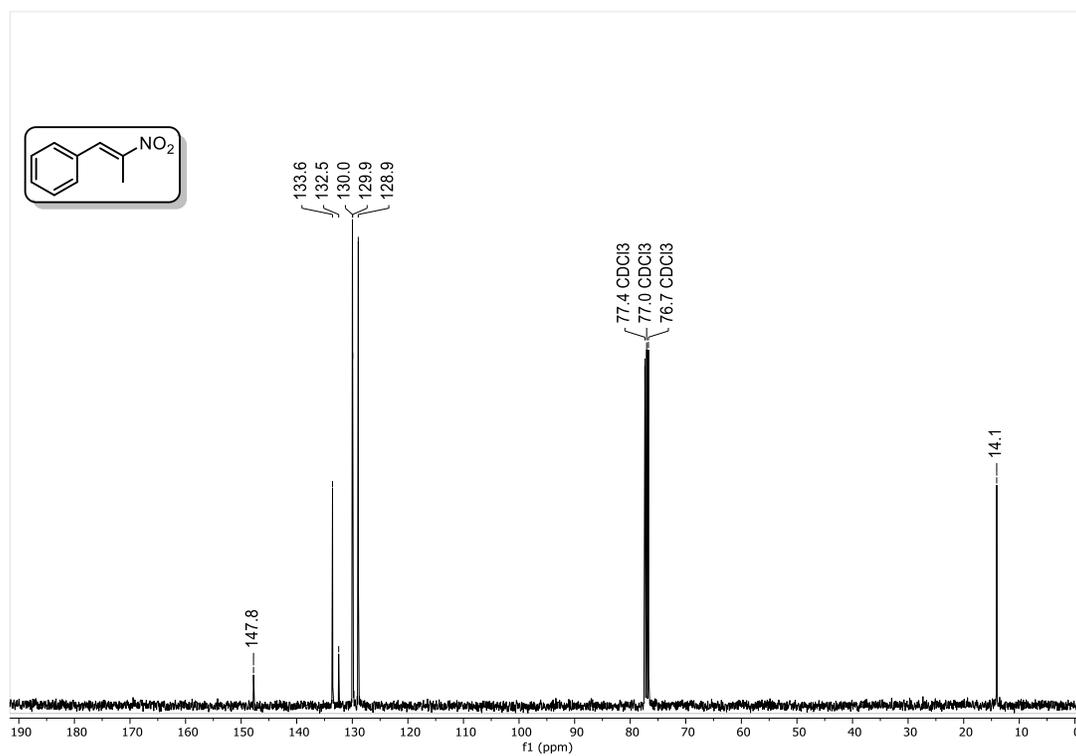
Adicionalmente, se prepararon las soluciones *stock* de los 3,4-diarilpirazoles en DMSO a una concentración 20 mM, para su posterior dilución con medio fresco hasta obtener una concentración 25 µM. Posteriormente, se adicionaron alícuotas de 100 µL de la solución de pirazoles a cada pozo y luego se incubaron durante 48 h. Después de eso, las células se fijaron al sustrato plástico mediante la adición de 50 µL de ácido tricloroacético acuoso al 50 % frío. Las placas se incubaron a 4 °C durante 1 h, se lavaron con agua y se secaron al aire. Las células fijadas con ácido tricloroacético se tiñeron mediante la adición de Sulforrodamina B 0.4%. El exceso de SRB se lavó con una solución acuosa de AcOH al 1 %. Las placas se secaron al aire y el tinte unido se solubilizó mediante la adición de 100 µL Tris base sin tampón (10 mM), después se colocaron en un agitador durante 5 minutos, previo a la medición de densidades ópticas, las cuales se determinaron en un lector Ultra Microplate (Elx 808, BIO-TEX Instruments, Inc) λ = 515 nm.

10.2. Espectroscopía y espectrometría.

10.2.1. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , y de HRMS de los nitroalquenos.



Espectro 1. RMN- ^1H de 40a.



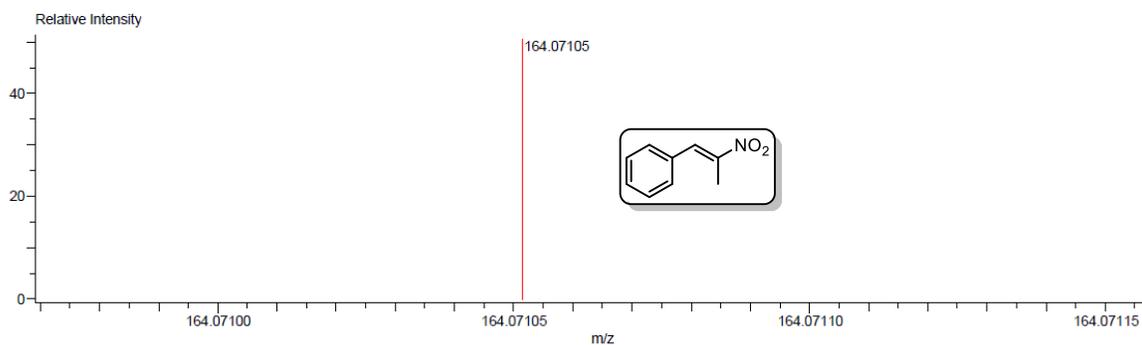
Espectro 2. RMN- ^{13}C de 40a.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:CaI_PEG_600
 Created:6/2/2023 10:48:32 AM
 Created by:

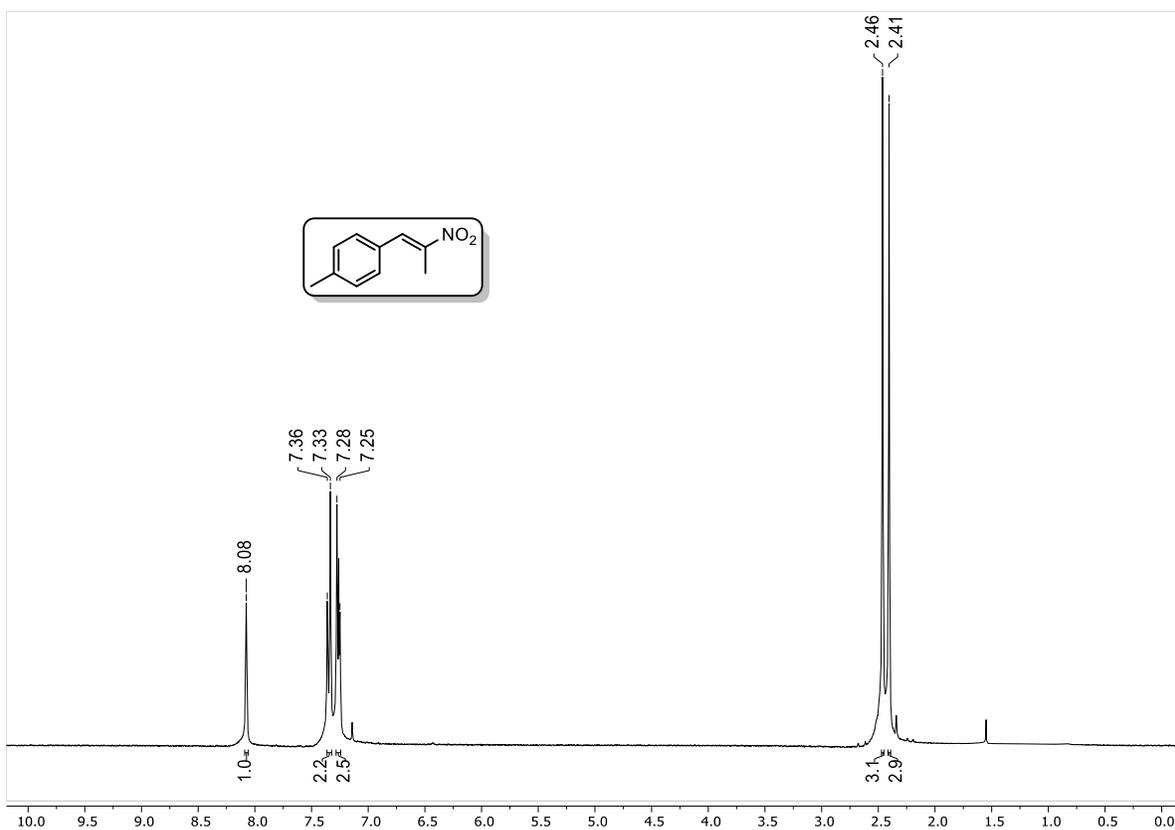
Charge number:1
 Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 9, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0

Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

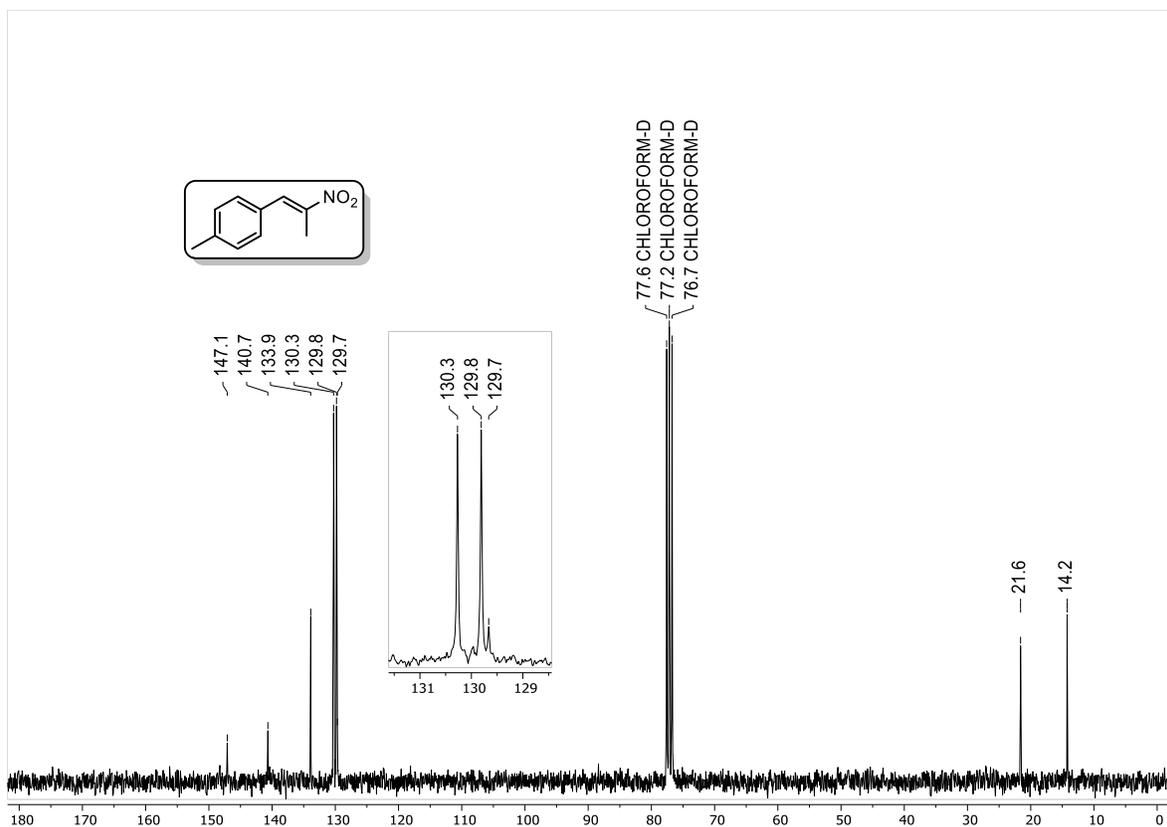


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
164.07105	11180.34	164.07115	-0.10	-0.62	¹² C ₉ ¹ H ₁₀ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₂	5.5

Espectro 3. HRMS de 40a.



Espectro 4. RMN-¹H de 40b.



Espectro 5. RMN-¹³C de 40b.

Description:
Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:6/1/2023 10:08:27 AM

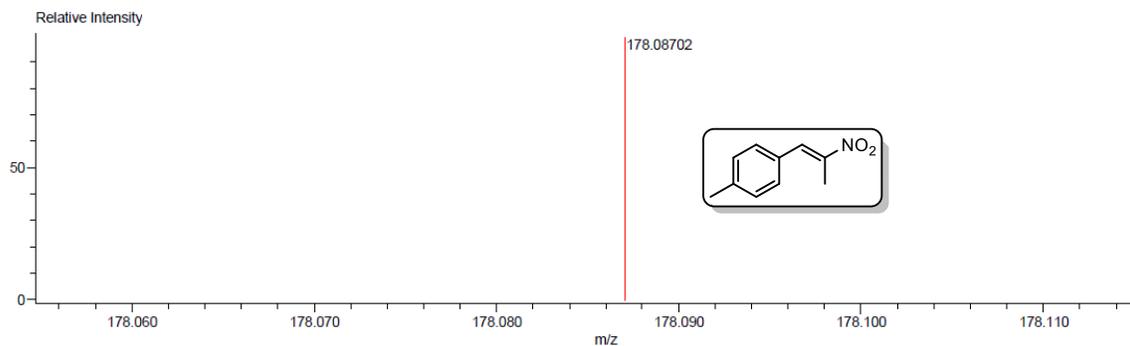
Created by:

Charge number:1

Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

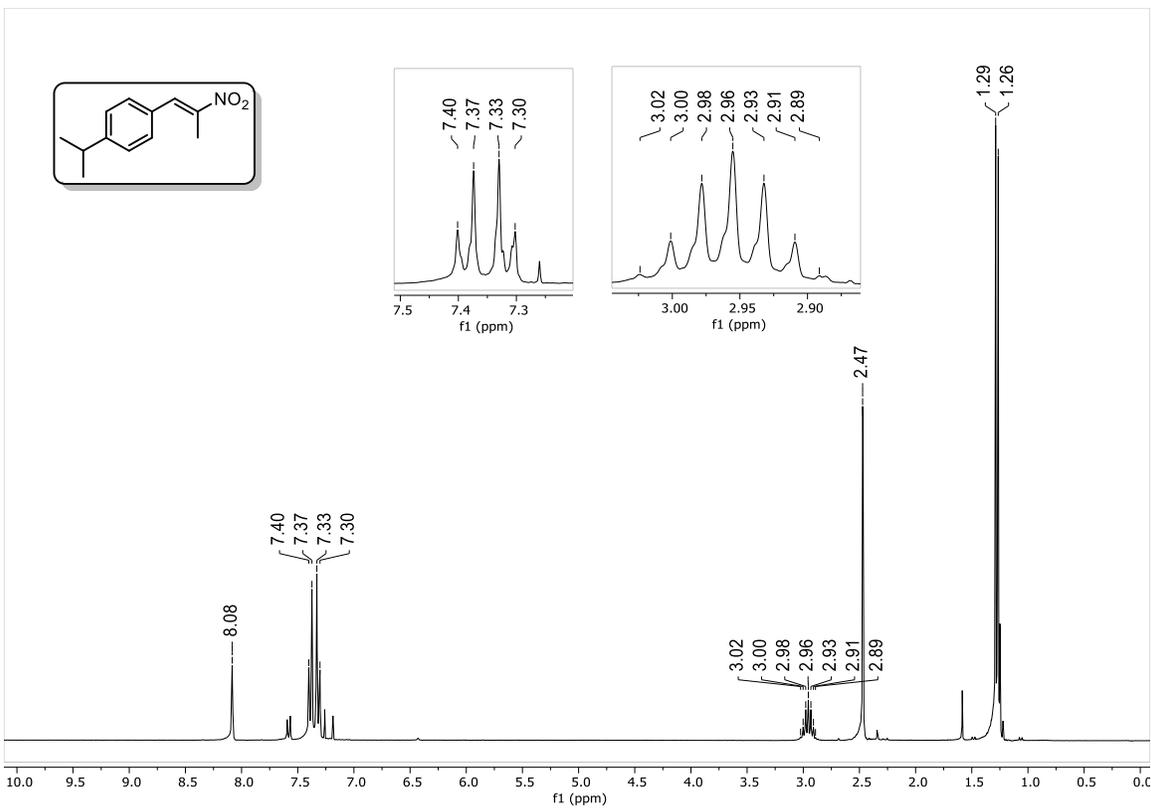
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 22, ¹H:0 .. 28, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0

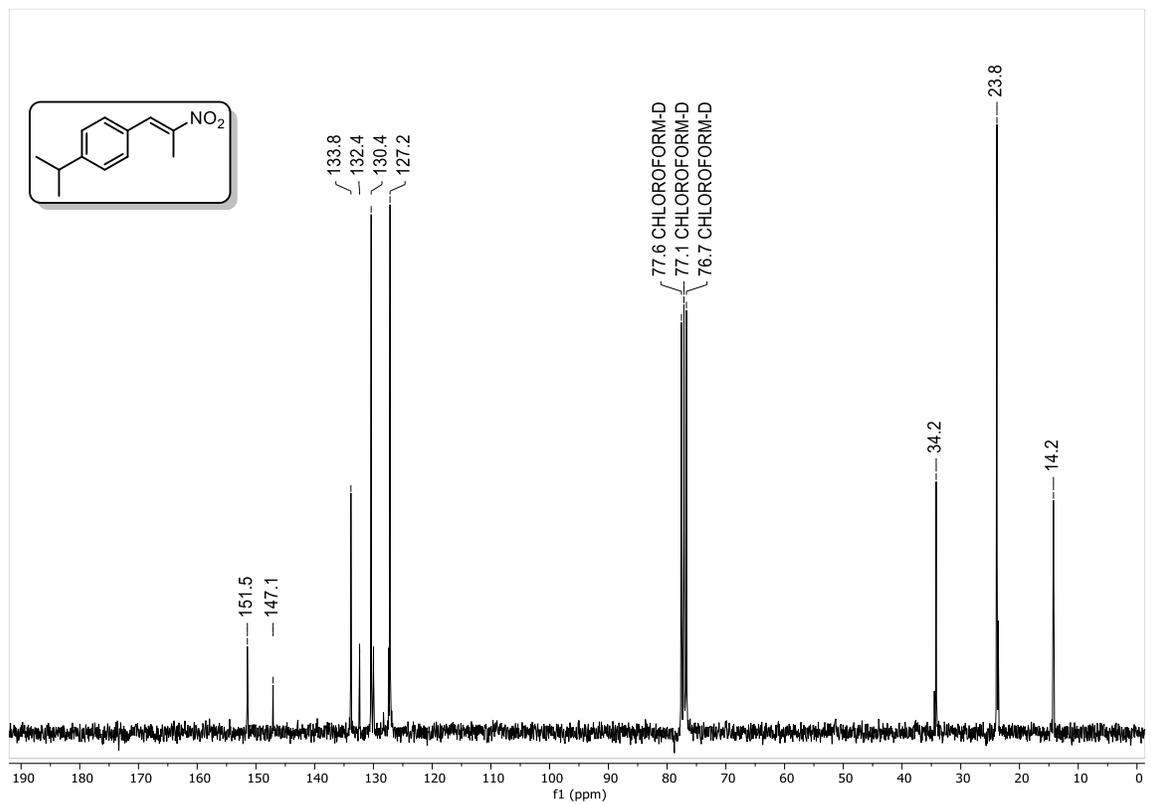


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
178.08702	20008.16	178.08680	0.22	1.23	¹² C ₁₀ ¹ H ₁₂ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₂	5.5

Espectro 6. HRMS de 40b.



Espectro 7. RMN-¹H de 40c.



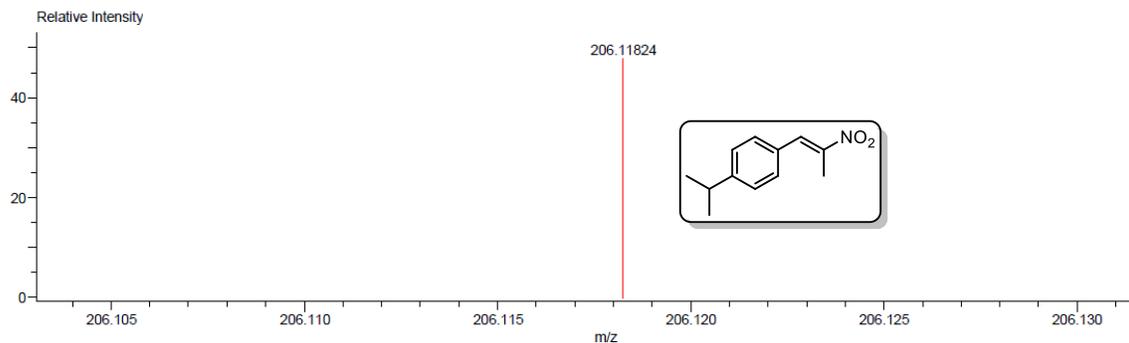
Espectro 8. RMN-¹³C de 40c.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:6/1/2023 10:14:38 AM
 Created by:

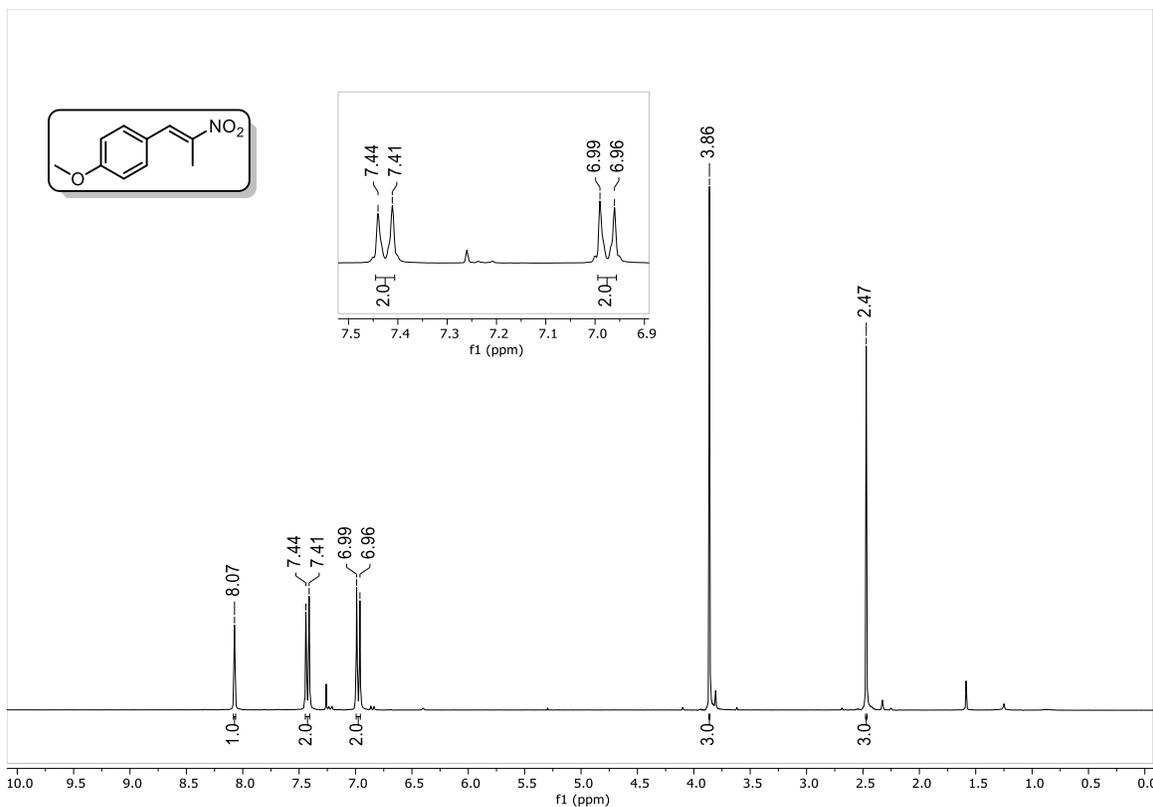
Charge number:1
 Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 22, ¹H:0 .. 28, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0

Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

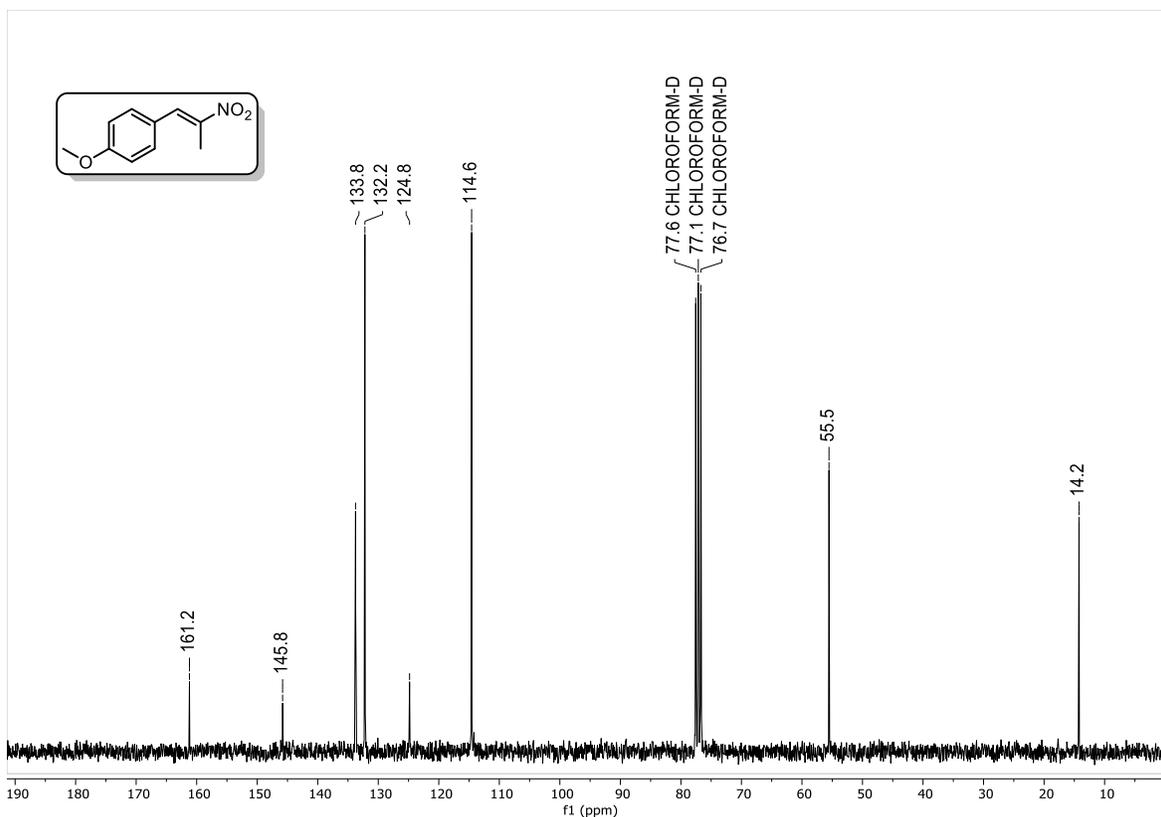


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
206.11824	3006.77	206.11810	0.14	0.68	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₆ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₂	5.5

Espectro 9. HRMS de 40c.



Espectro 10. RMN-¹H de 40d.



Espectro 11. RMN-¹³C de 40d.

Description:
Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:6/1/2023 10:28:36 AM

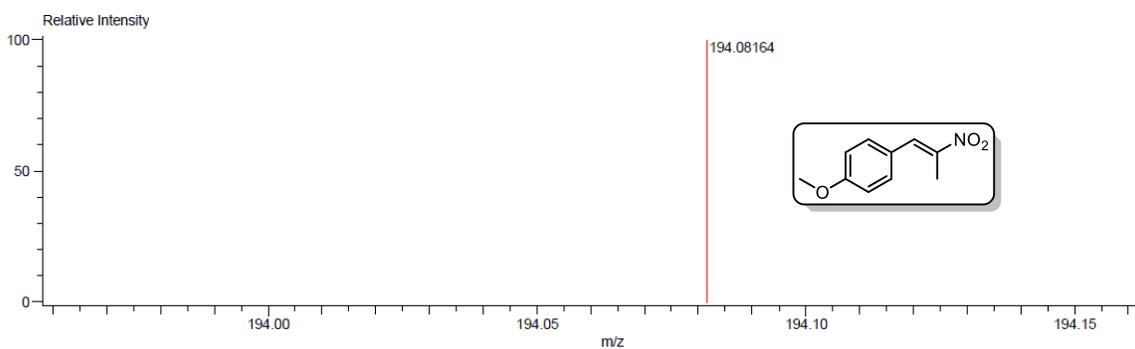
Created by:

Charge number:1

Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

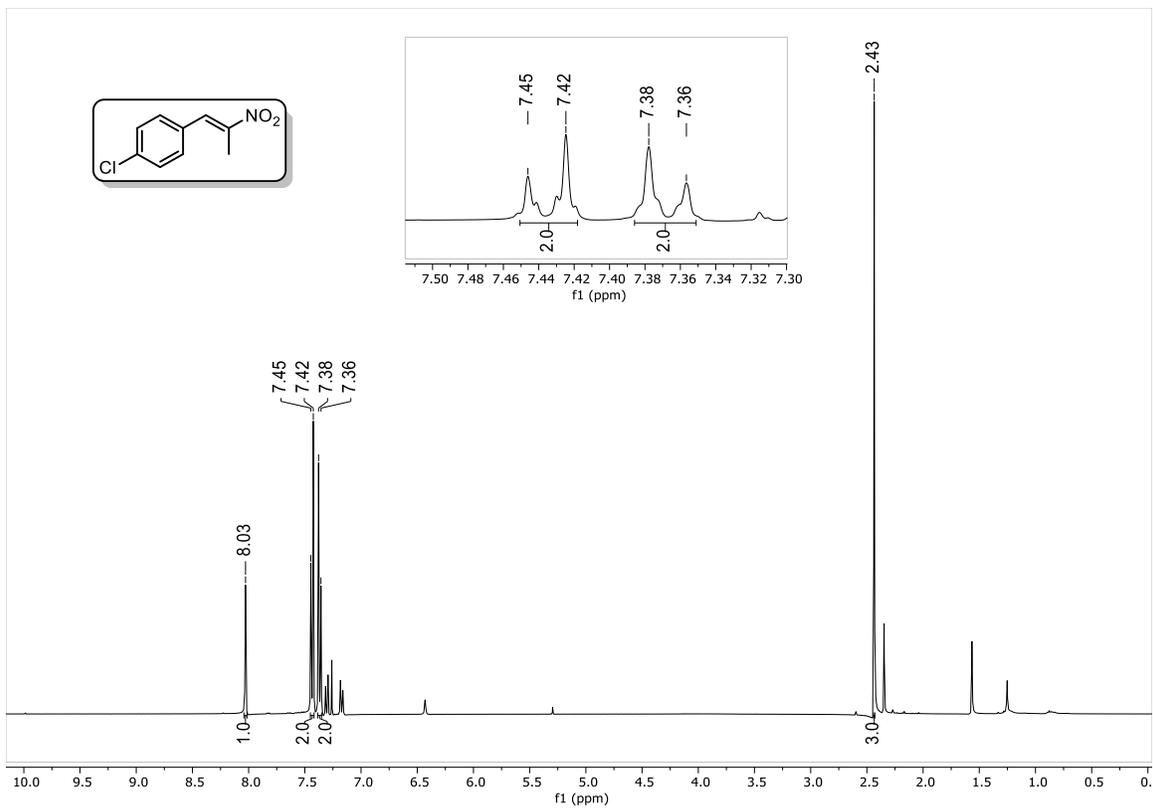
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 10, ¹H:0 .. 28, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 0

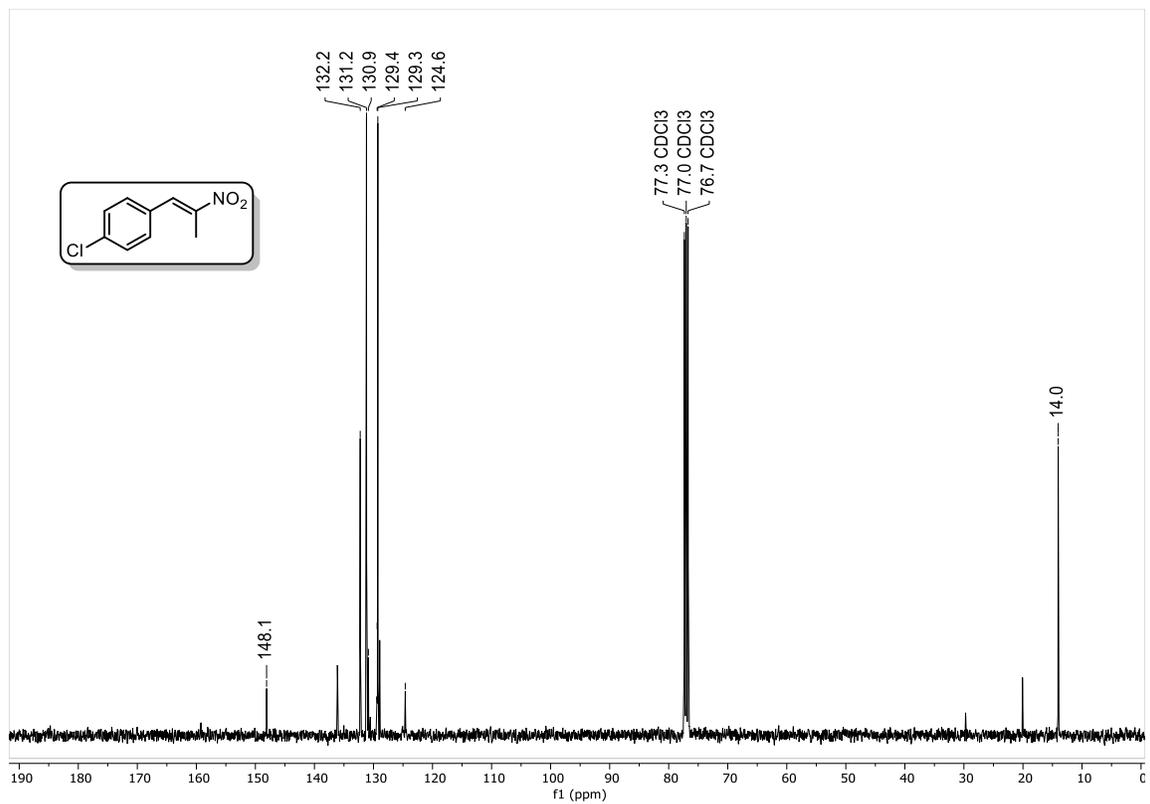


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
194.08164	6888.90	194.08172	-0.07	-0.38	¹² C ₁₀ ¹ H ₁₂ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₃	5.5

Espectro 12. HRMS de 40d.



Espectro 13. RMN-¹H de 40e.



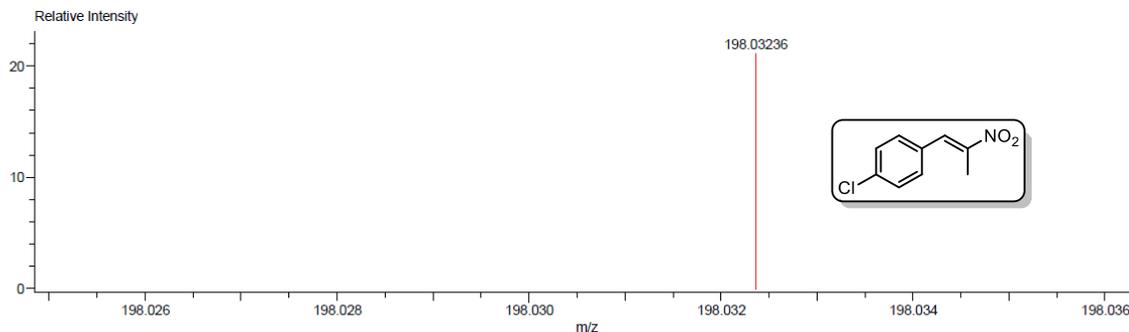
Espectro 14. RMN-¹³C de 40e.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:6/2/2023 9:58:59 AM
 Created by:

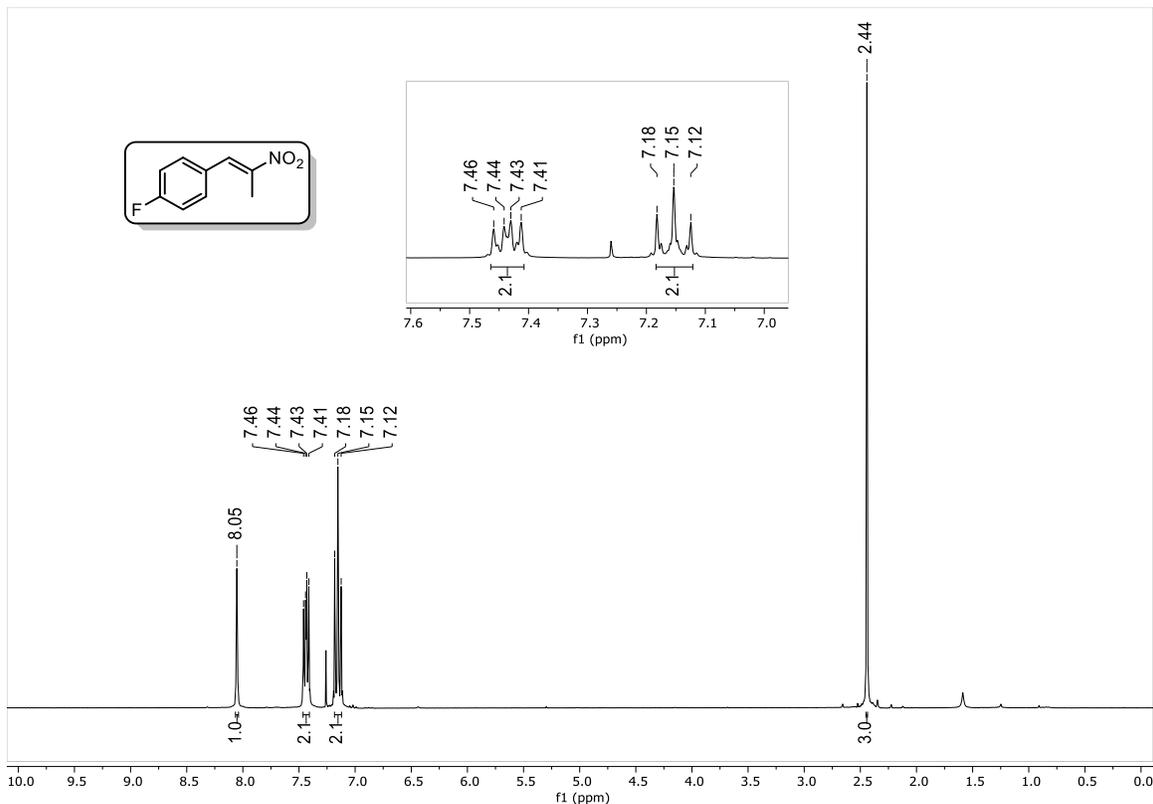
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 9, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0
 Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

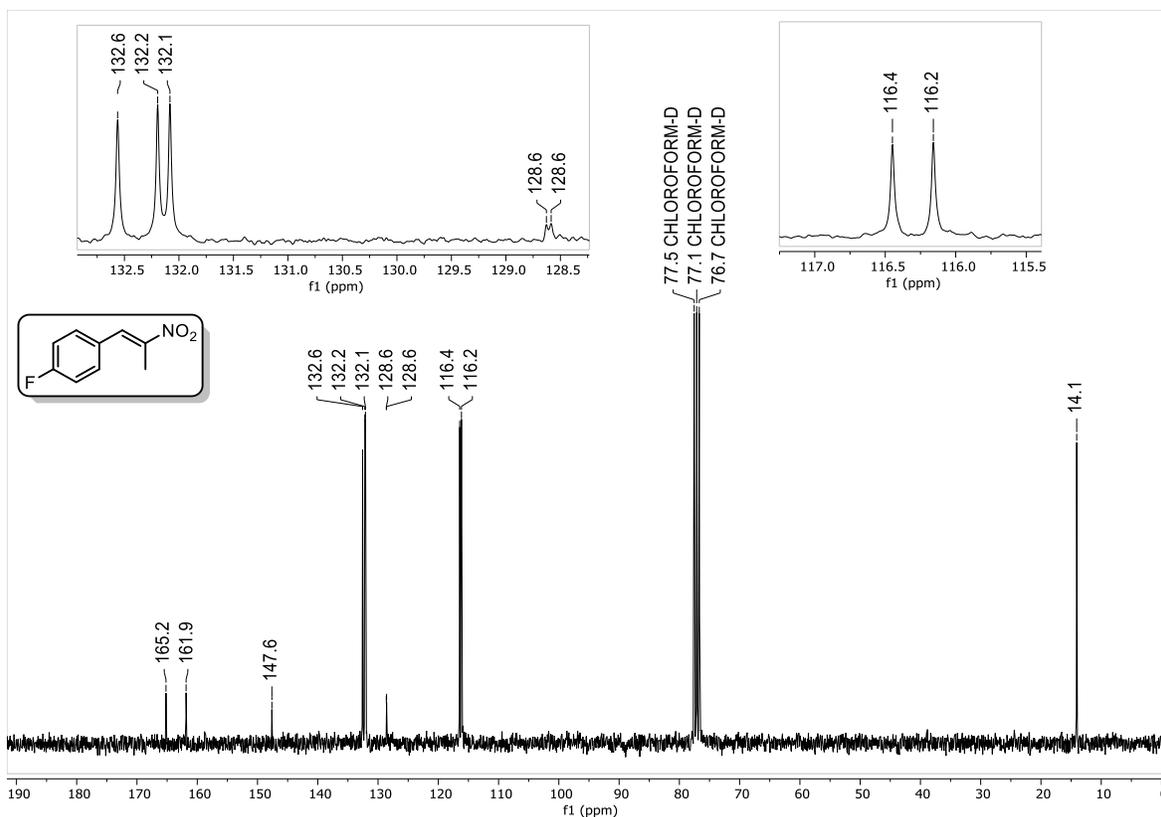


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
198.03236	1682.79	198.03218	0.18	0.91	¹² C ₉ ¹ H ₅ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₂	5.5

Espectro 15. HRMS de 40e.



Espectro 16. RMN-¹H de 40f.



Espectro 17. RMN-¹³C de 40f.

Description:
Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
Created:6/1/2023 10:01:51 AM

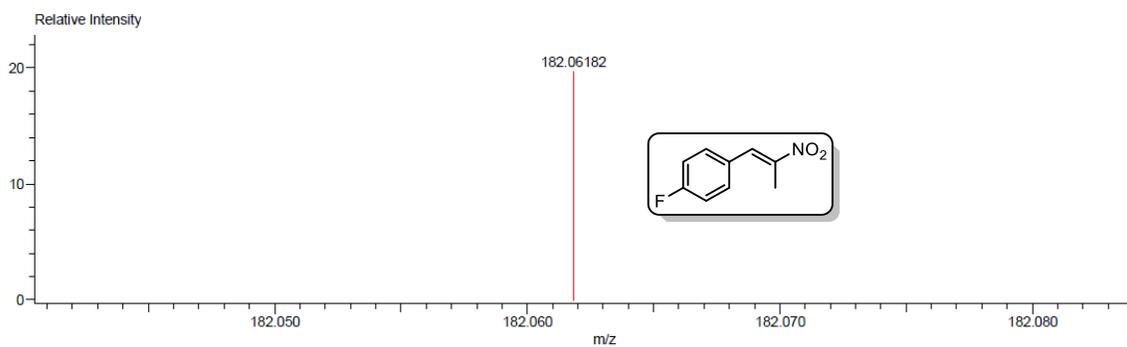
Created by:

Charge number:1

Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

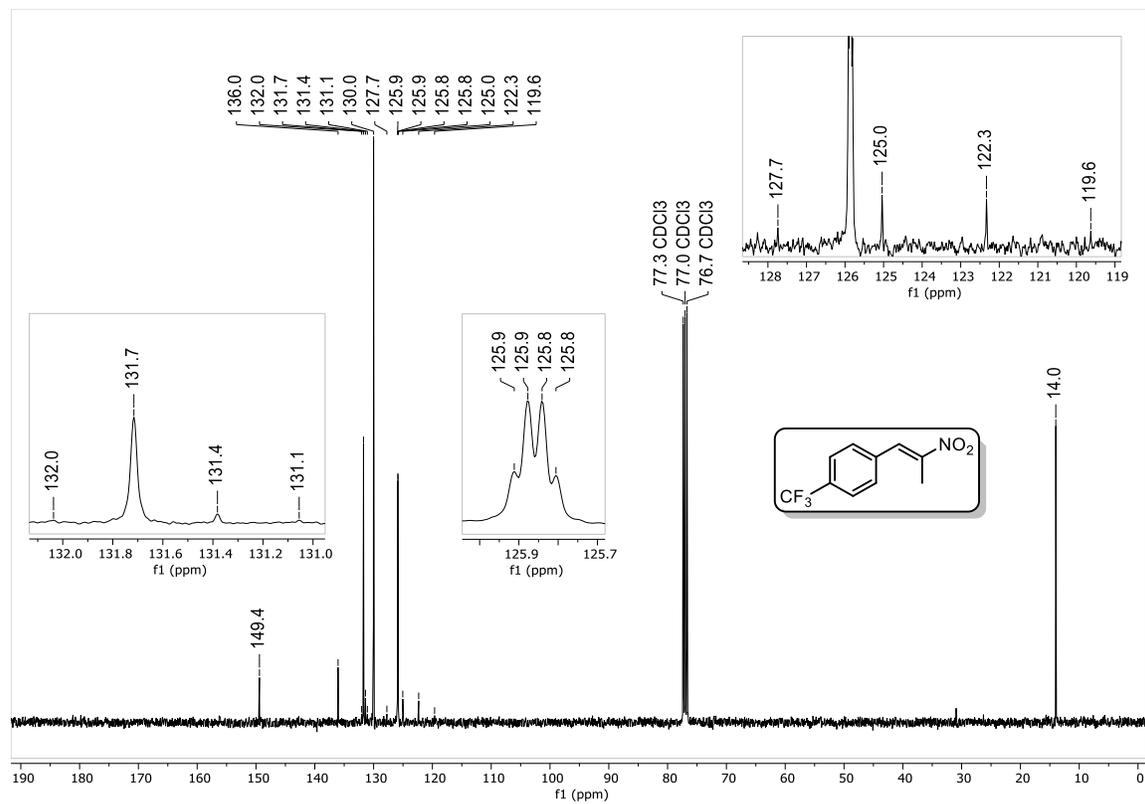
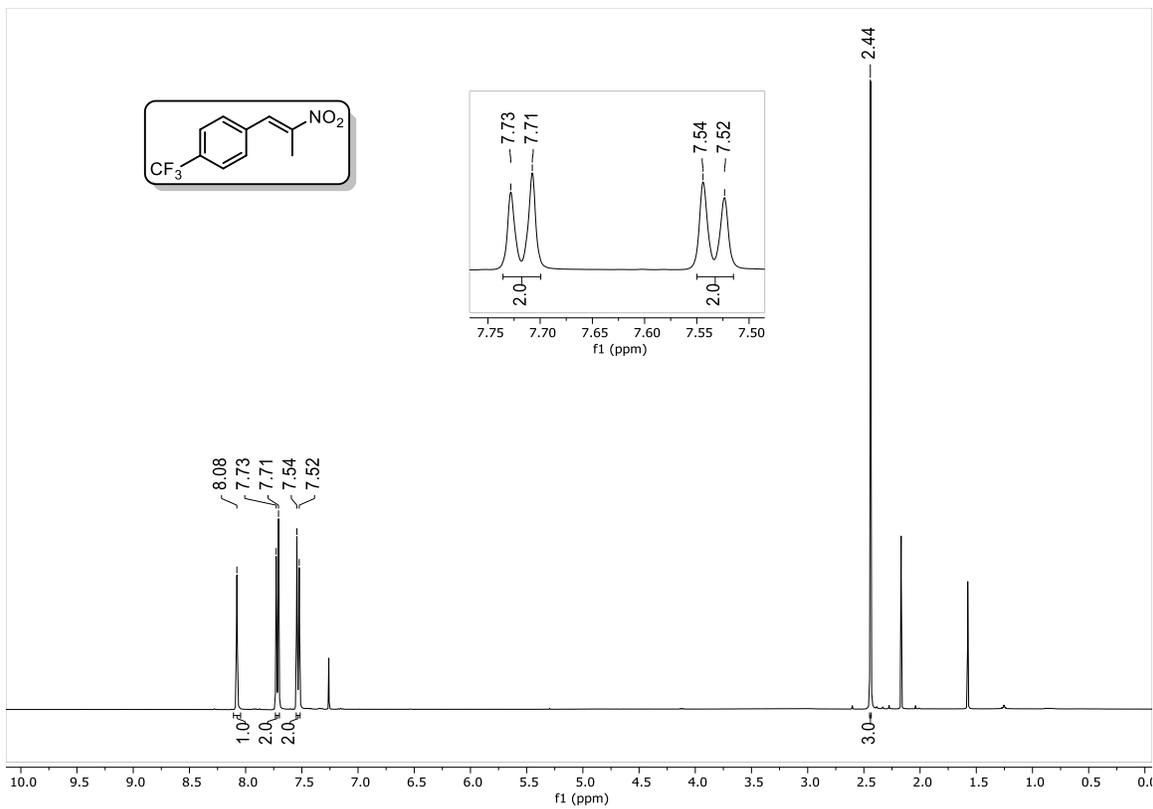
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 22, ¹H:0 .. 28, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:1 .. 1, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
182.06182	58399.13	182.06173	0.09	0.49	¹² C ₉ ¹ H ₉ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₂	5.8

Espectro 18. HRMS de 40f.

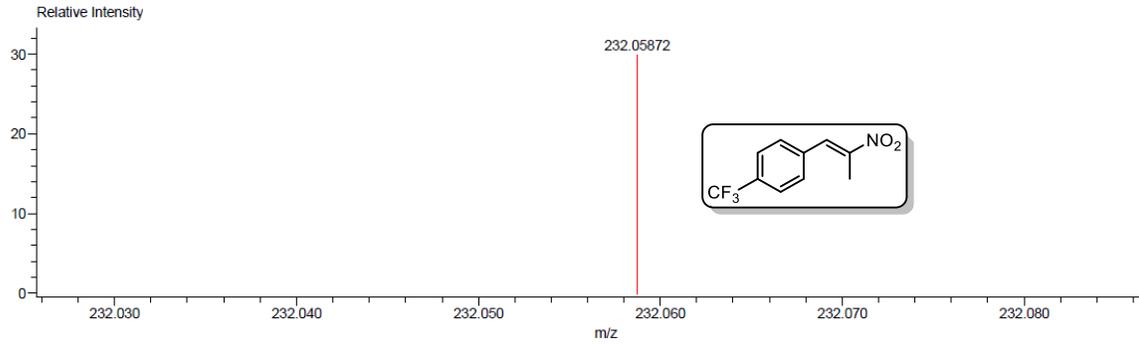


Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:6/1/2023 10:17:34 AM
 Created by:

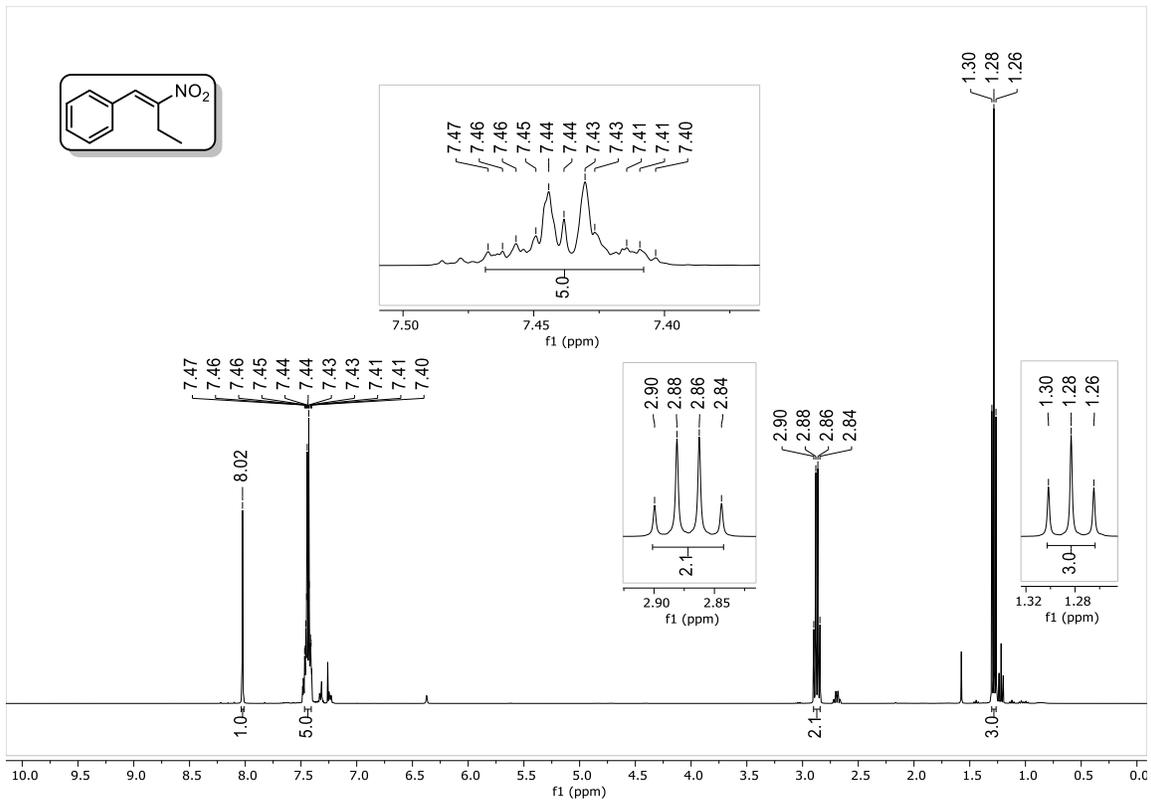
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 10, ¹H:0 .. 28, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 3, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0
 Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

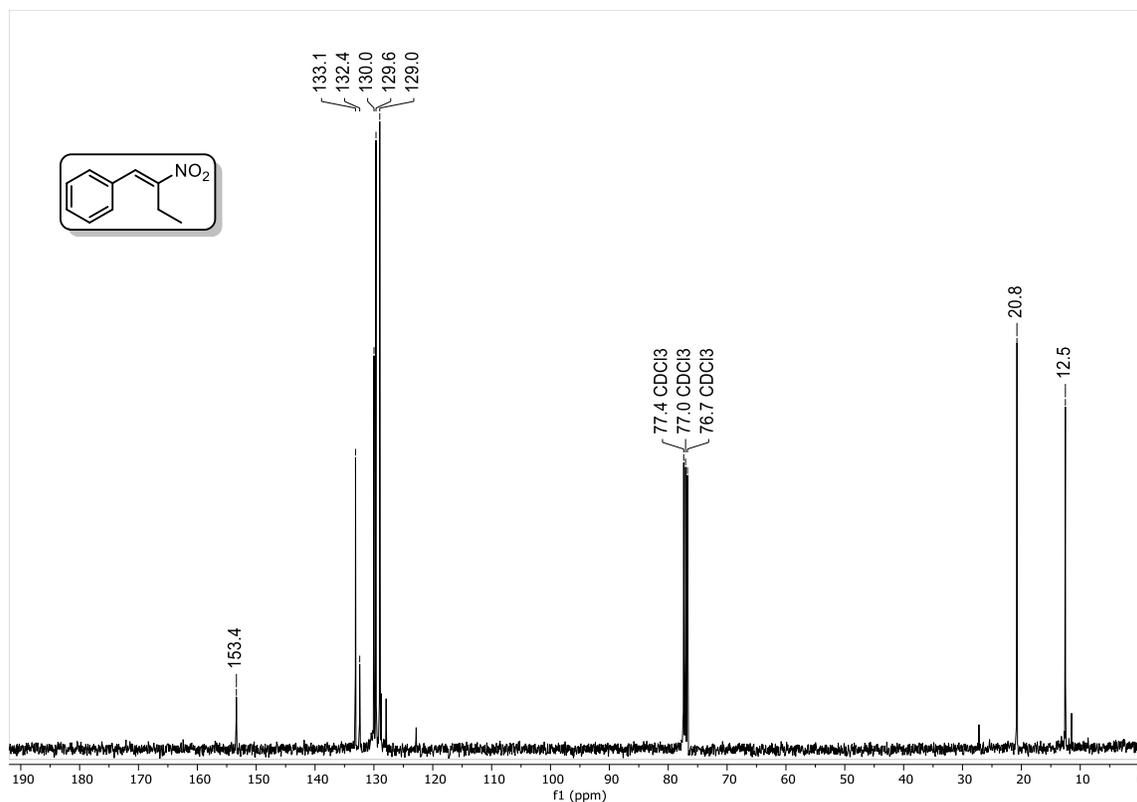


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
232.05872	23637.22	232.05854	0.18	0.79	¹² C ₁₀ ¹ H ₉ ¹⁹ F ₃ ¹⁴ N ¹⁶ O ₂	5.5

Espectro 21. HRMS de 40g.



Espectro 22. RMN-¹H de 40h.



Espectro 23. RMN-¹³C de 40h.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:6/2/2023 10:25:54 AM

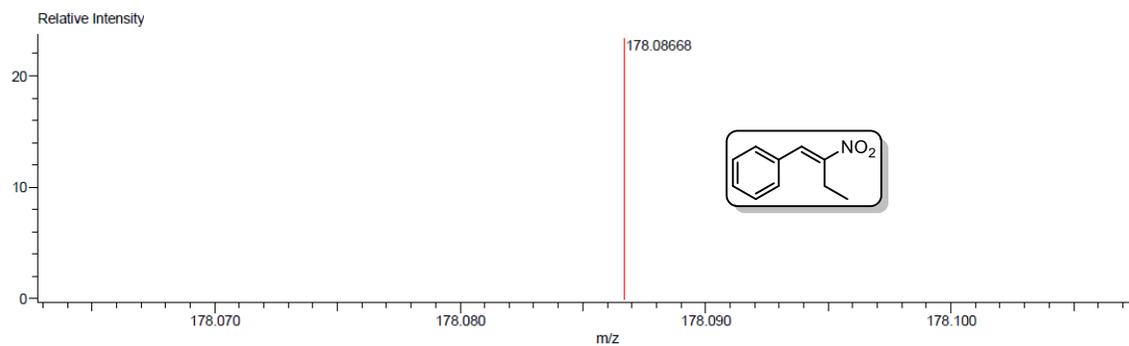
Created by:

Charge number:1

Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

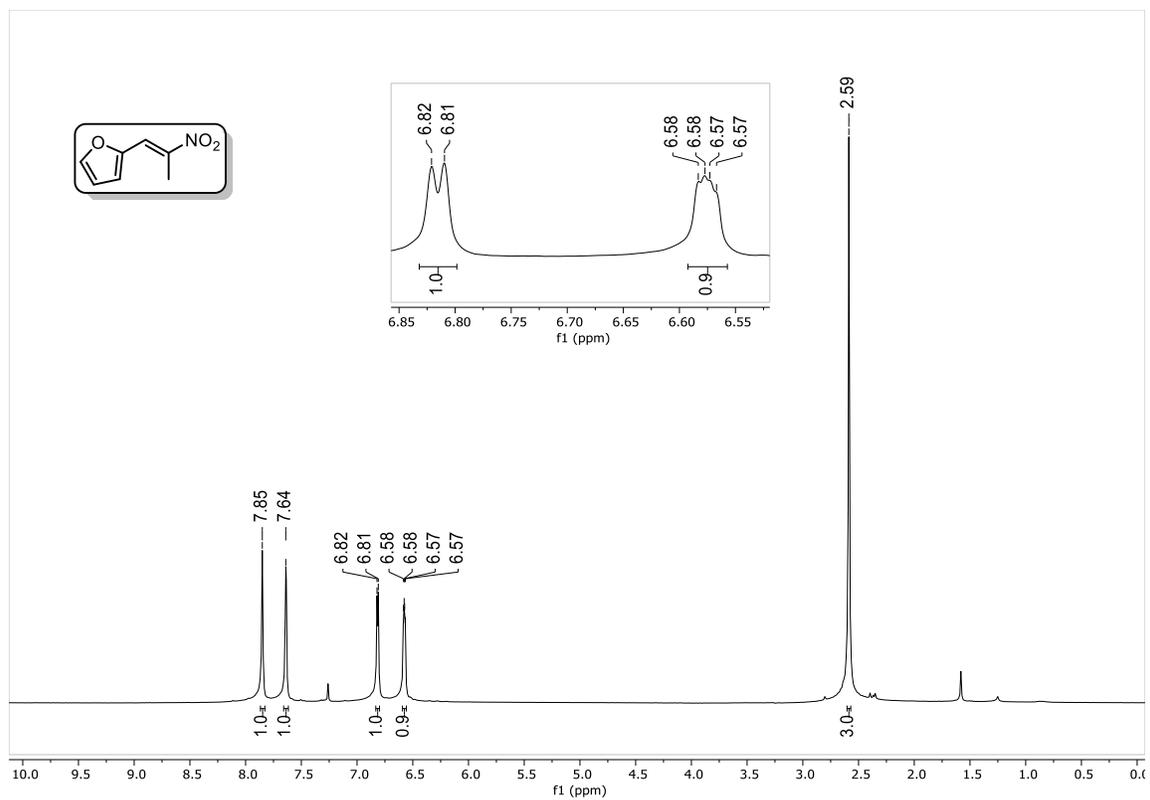
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 12, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0

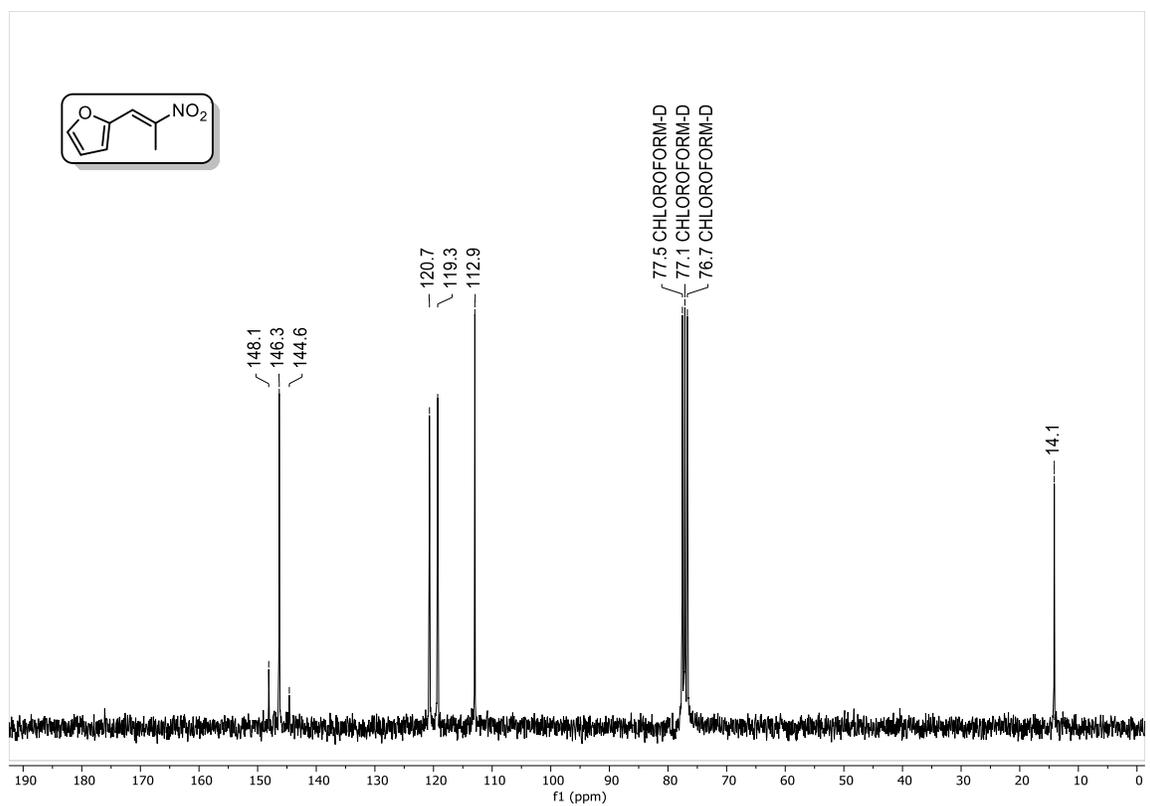


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
178.08668	1529.45	178.08680	-0.13	-0.71	¹² C ₁₀ ¹ H ₁₂ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₂	5.5

Espectro 24. HRMS de 40h.



Espectro 25. RMN-¹H de 40j.



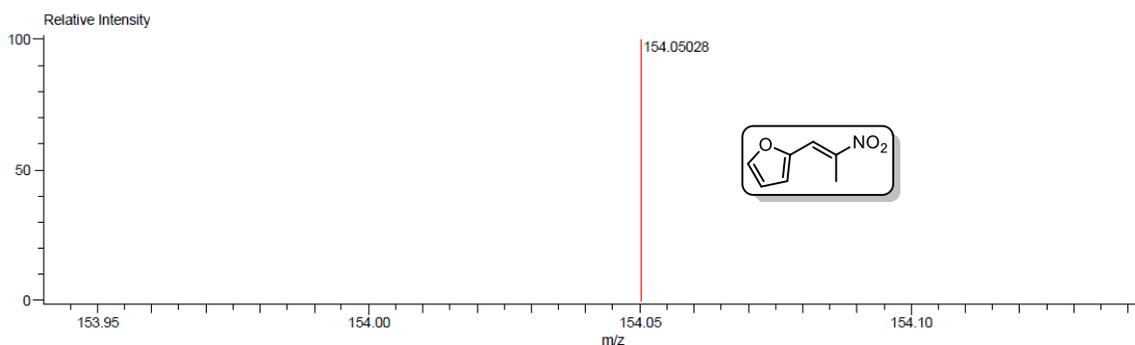
Espectro 26. RMN-¹³C de 40j.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:6/2/2023 10:06:47 AM
 Created by:

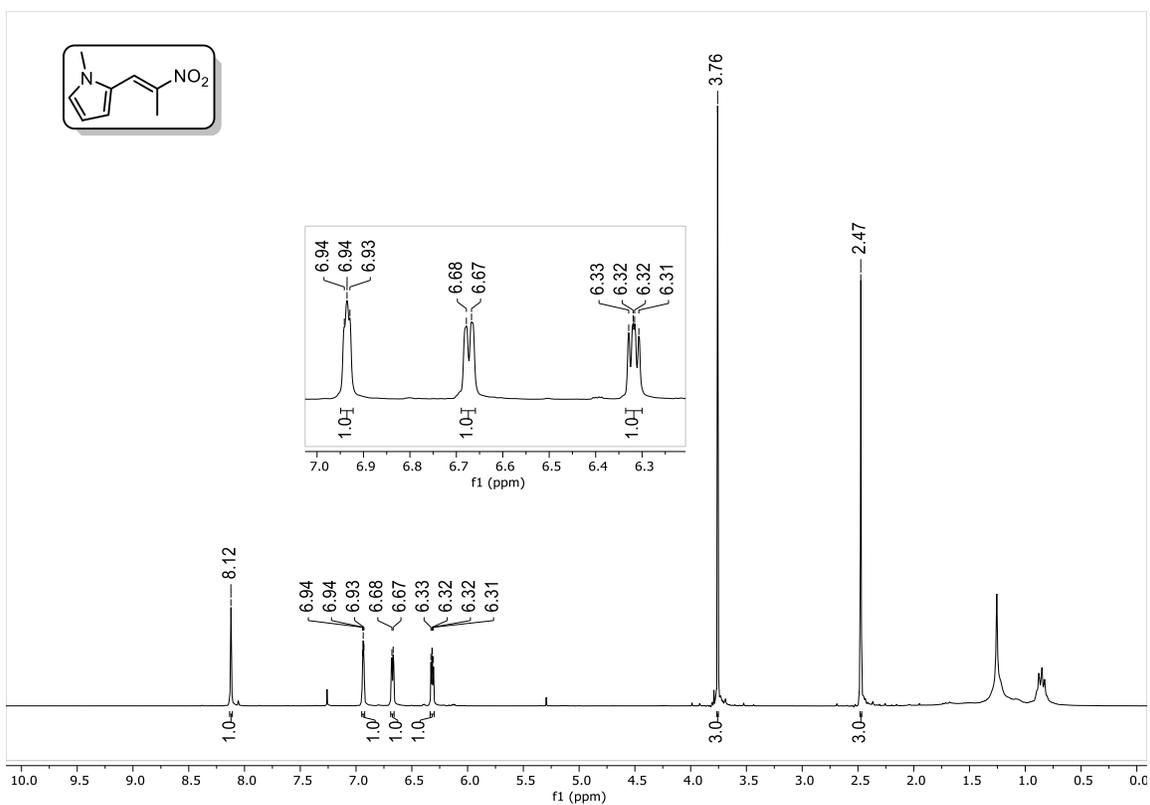
Charge number:1
 Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 7, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 0

Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

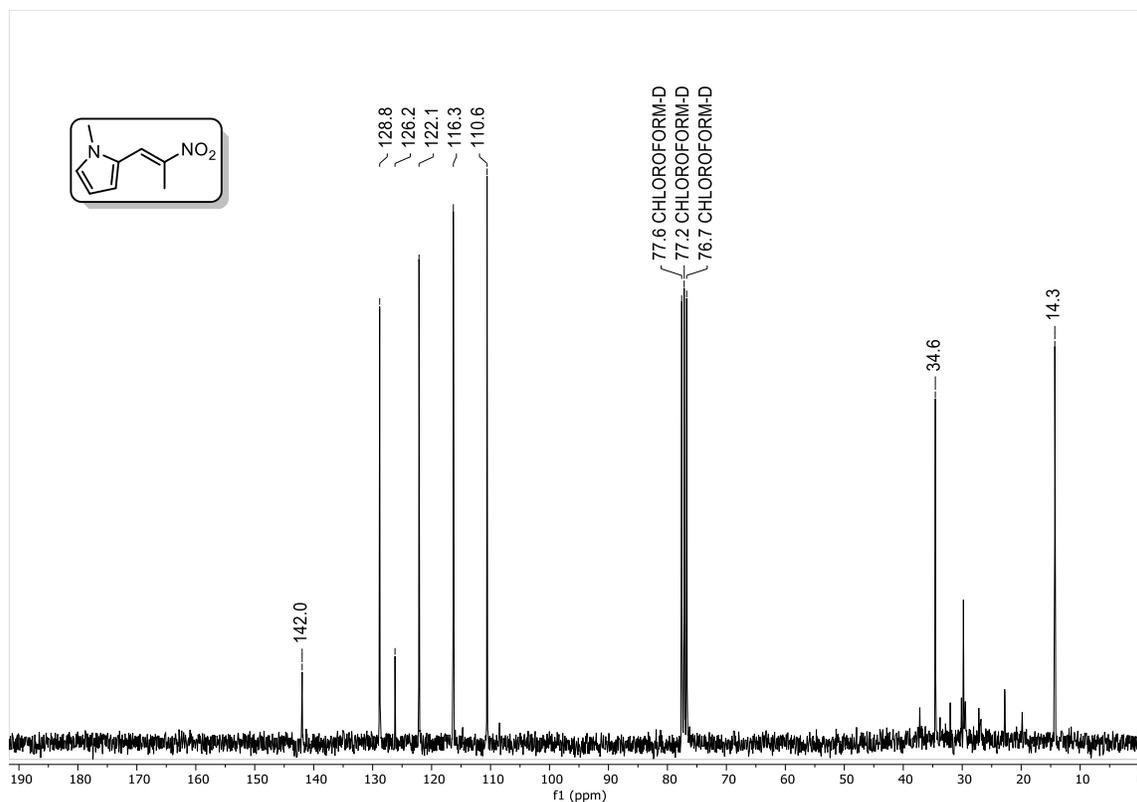


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
154.05028	92551.73	154.05042	-0.13	-0.87	¹² C ₇ ¹ H ₈ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₃	4.5

Espectro 27. HRMS de 40j.



Espectro 28. RMN-¹H de 40k.



Espectro 29. RMN-¹³C de 40k.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:6/2/2023 10:11:27 AM

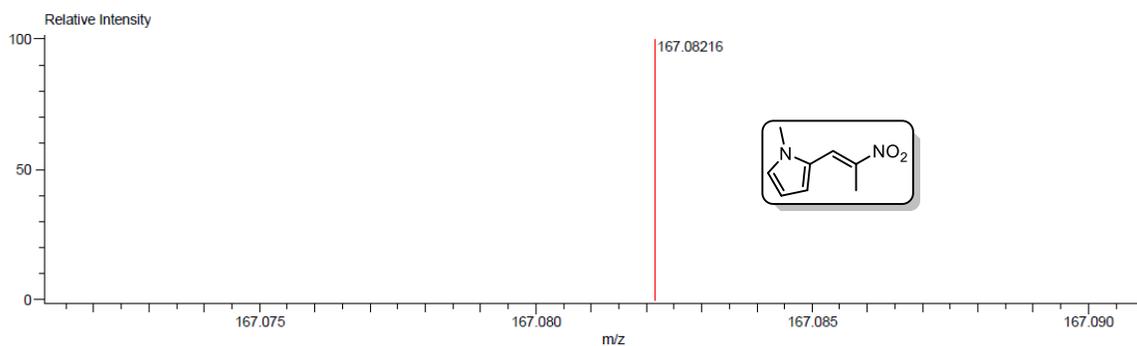
Created by:

Charge number:1

Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

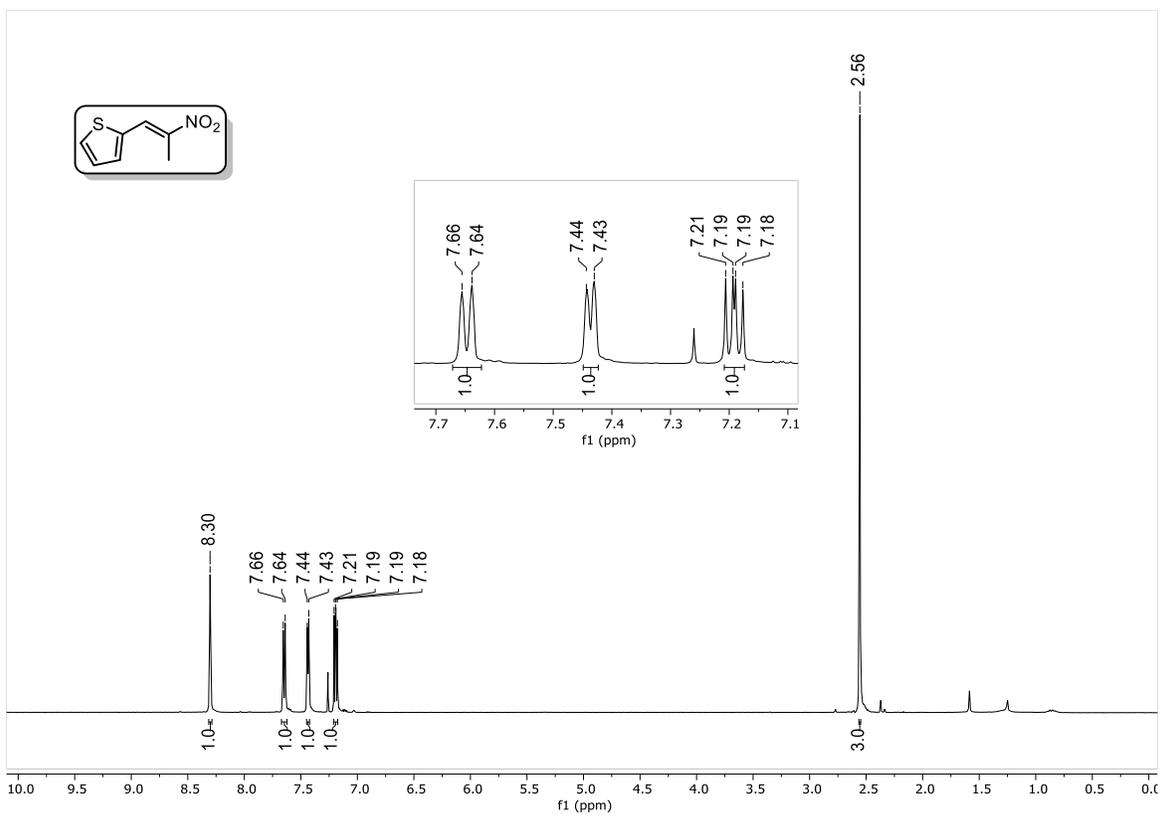
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 8, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0

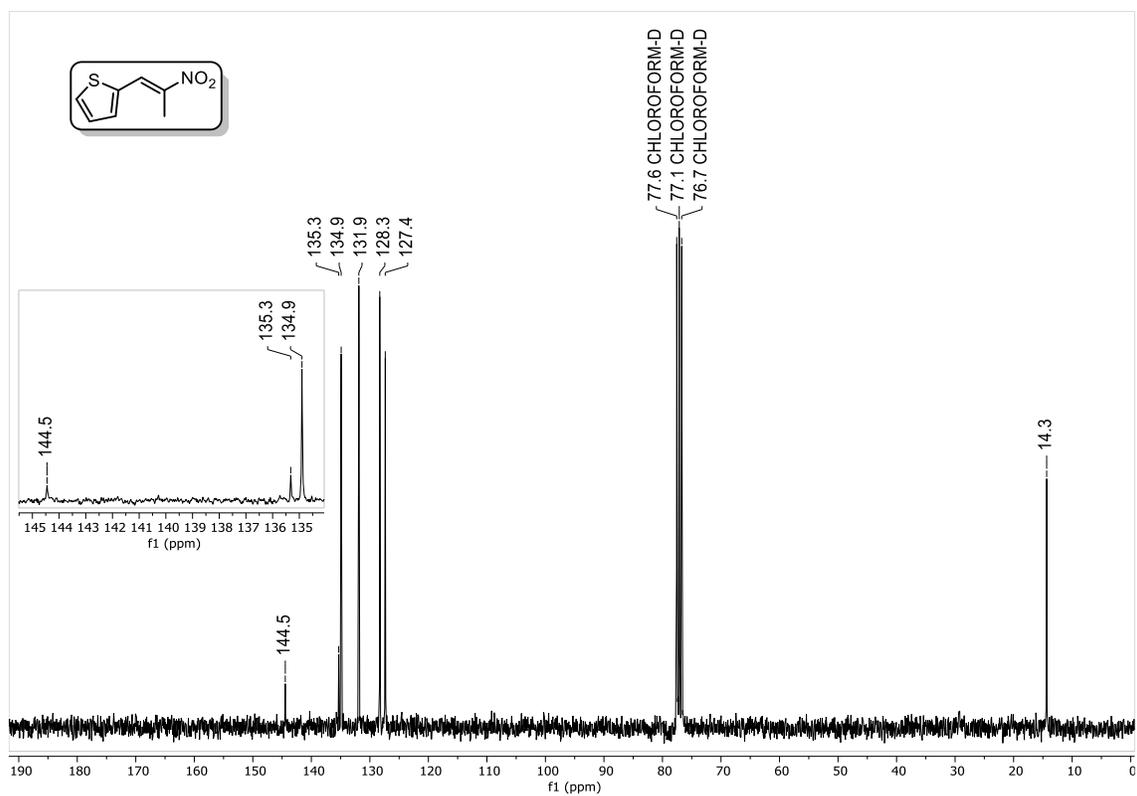


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
167.08216	6406.48	167.08205	0.11	0.66	¹² C ₈ ¹ H ₁₁ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	4.5

Espectro 30. HRMS de 40k.



Espectro 31. RMN-¹H de 40I.



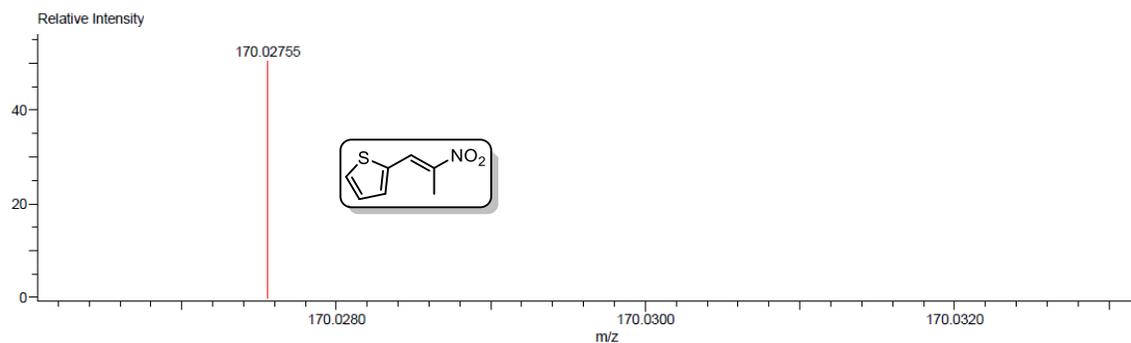
Espectro 32. RMN-¹³C de 40I.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:6/2/2023 9:53:05 AM
 Created by:

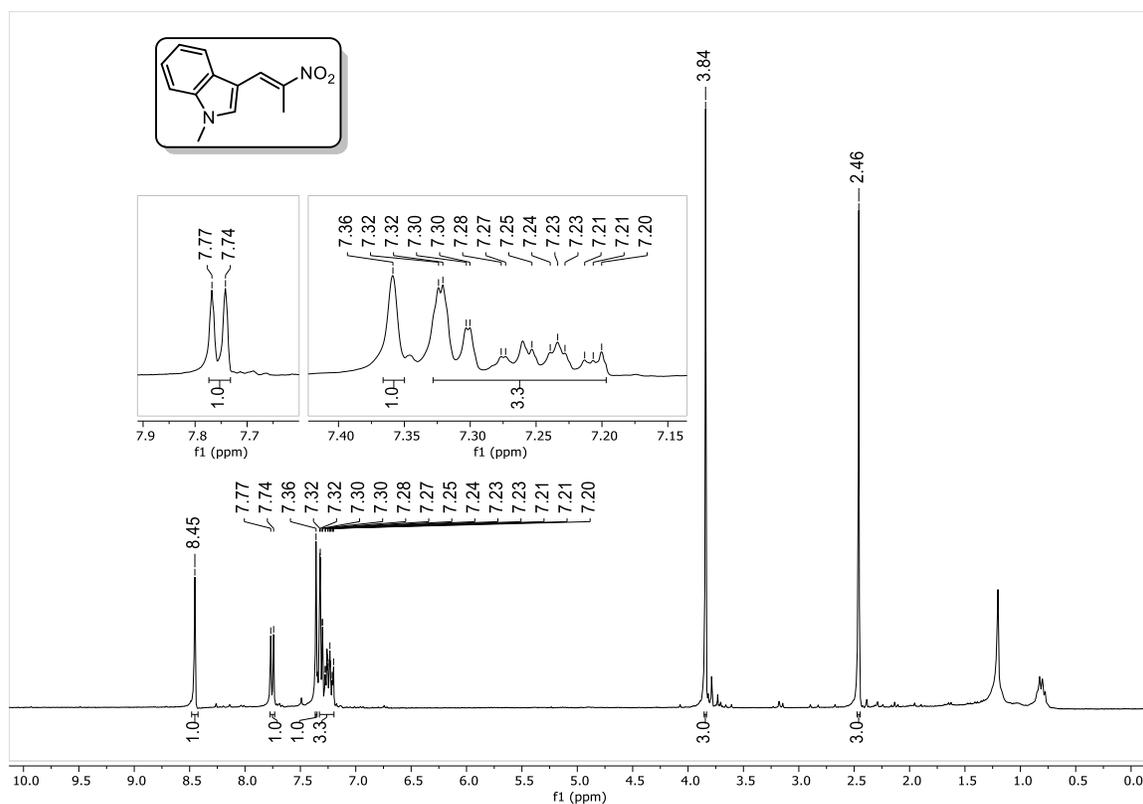
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 8, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 1
 Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

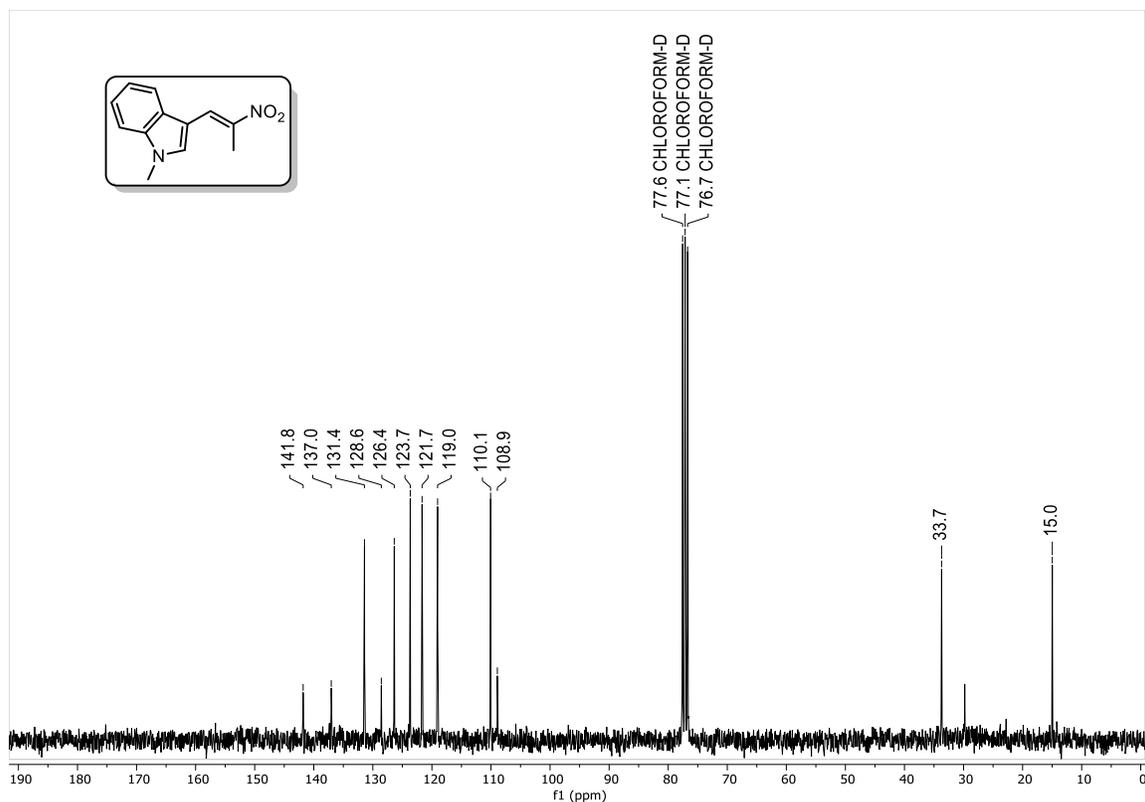


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
170.02755	3602.55	170.02757	-0.02	-0.12	¹² C ₇ ¹ H ₈ ¹⁴ N ¹⁶ O ₂ ³² S ₁	5.5

Espectro 33. HRMS de 40l.



Espectro 34. RMN-¹H de 40m.



Espectro 35. RMN-¹³C de 40m.

Description:
Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

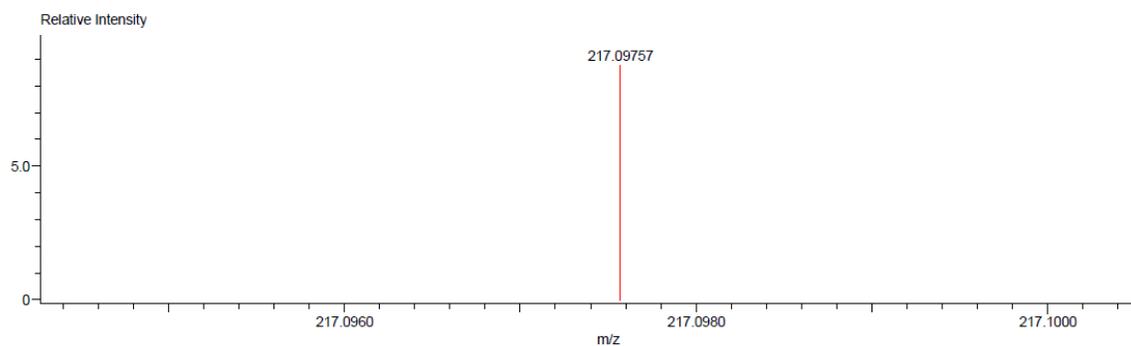
Mass Calibration data:Cal_PEG_600
Created:6/6/2023 10:43:33 AM
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:100.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

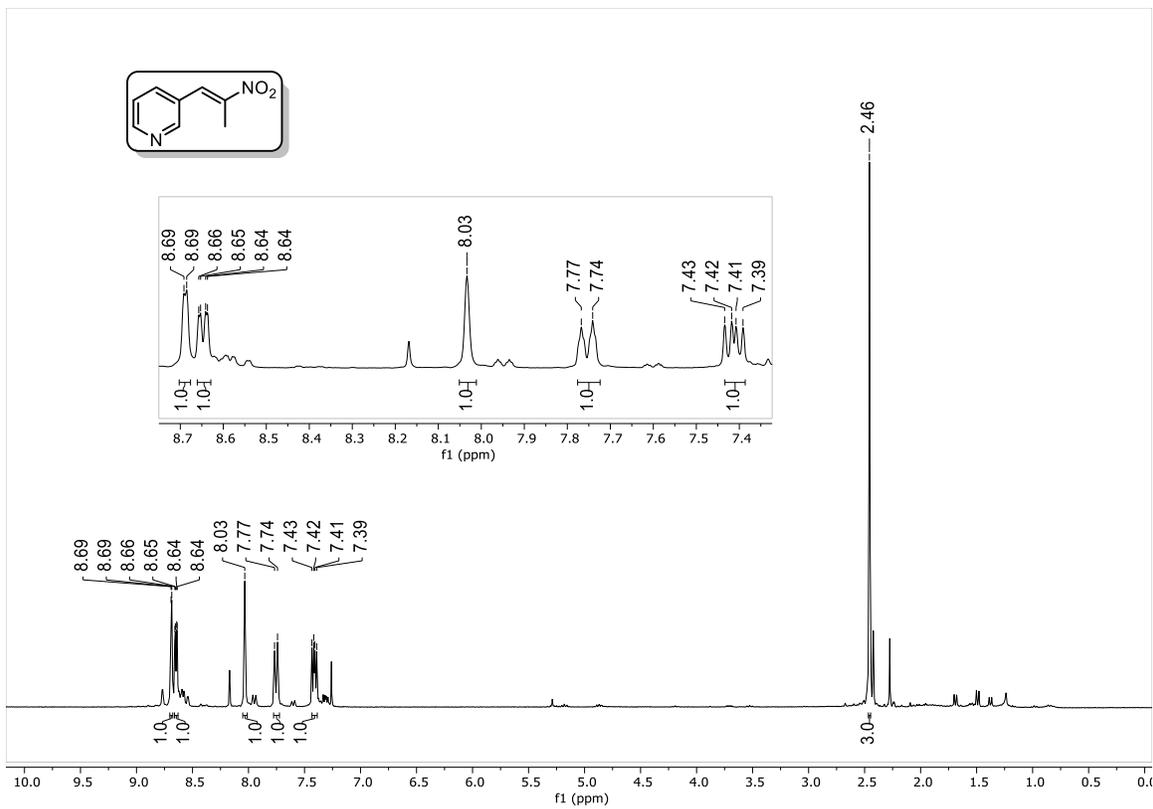
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:12 .. 12, ¹H:13 .. 30, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:2 .. 2

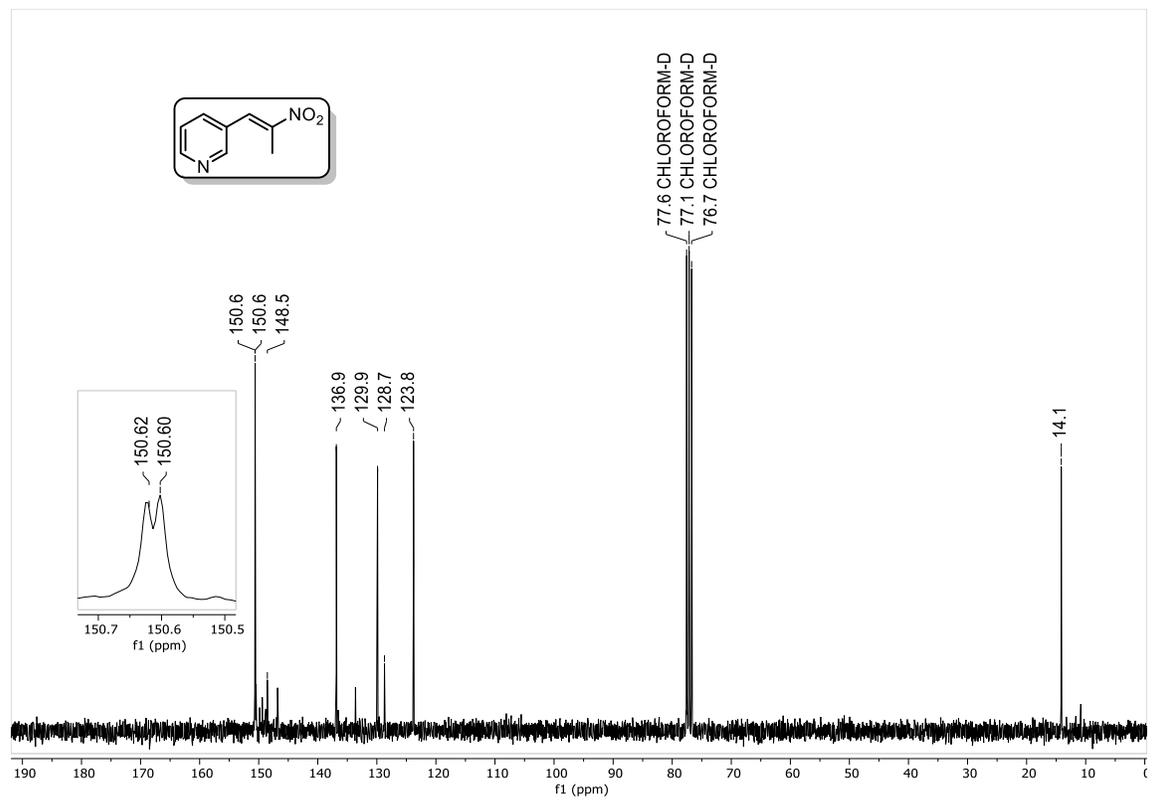


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
217.09757	8308.68	217.09770	-0.13	-0.61	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₃ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	7.5

Espectro 36. HRMS de 40m.



Espectro 37. RMN-¹H de 40n.



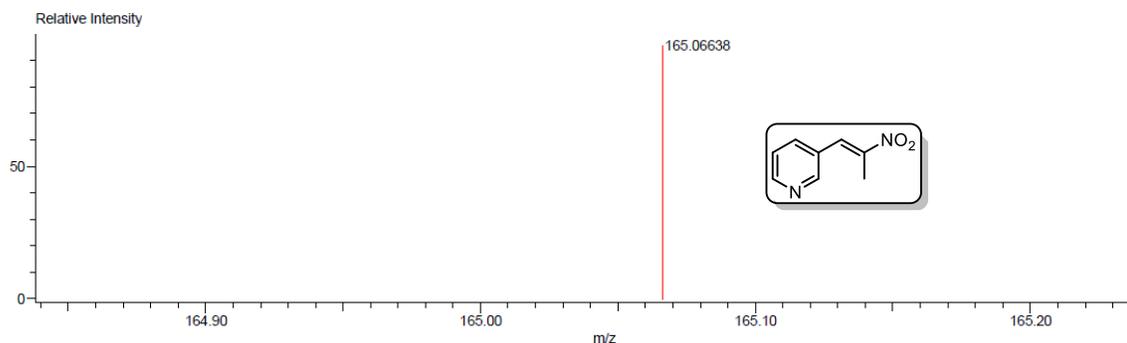
Espectro 38. RMN-¹³C de 40n.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:6/2/2023 10:20:25 AM
 Created by:

Charge number:1
 Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 12, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 0

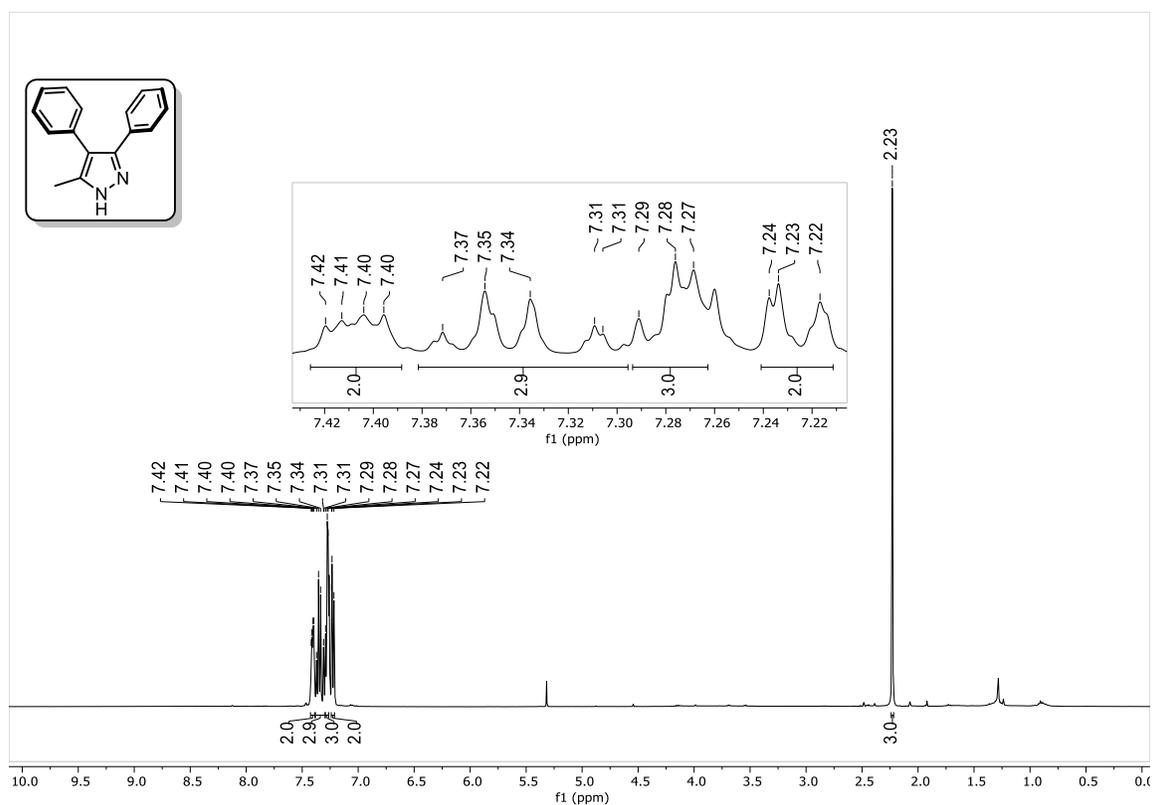
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)



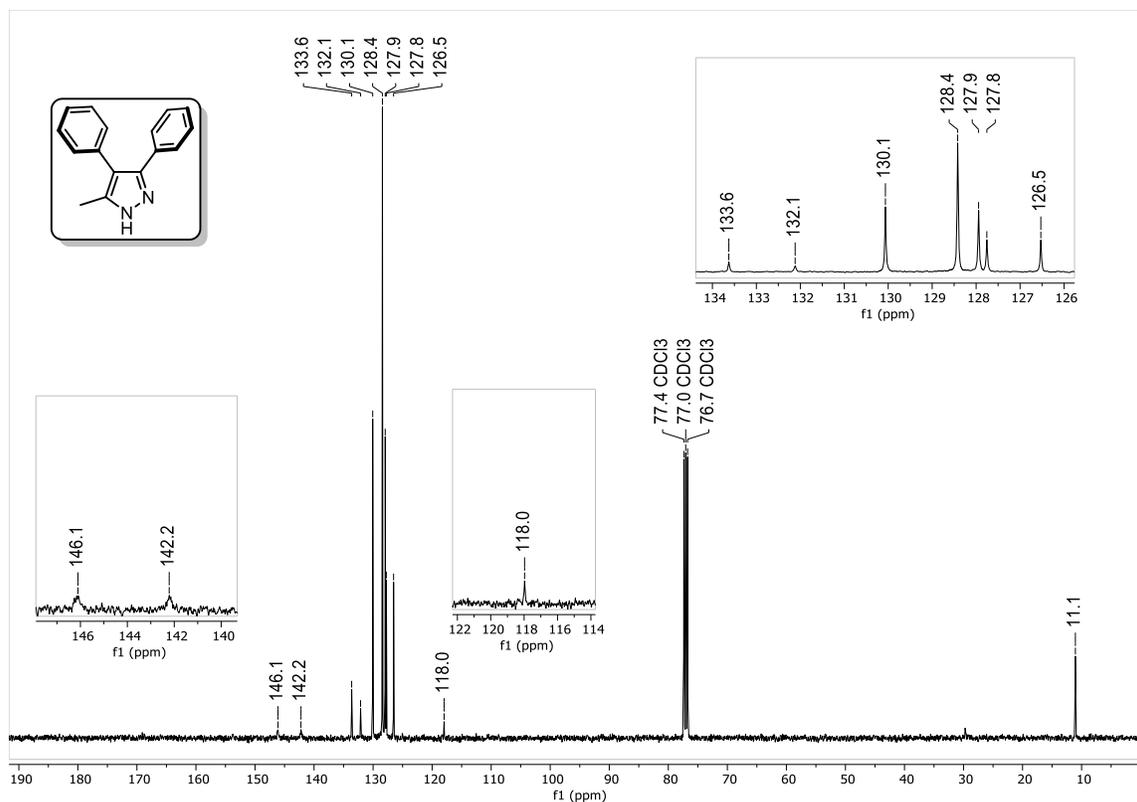
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
165.06638	3005.60	165.06640	-0.02	-0.11	¹² C ₈ ¹ H ₉ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	5.5

Espectro 39. HRMS de 40n.

10.2.2. Espectros de RMN de ¹H, ¹³C y bidimensionales, y de HRMS de los 3,4-diaril-1H-pirazoles.



Espectro 40. RMN-¹H de 49a.



Espectro 41. RMN-¹³C de 49a.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:11/28/2022 2:08:11 PM

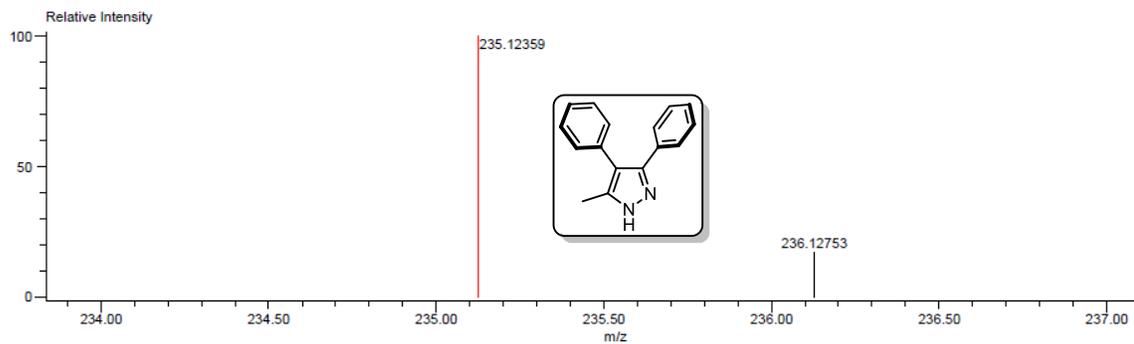
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:200.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

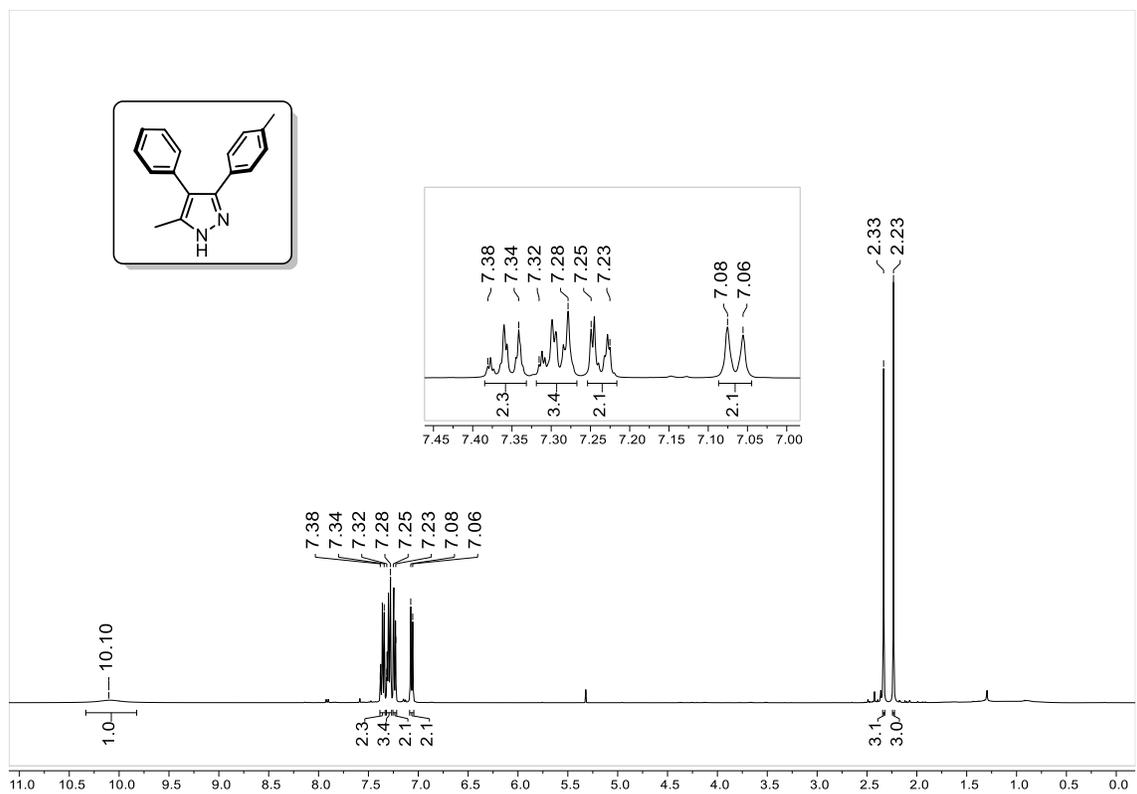
Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 16, ¹H:0 .. 50, ⁷⁹Br:0 .. 0, ¹⁴N:2 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0

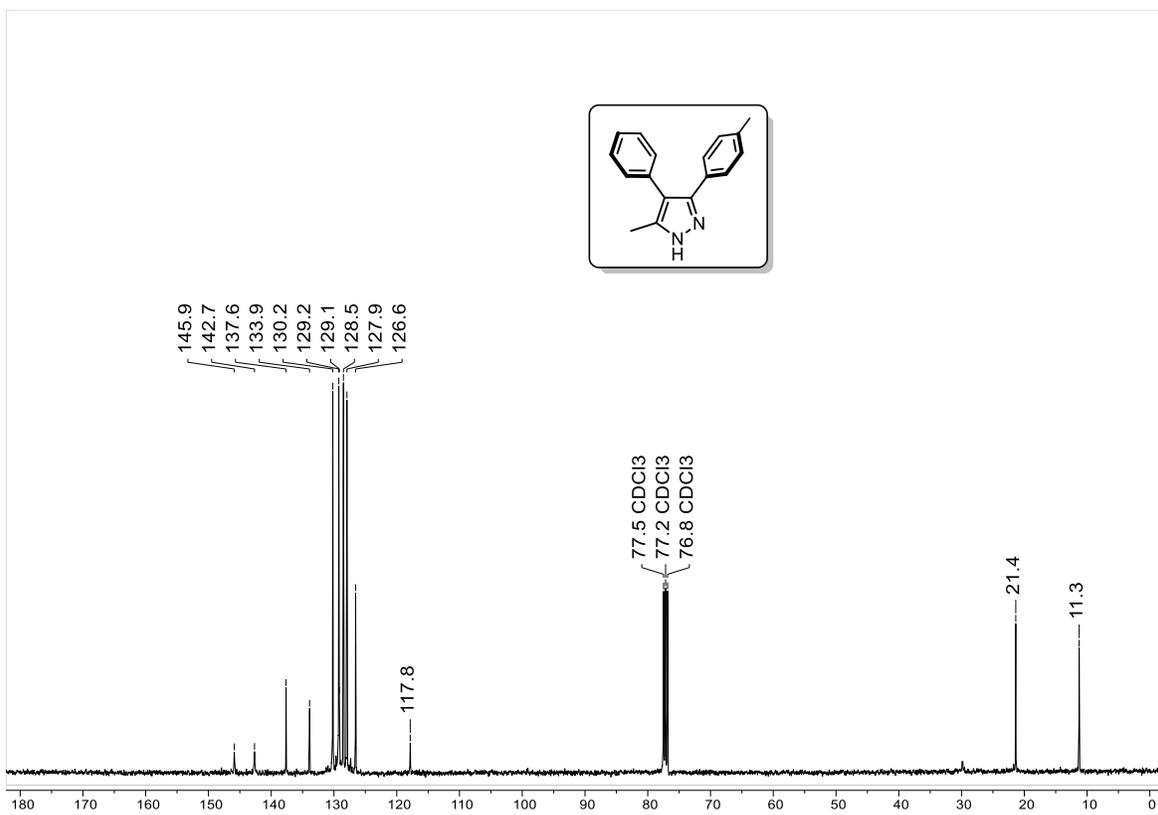


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
235.12359	176868.61	235.12352	0.06	0.27	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₅ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 42. HRMS de 49a.



Espectro 43. RMN-¹H de 49b.



Espectro 44. RMN-¹³C de 49b.

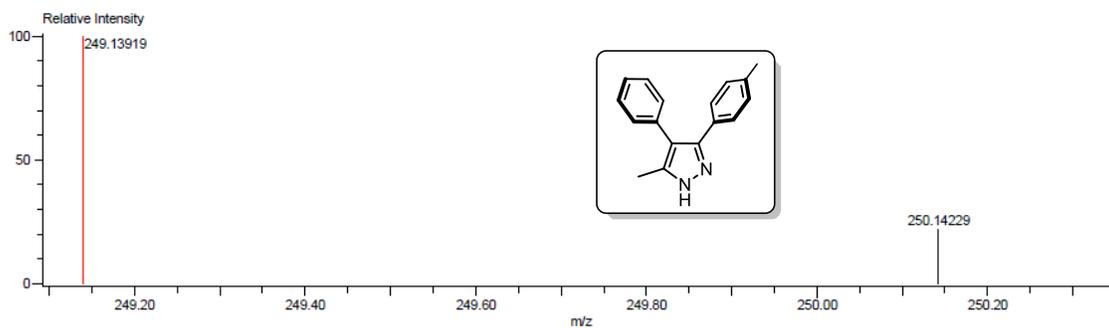
Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:2/23/2023 12:46:57 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 18, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 1

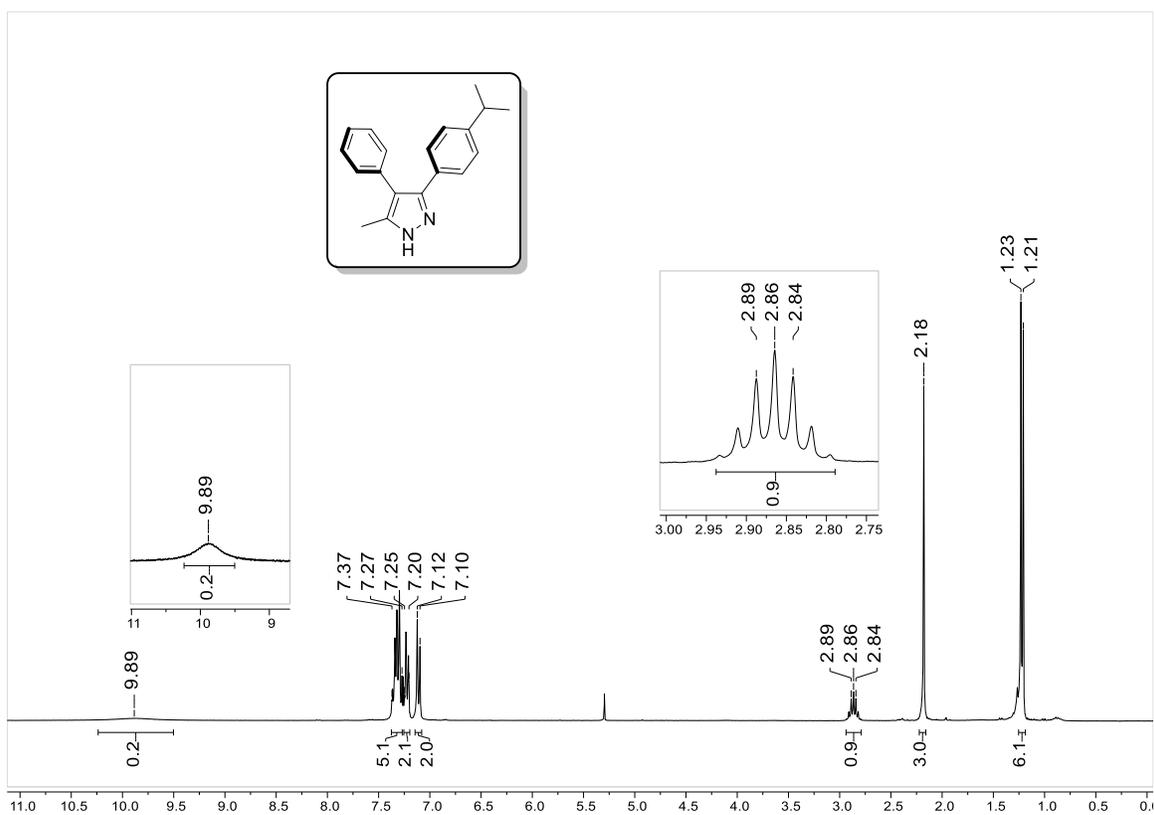
Tolerance:4.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 40.0 (Fraction:Both)

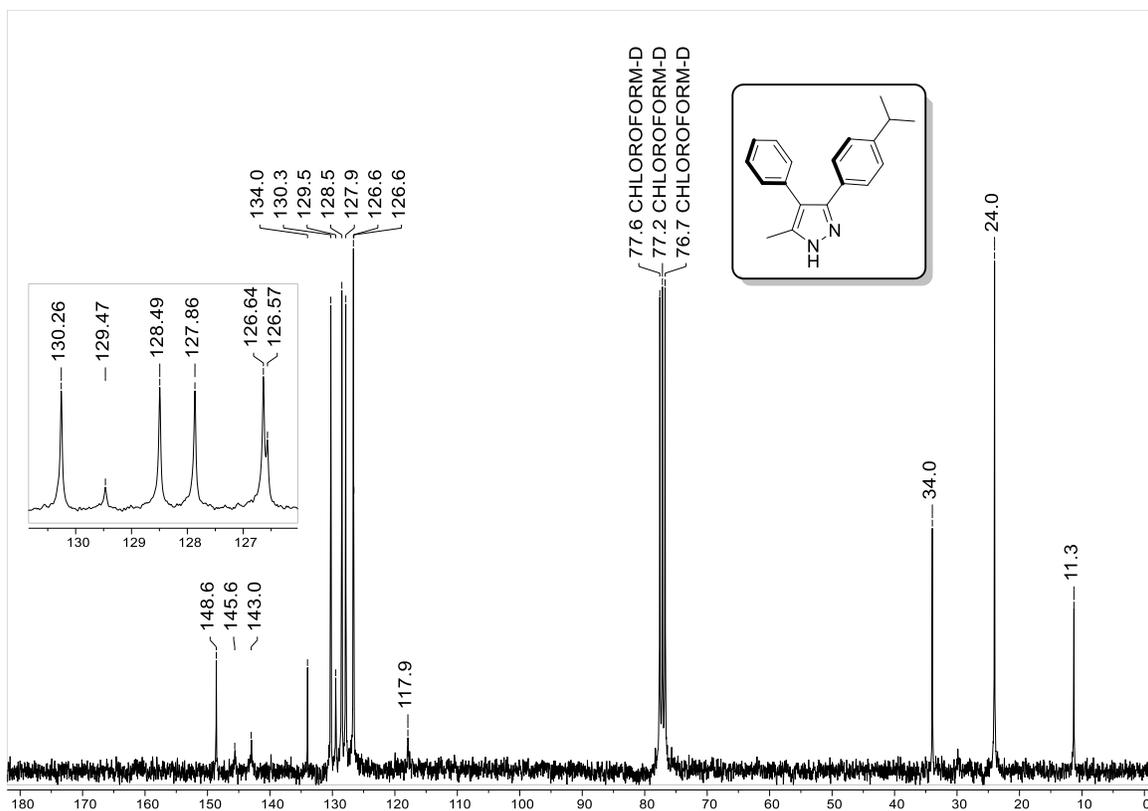


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
249.13919	5395.11	249.13917	0.02	0.07	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 45. HRMS de 49b.



Espectro 46. RMN-¹H de 49c.



Espectro 47. RMN-¹³C de 49c.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:2/3/2023 12:32:06 PM

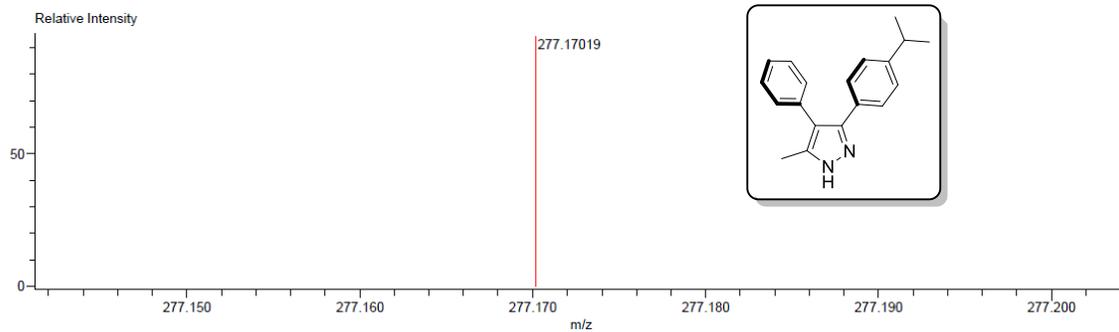
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:100.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

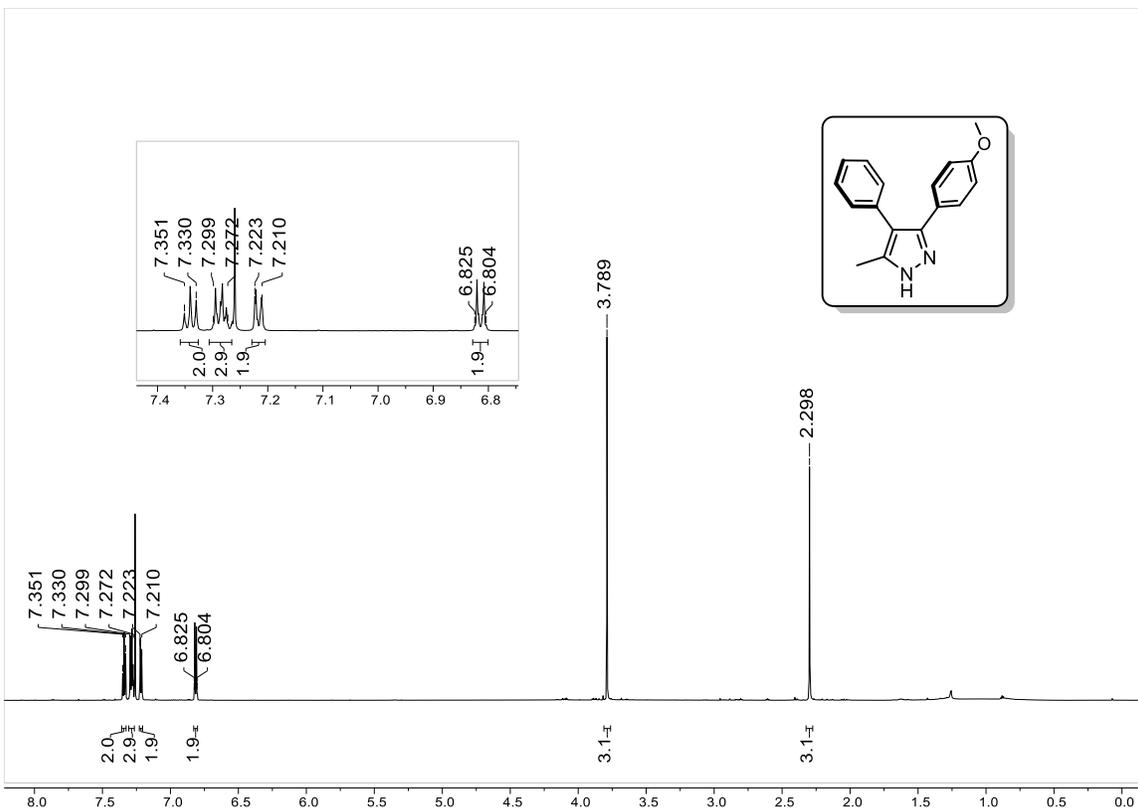
Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:.5)

Element:¹²C:0 .. 19, ¹H:0 .. 50, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0

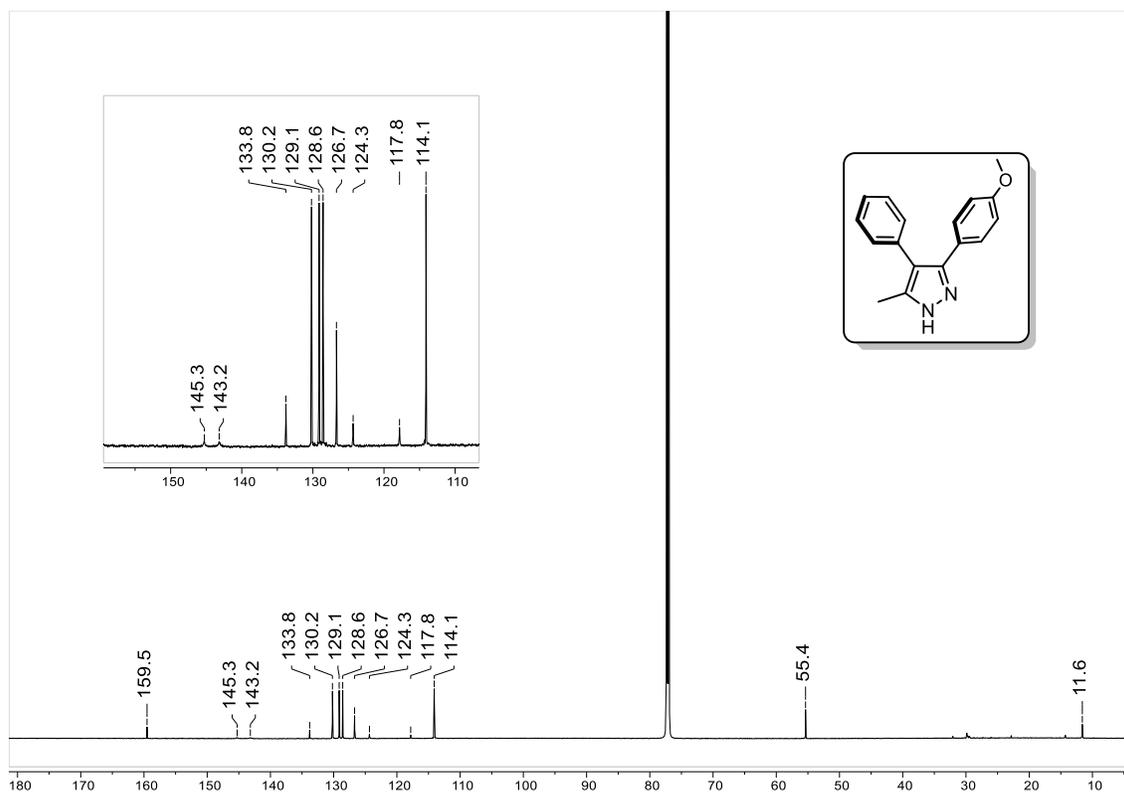


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
277.17019	3715.29	277.17047	-0.28	-1.01	¹² C ₁₉ ¹ H ₂₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 48. HRMS de 49c.



Espectro 49. RMN-¹H de 49d.



Espectro 50. RMN-¹³C de 49d.

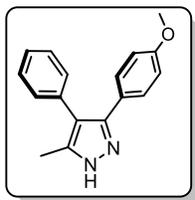
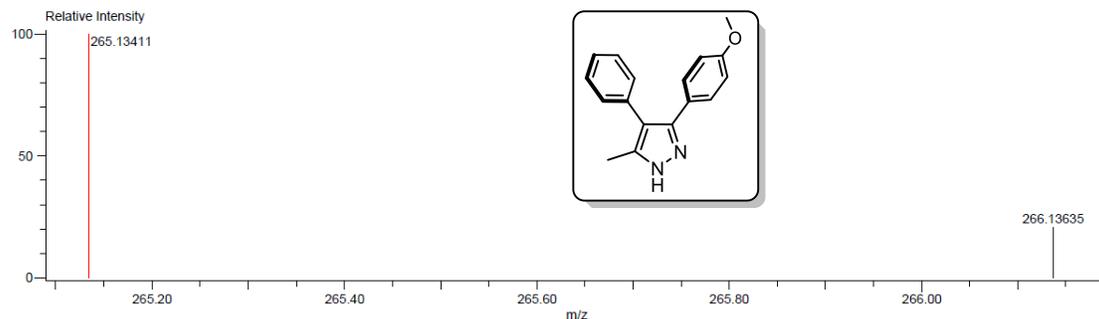
Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:CaI_PEG_600
 Created:2/17/2023 11:40:57 AM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 17, ¹H:0 .. 21, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 1

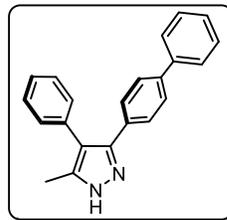
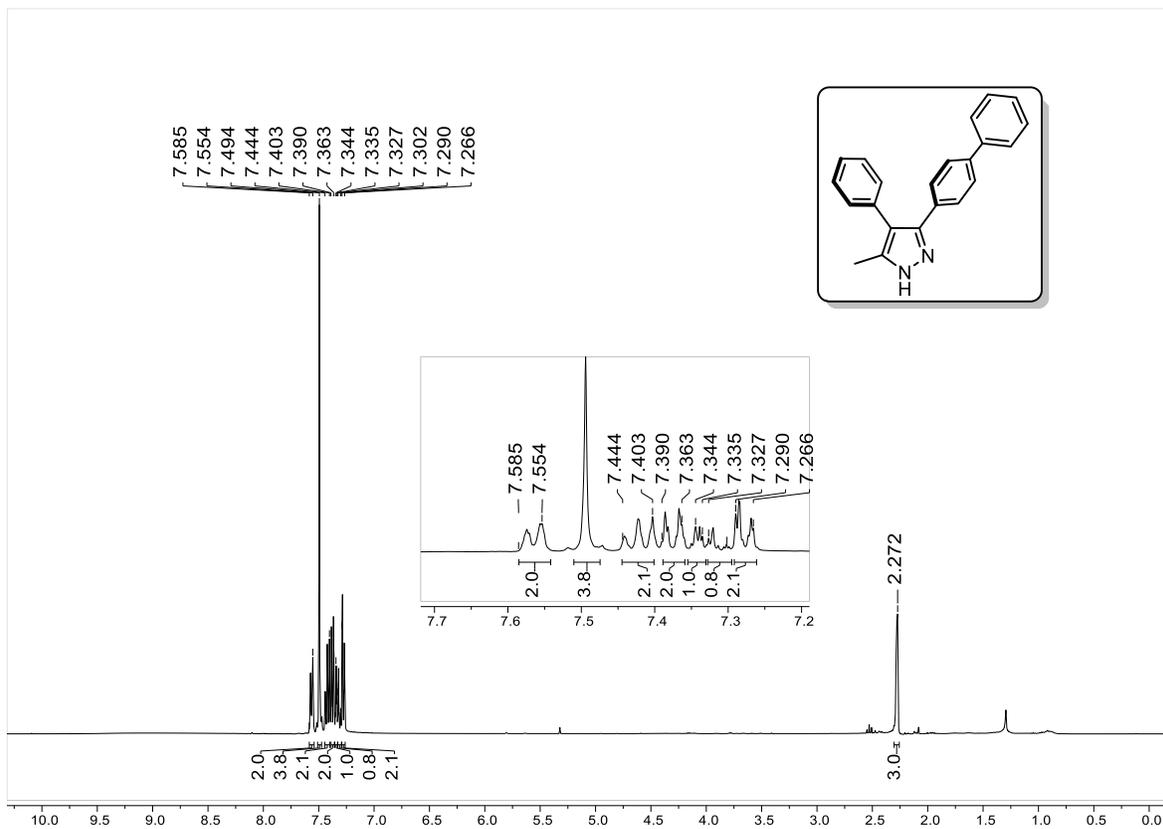
Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

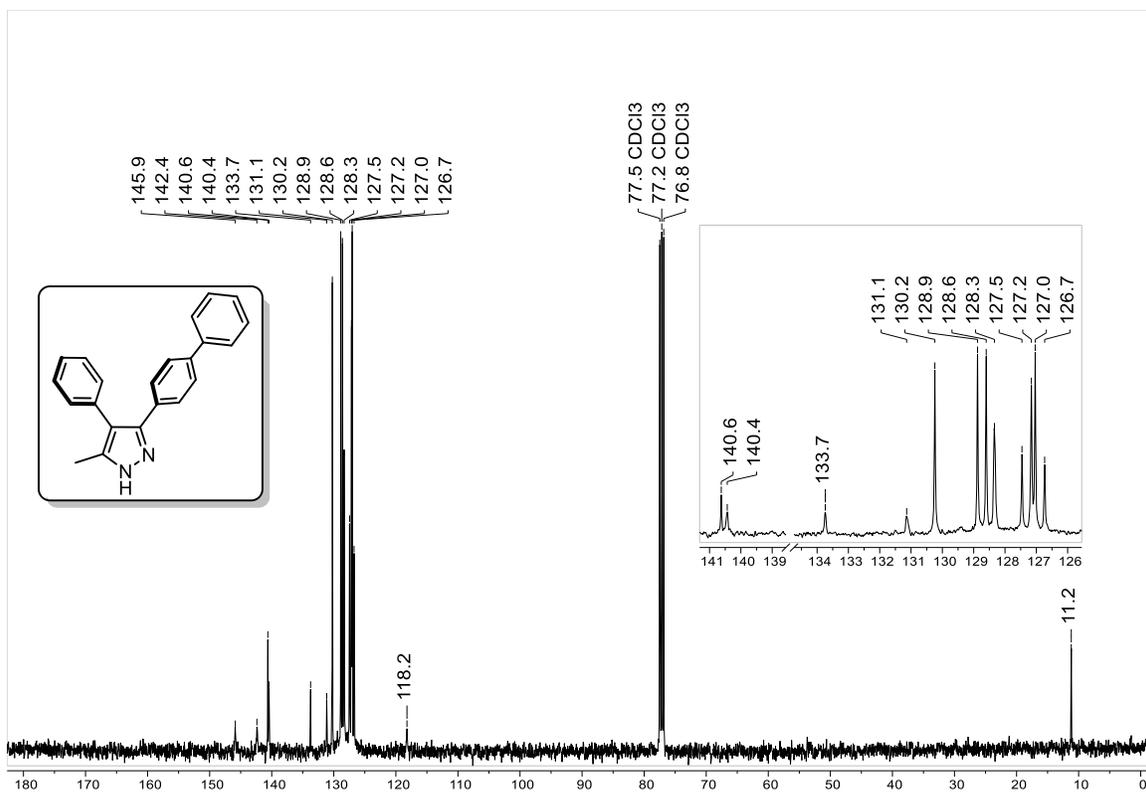


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
265.13411	13136.52	265.13409	0.02	0.08	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	10.5

Espectro 51. HRMS de 49d.



Espectro 52. RMN-¹H de 49e.



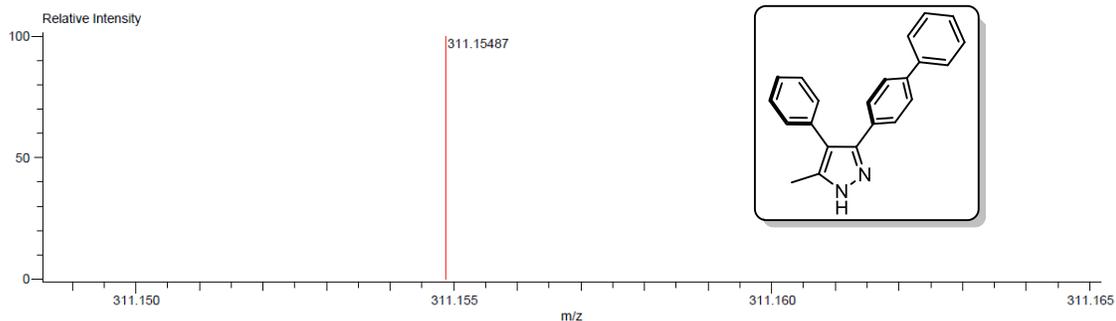
Espectro 53. RMN-¹³C de 49e.

Description:
 Ionization Mode: ESI+
 History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area], Correct Base [], Smooth [5]], Correct Base [5.0%], Average (MS [...])

Mass Calibration data: Cal_PEG_600
 Created: 2/2/2023 10:25:58 AM
 Created by: AccuTOF

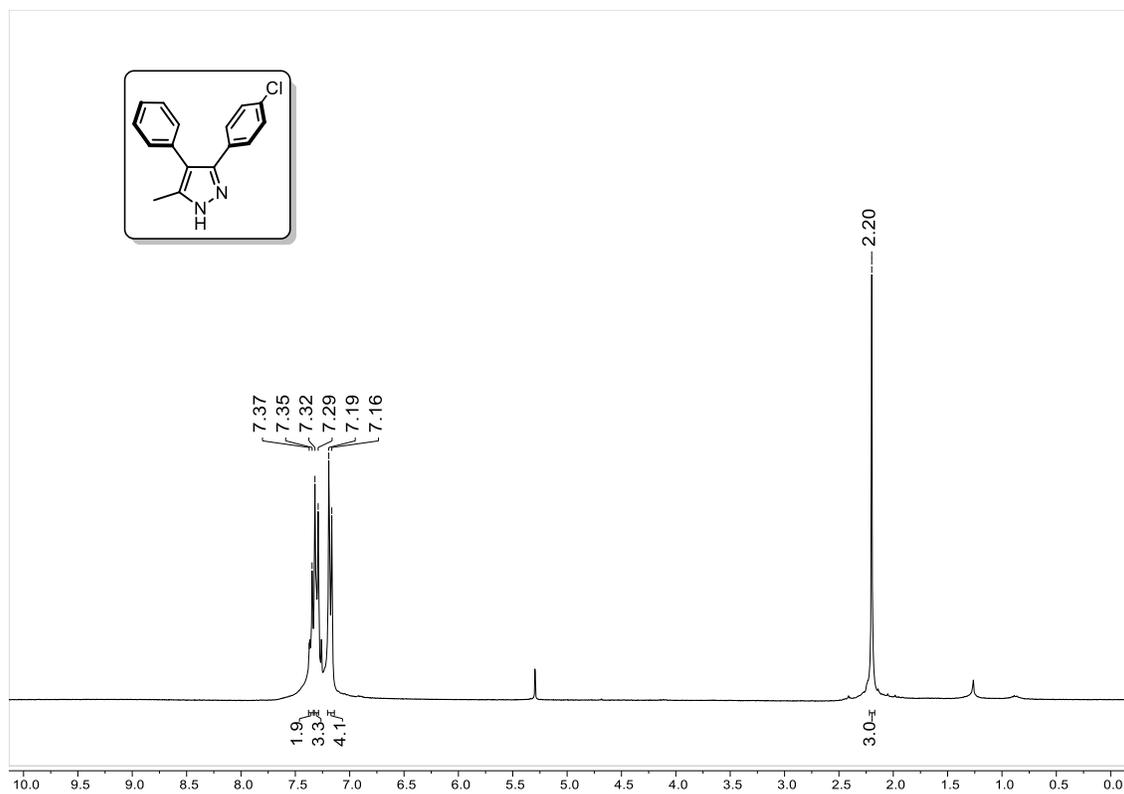
Charge number: 1
 Tolerance: 50.00 (ppm), 5.00 .. 15.00 (mmu)
 Element: ¹²C: 0 .. 22, ¹H: 0 .. 50, ¹⁹F: 0 .. 0, ¹⁴N: 0 .. 2, ¹⁶O: 0 .. 0

Unsaturation Number: 0.0 .. 50.0 (Fraction: 5)

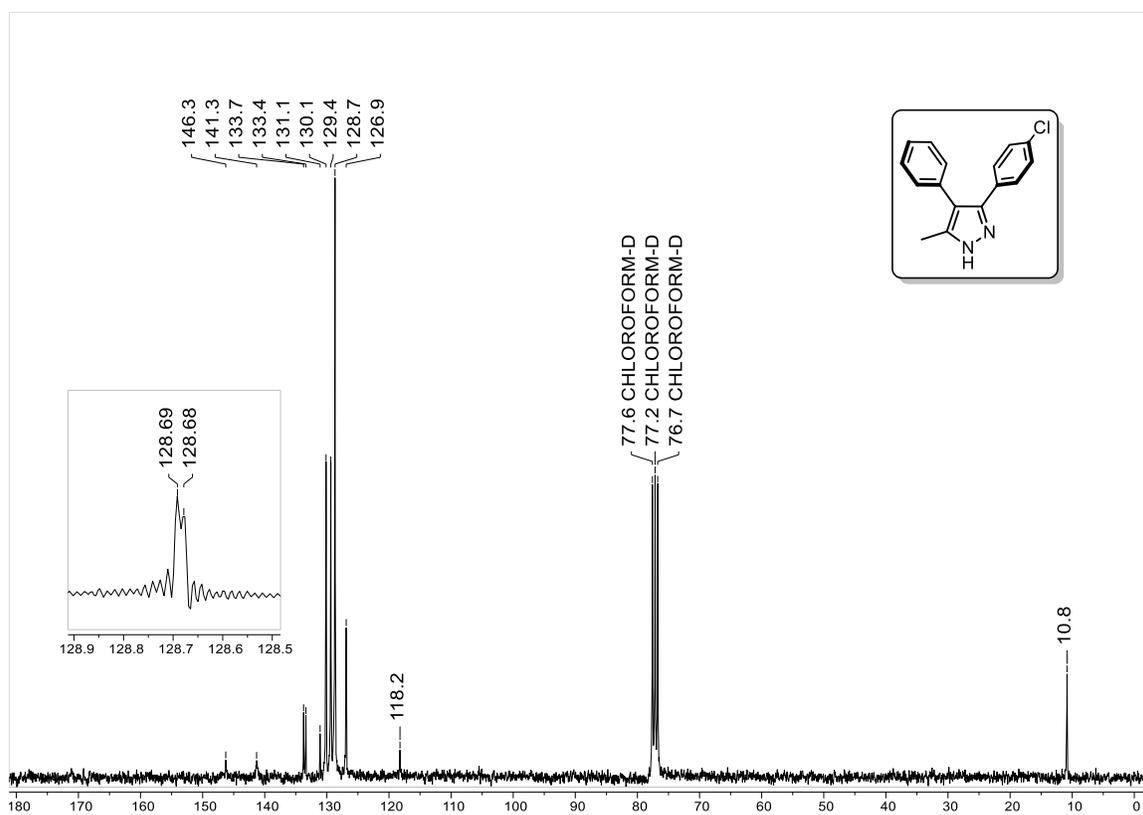


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
311.15487	265293.61	311.15482	0.05	0.15	¹² C ₂₂ ¹ H ₁₉ ¹⁴ N ₂	14.5

Espectro 54. HRMS de 49e.



Espectro 55. RMN-¹H de 49f.



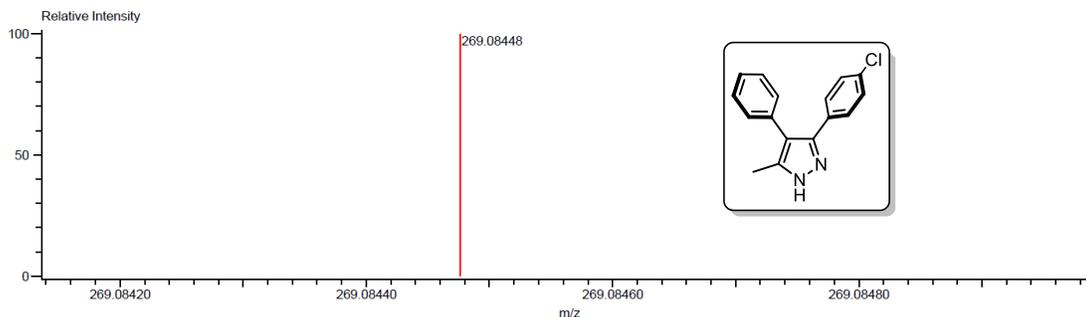
Espectro 56. RMN-¹³C de 49f.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:2/3/2023 12:43:22 PM
 Created by:AccuTOF

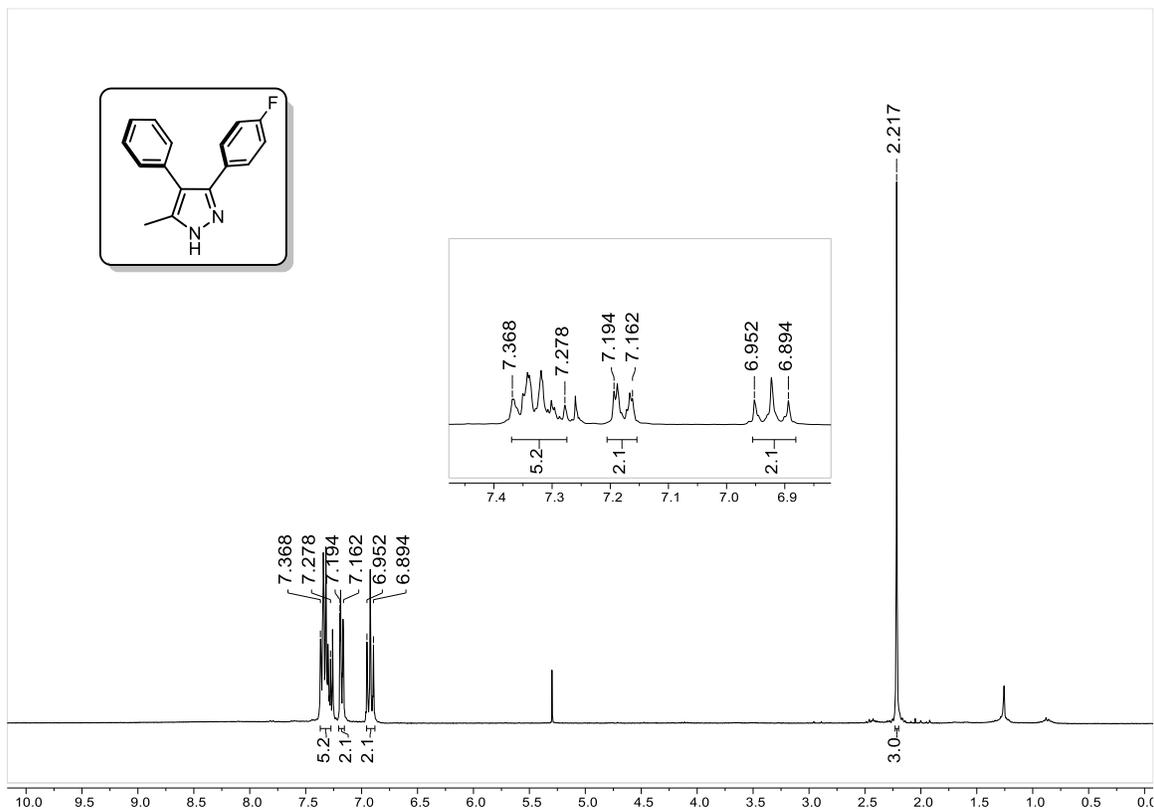
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 19, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁹F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0
 Tolerance:100.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:.5)

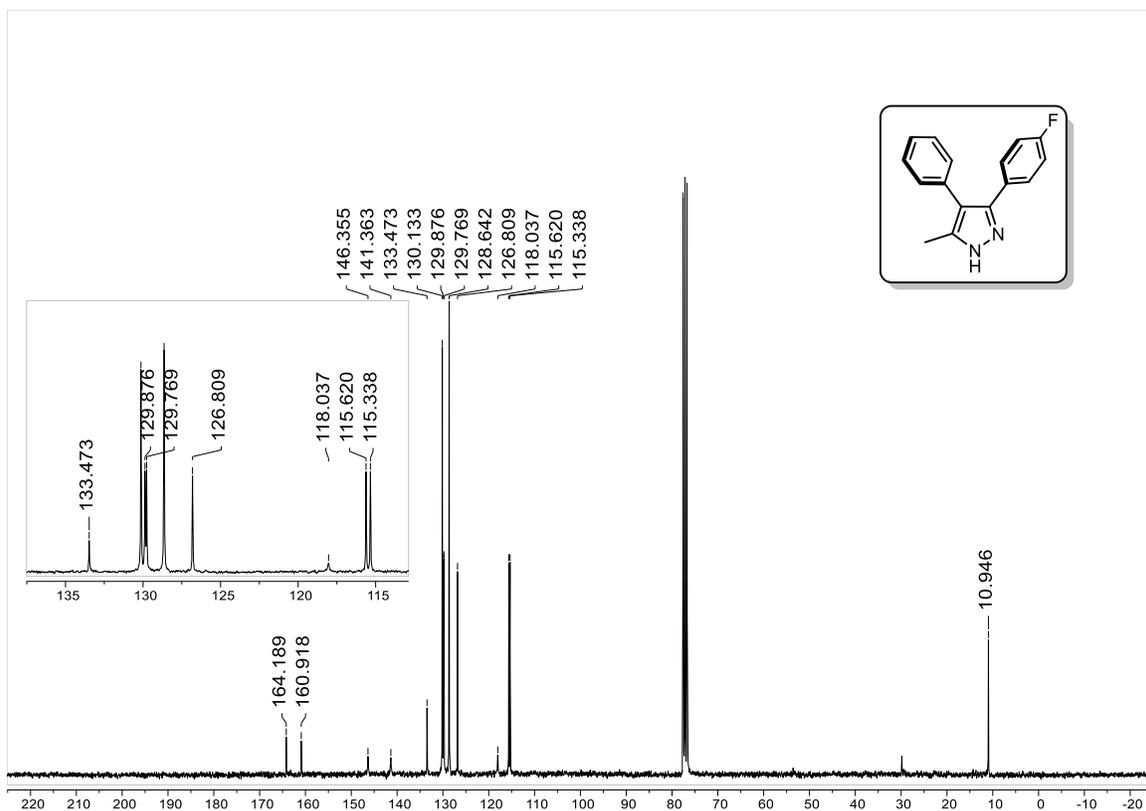


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
269.08448	878215.03	269.08455	-0.07	-0.28	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₄ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 57. HRMS de 49f.



Espectro 58. RMN-¹H de 49g.



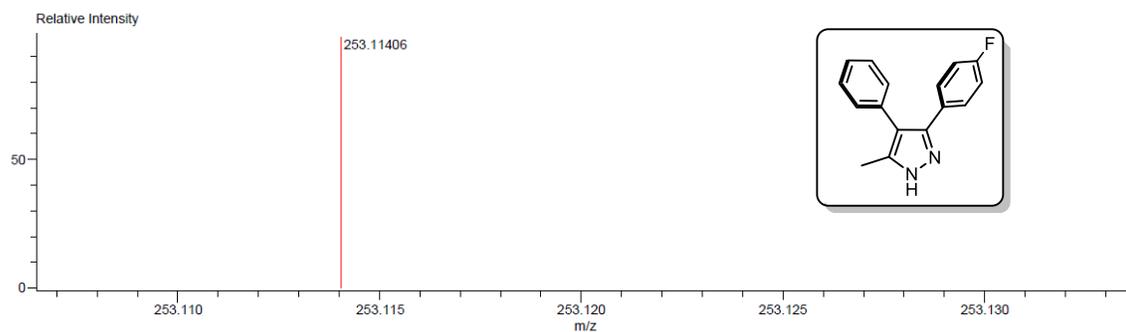
Espectro 59. RMN-¹³C de 49g.

Description:
 Ionization Mode: ESI+
 History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area], Correct Base [], Smooth [5]], Correct Base [5.0%], Average (MS[...

Mass Calibration data: Cal_PEG_600
 Created: 2/15/2023 11:15:26 AM
 Created by:

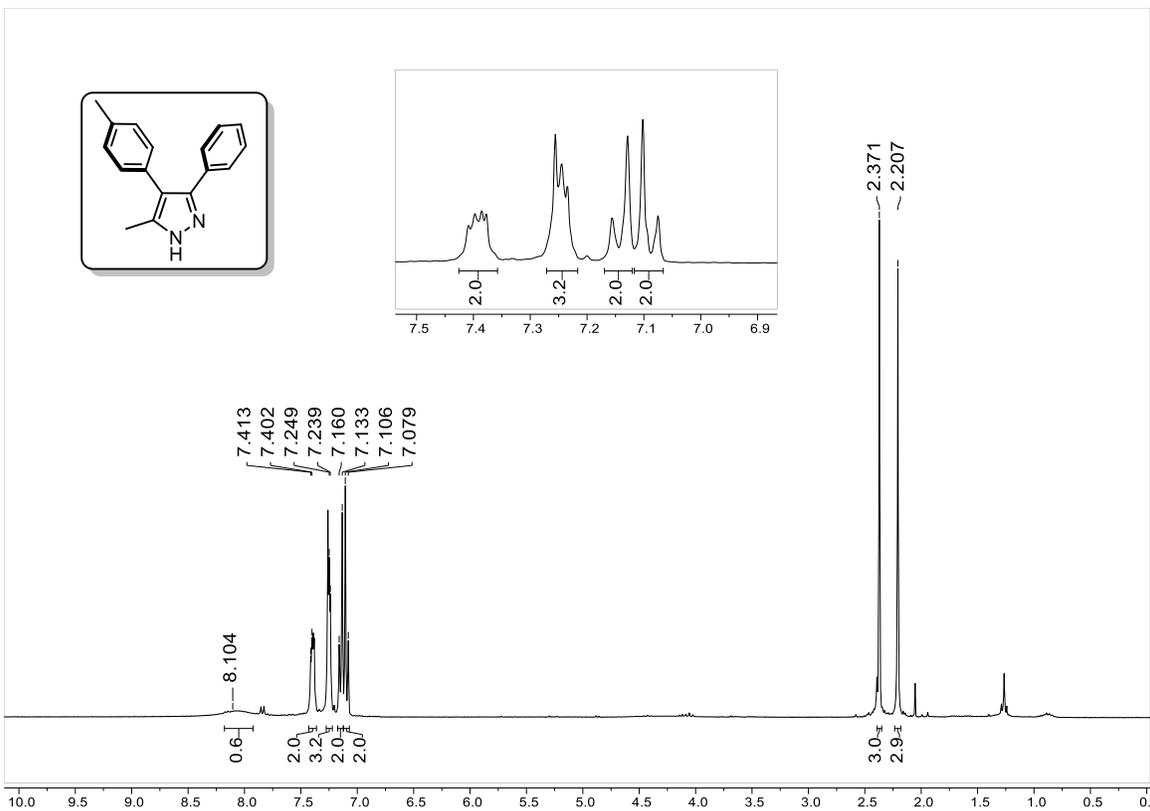
Charge number: 1
 Element: ¹²C: 0 .. 16, ¹H: 0 .. 22, ³⁵Cl: 0 .. 0, ¹⁹F: 0 .. 1, ¹⁴N: 0 .. 2, ¹⁶O: 0 .. 0
 Tolerance: 100.00 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 20.0 (Fraction: Both)

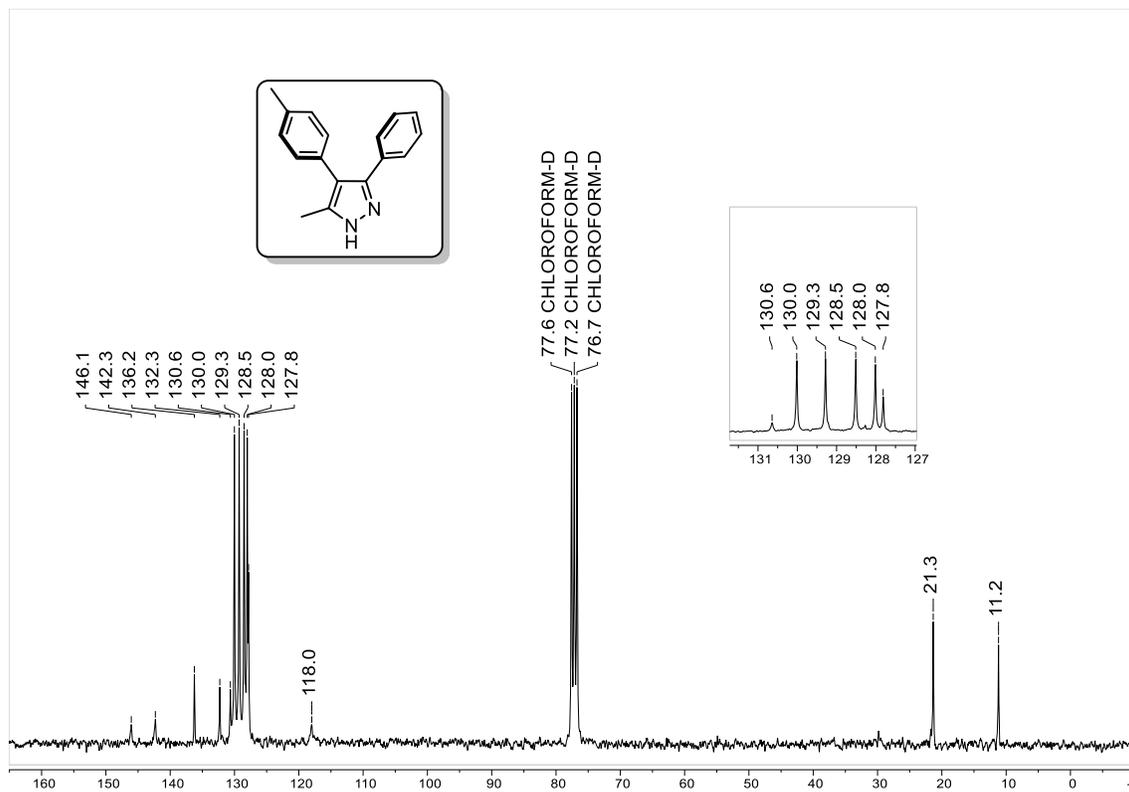


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
253.11406	762947.17	253.11410	-0.04	-0.17	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₄ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 60. HRMS de 49g.



Espectro 61. RMN-¹H de 49h.



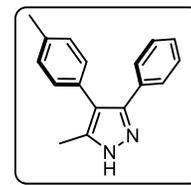
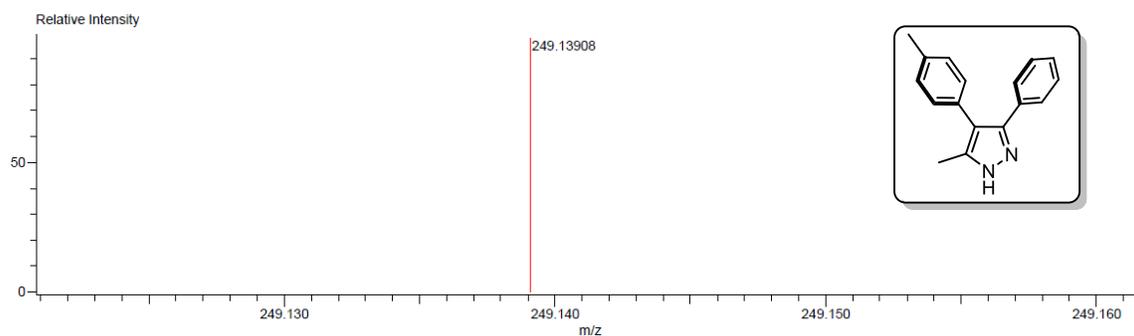
Espectro 62. RMN-¹³C de 49h.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:1/24/2023 2:20:24 PM
 Created by:AccuTOF

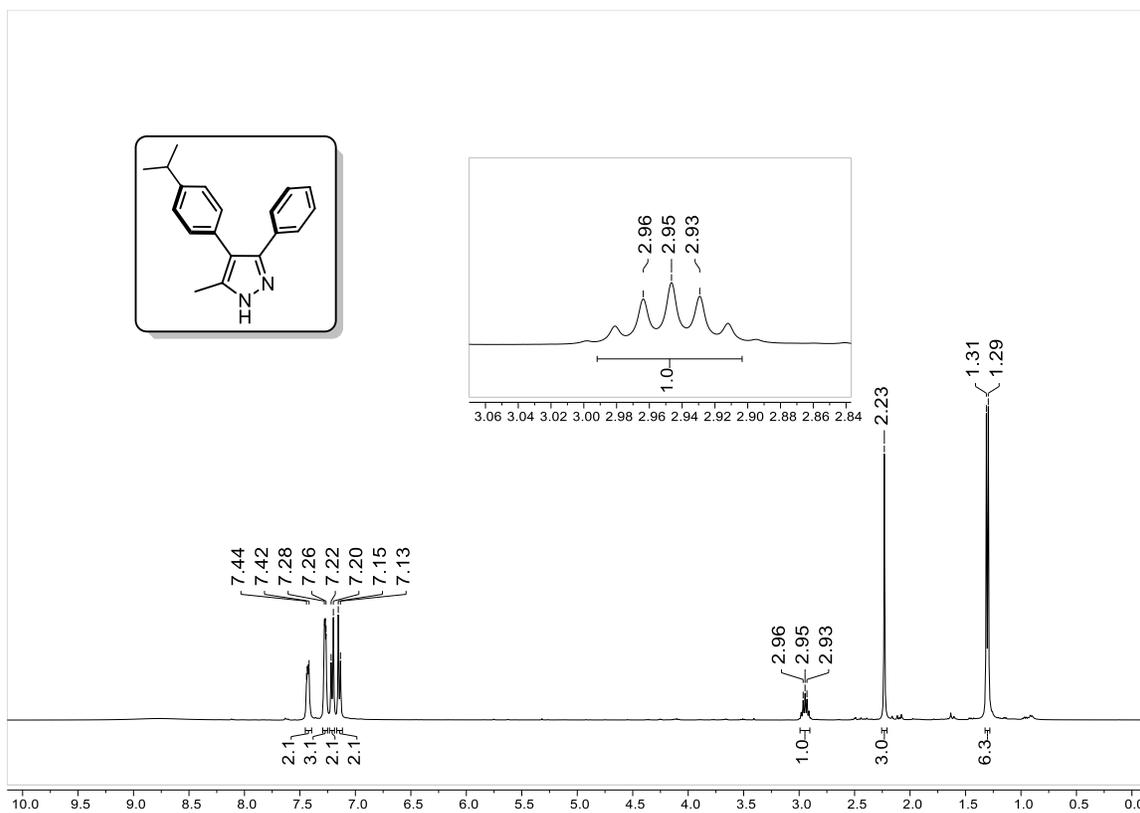
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 17, ¹H:0 .. 20, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0
 Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 45.0 (Fraction:Both)

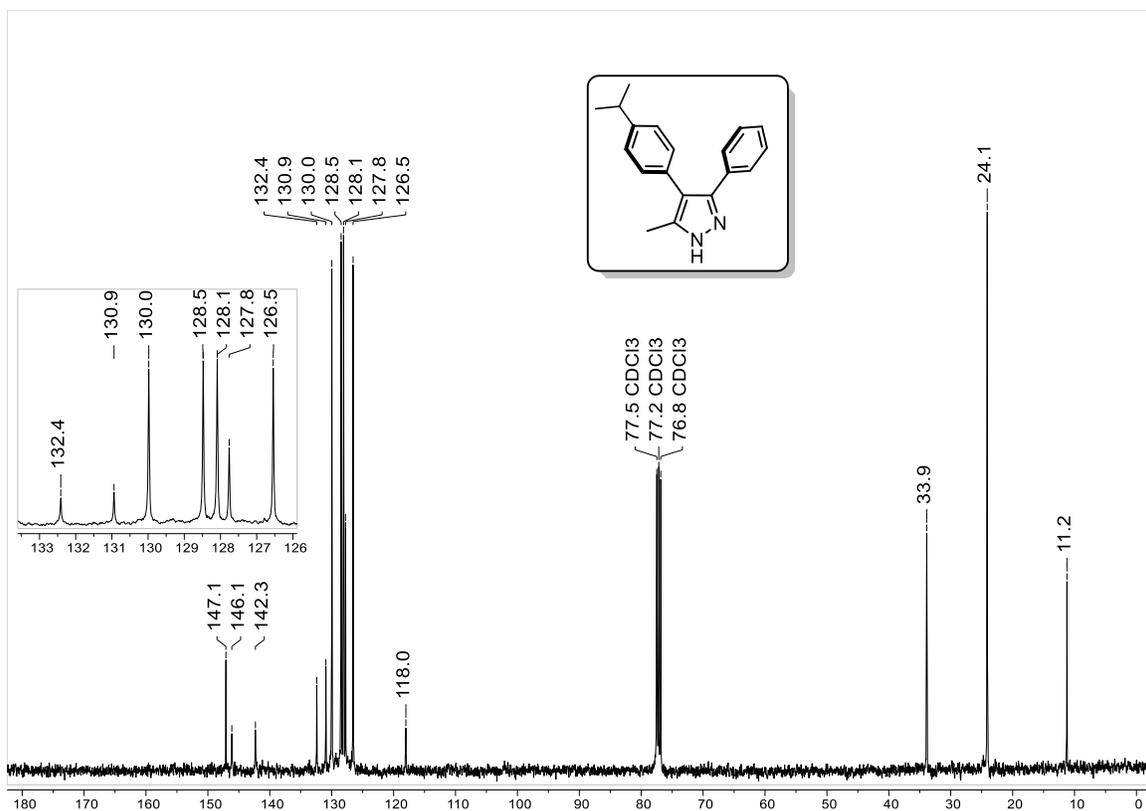


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
249.13908	3737.98	249.13917	-0.09	-0.37	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 63. HRMS de 49h.



Espectro 64. RMN-¹H de 49i.



Espectro 65. RMN-¹³C de 49i.

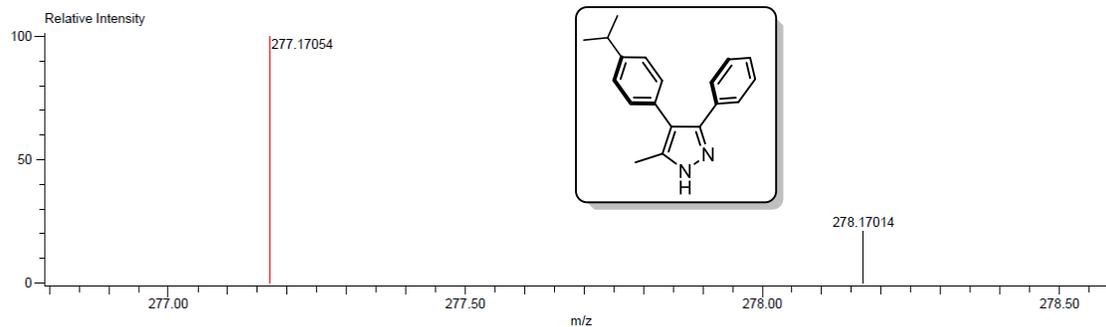
Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[],Smooth[5]],Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:2/17/2023 11:37:13 AM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 19, ¹H:0 .. 21, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0

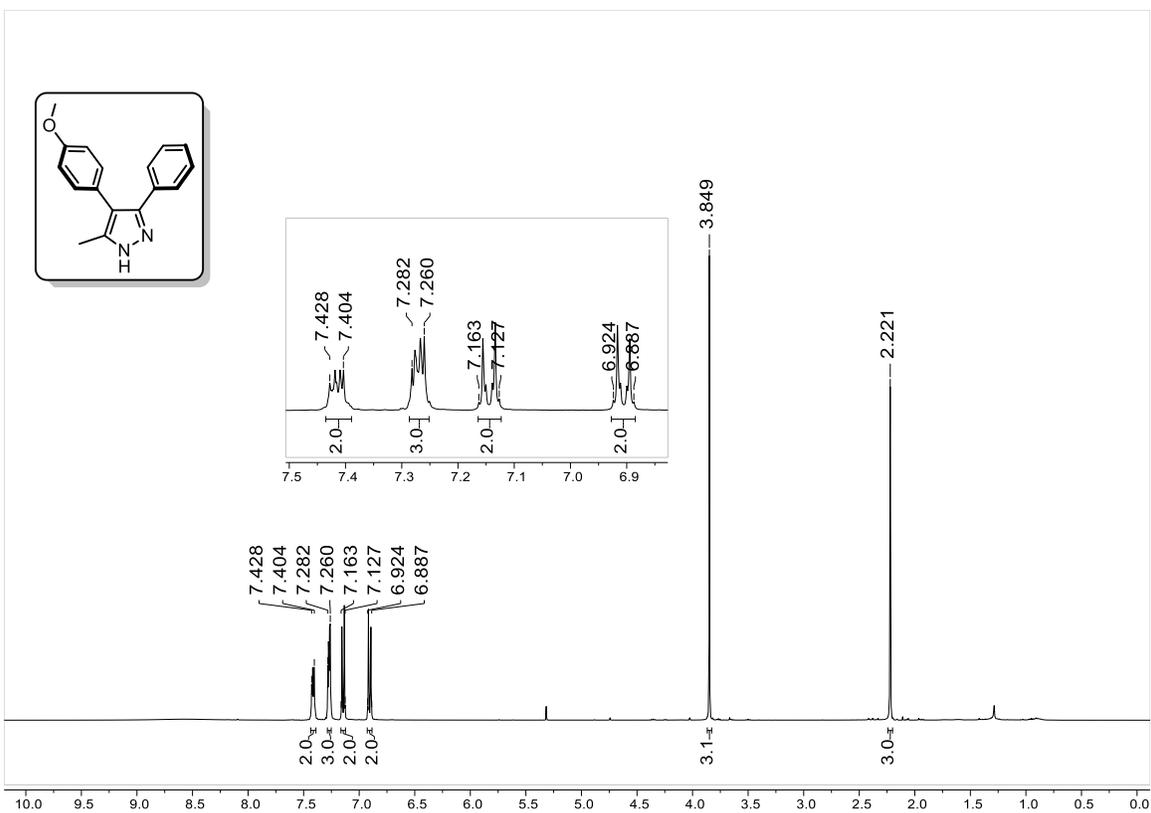
Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

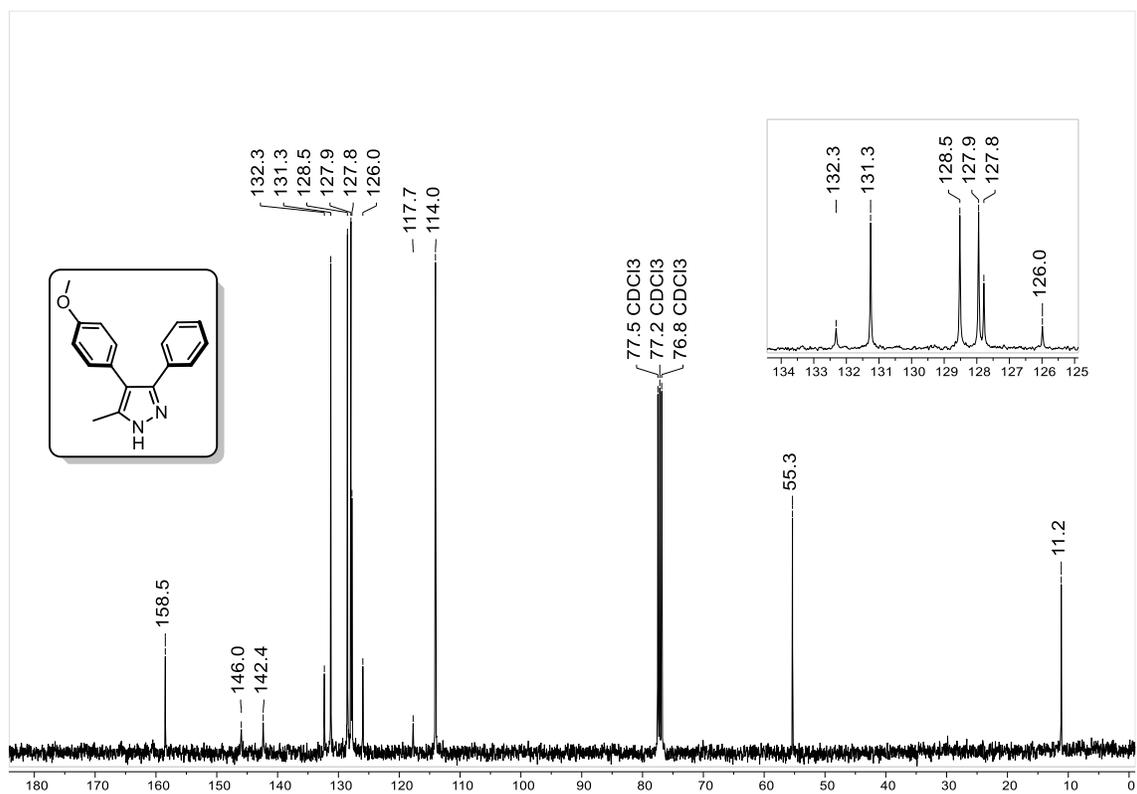


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
277.17054	8995.62	277.17047	0.07	0.24	¹² C ₁₉ ¹ H ₂₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 66. HRMS de 49i.



Espectro 67. RMN-¹H de 49j.



Espectro 68. RMN-¹³C de 49j.

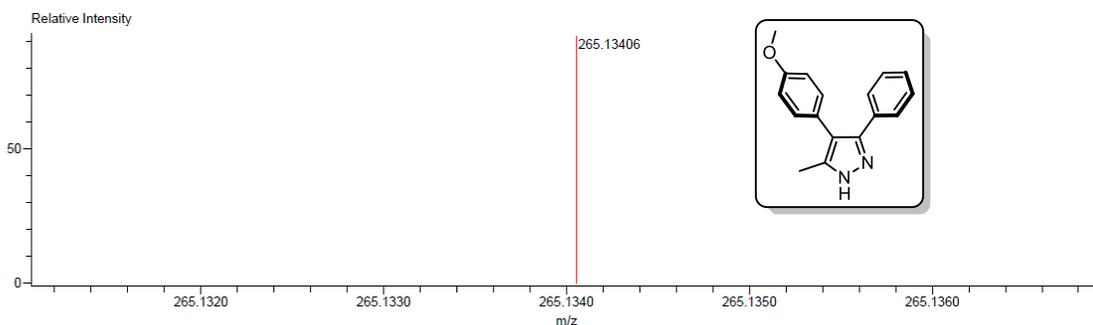
Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...]

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 17, ¹H:0 .. 18, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 1

Mass Calibration data:CaI_PEG_600
 Created:2/23/2023 12:48:51 PM
 Created by:AccuTOF

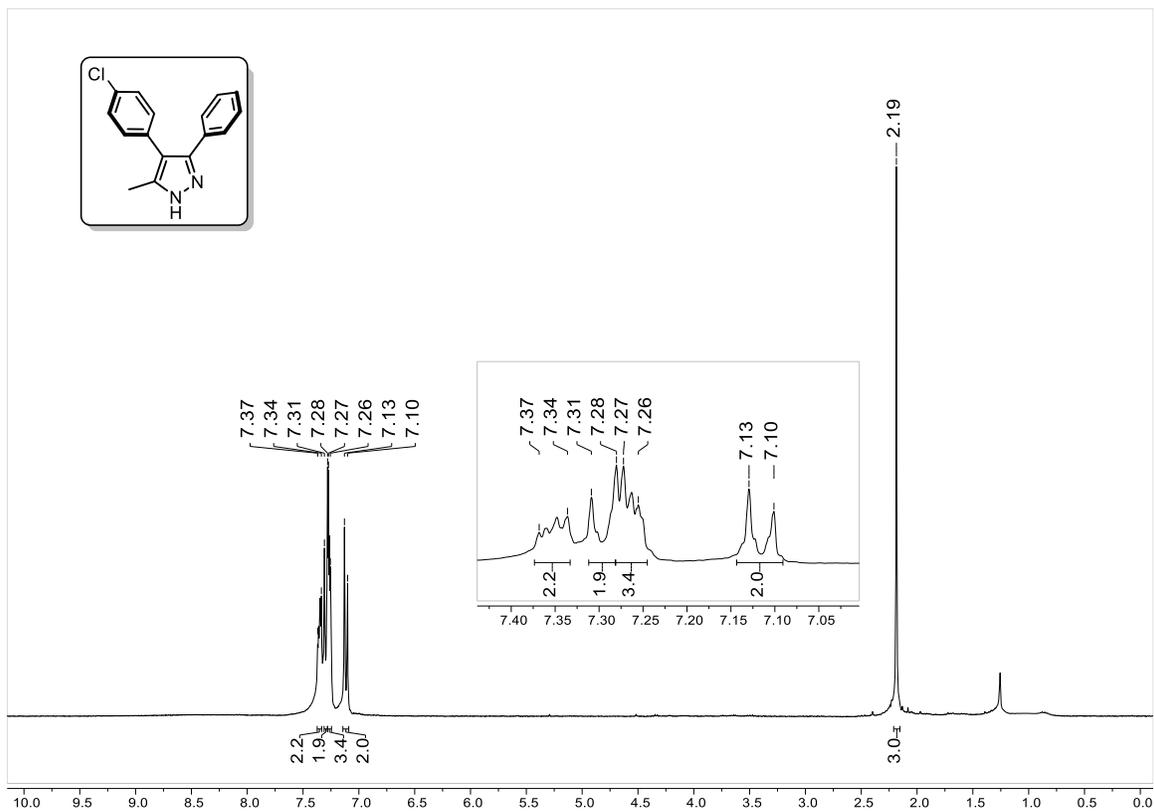
Unsaturation Number:0.0 .. 40.0 (Fraction:Both)

Tolerance:4.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

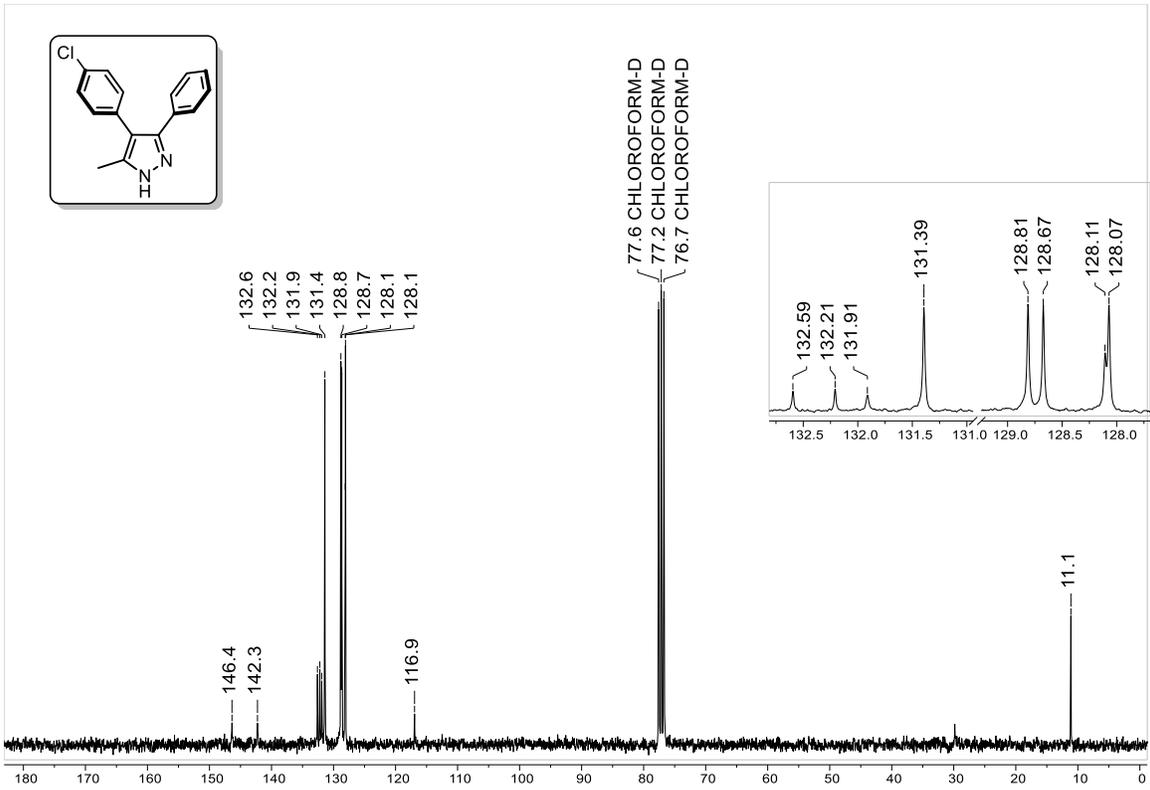


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
265.13406	3779.12	265.13409	-0.03	-0.12	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	10.5

Espectro 69. HRMS de 49j.



Espectro 70. RMN-¹H de 49k.



Espectro 71. RMN-¹³C de 49k.

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Created:1/25/2023 10:56:47 AM

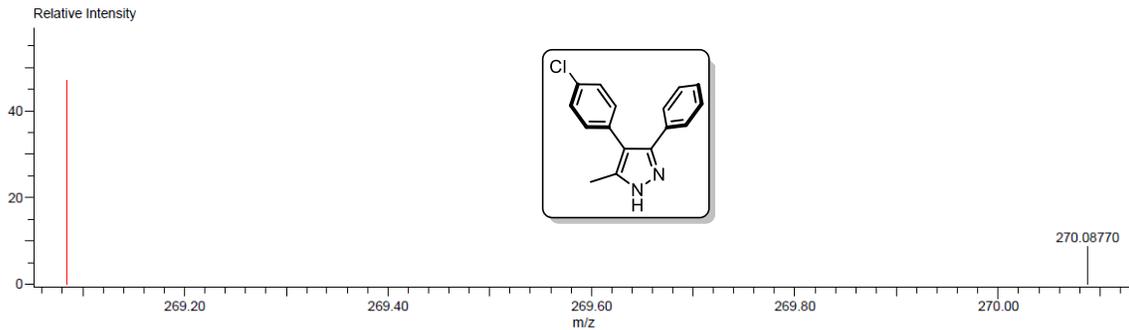
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

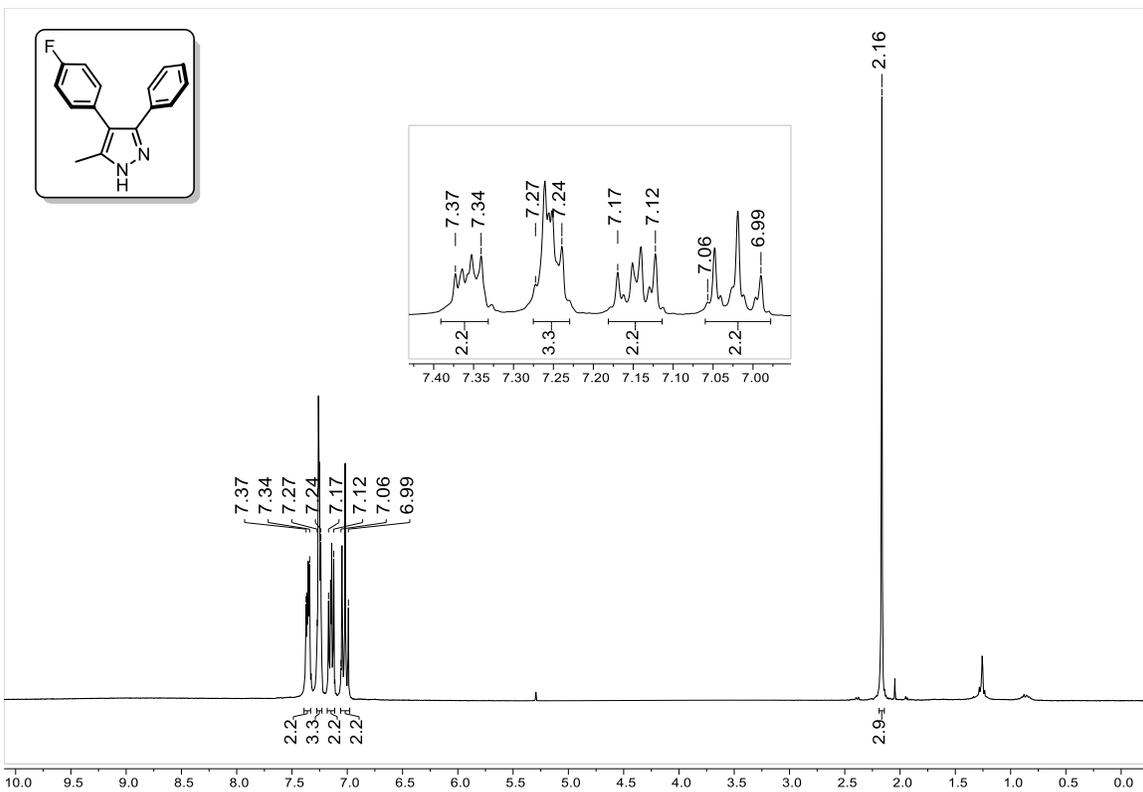
Unsaturation Number:0.0 .. 45.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 16, ¹H:0 .. 20, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0

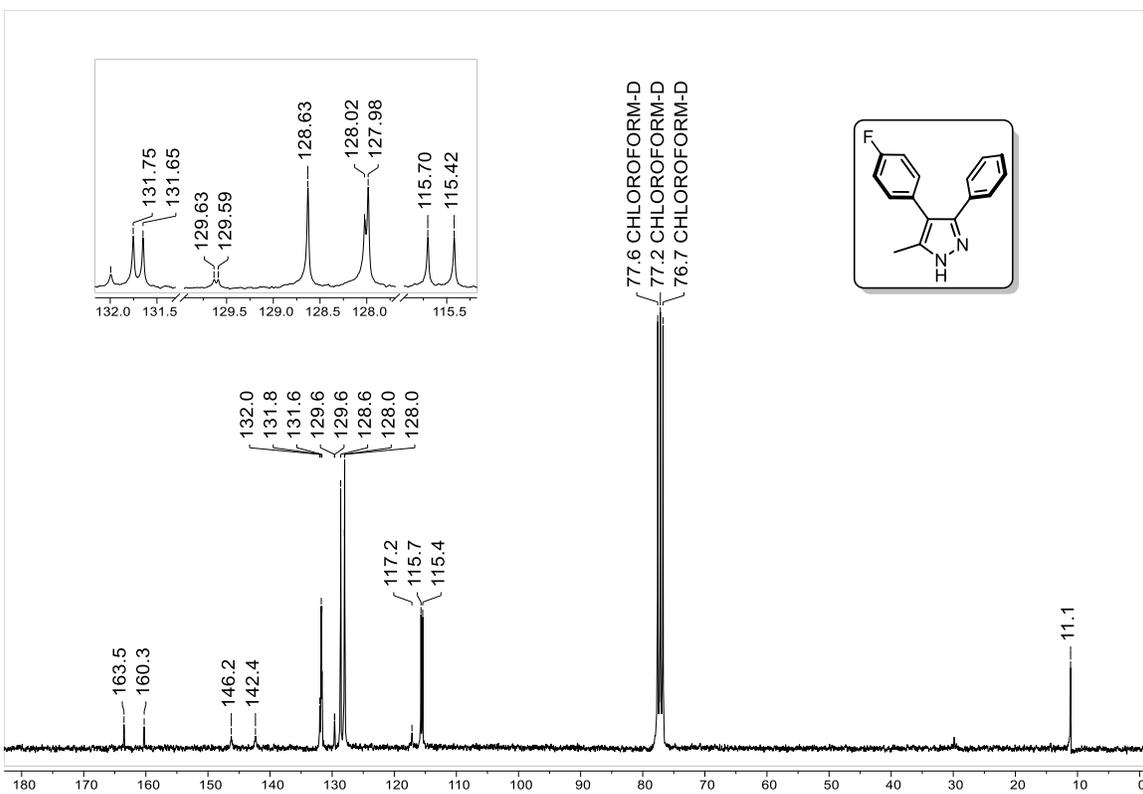


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
269.08460	6551.40	269.08455	0.05	0.18	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₄ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 72. HRMS de 49k.



Espectro 73. RMN-¹H de 49I.



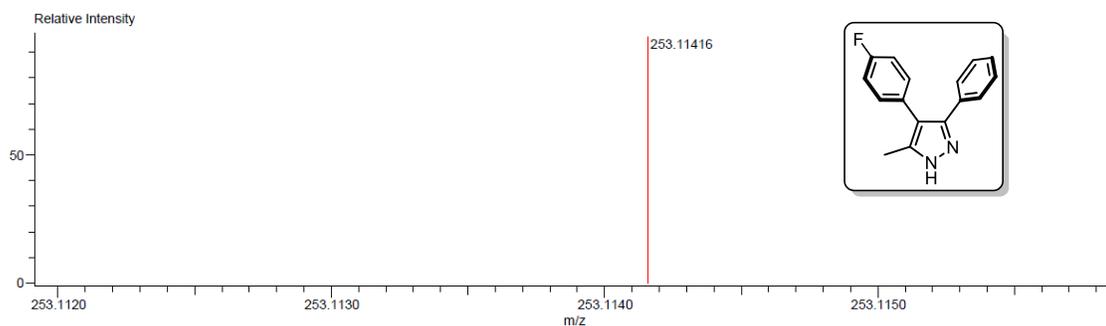
Espectro 74. RMN-¹³C de 49I.

Description:
 Ionization Mode: ESI+
 History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area], Correct Base [], Smooth [5]], Correct Base [5.0%], Average (MS [...

Mass Calibration data: Cal_PEG_600
 Created: 2/3/2023 12:41:09 PM
 Created by: AccuTOF

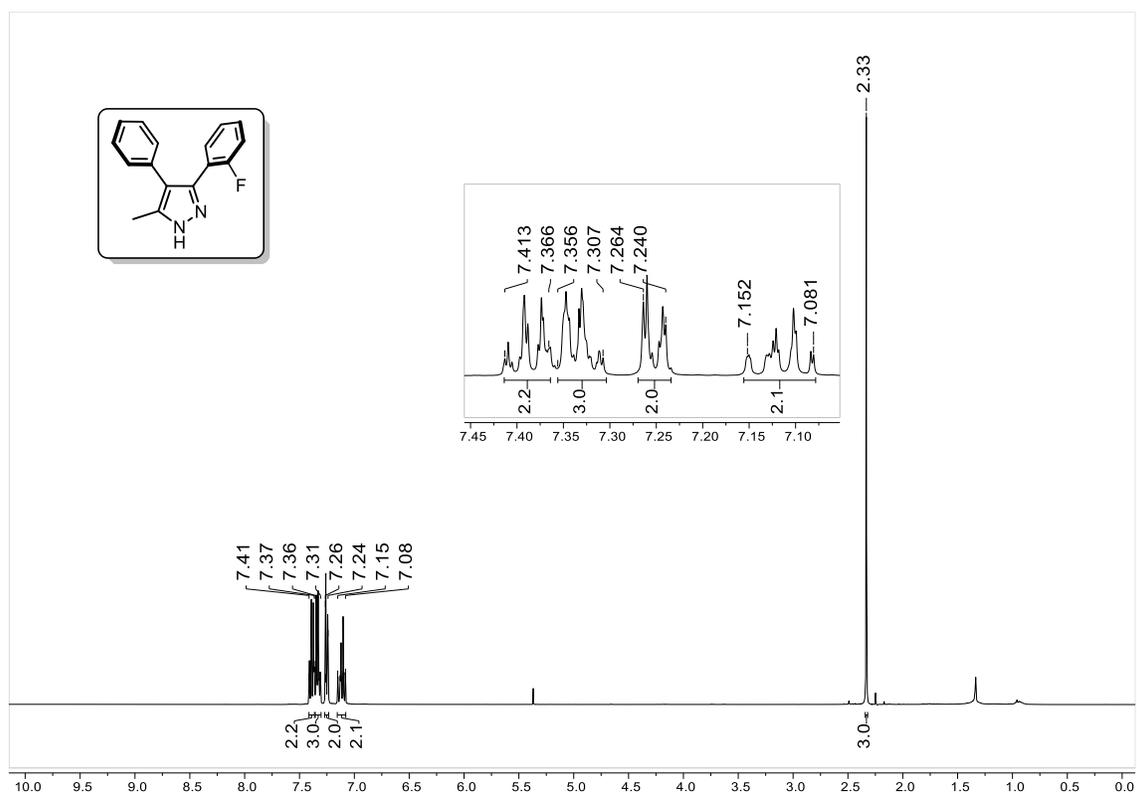
Charge number: 1
 Element: ^{12}C : 0 .. 19, ^1H : 0 .. 50, ^{19}F : 0 .. 1, ^{14}N : 0 .. 2, ^{16}O : 0 .. 0
 Tolerance: 100.00 (ppm), 5.00 .. 15.00 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 50.0 (Fraction: .5)

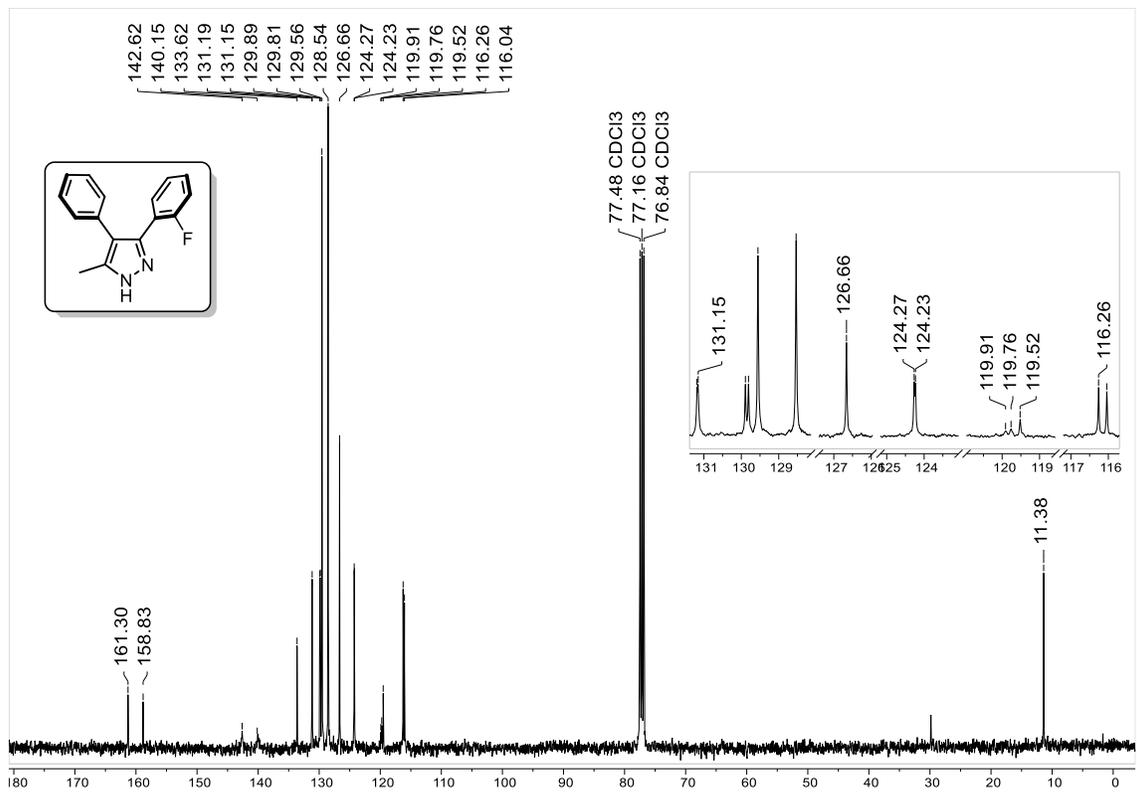


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
253.11416	844768.97	253.11410	0.06	0.23	$^{12}\text{C}_{16}^1\text{H}_{14}^{19}\text{F}_1^{14}\text{N}_2$	10.5

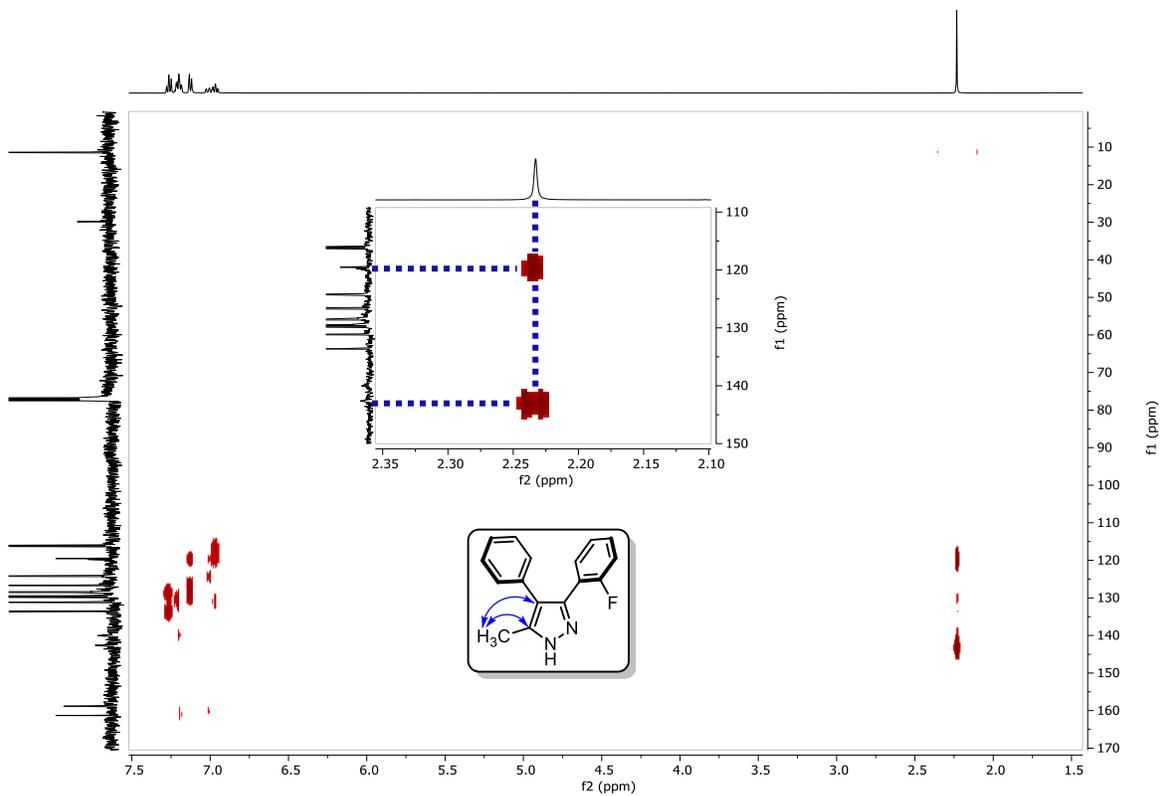
Espectro 75. HRMS de 49I.



Espectro 76. RMN- ^1H de 49m.



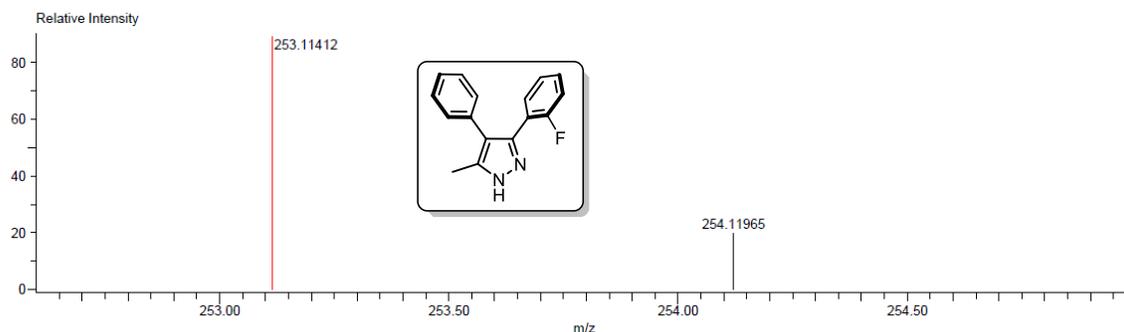
Espectro 77. RMN-¹³C de 49m.



Espectro 78. HMBC de 49m.

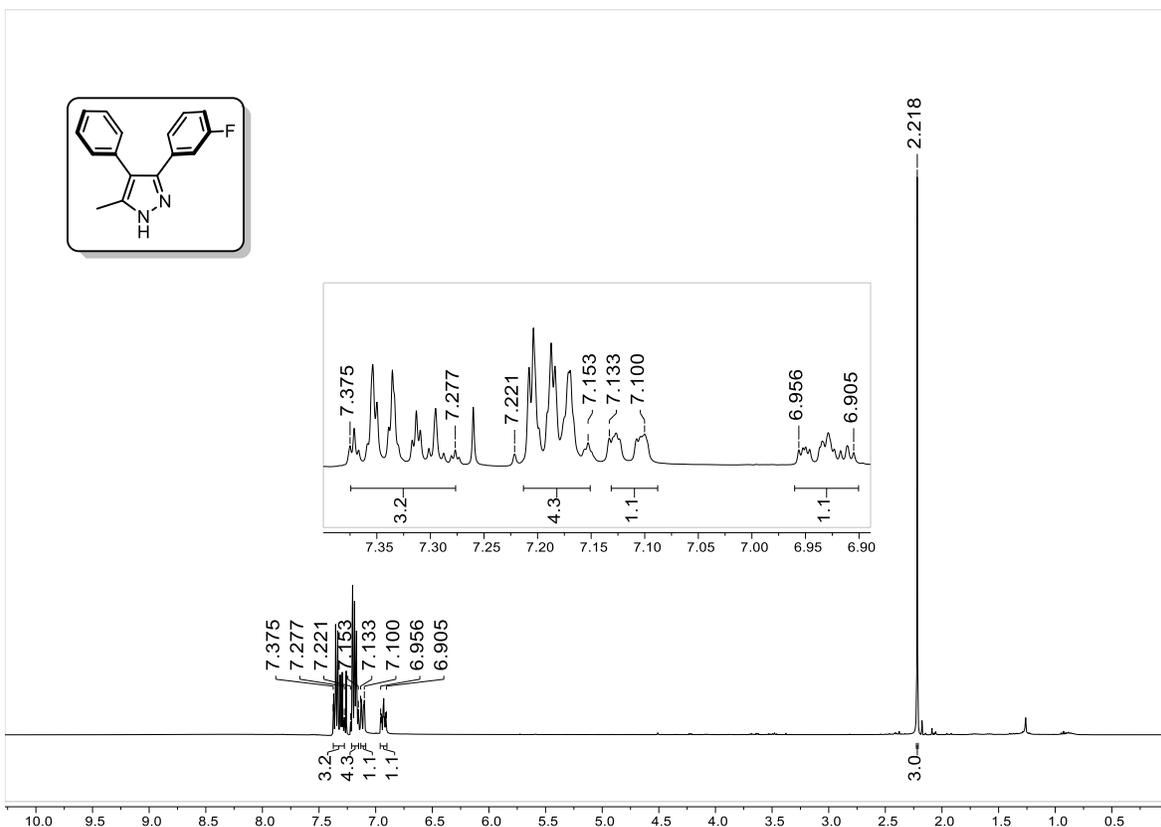
Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average[MS[...
 Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 16, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0, ³²S:0 .. 0

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:3/10/2023 9:36:56 AM
 Created by:AccuTOF
 Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

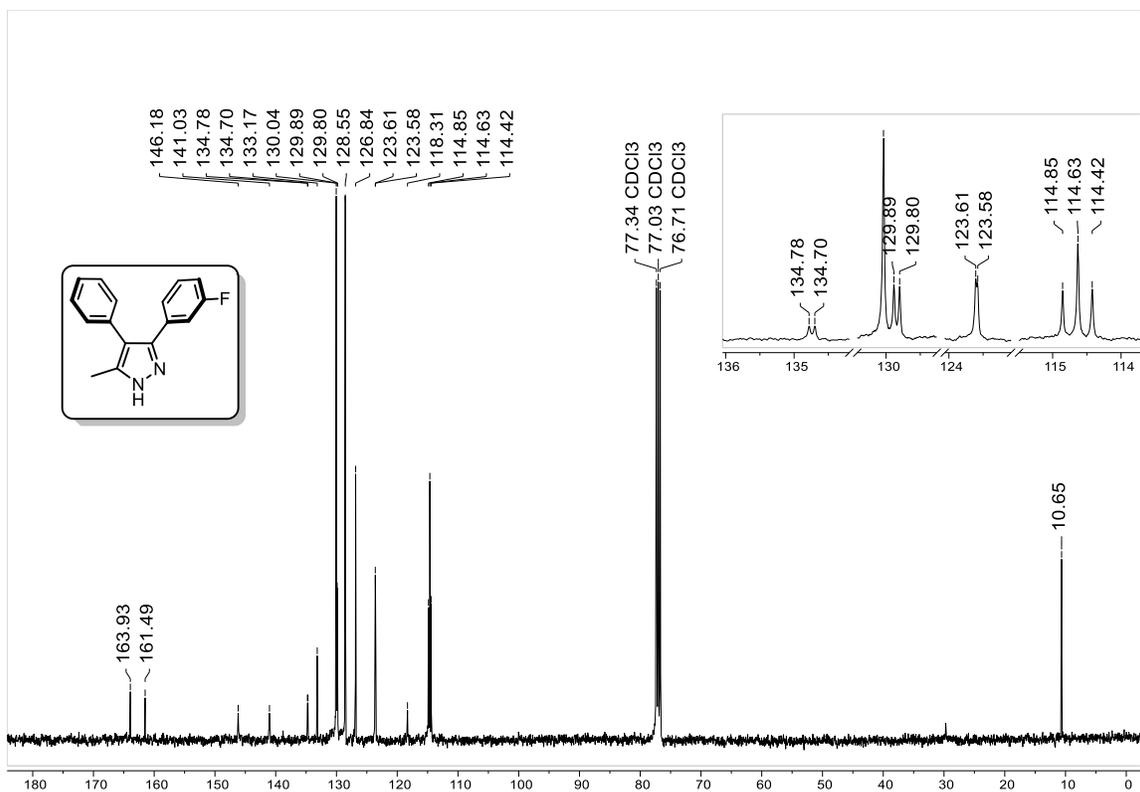


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
253.11412	14151.66	253.11410	0.02	0.06	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₄ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 79. HRMS de 49m.



Espectro 80. RMN-¹H de 49n.



Espectro 81. RMN-¹³C de 49n.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:2/27/2023 2:14:34 PM

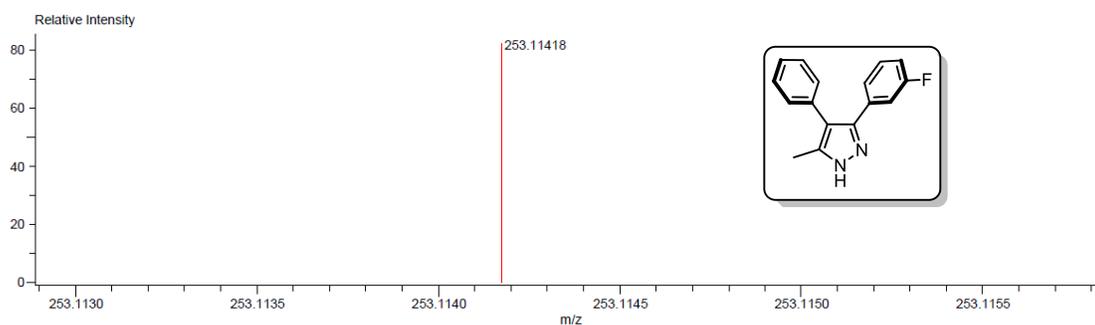
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:200.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

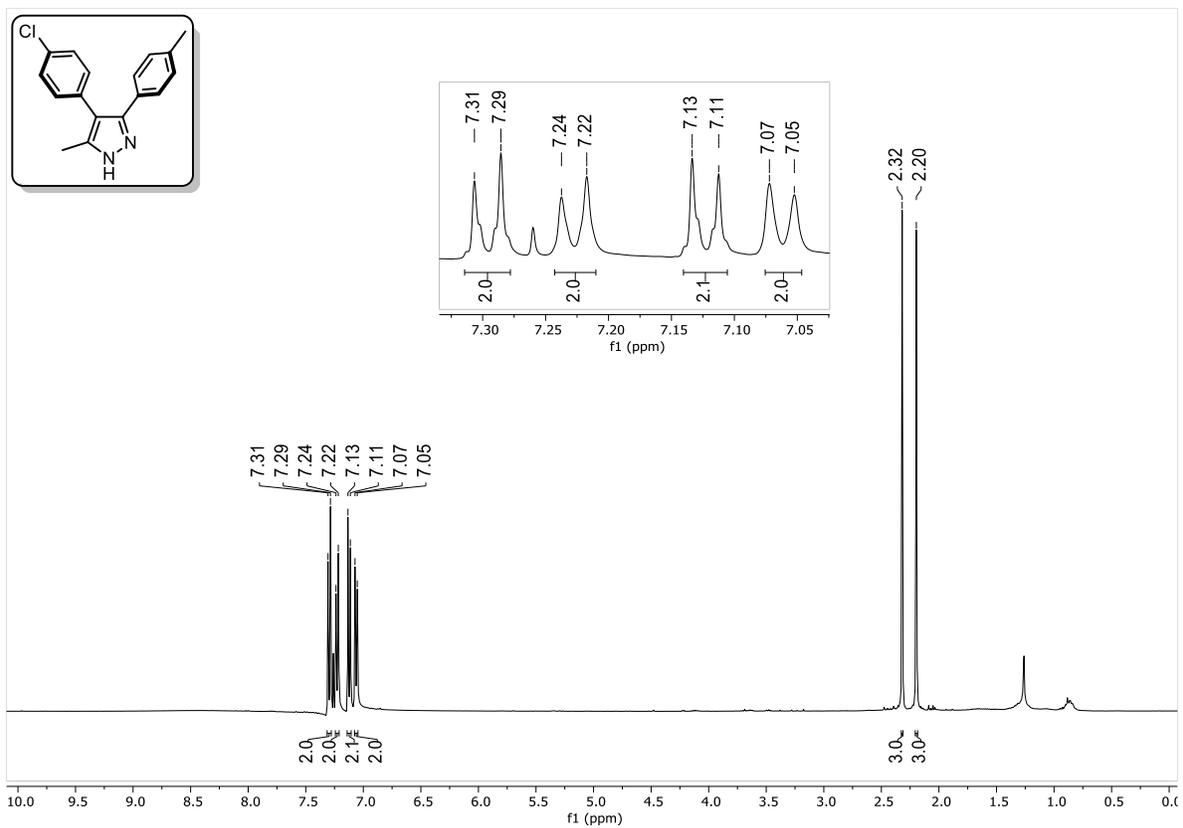
Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 16, ¹H:0 .. 20, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁹F:1 .. 1, ¹⁴N:2 .. 2

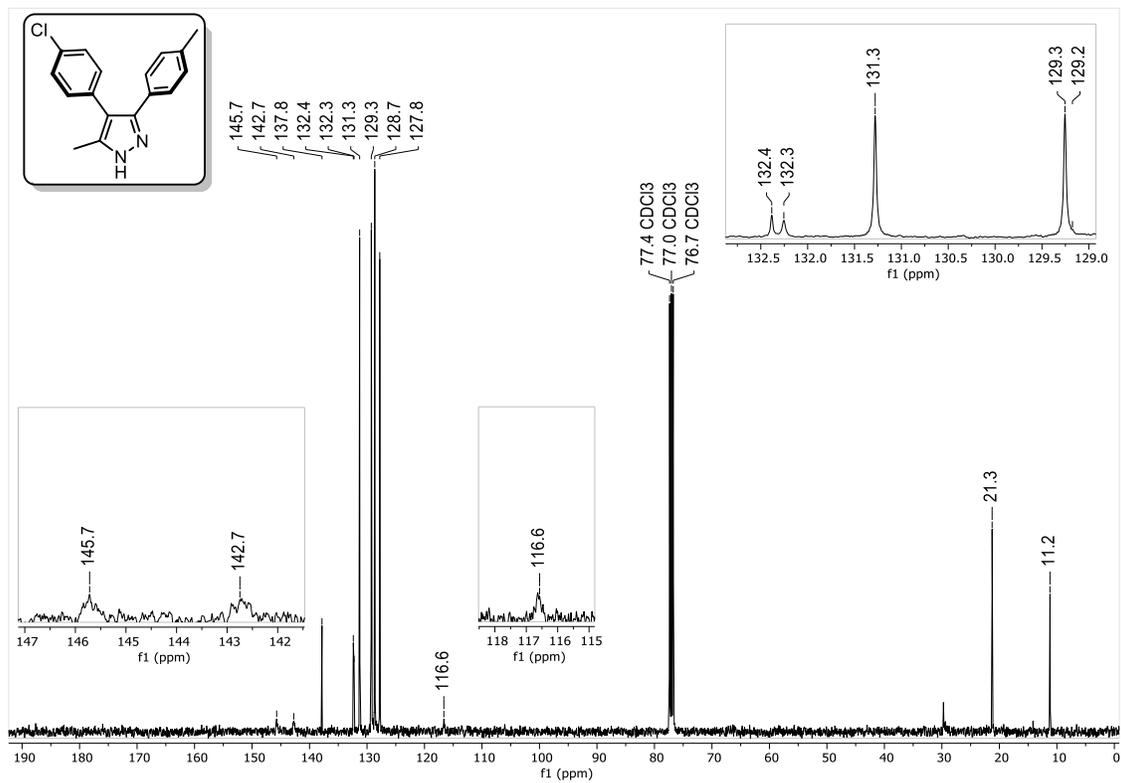


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
253.11418	62940.07	253.11410	0.07	0.29	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₄ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

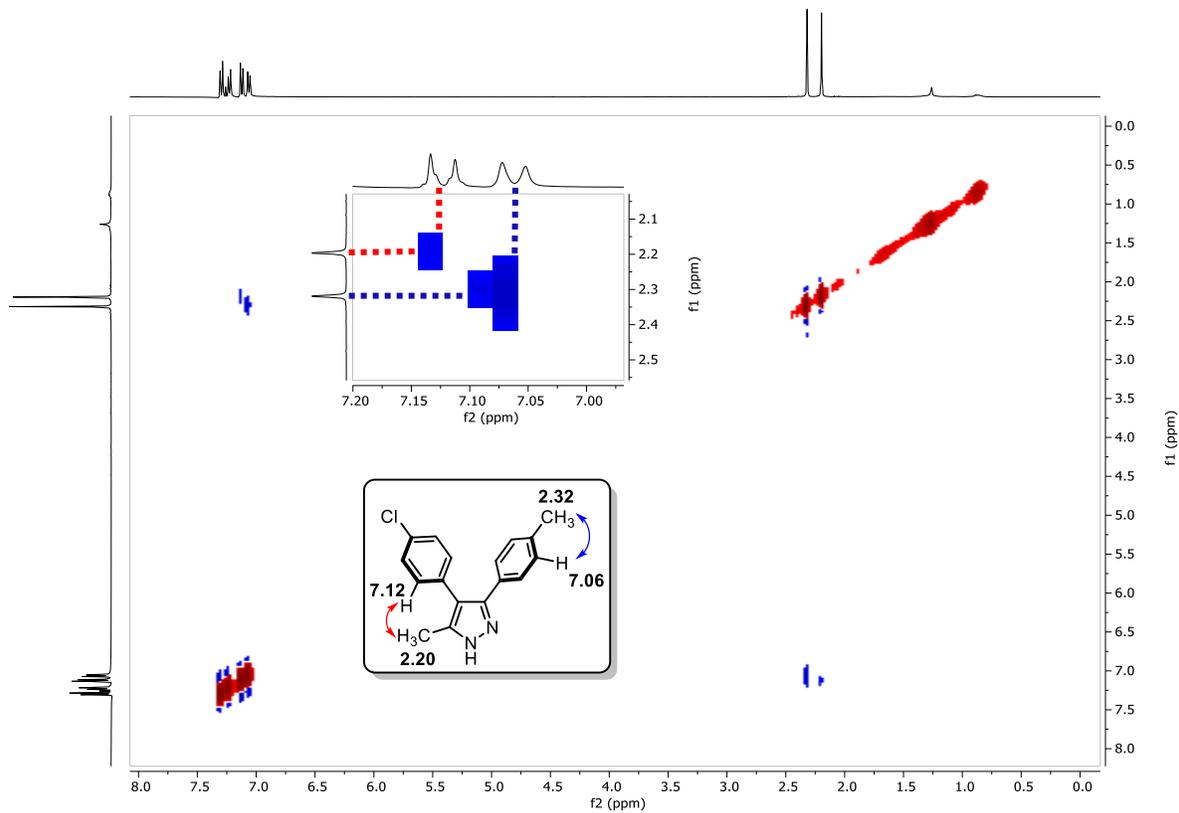
Espectro 82. HRMS de 49n.



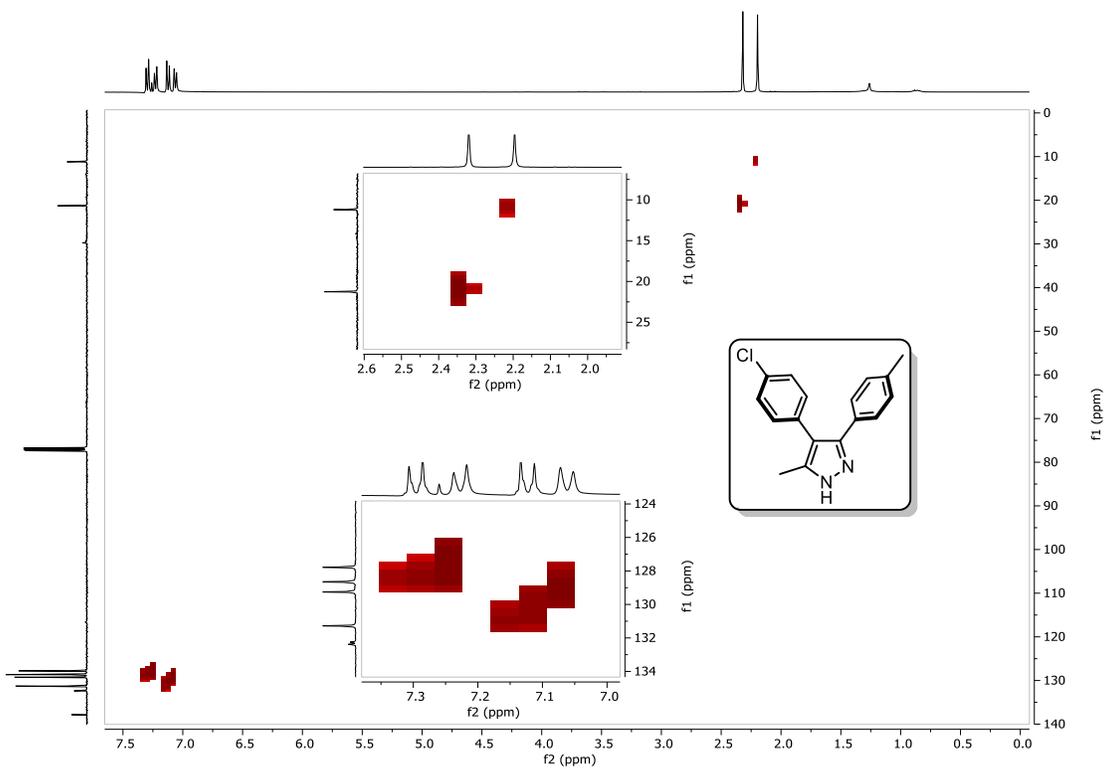
Espectro 83. RMN-¹H de 49o.



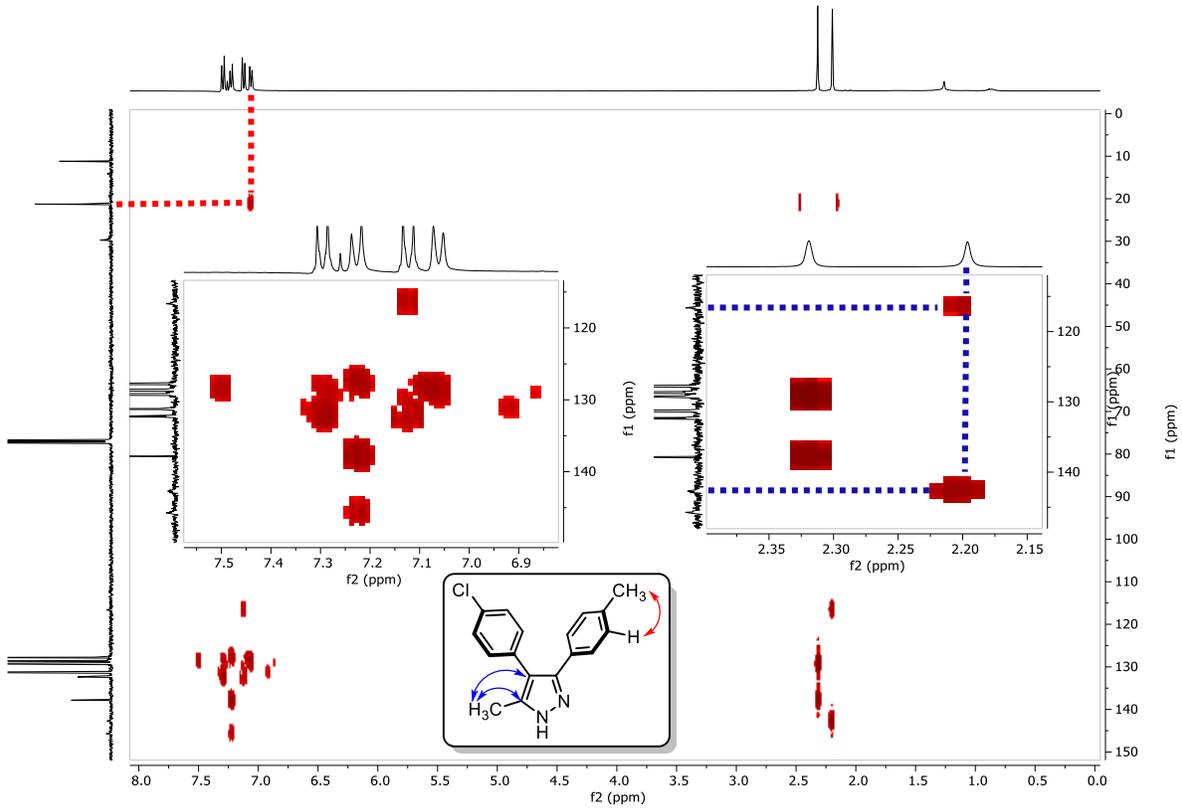
Espectro 84 RMN-¹³C de 49o.



Espectro 85. 2D-NOESY de 49o.



Espectro 86. HSQC de 49o.



Espectro 87. HMBC de 49o.

Description:
Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

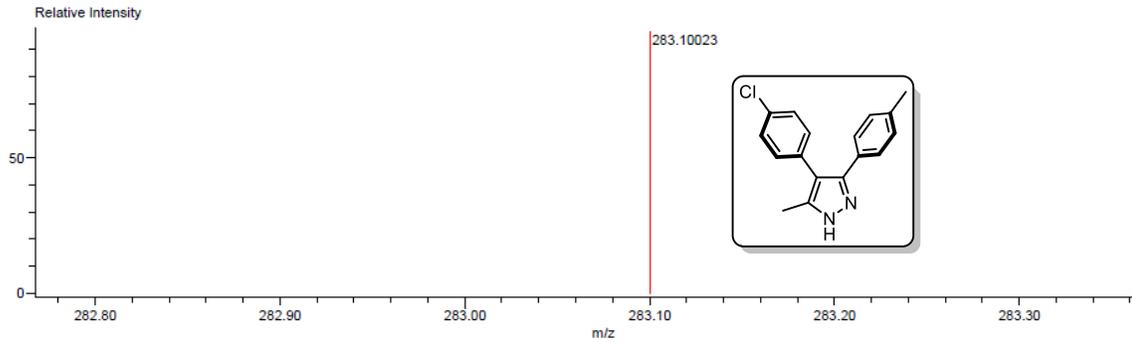
Mass Calibration data:Cal_PEG_600
Created:1/25/2023 10:59:37 AM
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

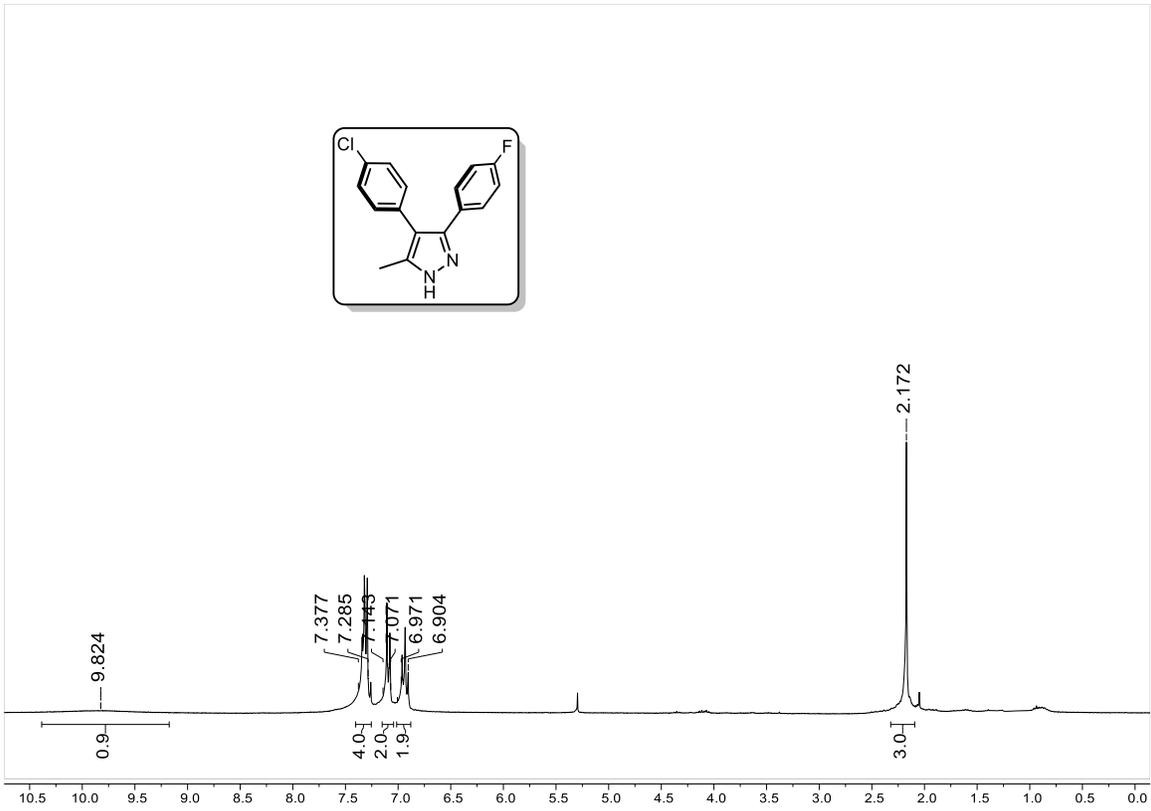
Unsaturation Number:0.0 .. 45.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 17, ¹H:0 .. 20, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0

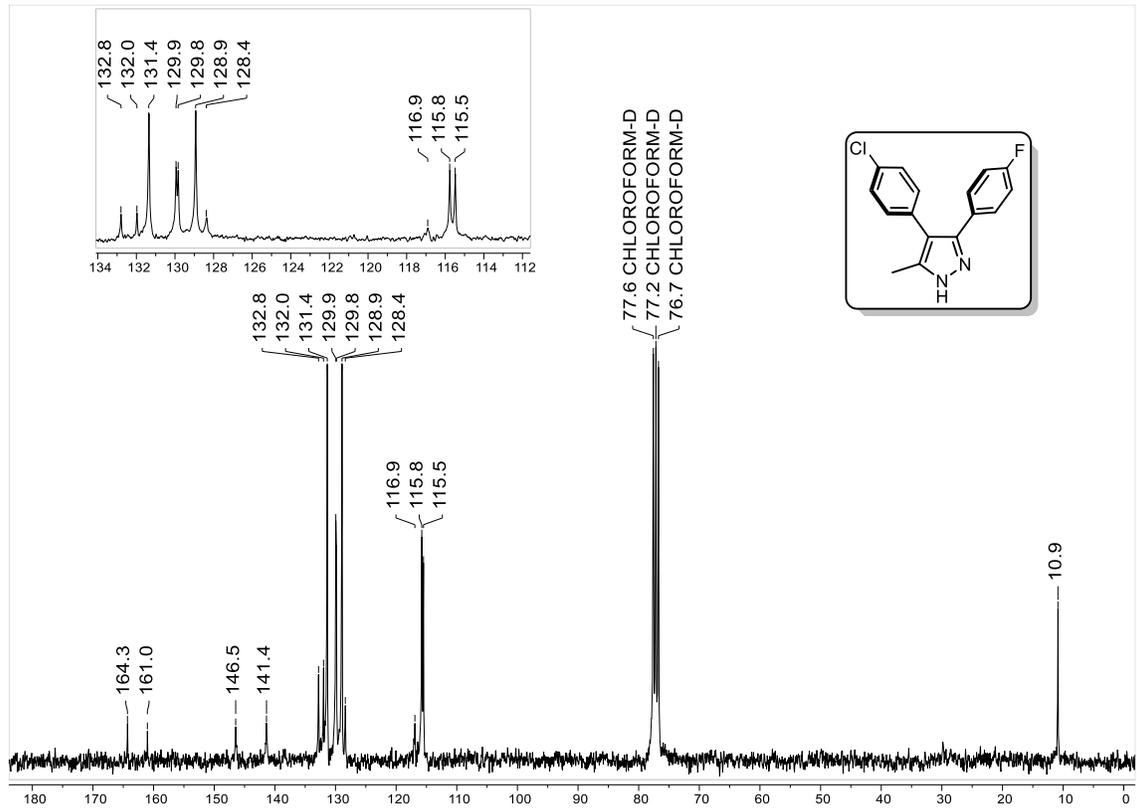


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
283.10023	1926911.20	283.10020	0.03	0.11	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₆ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 88. HRMS de 49o.



Espectro 89. RMN-¹H de 49p.



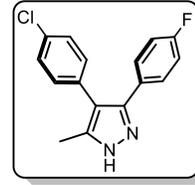
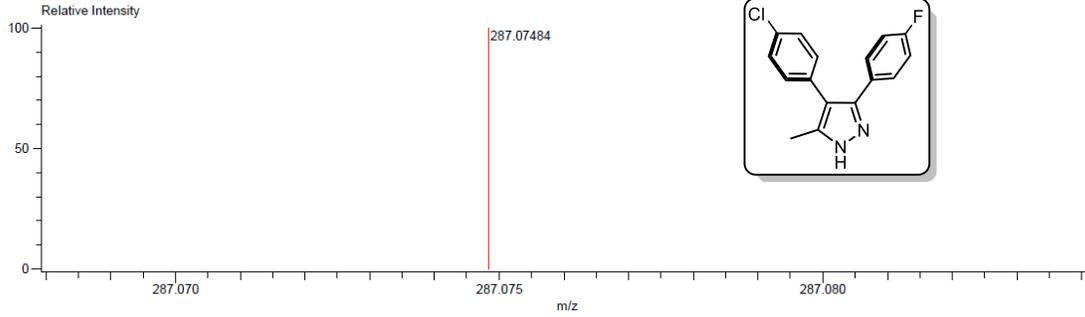
Espectro 90. RMN-¹³C de 49p.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:2/15/2023 11:00:07 AM
 Created by:

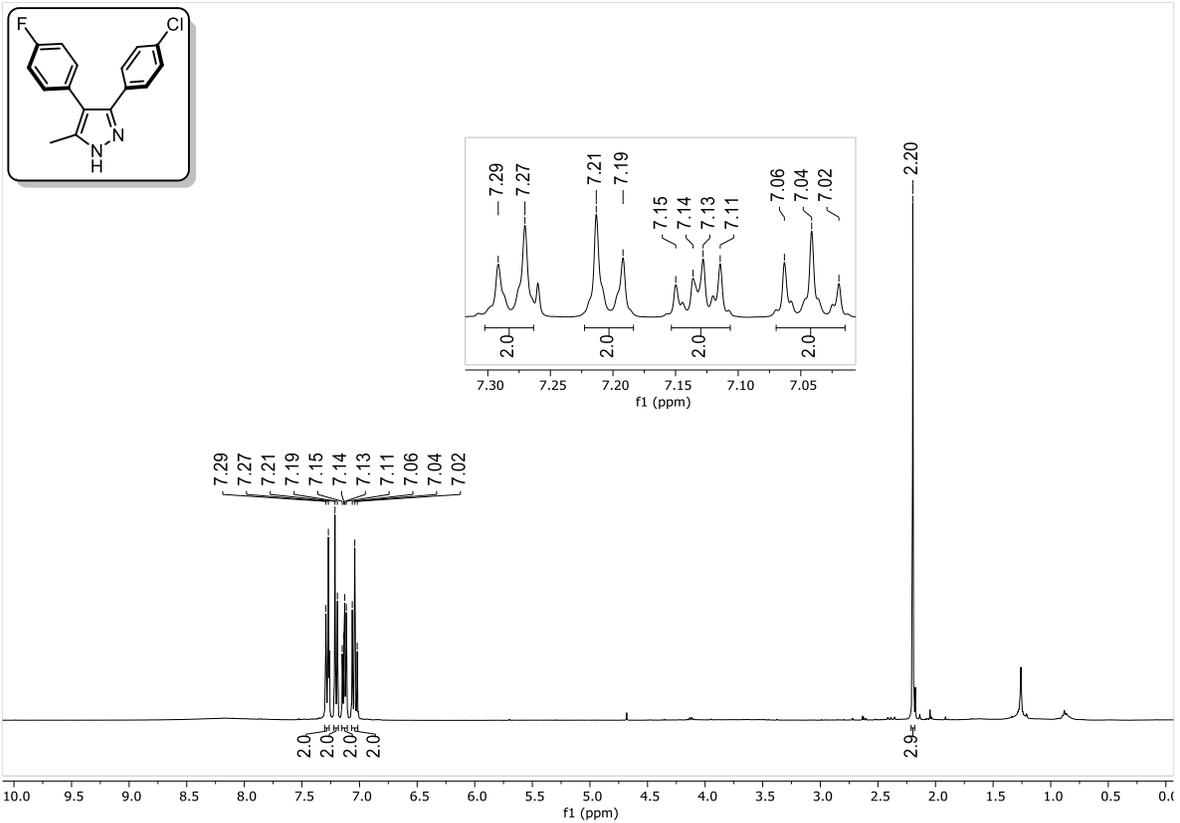
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 16, ¹H:0 .. 22, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0
 Tolerance:100.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)

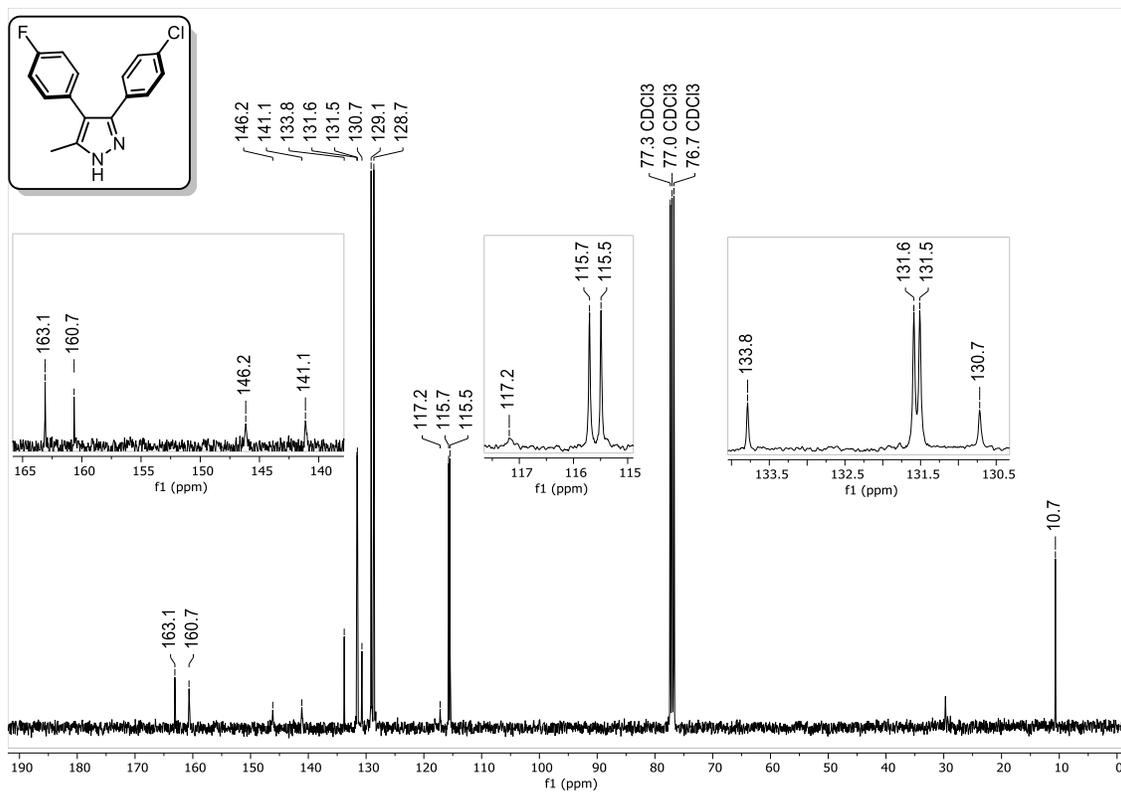


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
287.07484	14179.37	287.07513	-0.29	-1.00	¹² C ₁₈ ¹ H ₁₃ ³⁵ Cl ₁ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

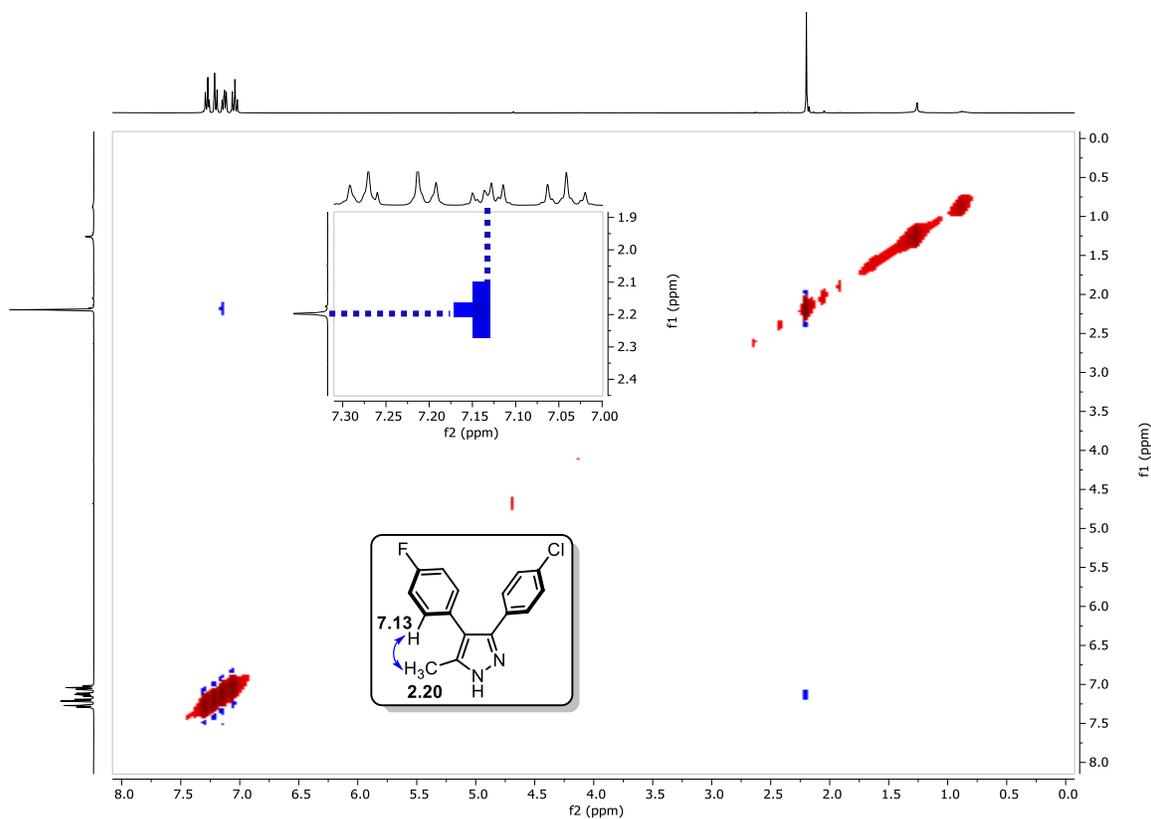
Espectro 91. HRMS de 49p.



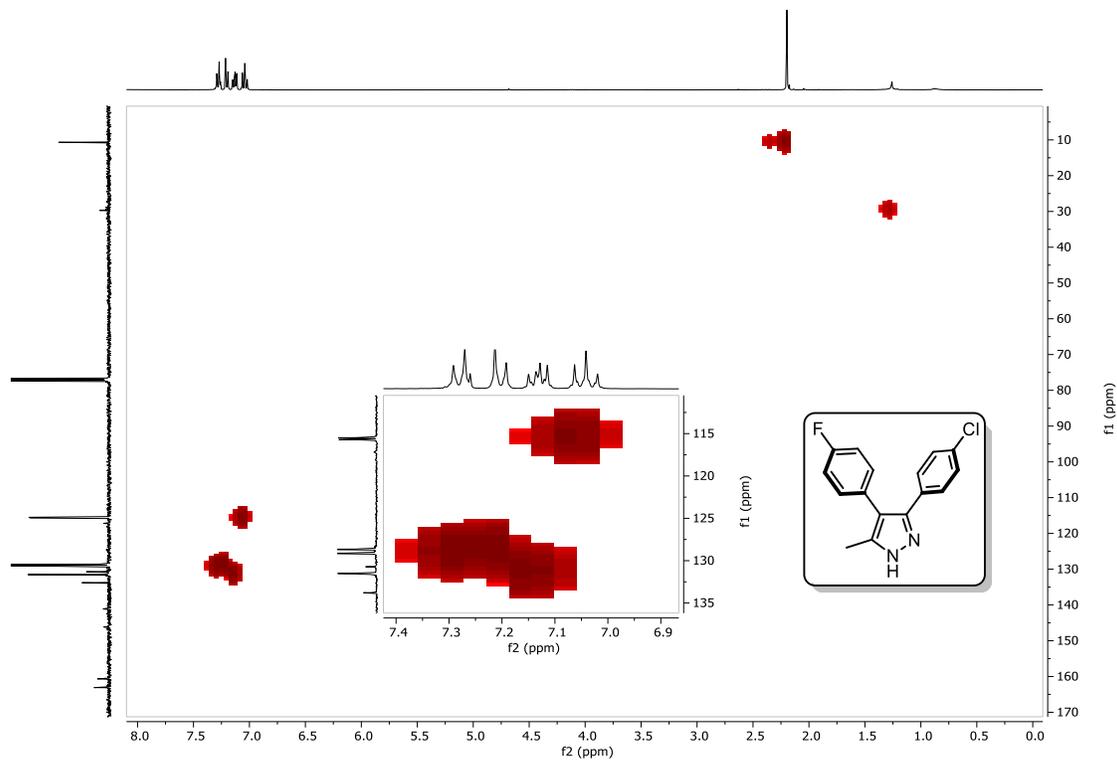
Espectro 92. RMN-¹H de 49q.



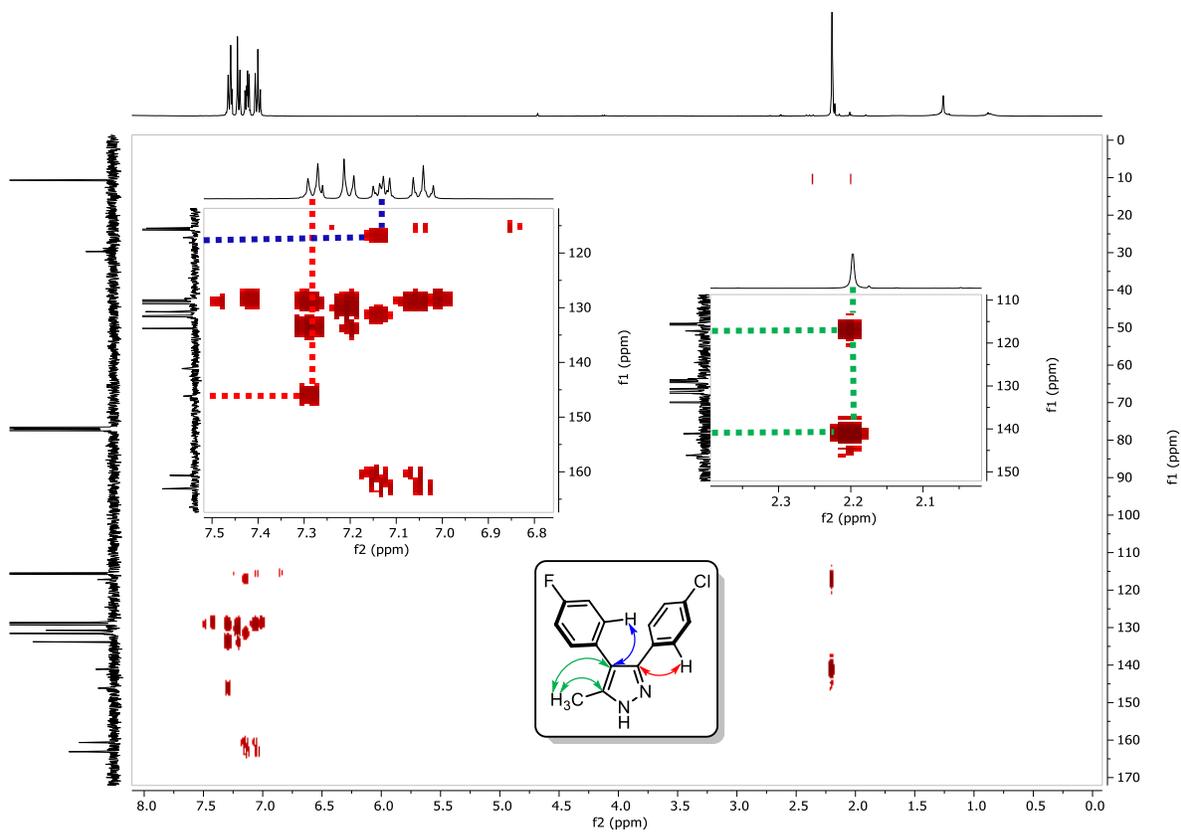
Espectro 93. RMN-¹³C de 49q.



Espectro 94. 2D-NOESY de 49q.



Espectro 95. HSQC de 49q.



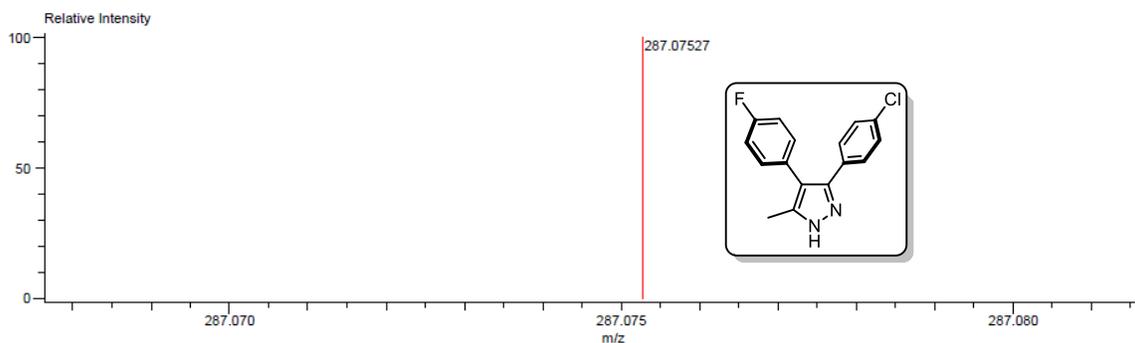
Espectro 96. HMBC de 49q.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS]...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:1/25/2023 11:02:36 AM
 Created by:AccuTOF

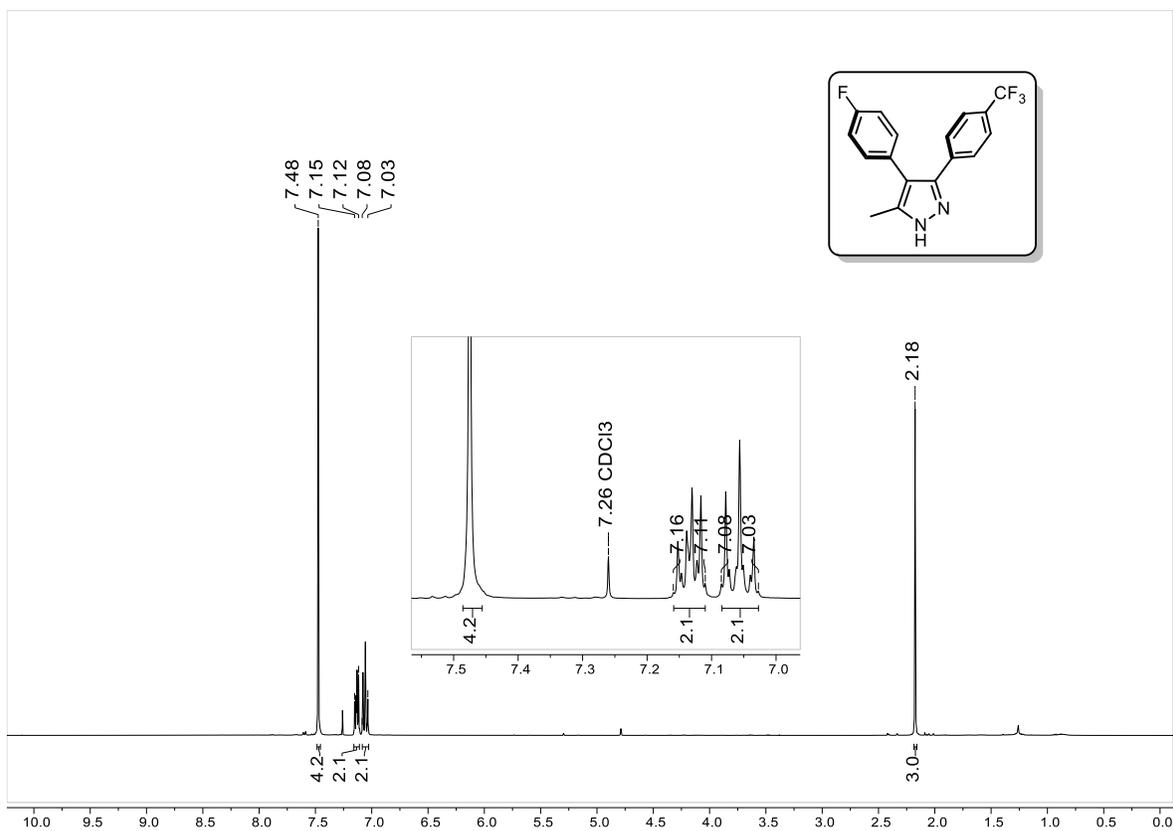
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 16, ¹H:0 .. 20, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁹F:1 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0
 Tolerance:3.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 45.0 (Fraction:Both)

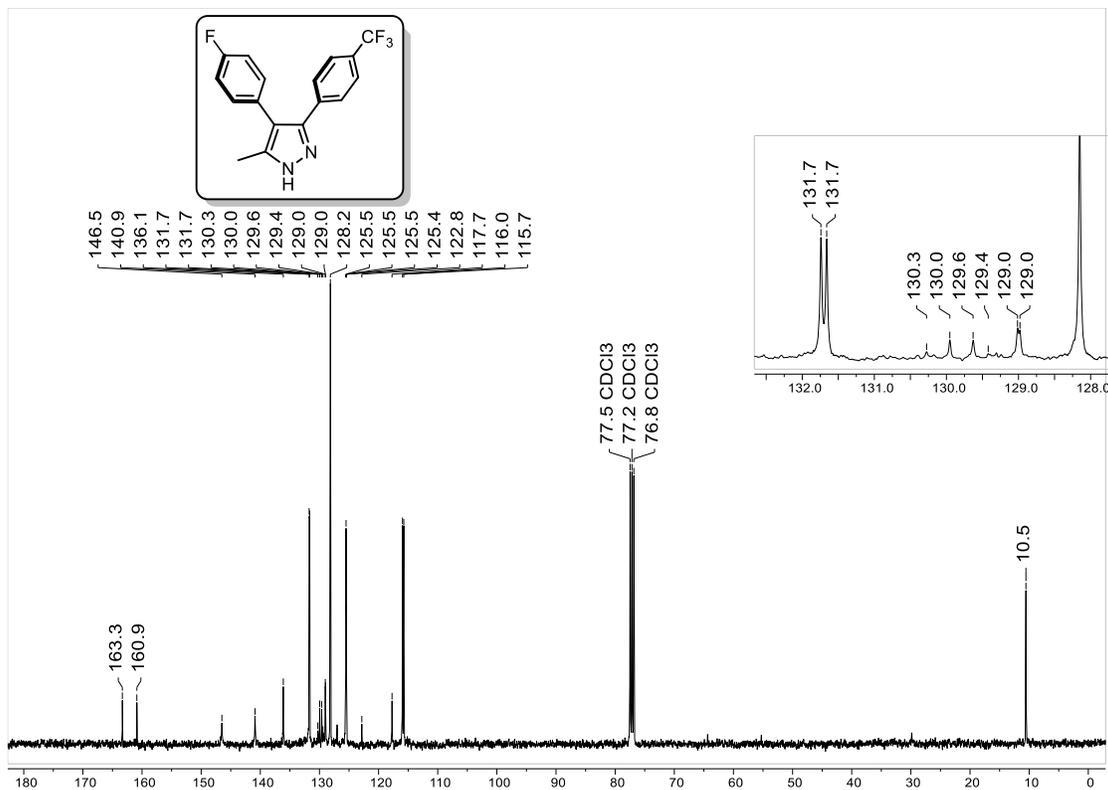


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
287.07527	17703.09	287.07513	0.14	0.49	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₃ ³⁵ Cl ₁ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 97. HRMS de 49q.



Espectro 98. RMN-¹H de 49r.



Espectro 99. RMN-¹³C de 49r.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:2/2/2023 10:33:12 AM

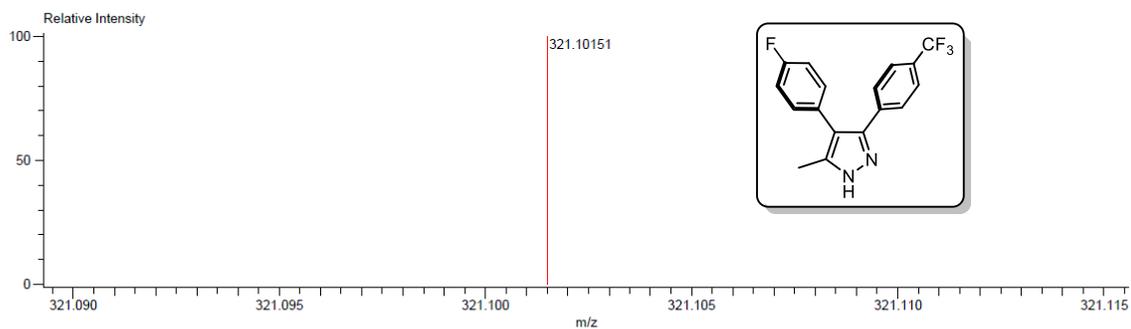
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

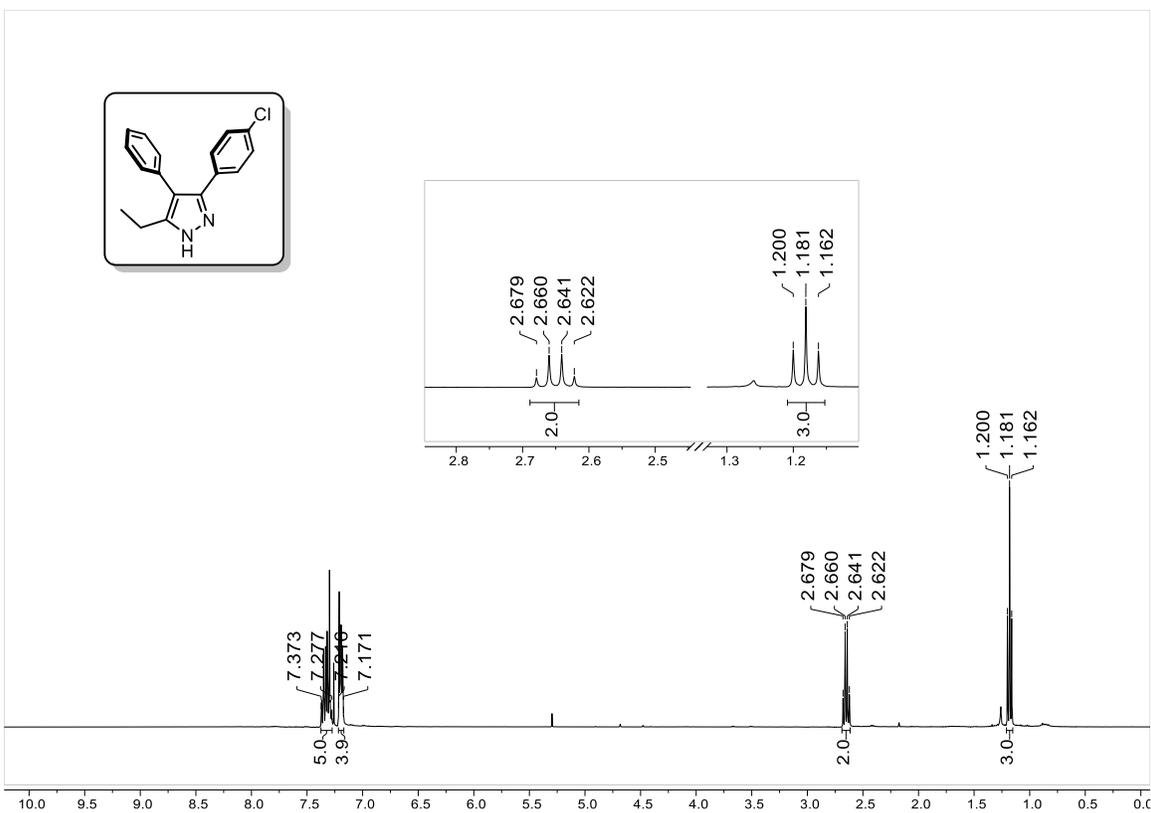
Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction: 5)

Element:¹²C:0 .. 17, ¹H:0 .. 50, ¹⁹F:0 .. 4, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0

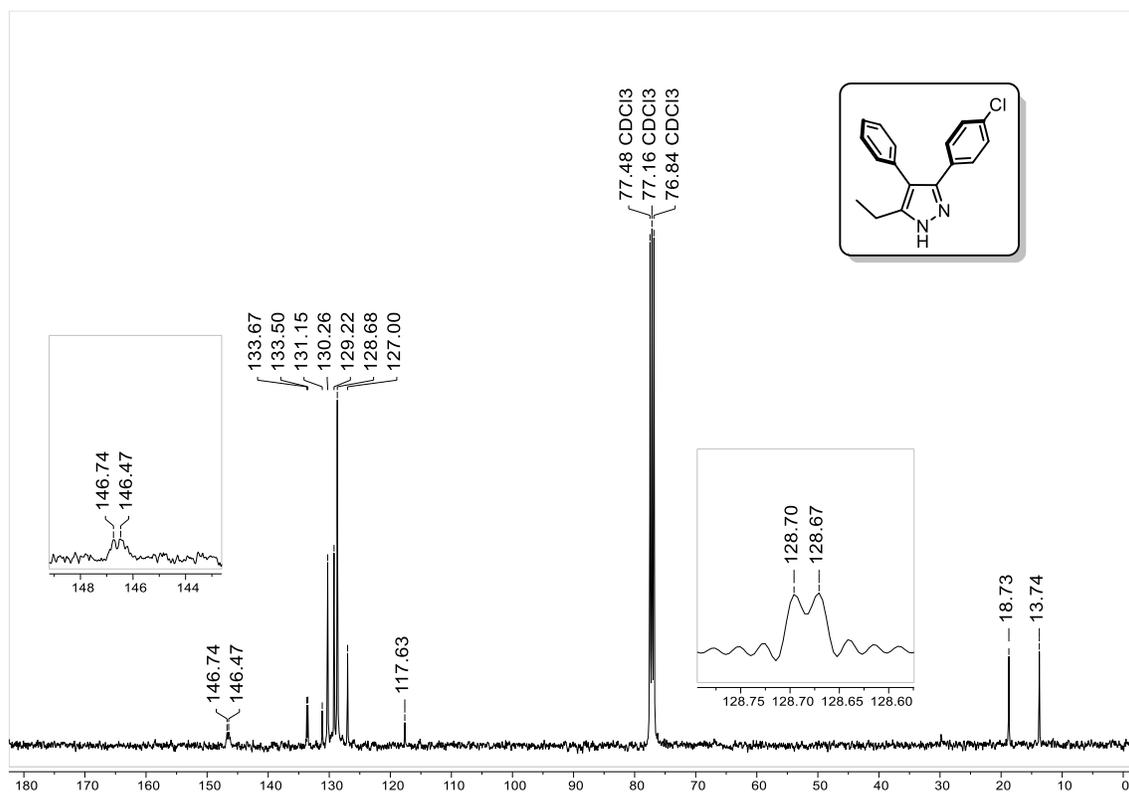


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
321.10151	4047.61	321.10149	0.02	0.07	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₃ ¹⁹ F ₄ ¹⁴ N ₂	10.5

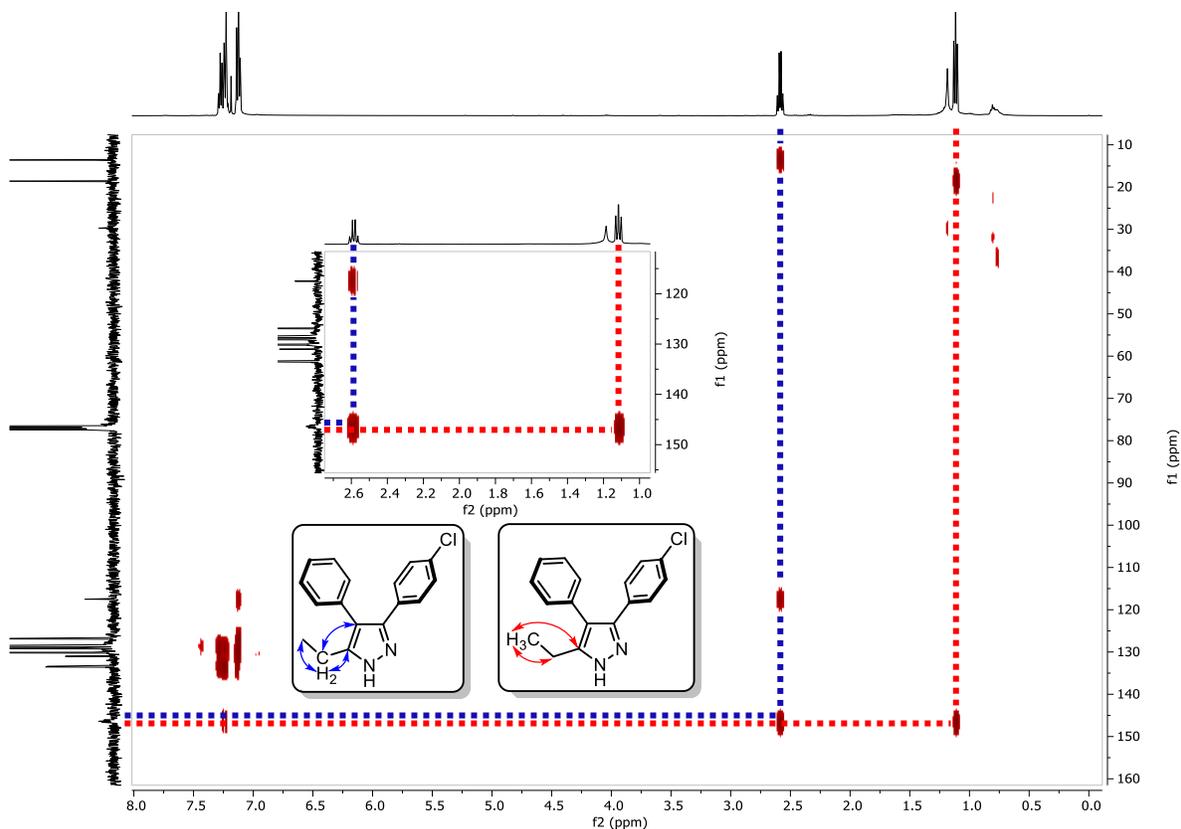
Espectro 100. HRMS de 49r.



Espectro 101. RMN-¹H de 49s.



Espectro 102. RMN-¹³C de 49s.



Espectro 103. HMBC de 49s.

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Created:3/10/2023 9:26:52 AM

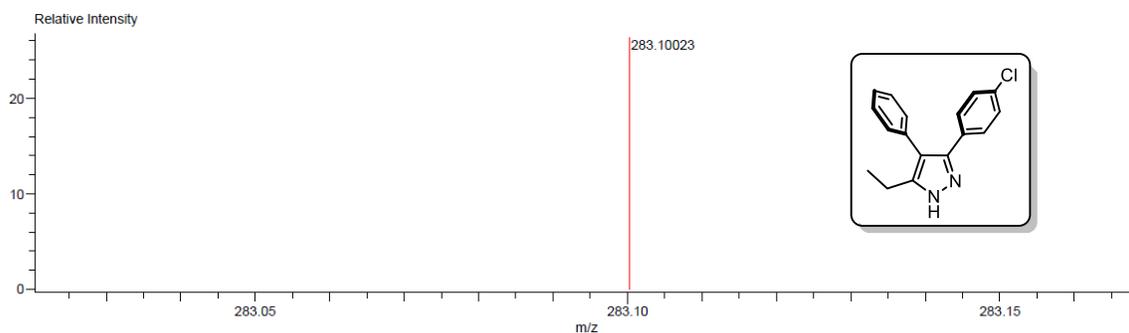
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

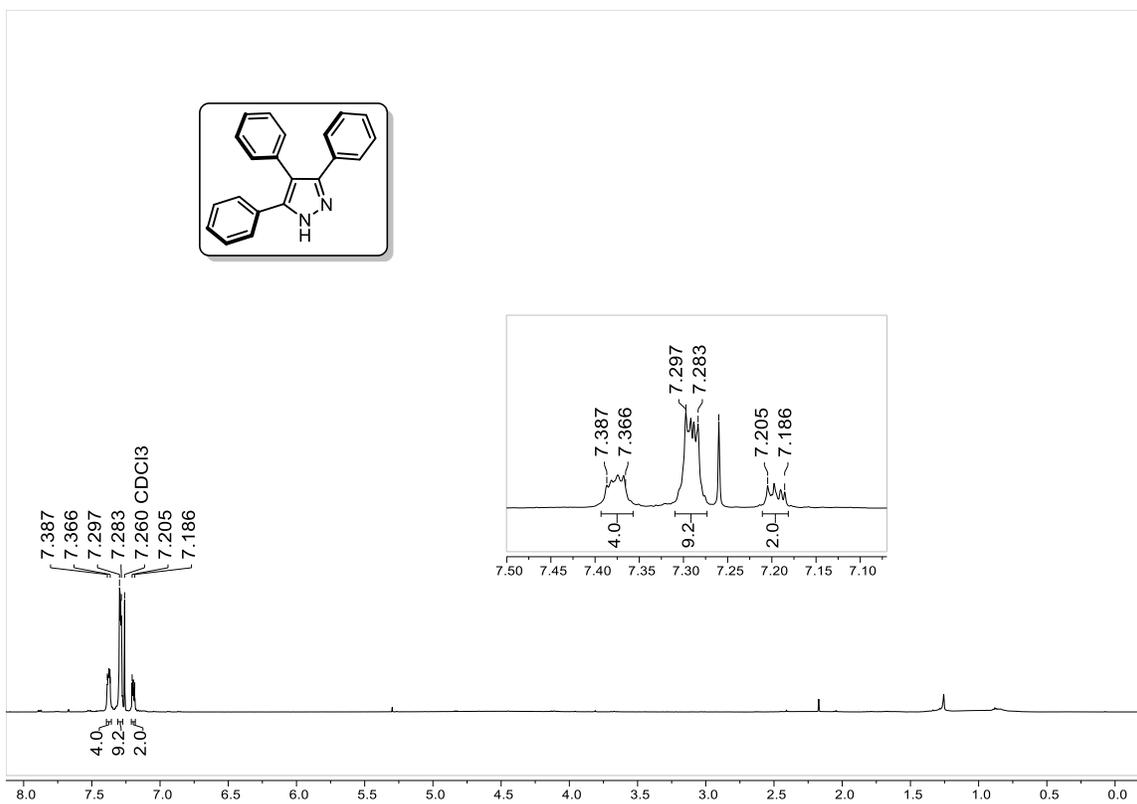
Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 17, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁸F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0, ³²S:0 .. 0

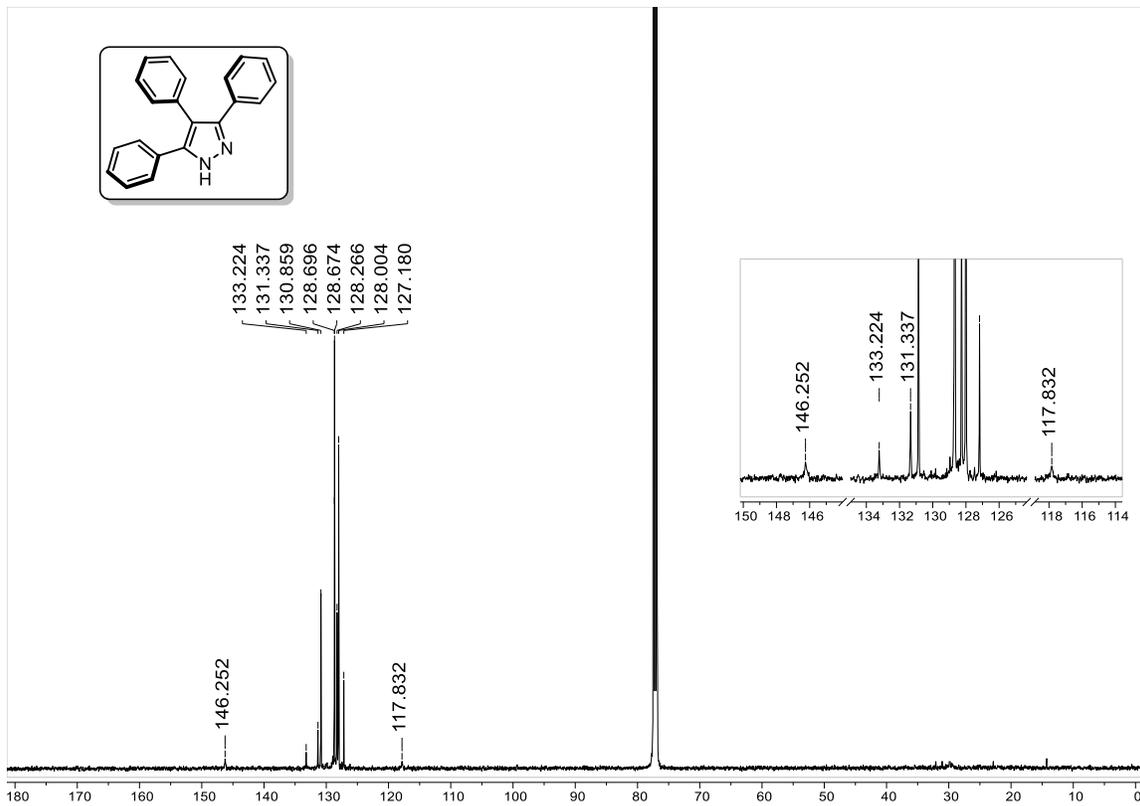


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
283.10023	377996.21	283.10020	0.03	0.12	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₆ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 104. HRMS de 49s.



Espectro 105. RMN-1H de 49t.



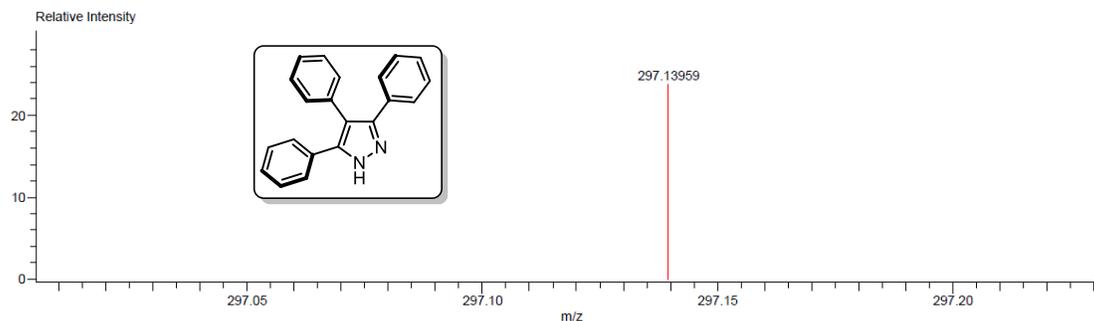
Espectro 106. RMN-13C de 49t.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:3/17/2023 11:01:00 AM
 Created by:AccuTOF

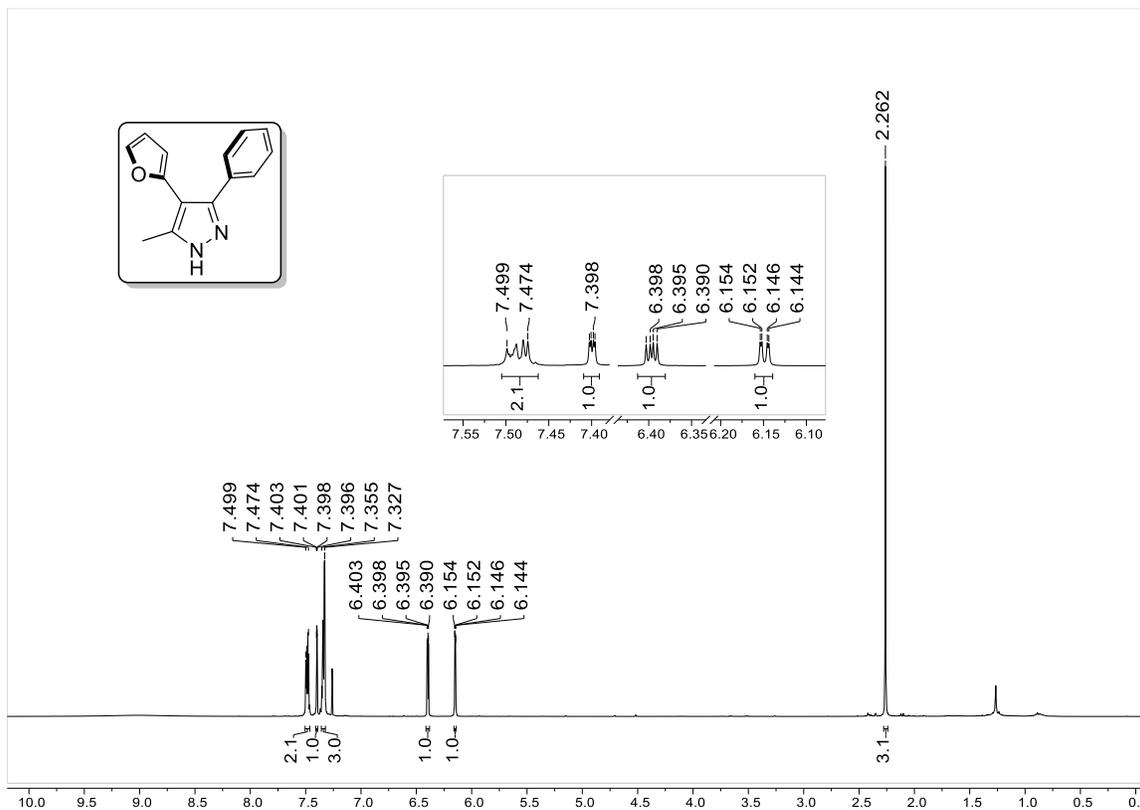
Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 21, ¹H:0 .. 18, ¹⁴N:0 .. 2, ³²S:0 .. 0
 Tolerance:5.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

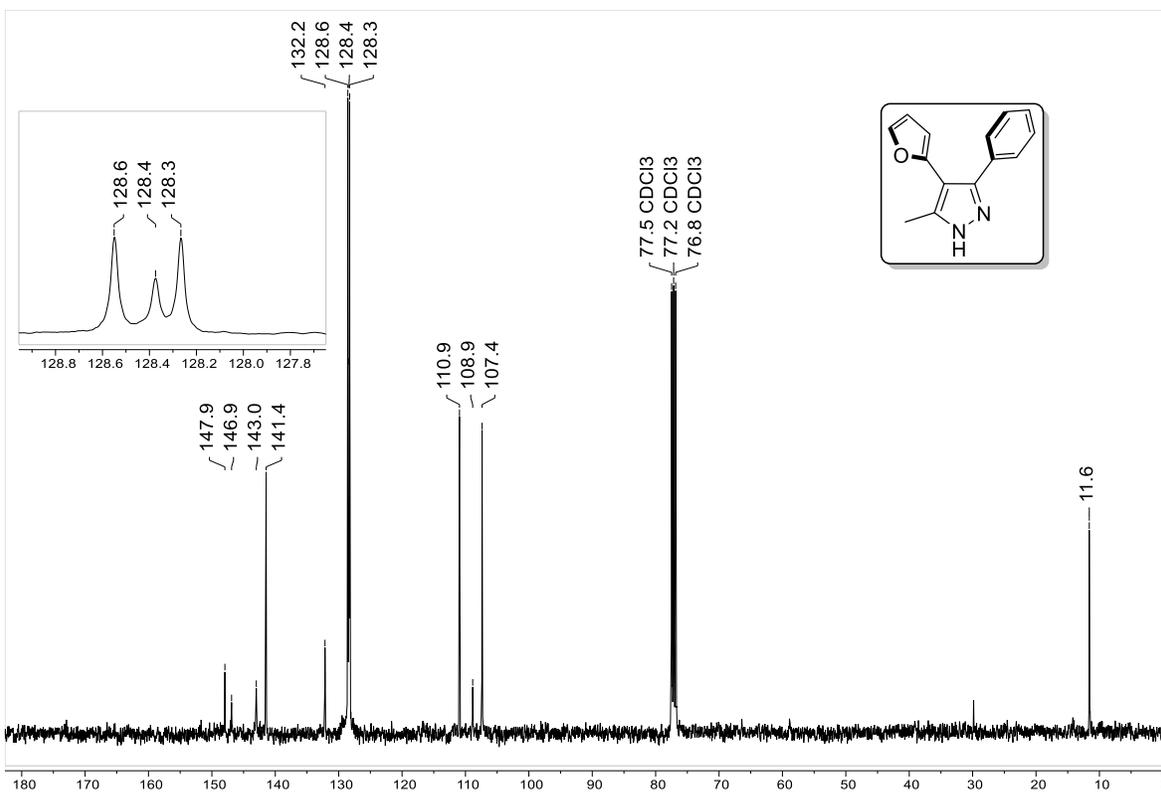


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
297.13959	22230.20	297.13917	0.42	1.42	¹² C ₂₁ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂	14.5

Espectro 107. HRMS de 49t.



Espectro 108. RMN-¹H de 49u.



Espectro 109. RMN-¹³C de 49u.

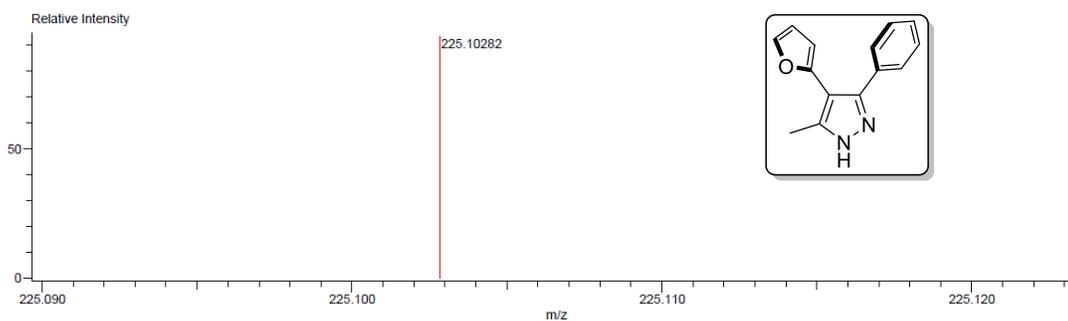
Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS]...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:2/23/2023 12:57:25 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 17, ¹H:0 .. 18, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 1

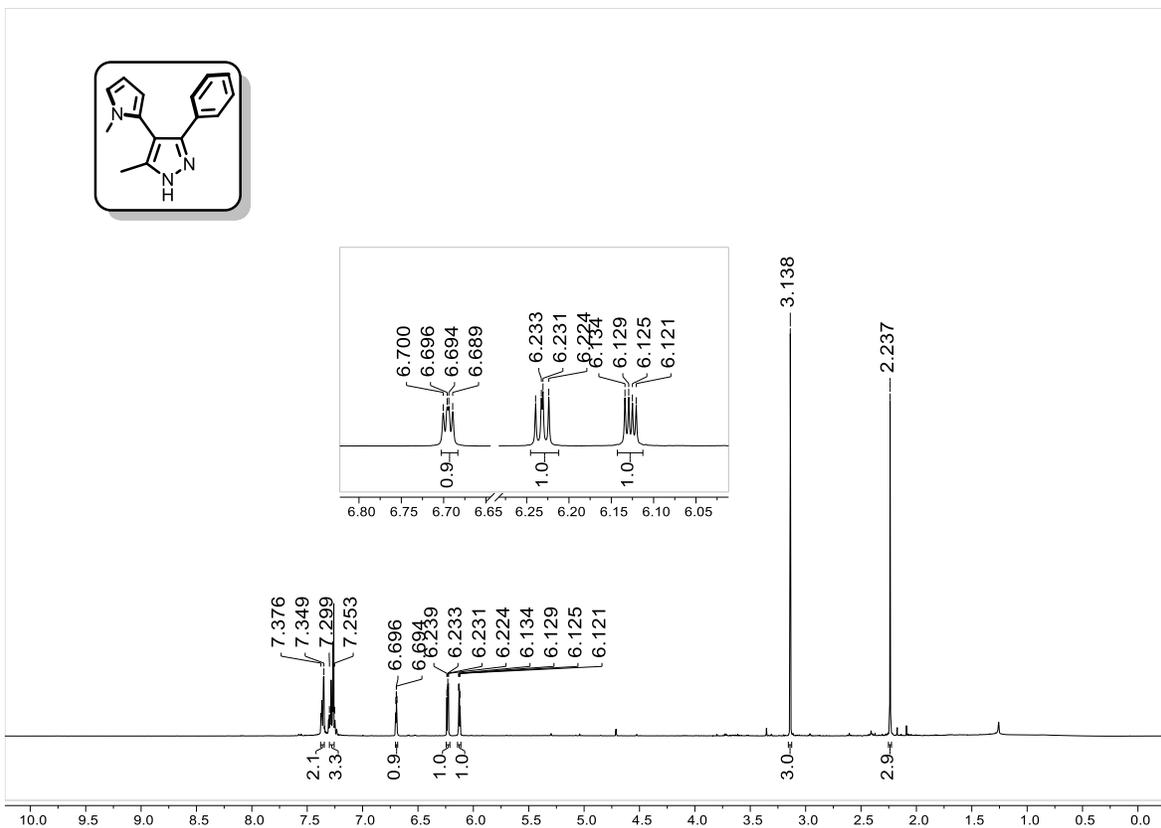
Tolerance:4.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 40.0 (Fraction:Both)

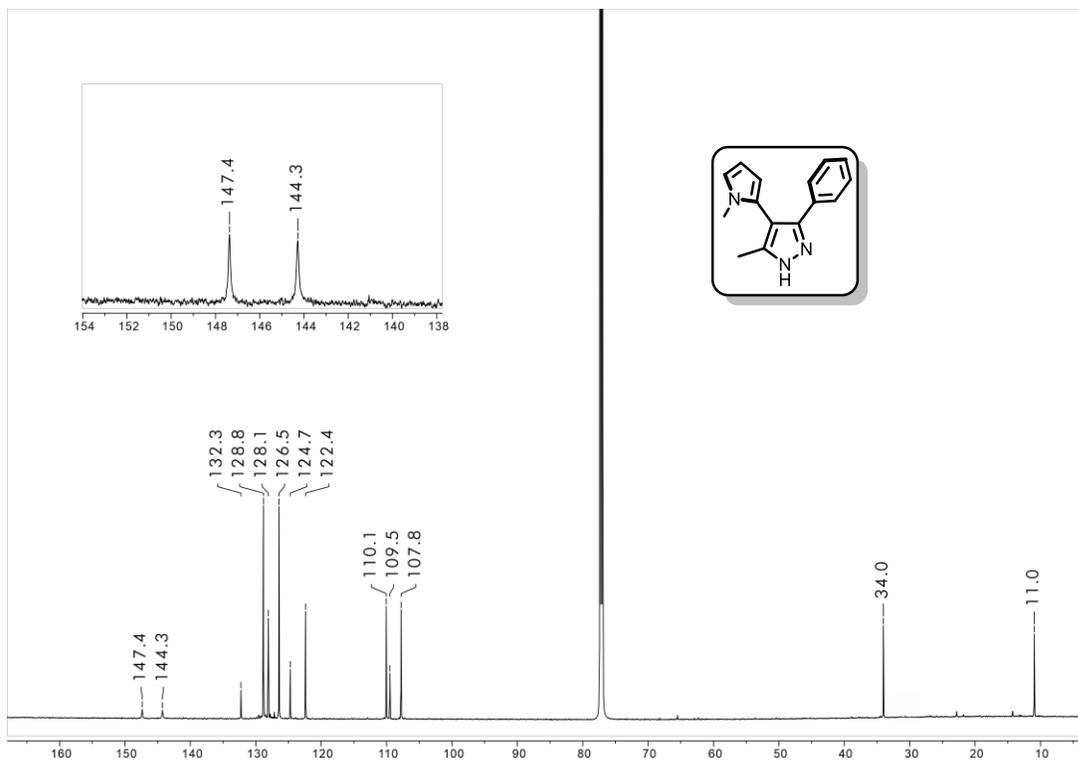


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
225.10282	5968.48	225.10279	0.03	0.14	¹² C ₁₄ ¹ H ₁₃ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₁	9.5

Espectro 110. HRMS de 49u.



Espectro 111. RMN-¹H de 49v.



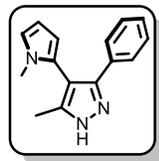
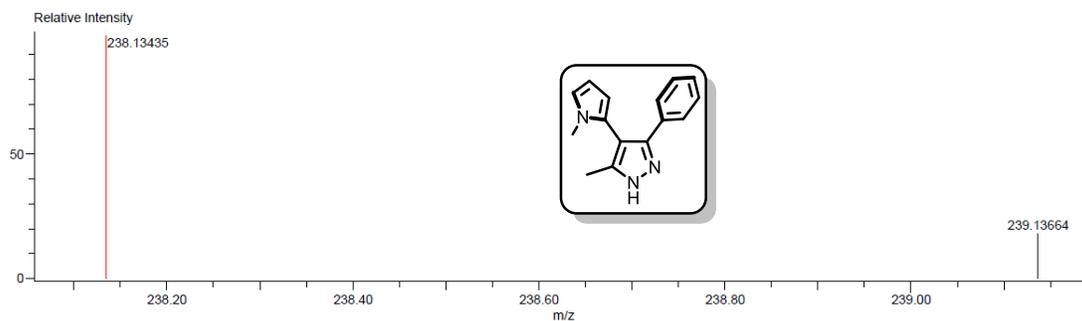
Espectro 112. RMN-¹³C de 49v.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[],Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Mass Calibration data:CaI_PEG_600
 Created:3/13/2023 2:53:20 PM
 Created by:AccuTOF

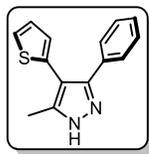
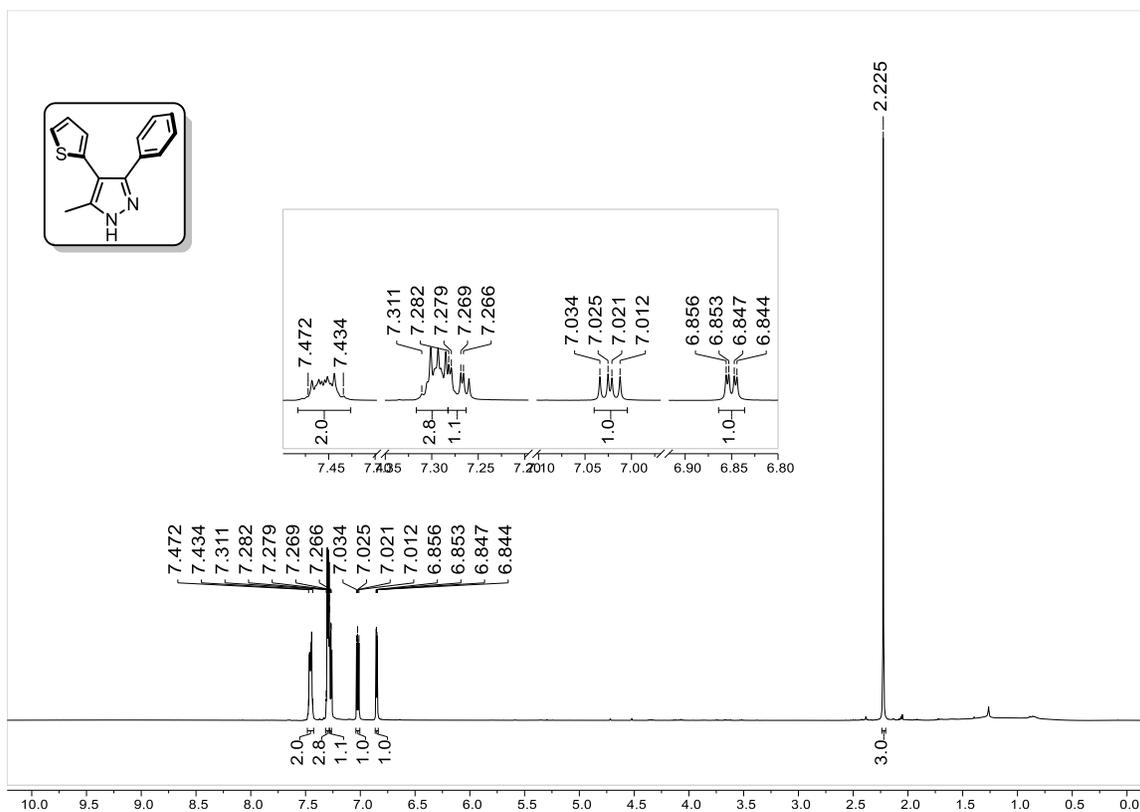
Charge number:1 Tolerance:100.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 15, ¹H:0 .. 16, ¹⁴N:3 .. 3, ¹⁶O:0 .. 0, ³²S:0 .. 0

Unsaturation Number:0.0 .. 40.0 (Fraction:Both)

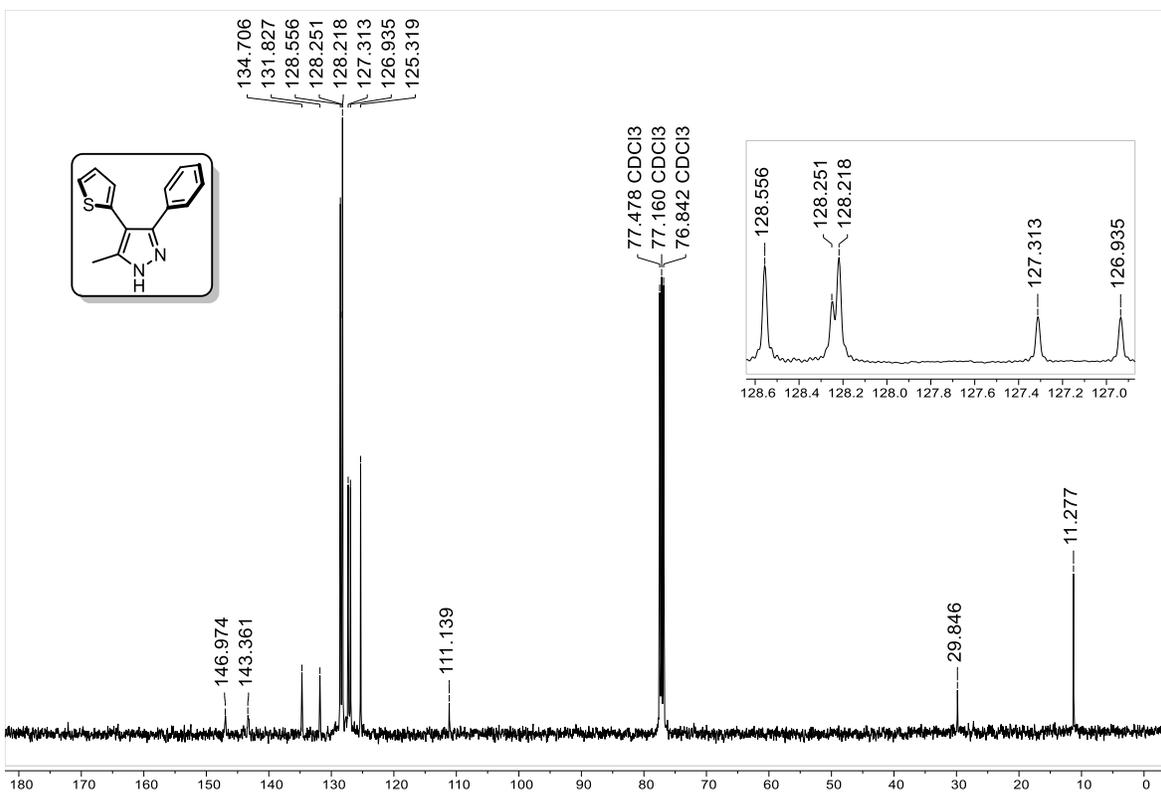


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
238.13435	21076.71	238.13442	-0.07	-0.29	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₆ ¹⁴ N ₃	9.5

Espectro 113. HRMS de 49v.



Espectro 114. RMN-¹H de 49w.



Espectro 115. RMN-¹³C de 49w.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:3/10/2023 9:16:20 AM

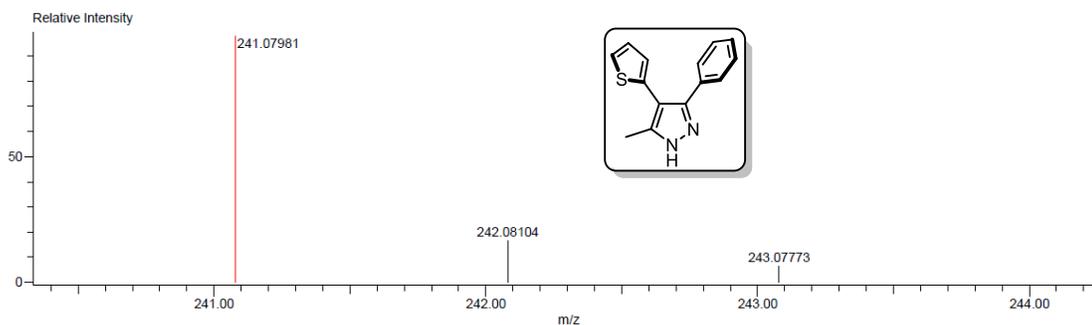
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

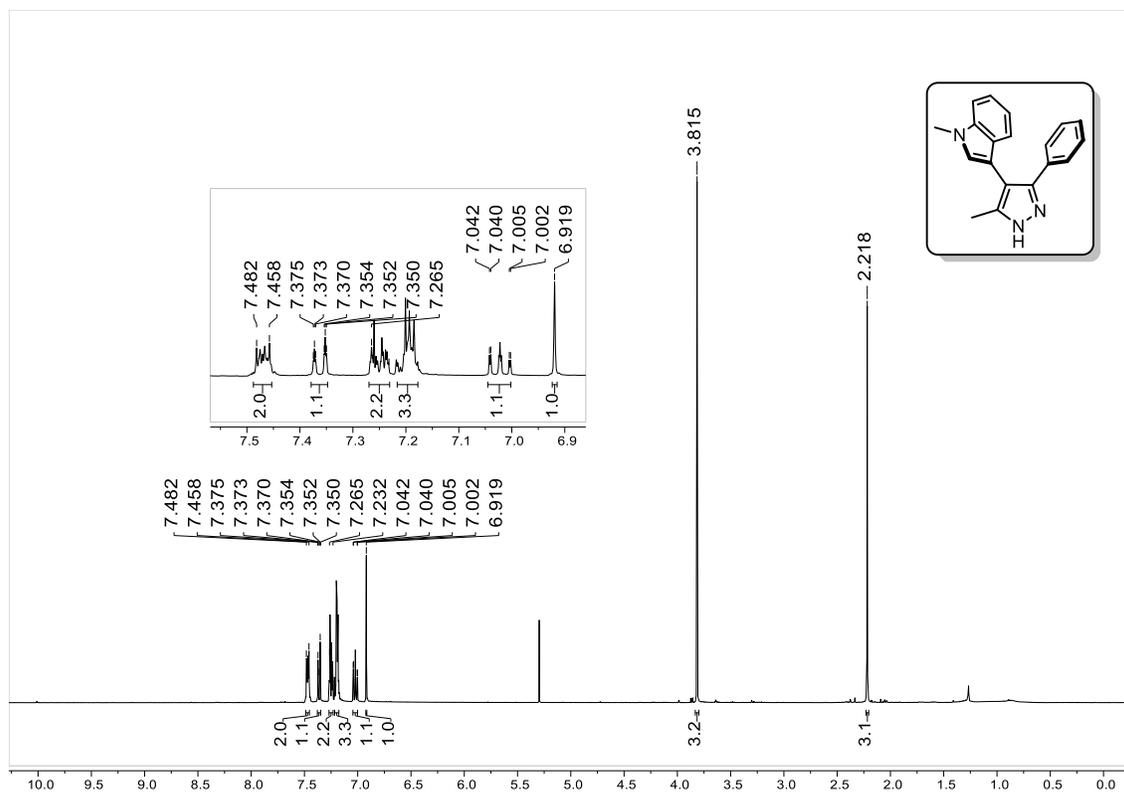
Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 14, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁸O:0 .. 0, ³²S:0 .. 1

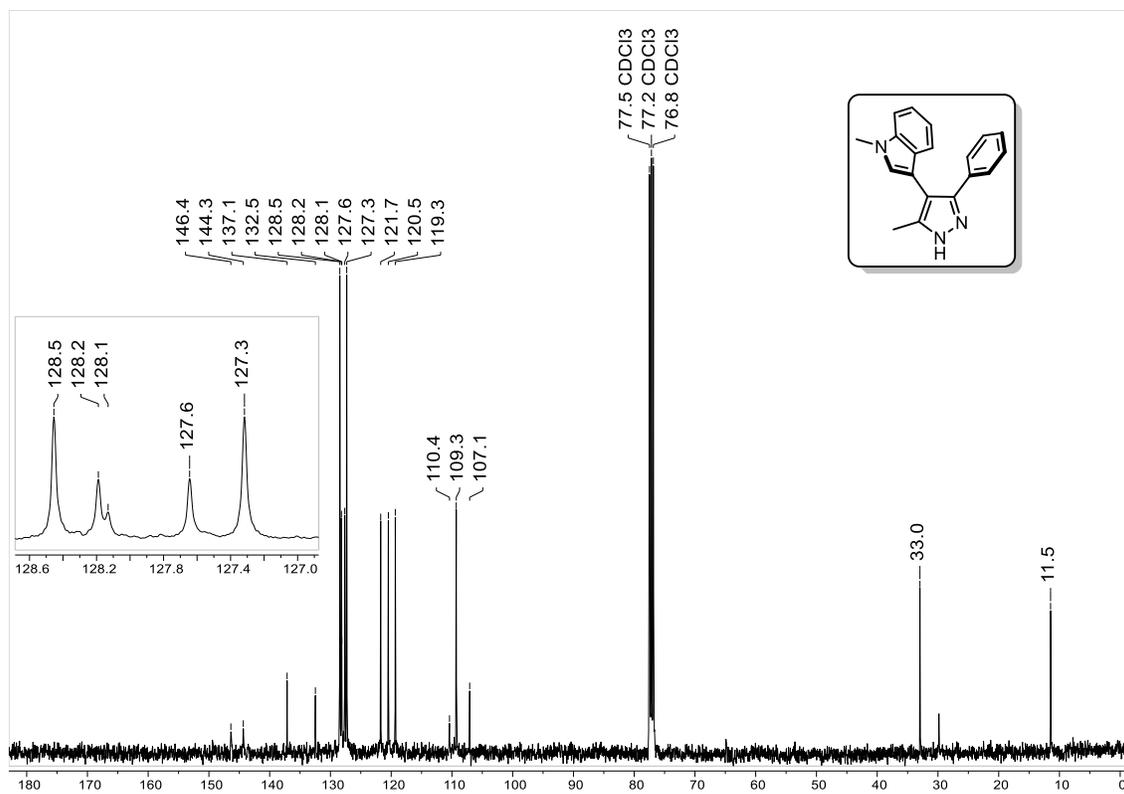


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
241.07981	20510.44	241.07994	-0.13	-0.55	¹² C ₁₄ ¹ H ₁₃ ¹⁴ N ₂ ³² S ₁	9.5

Espectro 116. HRMS de 49w.



Espectro 117. RMN-¹H de 49x.



Espectro 118. RMN-¹³C de 49x.

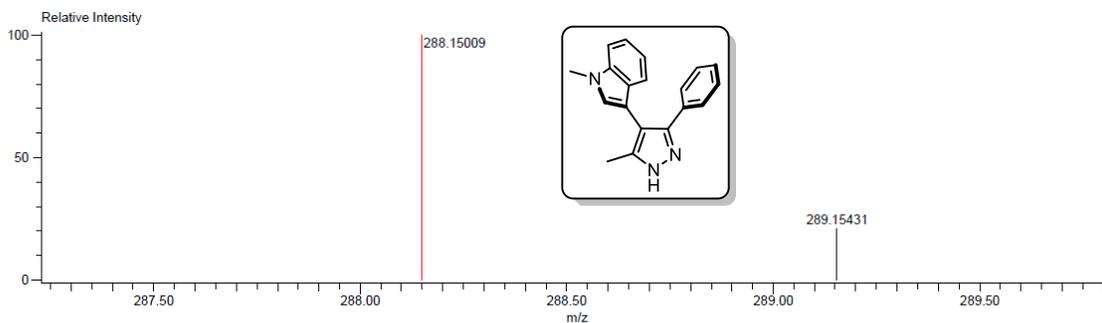
Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:3/1/2023 10:40:03 AM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 19, ¹H:0 .. 20, ⁷⁹Br:0 .. 0, ⁸¹Br:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁵N:0 .. 0, ¹⁶O:0 .. 0, ³²S:0 .. 0

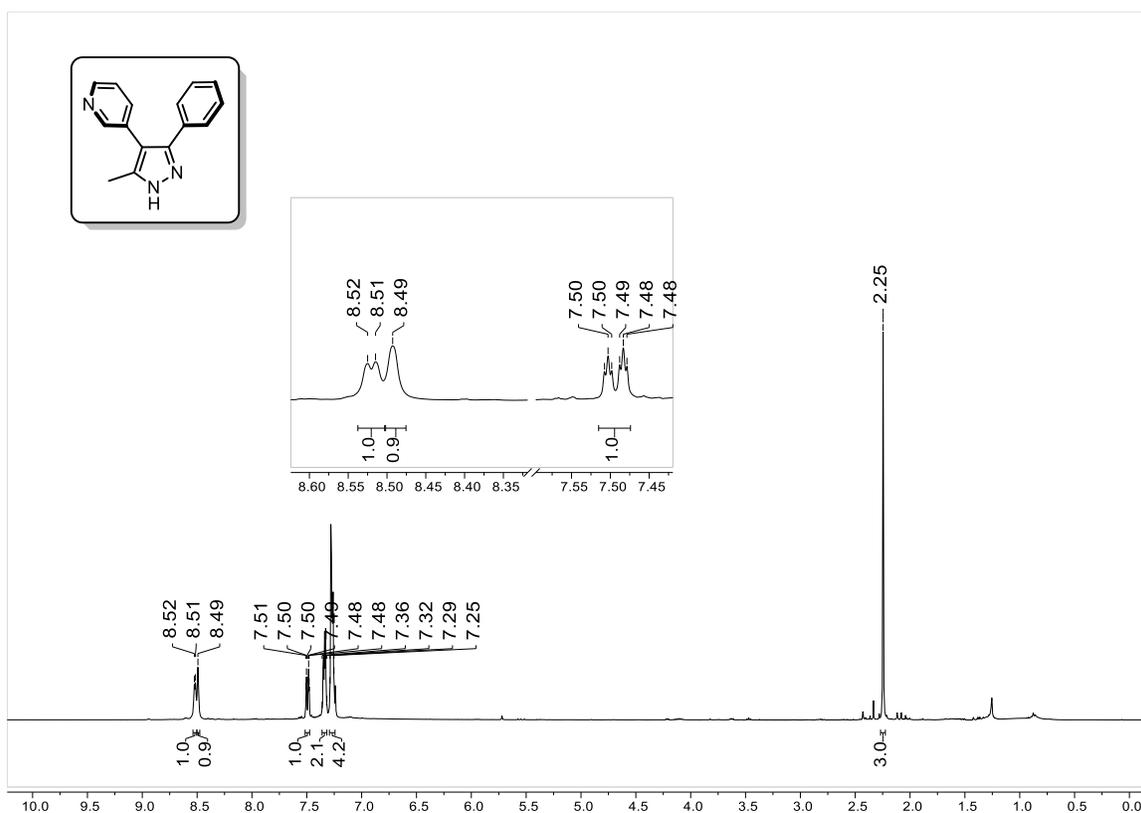
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

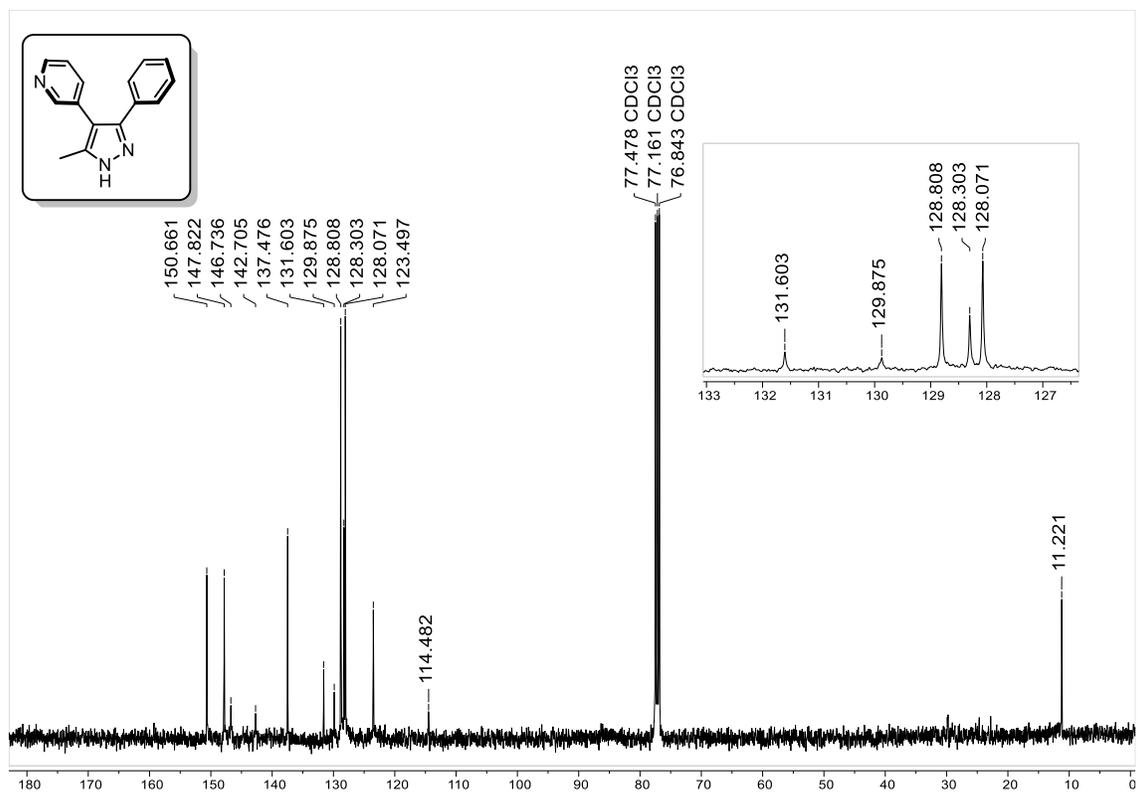


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
288.15009	208716.91	288.15007	0.01	0.05	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₈ ¹⁴ N ₃	12.5

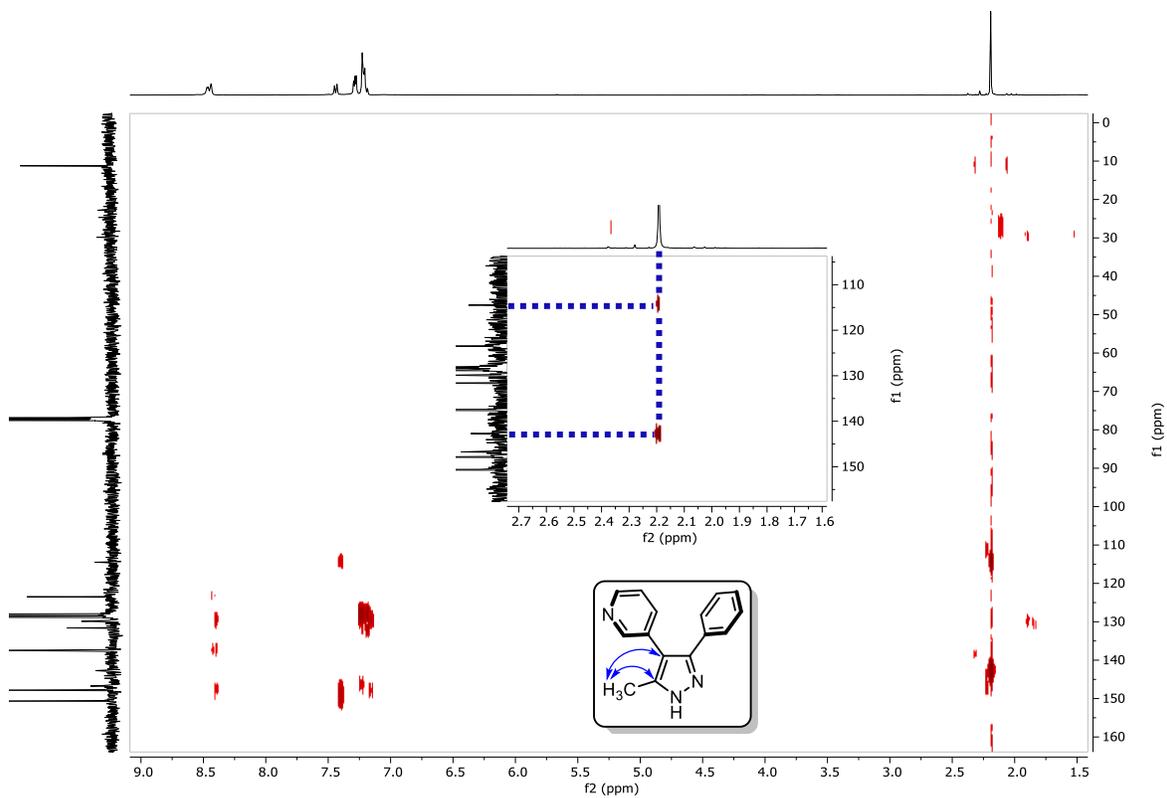
Espectro 119. HRMS de 49x.



Espectro 120. RMN-¹H de 49y.



Espectro 121. RMN-¹³C de 49y.



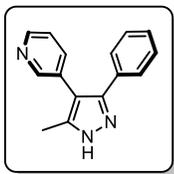
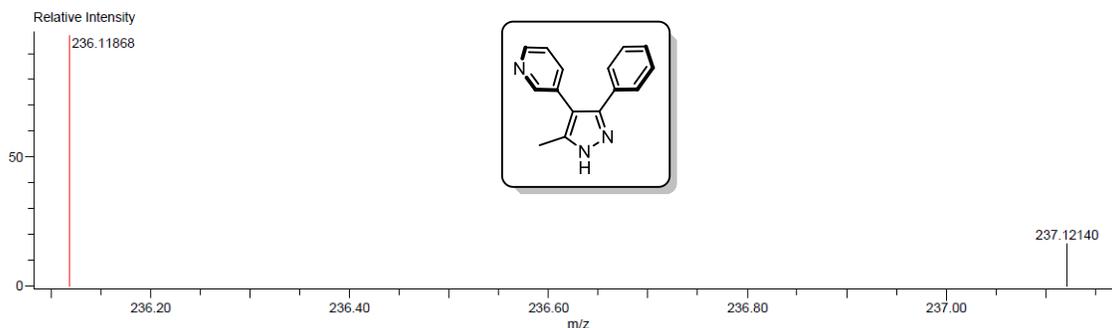
Espectro 122. HMBC de 49y.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:2/21/2023 10:03:16 AM
 Created by:AccuTOF

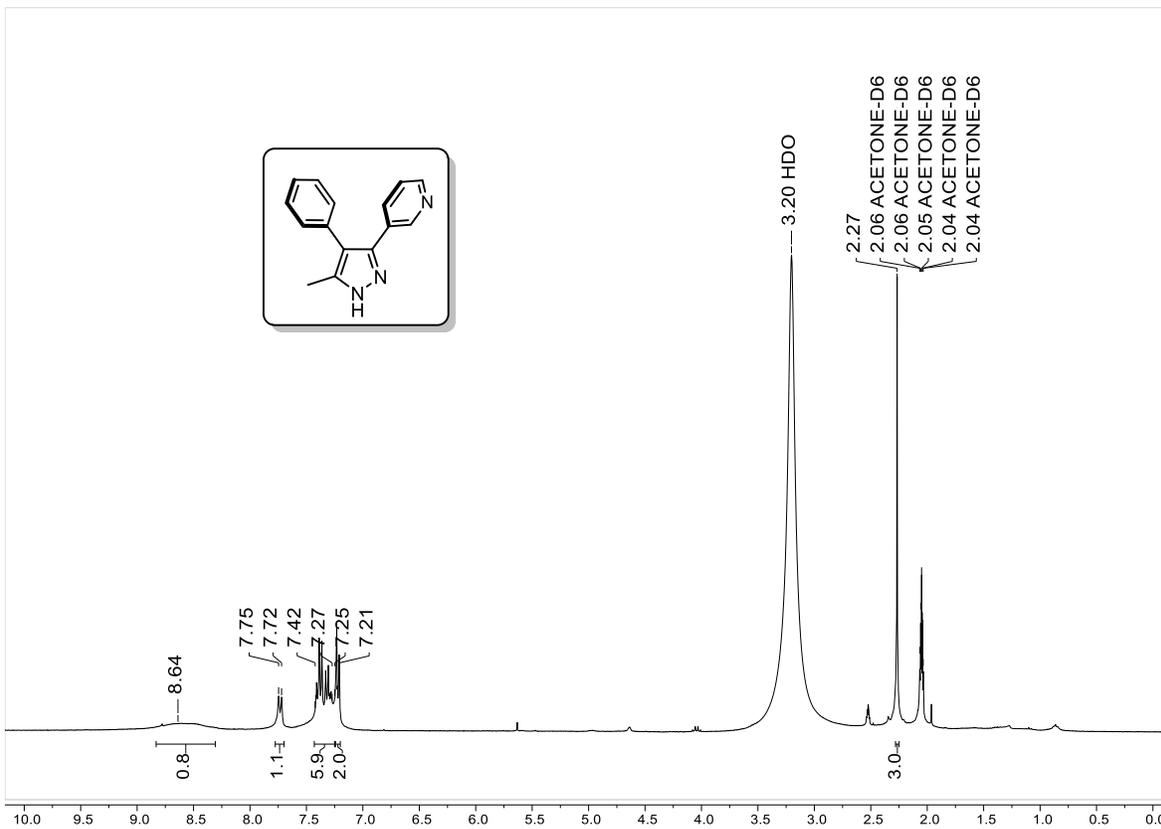
Charge number:1 Tolerance:5.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 15, ¹H:0 .. 22, ⁷⁹Br:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 0

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)

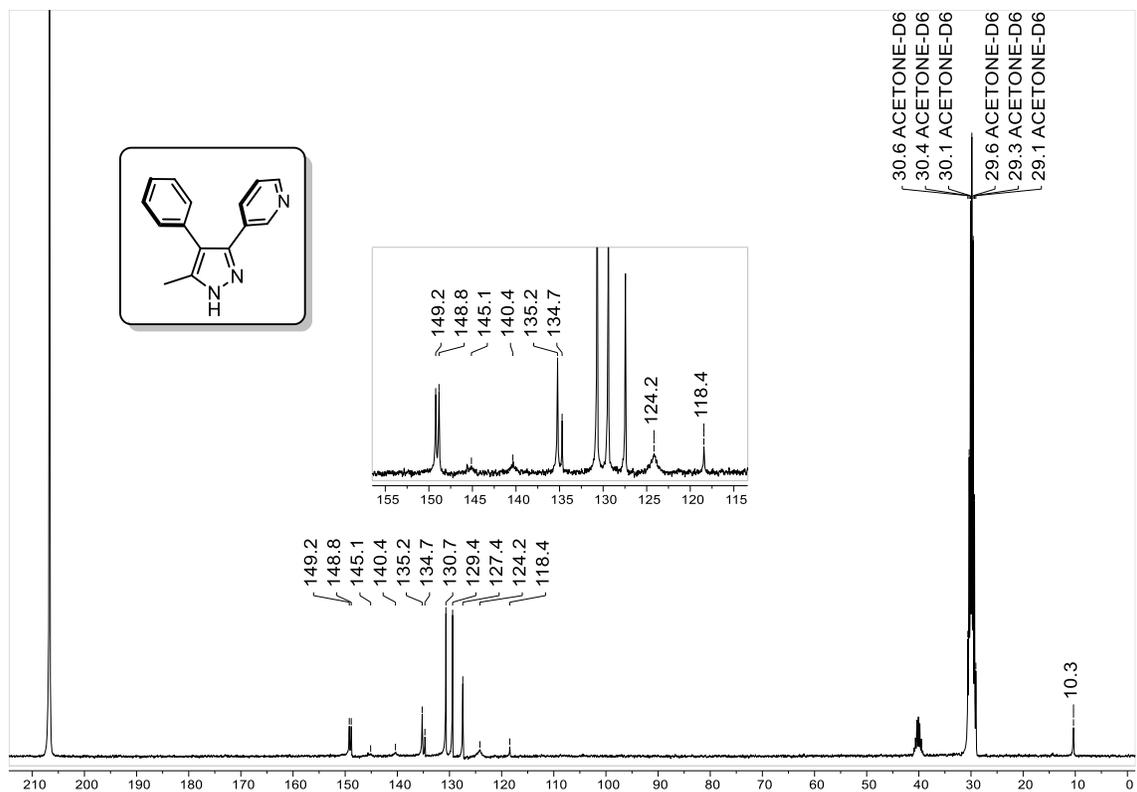


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
236.11868	41968.84	236.11877	-0.10	-0.41	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₄ ¹⁴ N ₃	10.5

Espectro 123. HRMS de 49y.



Espectro 124. RMN-¹H de 49z.



Espectro 125. RMN-¹³C de 49z.

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base];Smooth[5];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:1/27/2023 10:29:43 AM

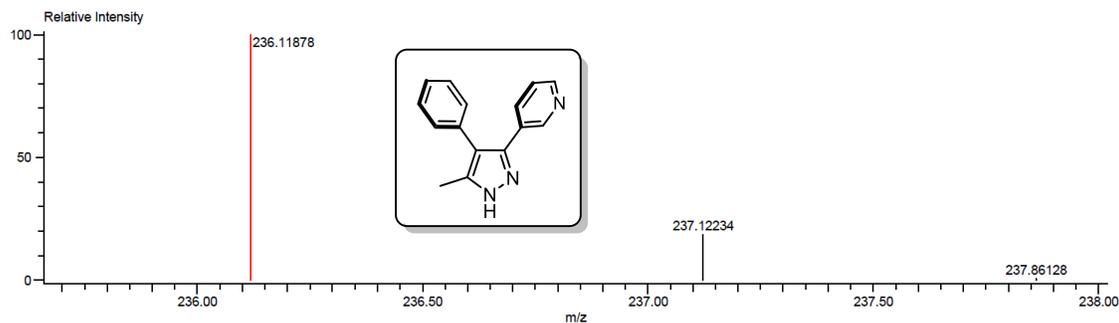
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

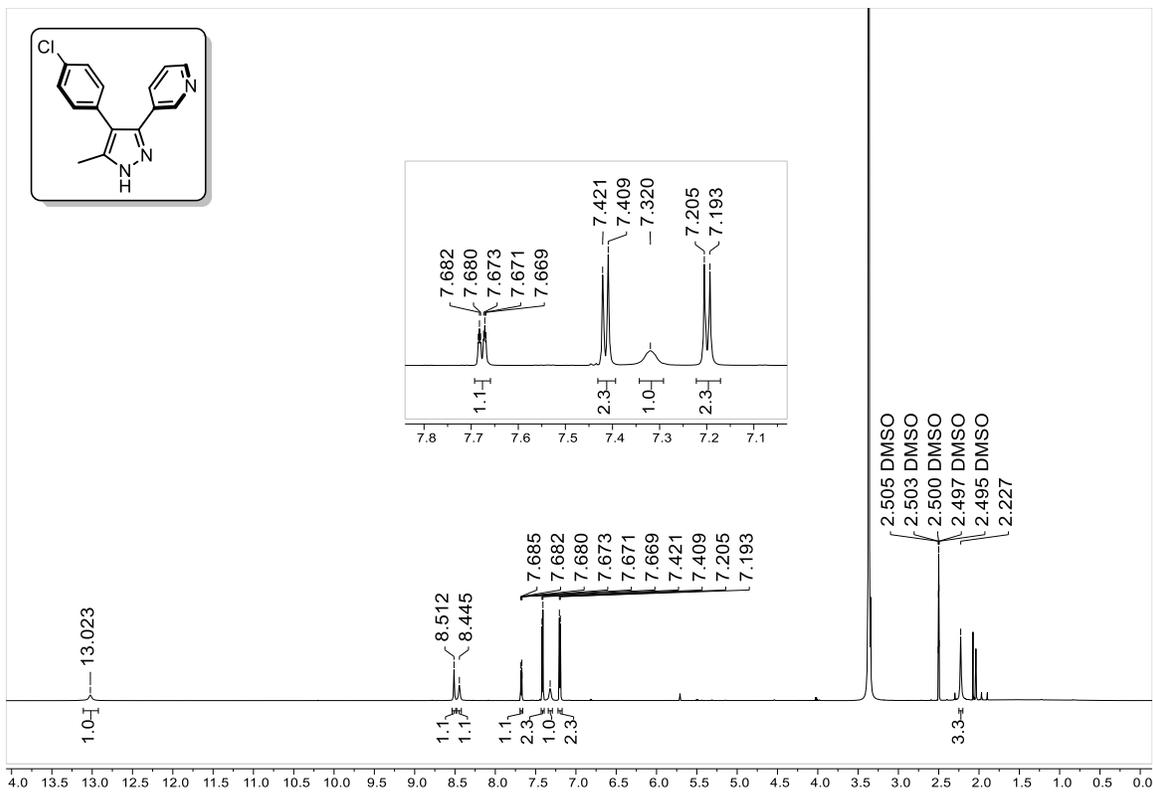
Unsaturation Number:0.0 .. 45.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 15, ¹H:0 .. 22, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:3 .. 3, ¹⁶O:0 .. 0

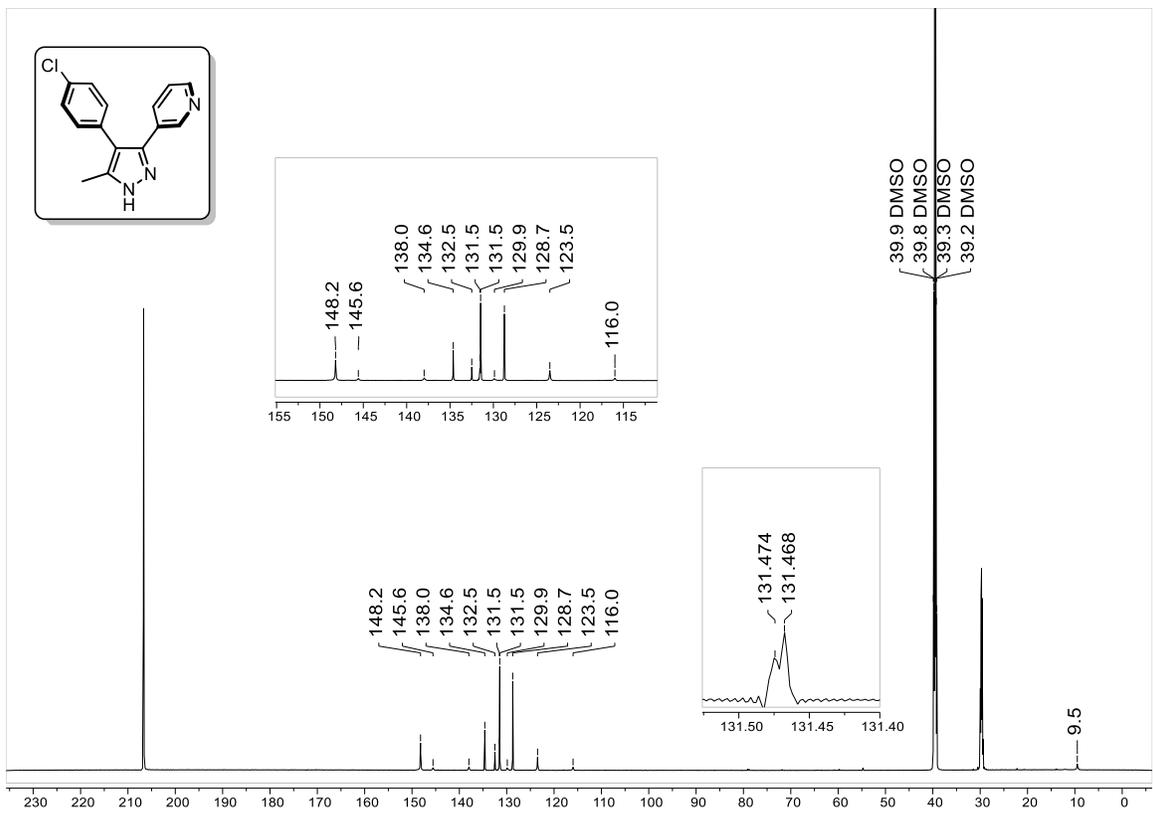


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
236.11878	11340.28	236.11877	0.01	0.04	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₄ ¹⁴ N ₃	10.5

Espectro 126. HRMS de 49z.



Espectro 127. RMN-¹H de 49aa.



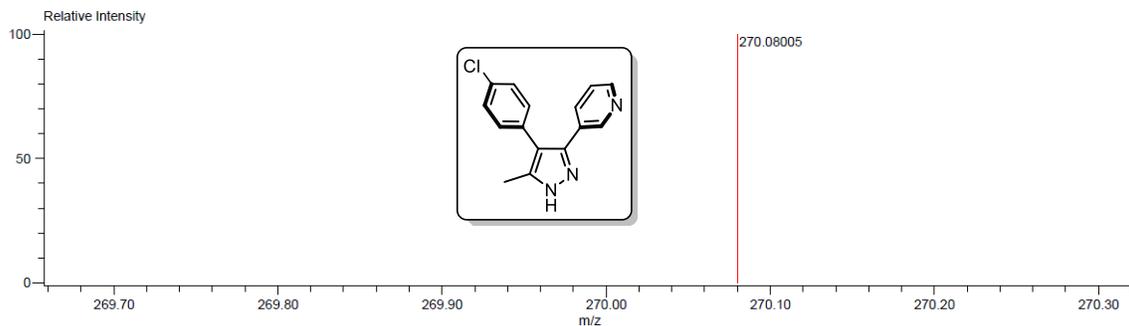
Espectro 128. RMN-¹³C de 49aa.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:2/2/2023 11:17:31 AM
 Created by:AccuTOF

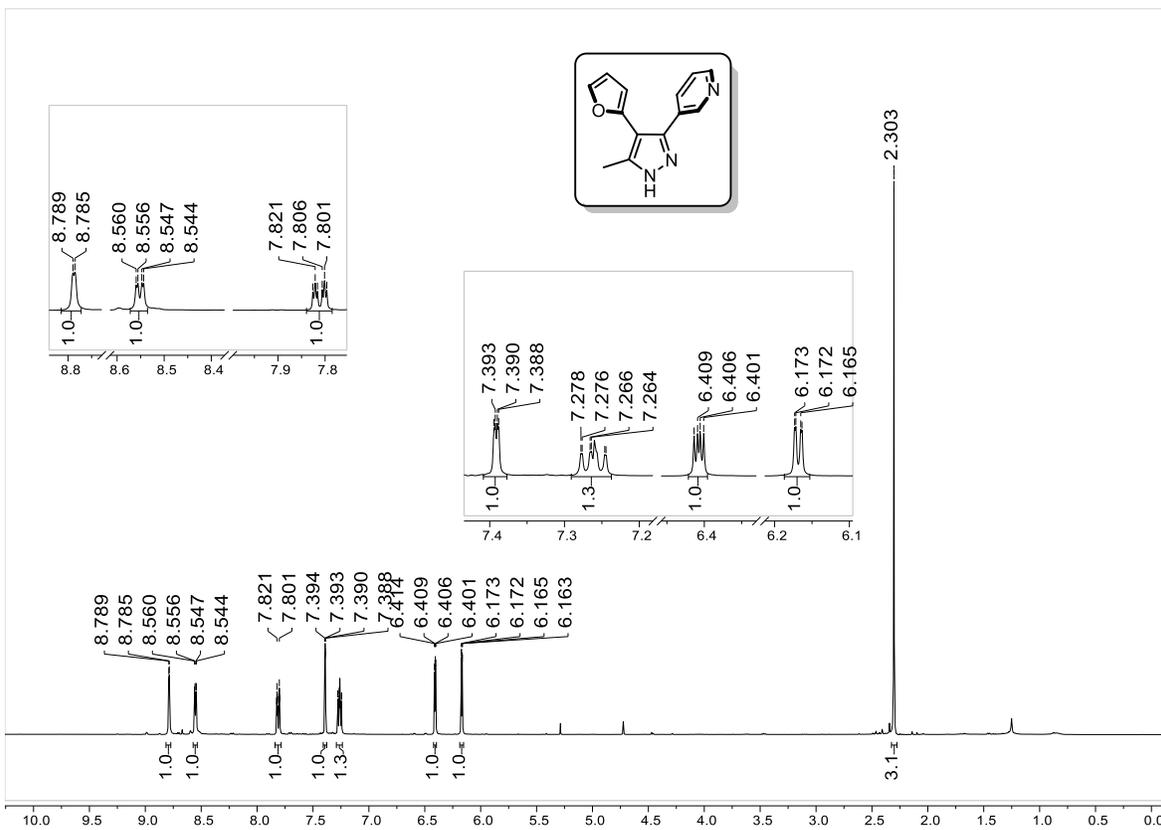
Charge number:1
 Tolerance:50.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 15, ¹H:0 .. 50, ³⁵Cl:0 .. 1, ¹⁹F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁸O:0 .. 0

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:5)

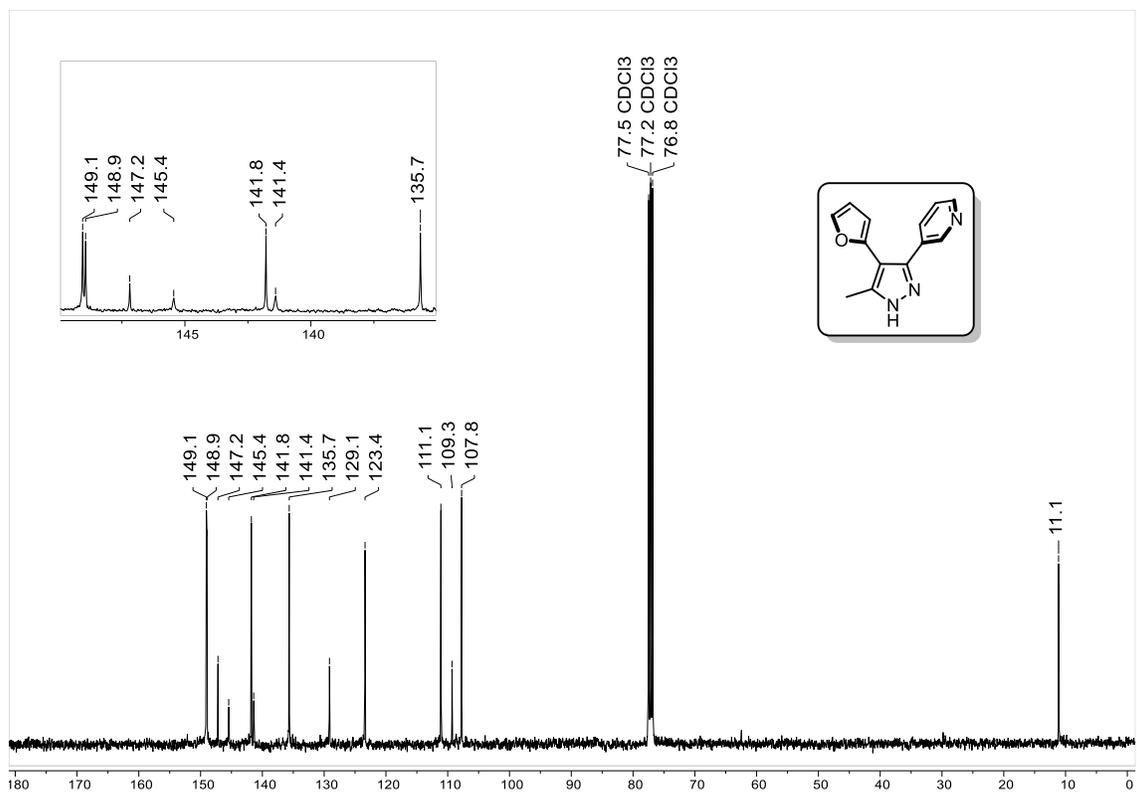


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
270.08005	4805.12	270.07980	0.25	0.92	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₃ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₃	10.5

Espectro 129. HRMS de 49aa.



Espectro 130. RMN-¹H de 49ab.



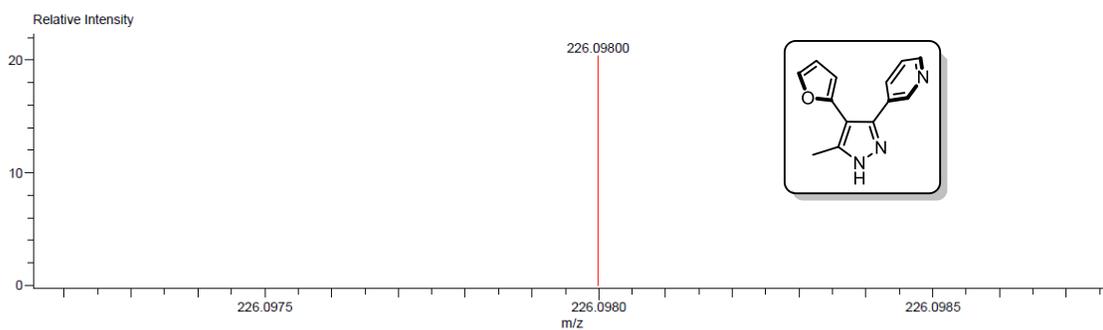
Espectro 131. RMN-¹³C de 49ab.

Description:
 Ionization Mode: ESI+
 History: Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data: Cal_PEG_600
 Created: 2/27/2023 2:22:47 PM
 Created by: AccuTOF

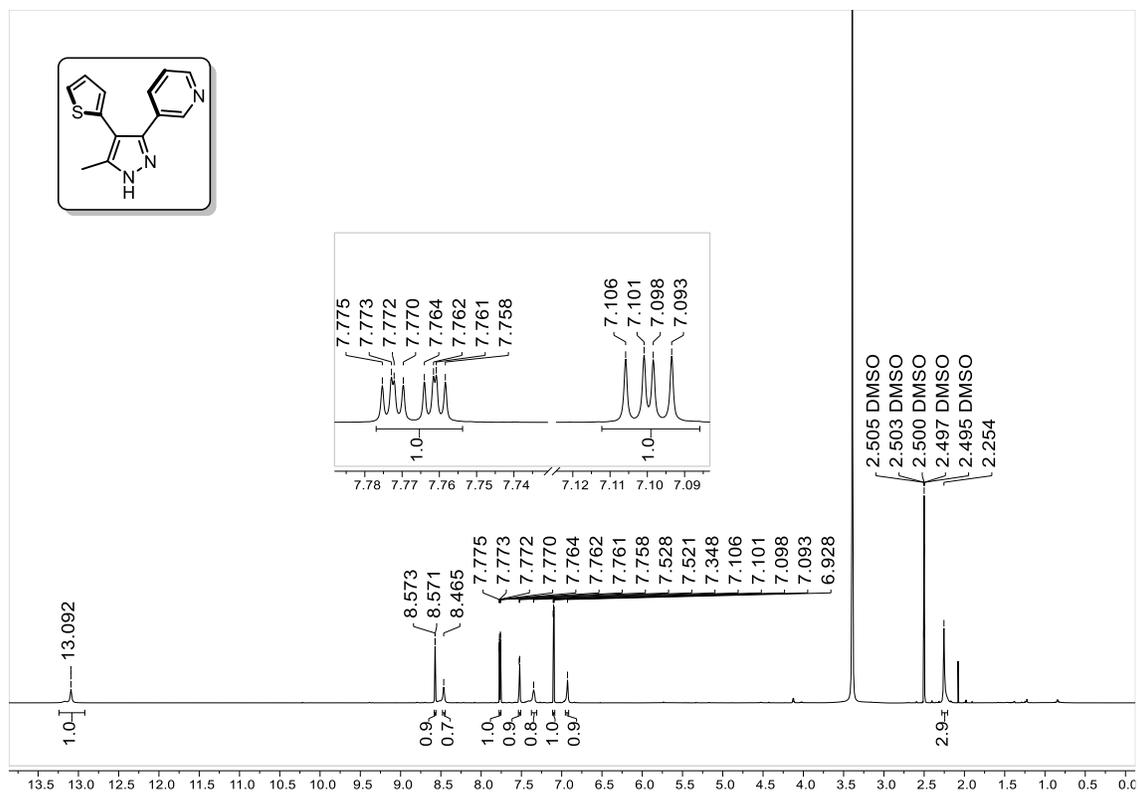
Charge number: 1
 Element: ¹²C: 0 .. 13, ¹H: 0 .. 20, ³⁵Cl: 0 .. 0, ¹⁹F: 0 .. 0, ¹⁴N: 2 .. 3, ¹⁸O: 0 .. 1
 Tolerance: 200.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 30.0 (Fraction: Both)

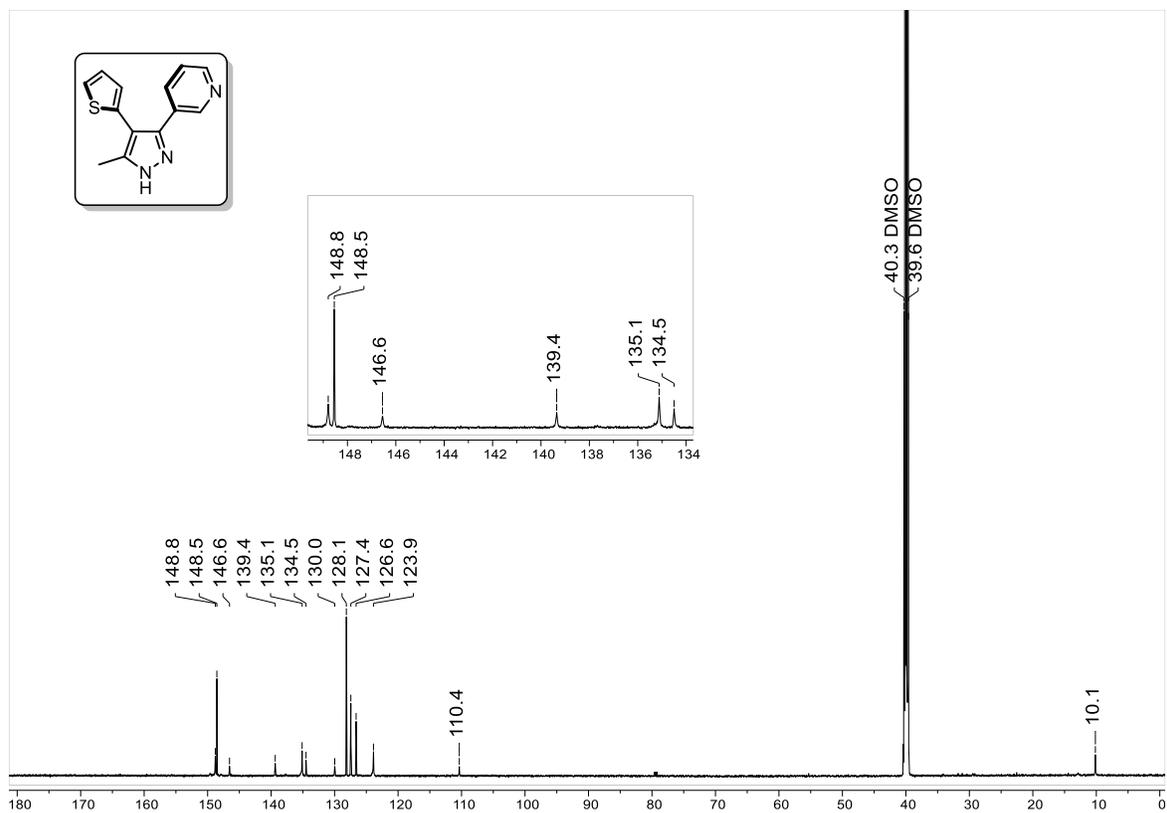


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
226.09800	18117.10	226.09804	-0.04	-0.17	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₂ ¹⁴ N ₃ ¹⁶ O ₁	9.5

Espectro 132. HRMS de 49ab.



Espectro 133. RMN-¹H de 49ac.



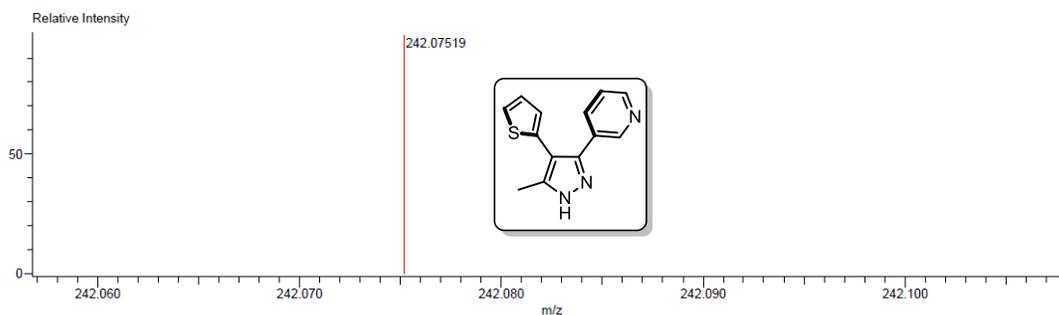
Espectro 134. RMN-¹³C de 49ac.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...
 Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 13, ¹H:0 .. 18, ¹⁴N:0 .. 3, ³²S:1 .. 1

Mass Calibration data:CaI_PEG_600
 Created:3/17/2023 11:26:55 AM
 Created by:AccuTOF

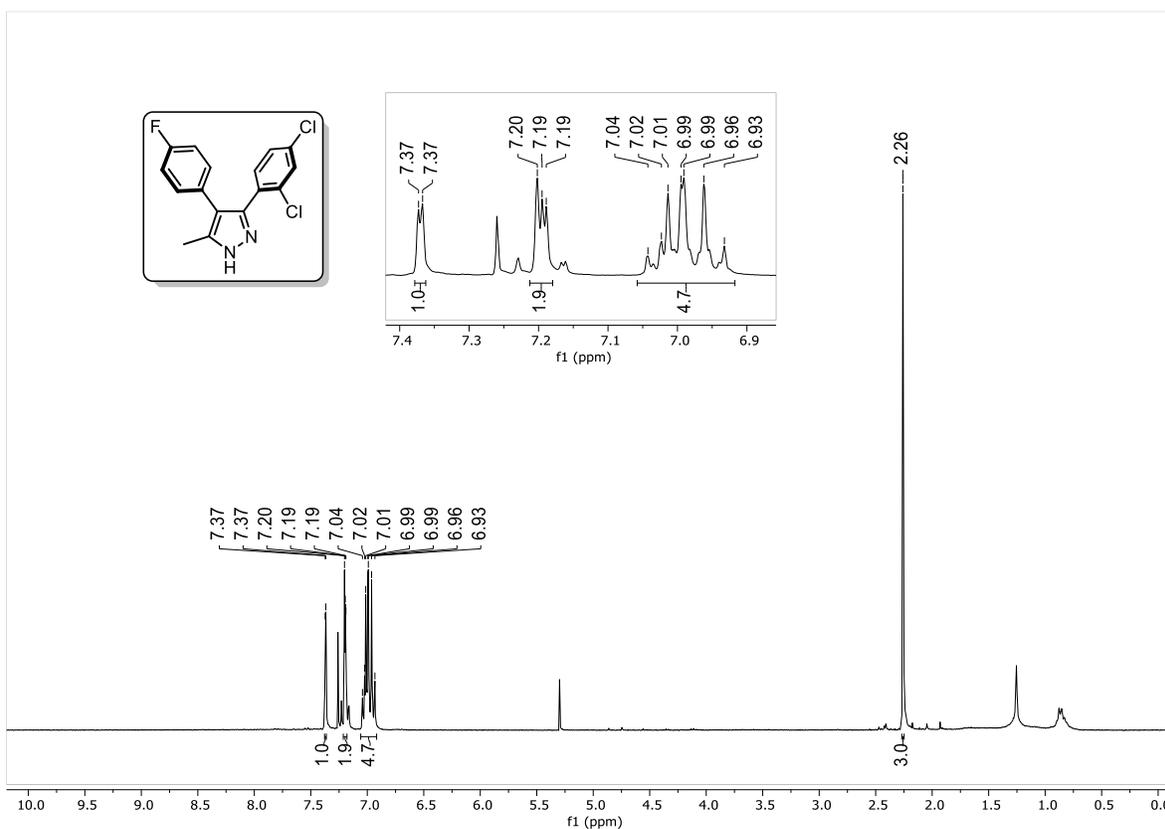
Tolerance:5.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

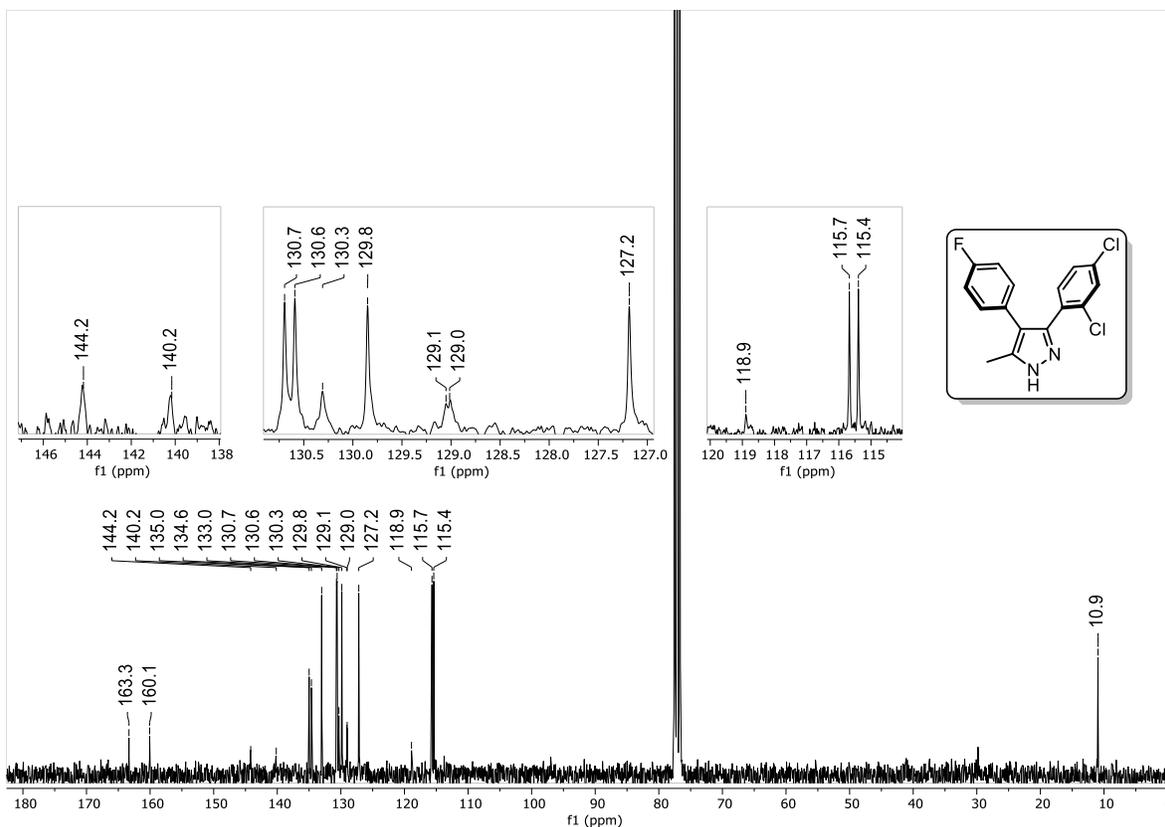


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
242.07519	11321.62	242.07519	0.00	-0.01	¹² C ₁₃ ¹ H ₁₂ ¹⁴ N ₃ ³² S ₁	10.5

Espectro 135. HRMS de 49ac.



Espectro 136. RMN-¹H de 49ad.



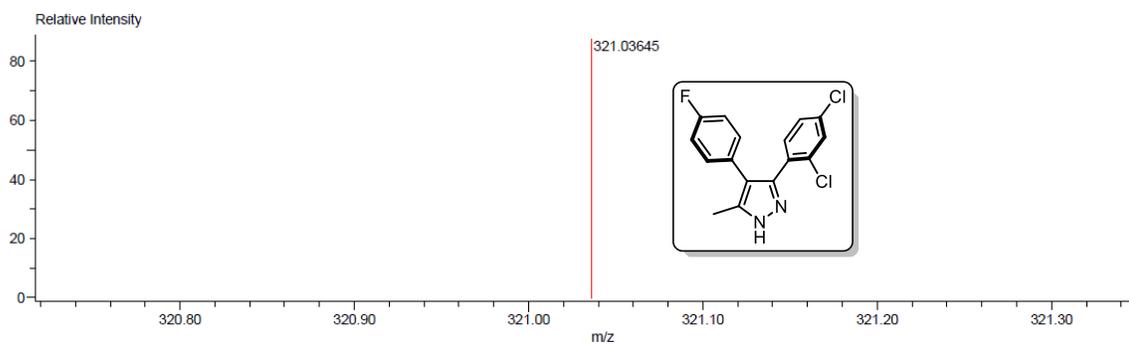
Espectro 137. RMN-¹³C de 49ad.

Description:
Ionization Mode:ESI+

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
Created:9/29/2023 12:02:43 PM
Created by:AccuTOF

Charge number:1
Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
Element:¹²C:0 .. 16, ¹H:0 .. 12, ³⁵Cl:1 .. 2, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁸O:0 .. 0

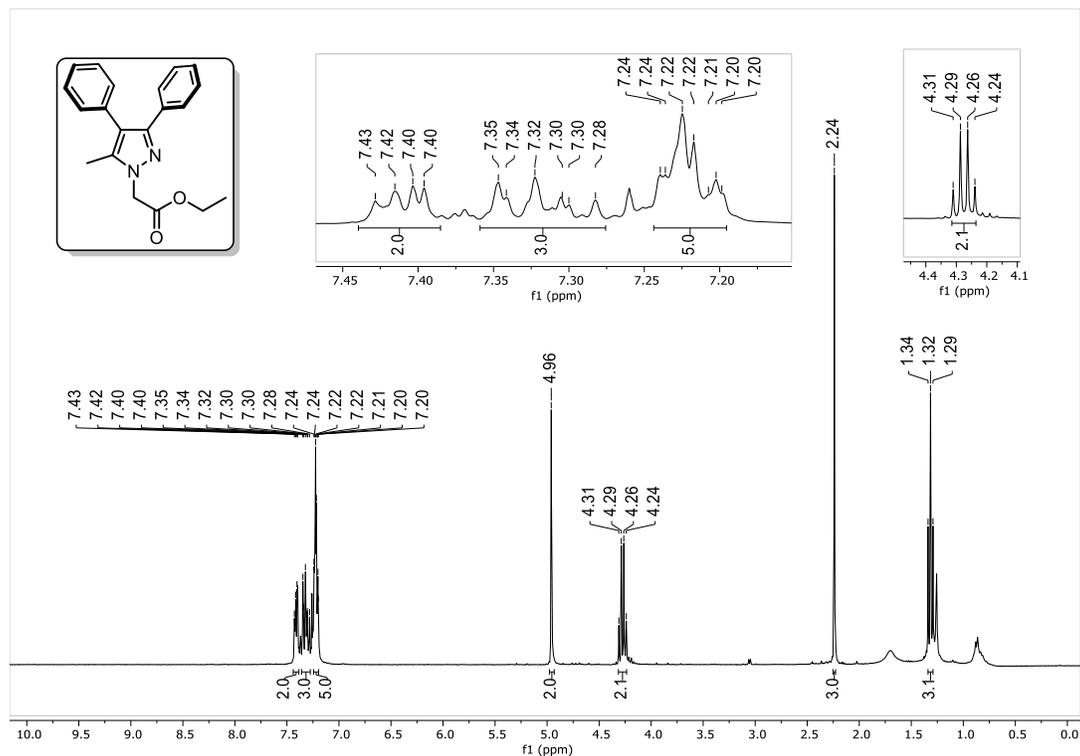
Unsaturation Number:0.0 .. 100.0 (Fraction:Both)



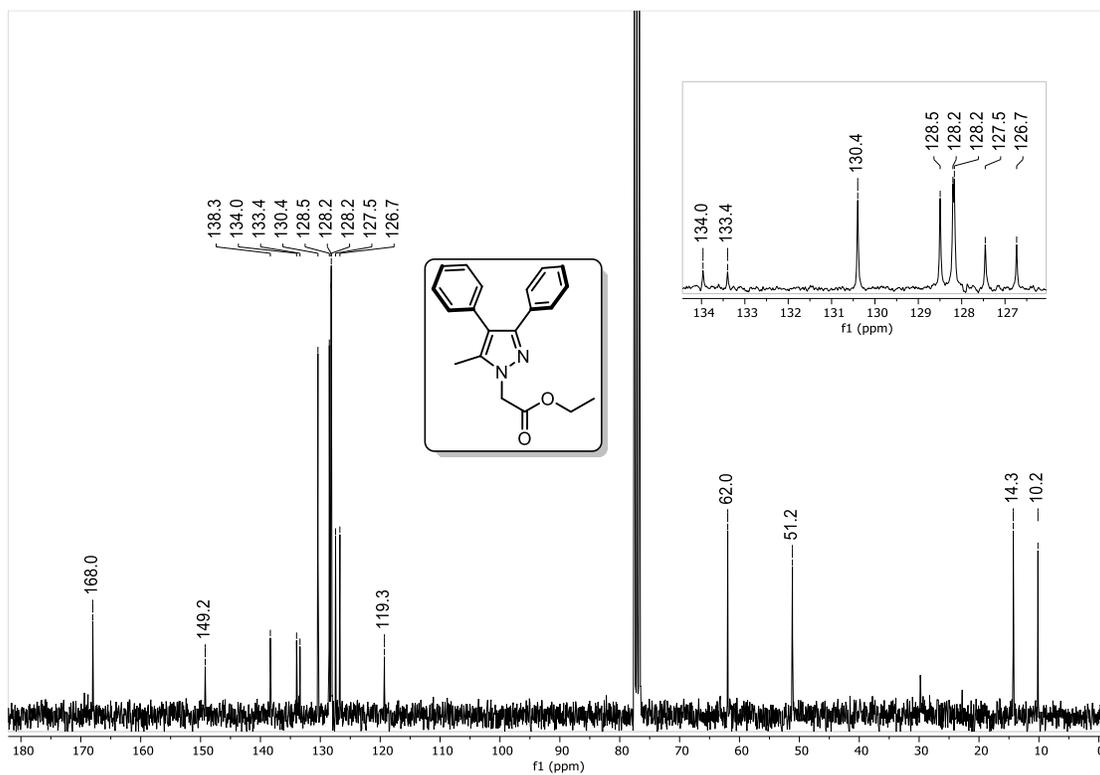
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
321.03645	18542.91	321.03616	0.29	0.91	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₂ ³⁵ Cl ₂ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₂	10.5

Espectro 138. HRMS de 49ad.

10.2.3. Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y bidimensionales, y de HRMS de los 2-(3,4-diaril-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanoato de etilo.



Espectro 139. RMN- ^1H de 48a.



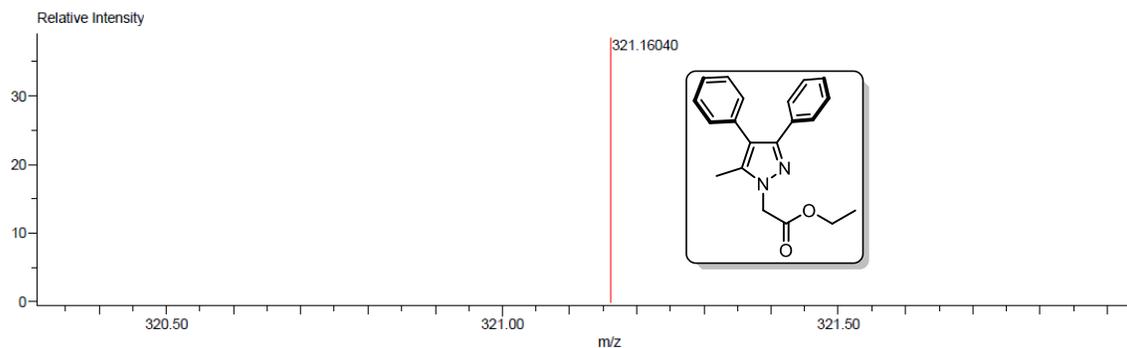
Espectro 140. RMN- ^{13}C de 48a.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:10/23/2023 2:28:22 PM
 Created by:AccuTOF

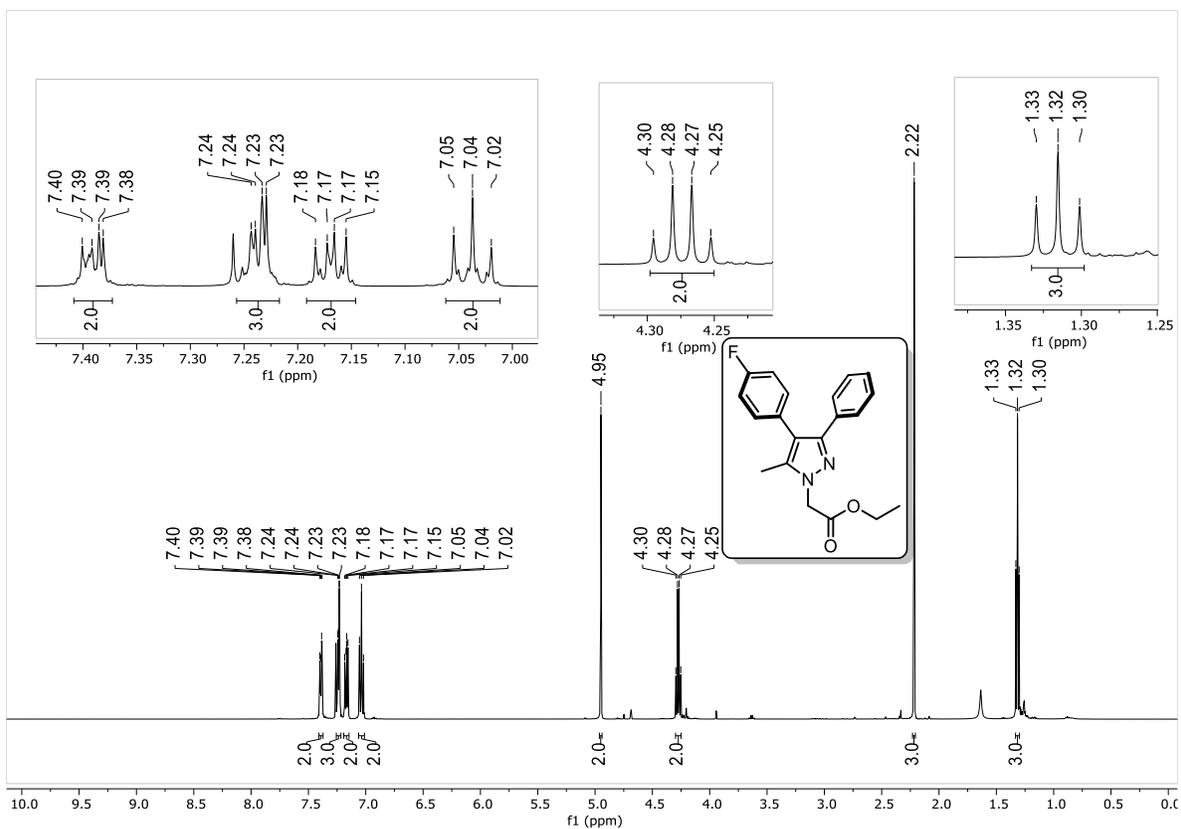
Charge number:1
 Tolerance:40.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 21, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 2

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

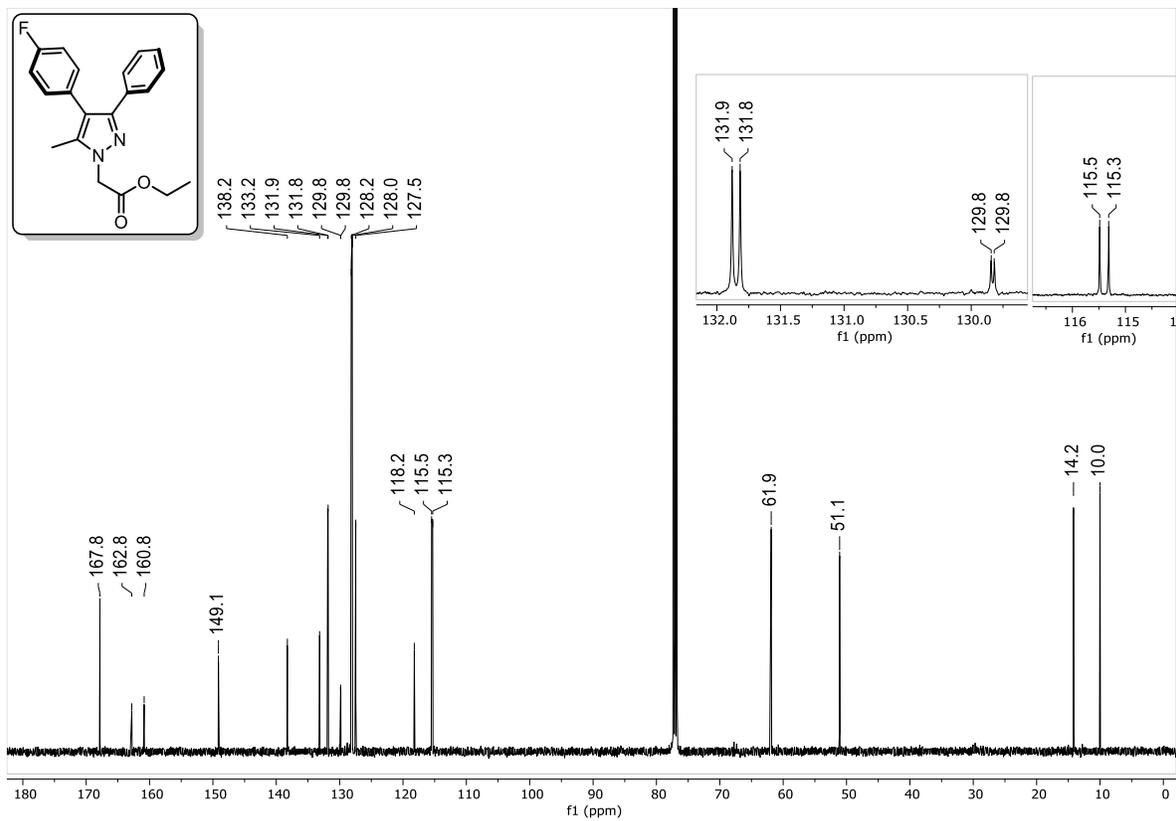


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
321.16040	80753.44	321.16030	0.09	0.29	¹² C ₂₆ ¹ H ₂₁ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	11.5

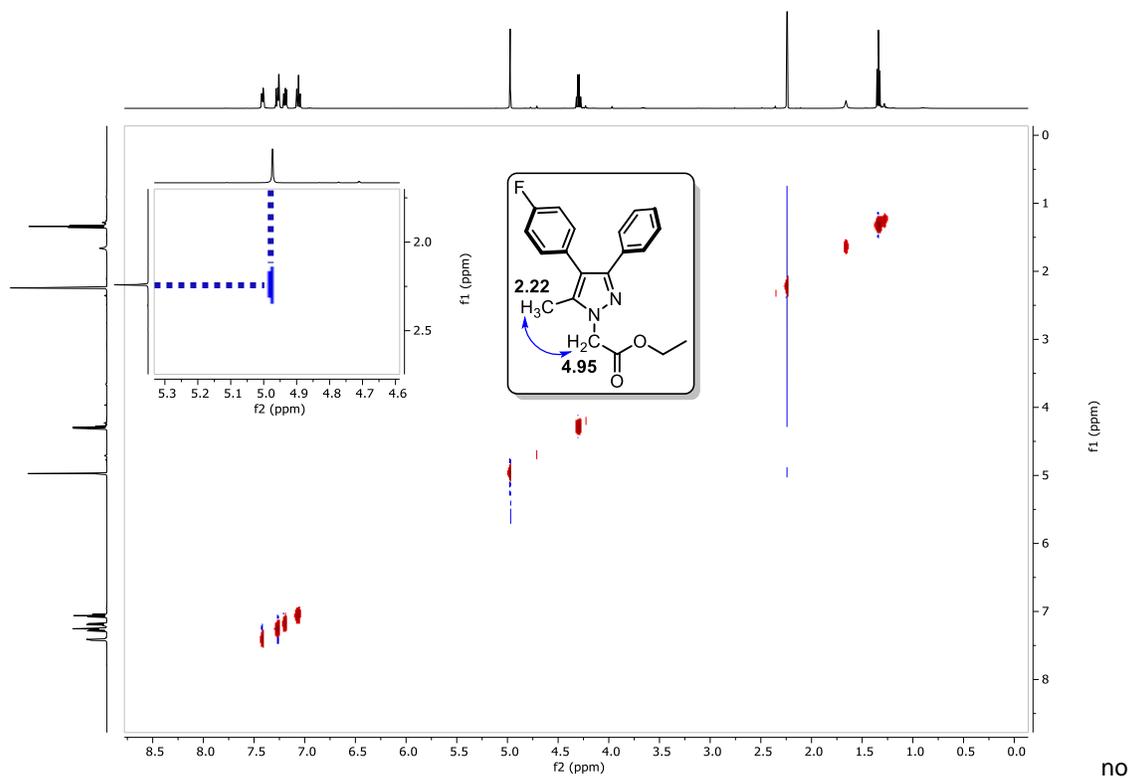
Espectro 141. HRMS de 48a.



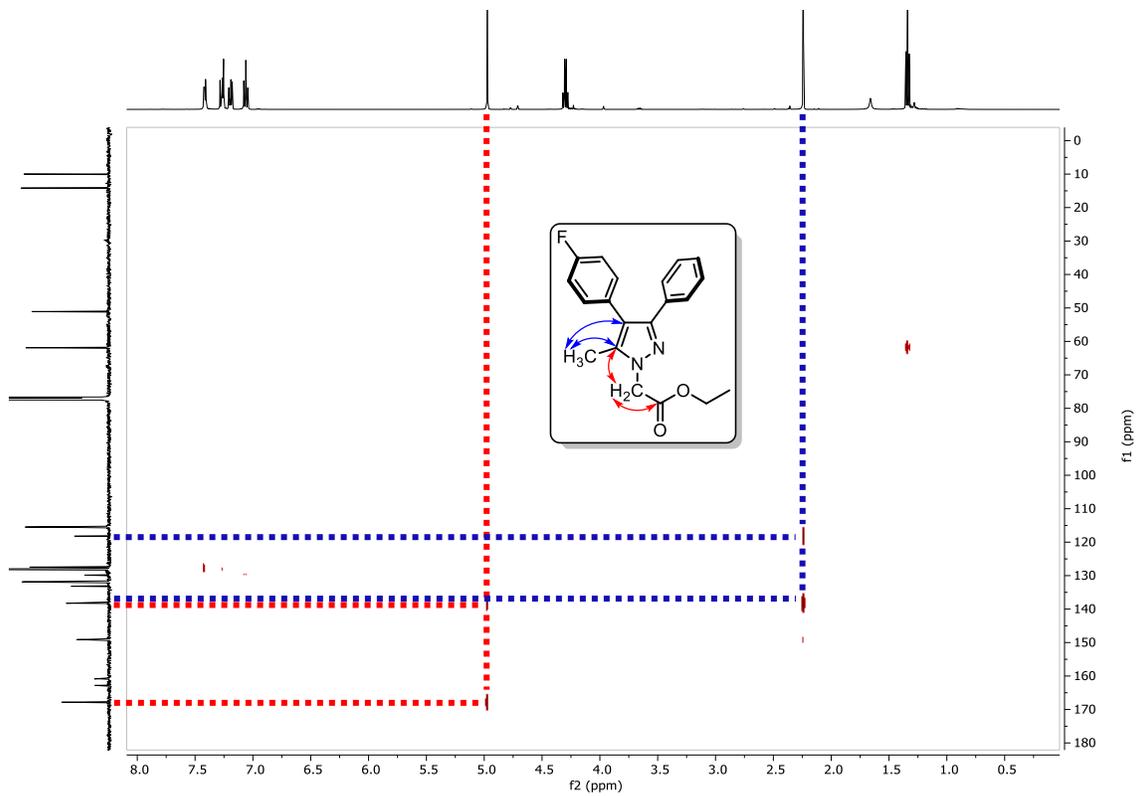
Espectro 142. RMN-¹H de 48b.



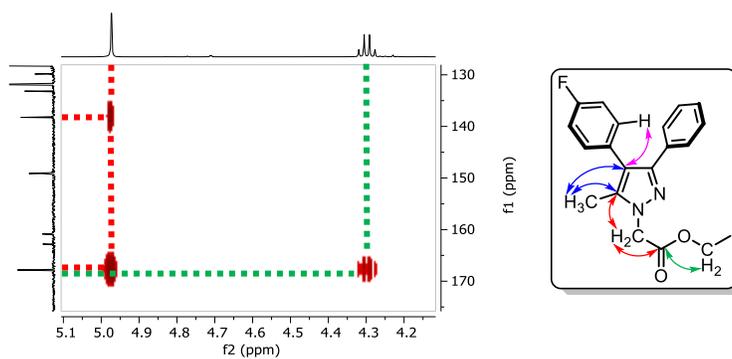
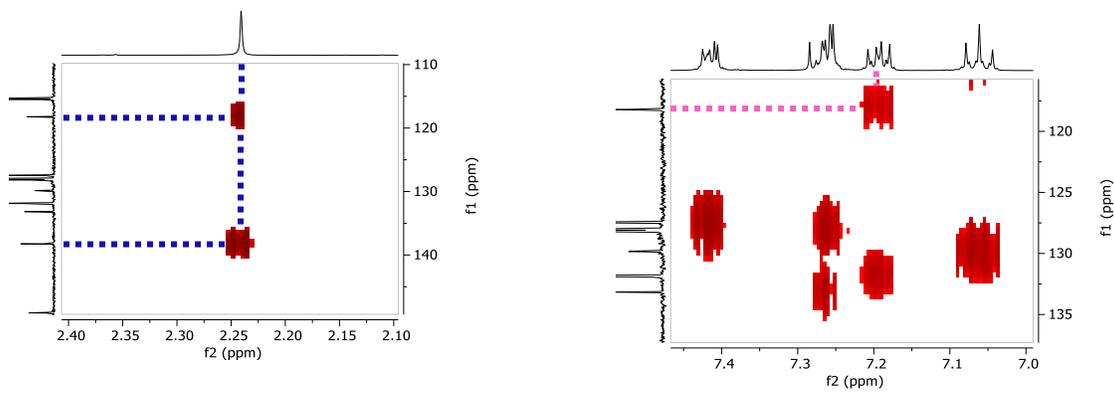
Espectro 143. RMN-¹³C de 48b.



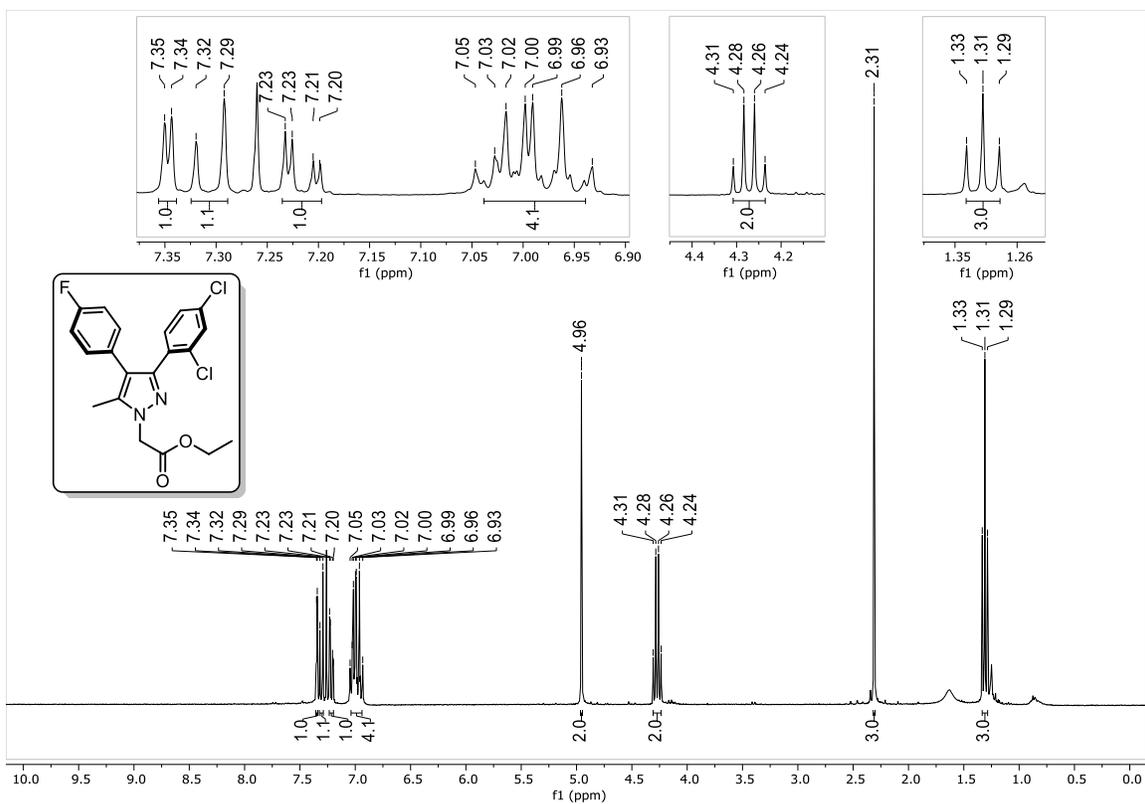
Espectro 144. 2D-NOESY de 48b.



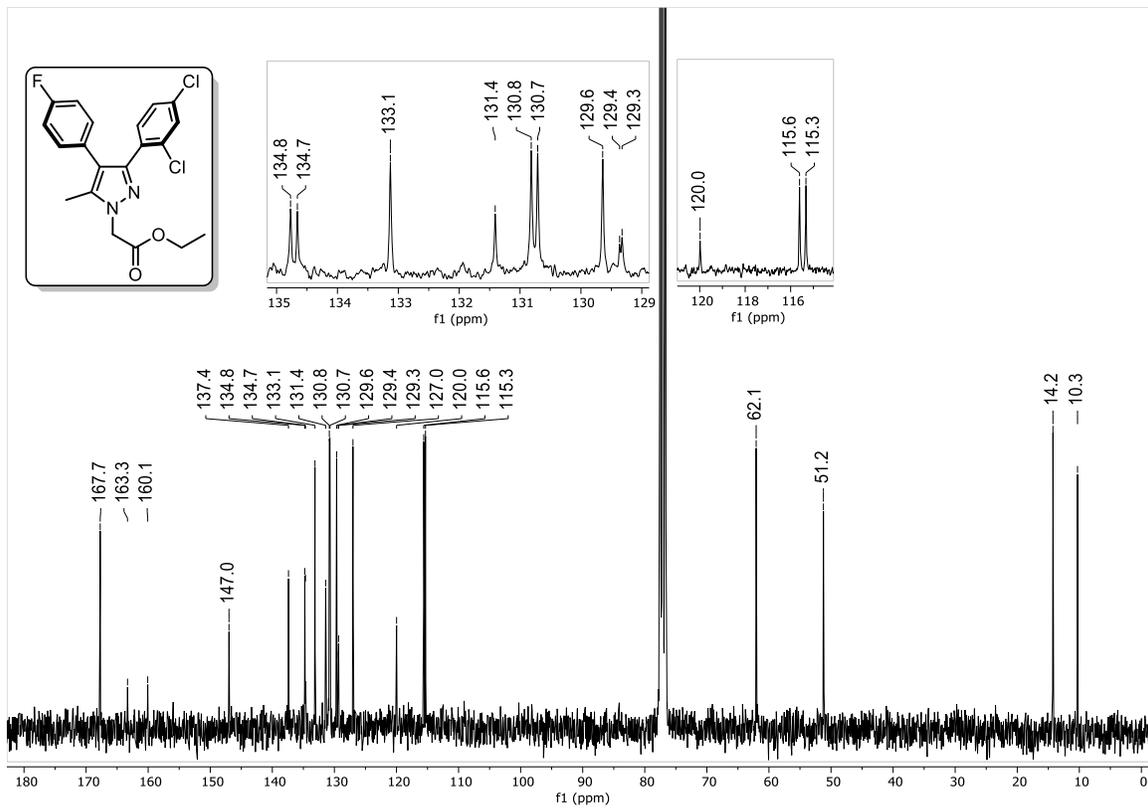
Espectro 145. HMBC de 48b.



Espectro 146. Expansión del HMBC de 48b.



Espectro 147. RMN-¹H de 48c.



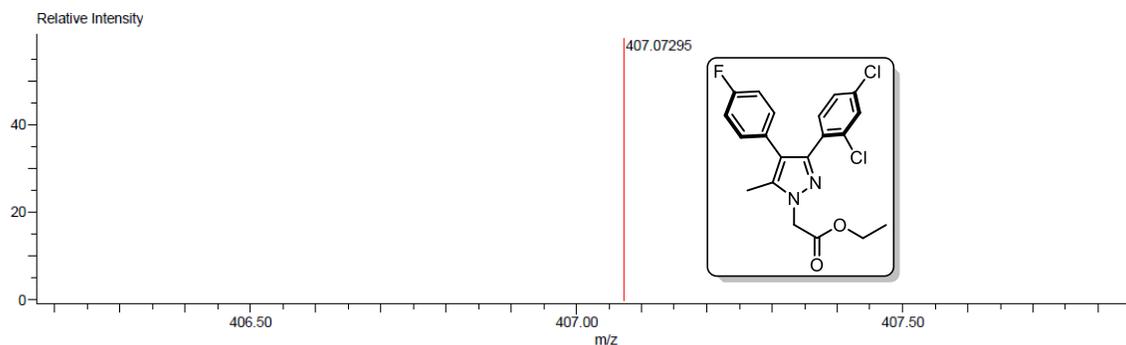
Espectro 148. RMN-¹³C de 48c.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:10/23/2023 2:04:13 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 18, ³⁵Cl:0 .. 2, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 2
 Tolerance:40.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)



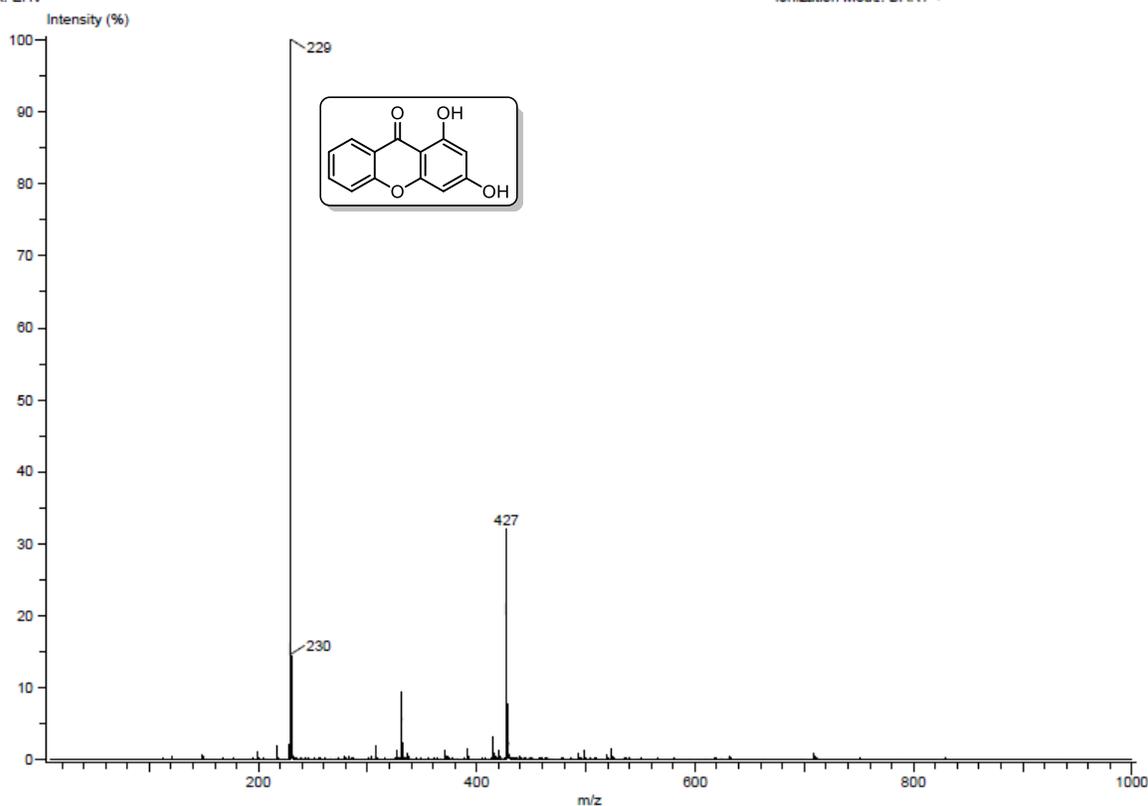
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
407.07295	114209.42	407.07294	0.02	0.04	¹² C ₂₀ ¹ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ ¹⁹ F ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	11.5

Espectro 149. HRMS de 48c.

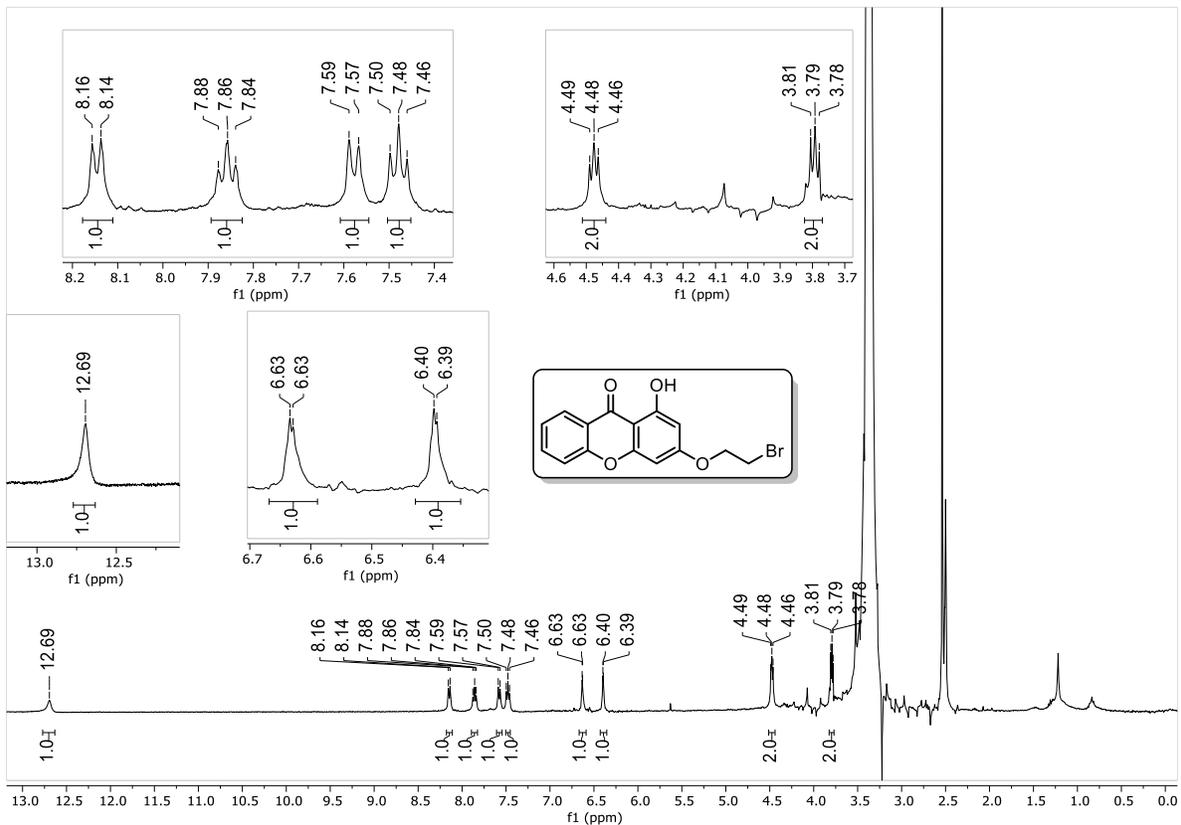
10.2.4. Espectros adicionales.

Creation Parameters: Average[MS[1] Time:1..1]
 DR. EHV

Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
 Ionization Mode: DART +



Espectro 150. MS de 43a.



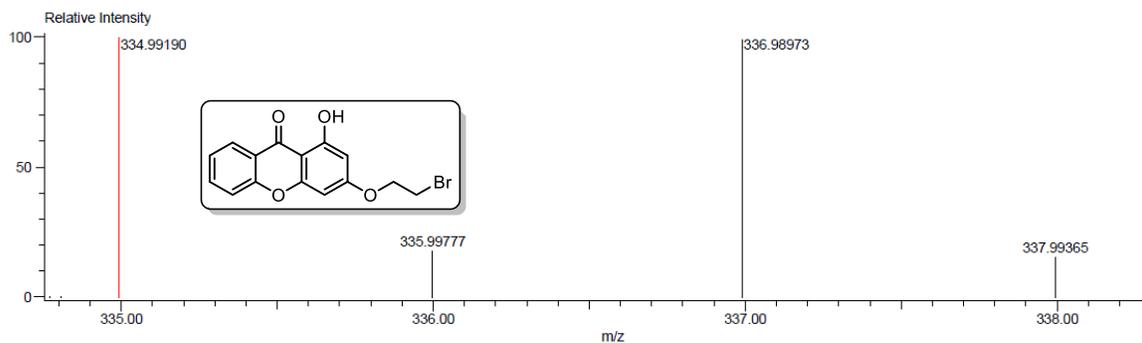
Espectro 151. RMN-¹H 62.

Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Mass Calibration data:Cal_PEG_600
 Created:4/17/2023 2:02:13 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 15, ¹H:0 .. 13, ⁷⁹Br:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 0, ¹⁶O:4 .. 4
 Tolerance:100.00(mmu)

Unsaturation Number:-1.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

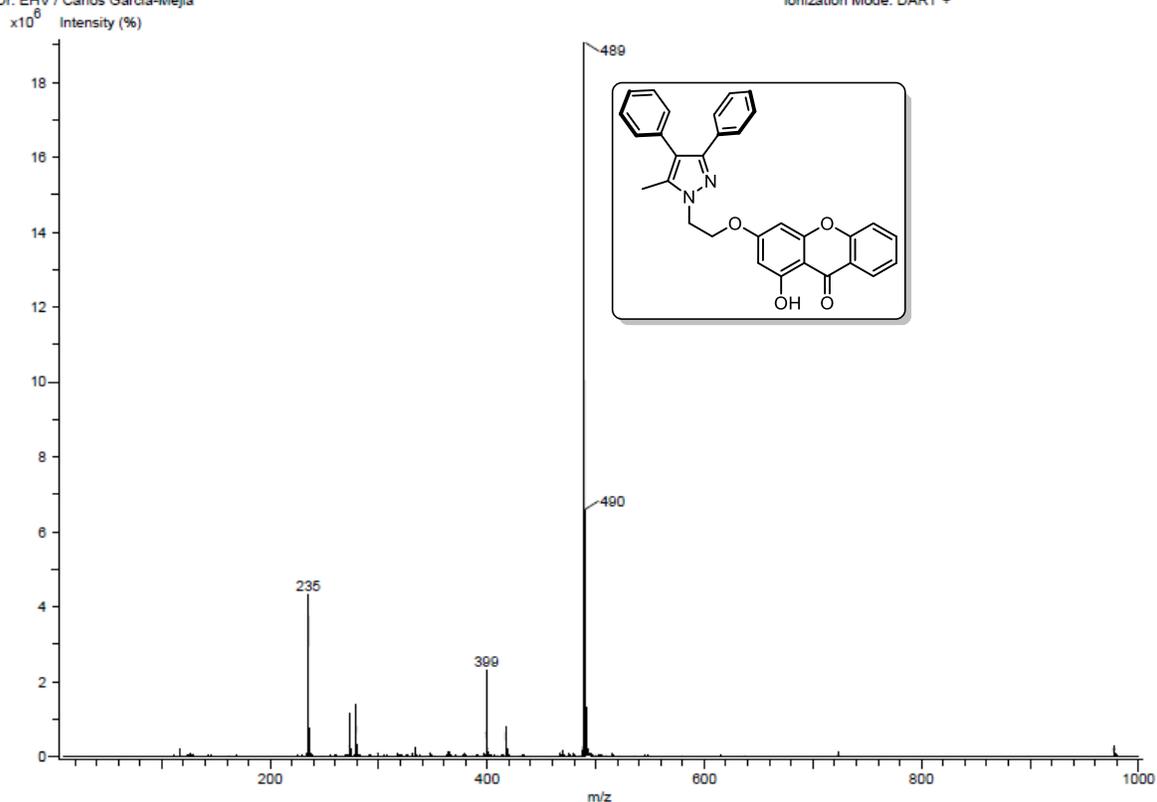


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
334.99190	31262.89	334.99190	0.01	0.02	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₂ ⁷⁹ Br ₁ ¹⁶ O ₄	9.5

Espectro 152. HRMS de 62.

Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)
Dr. EHV / Carlos Garcia-Mejia

Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
Ionization Mode: DART +



Espectro 153. MS de 63.

Description:
Ionization Mode:ESI+

Mass Calibration data:Cal_PEG_600_

Created:4/27/2023 12:57:12 PM

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];

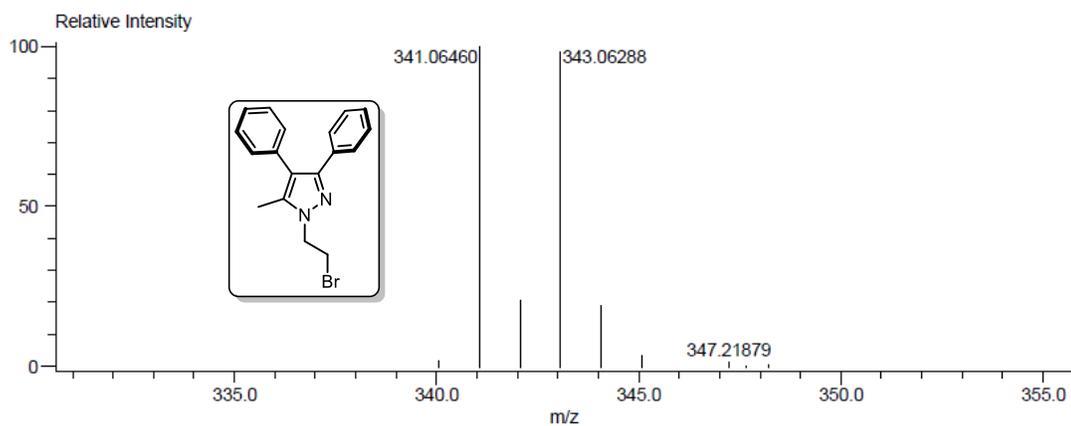
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:100.00(ppm), 5.00 .. 15.00(...

Unsaturation Number:-1.0 .. 50.0 (Frac

Element:¹²C:0 .. 18, ¹H:0 .. 18, ⁷⁹Br:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 0

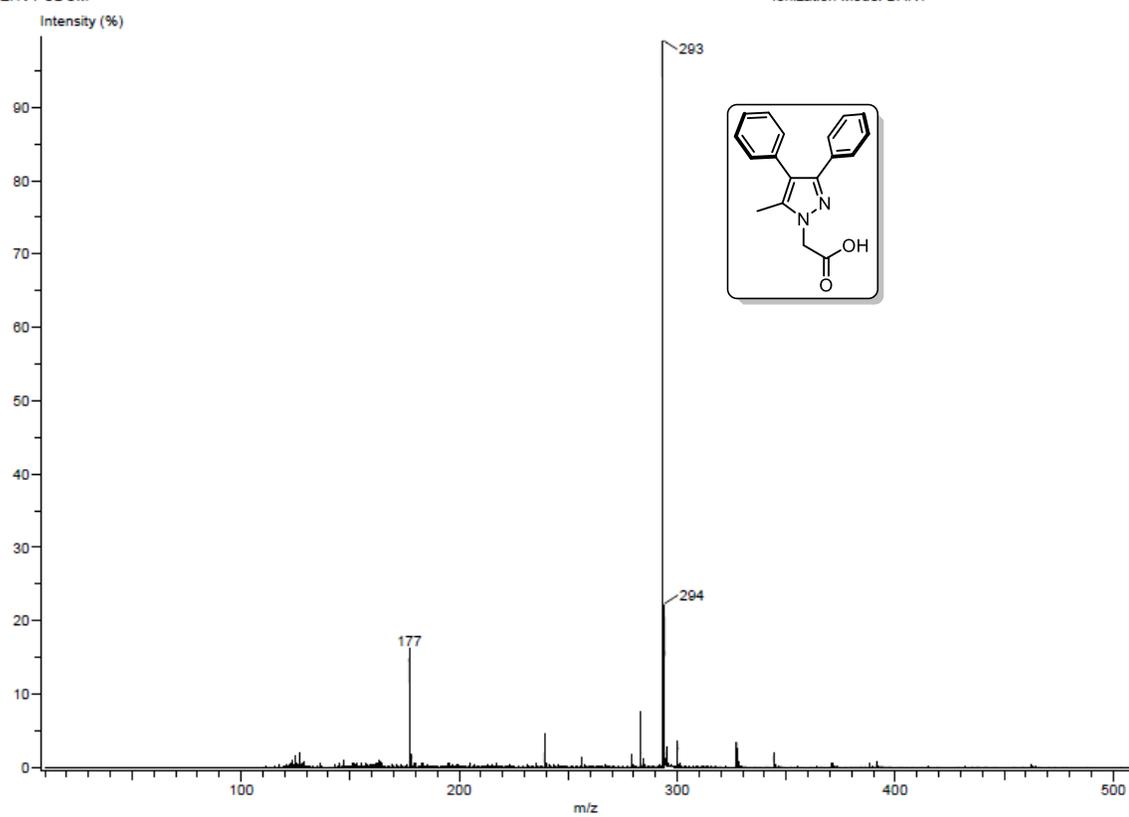


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
341.06460	925190.07	341.06534	-0.73	-2.15	¹² C ₁₈ ¹ H ₁₈ ⁷⁹ Br ₁ ¹⁴ N ₂

Espectro 154. HRMS 64a.

Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.0)
Dr. EHV / CDGM

Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
Ionization Mode: DART +



Espectro 155. MS de 47.

10.3. Artículo.

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2023, **21**, 6205

A regioselective synthesis of 3,4-diaryl-1*H*-pyrazoles through a 1,3-dipolar cycloaddition of tosylhydrazones and nitroalkenes†

Carlos D. García-Mejía, Eduardo Hernández-Vázquez, *, Javier Alejandro Ibarra-Hernández, Atl Tarbuck-Valle and María T. Ramírez-Apán

A procedure for the selective synthesis of 3,4-diaryl-1*H*-pyrazoles through a 1,3-dipolar cycloaddition is reported. The transformation occurred under mild conditions using affordable tosylhydrazones and nitroalkenes commencing from benzaldehydes/heteroaromatic aldehydes as starting materials. Due to the versatility of this protocol, we prepared a vast collection of 3,4-diaryl-1*H*-pyrazoles, which included the incorporation of heterocyclic rings at the pyrazole core. Two-dimensional NMR techniques (2D-NOESY and HMBC) confirmed the regioselectivity of the transformation and correlated well with DFT calculations. Accordingly, the analysis of the transition states indicated that the 3,4-diaryl product corresponded to the product with the lowest activation energy and led to the most stable product. Finally, the series was evaluated against three cancer cell lines, with compound **8f** being the most remarkable analog in terms of activity and extraordinary selectivity towards PC-3 compared to the other cell lines (including COS-7).

Received 15th May 2023,

Accepted 4th July 2023

DOI: 10.1039/d3ob00753g

rsc.li/obc

1. Introduction

Pyrazole is a privileged aza-heterocycle frequently investigated in organic and medicinal chemistry due to its chemical properties, ease of construction, and plethora of biological applications.^{1,2} Among the different substitution patterns of this heterocyclic ring, 3,4-diaryl-1*H*-pyrazole exhibits anti-depressant³ (fezolamine (**1**)) and anti-inflammatory⁴ (acetic derivatives bufezolac (**2**) and isofezolac (**3**)) activities (Fig. 1).

Classical methods for the synthesis of pyrazoles include condensation of hydrazines with 1,3-dicarbonyl compounds (Knorr synthesis),^{5–7} the reaction of α,β -unsaturated aldehydes or ketones with hydrazines,^{8–10} and 1,3-dipolar cycloaddition between alkynes and diazo compounds.^{11,12} Previously, Kodukulla *et al.*¹³ reported a modification of classical methods, which involved the 1,3-dipolar cycloaddition of diazoalkanes with nitroalkenes (Fig. 2); nevertheless, diazo compounds are potentially explosive, making this protocol unsuitable for the practical synthesis of 3,4-diarylpyrazoles. To improve this methodology, Deng and co-workers replaced dia-

zoalkanes with hydrazones and achieved the synthesis of pyrazoles under neutral, acidic, and basic conditions.^{14–16} Similarly, the reaction between nitroalkenes and diazo compounds (synthesized *in situ* from tosylhydrazones) to construct the pyrazole ring was reported elsewhere.¹⁷ *N*-Tosylhydrazones are important synthons in organic synthesis because they are involved in several methodologies, such as in the preparation of olefins (Bamford–Stevens and Shapiro reactions),^{18,19} they are precursors of carbenes,²⁰ and they are affordable starting materials for constructing aza-heterocycles *via* cycloadditions.²¹

Inspired by the method reported by Tang (Fig. 2), we became interested in modifying the reaction conditions to build preferentially the 3,4-diarylpyrazole regioisomer over the 3,5 regioisomer. One of the main advantages of this protocol is the affordability of benzaldehydes/heteroaromatic aldehydes

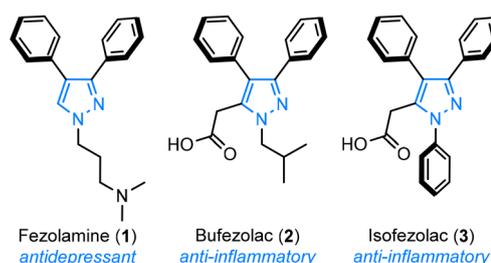


Fig. 1 Relevant 3,4-diphenylpyrazoles in medicinal chemistry.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, CDMX, Mexico.

E-mail: ehervaz@iquimica.unam.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 2267235. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: <https://doi.org/10.1039/d3ob00753g>

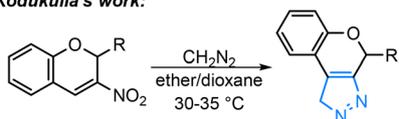
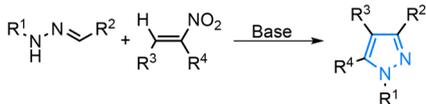
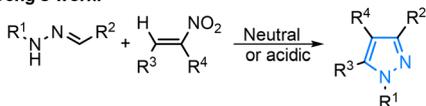
Kodukulla's work:**Deng's work:****Tang's work:****In this work:**

Fig. 2 Synthetic methods for the synthesis of pyrazoles through 1,3-dipolar cycloaddition.

which serve as the starting materials (Fig. 2, bottom). Additionally, the mild conditions required for the transformation open the possibility of incorporating diverse functional groups for future modifications. In this sense, this methodology allows the preparation of pyrazoles bearing heterocyclic substituents at the 3 and 4 positions, which, to the best of our knowledge, is the first synthesis of these types of triaryl scaffolds through a 1,3-dipolar cycloaddition. In addition, we studied the mechanism of the transformation with a theoretical approach (using density functional theory) and by analyzing the activation energy associated with the transition states of both isomers. Finally, due to the structural diversity achieved with this protocol, we explored the potential cytotoxicity of the series against three relevant cancerous cell lines.

2. Results and discussion

2.1. Chemistry

The journey began with the preparation of the corresponding nitroalkenes and tosylhydrazones necessary for constructing the five-membered heterocycle. The reaction between different benzaldehydes/heterocyclic aldehydes with tosylhydrazide afforded the corresponding hydrazones in quantitative yields (isolated in good purity after filtration). However, when attempting the formation of nitroalkenes by means of the

Table 1 Optimization of the Henry reaction^a

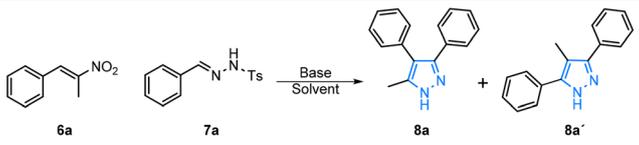
Exp.	5a (eq.)	Base (eq.)	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	1.0	NaOH (1.5)	r.t. ^b	12	14
2	1.2	NaOH (1.2)	0 °C ^b	1	0
3	1.3	NaOH (1.2)	0 °C ^b	1.5	0
4	3.0	AcONH ₄ (1.2)	Reflux ^c	8	15
5	20	AcONH ₄ (1.5)	Reflux ^d	8	70
6	20	AcONH ₄ (2.0)	Reflux ^d	12	72

^a In all cases, reaction was carried out with 1 eq. of benzaldehyde (**4a**).
^b Methanol. ^c AcOH. ^d Nitroethane.

Henry reaction, we faced several obstacles. In a first effort, we used the reaction conditions previously reported²² (Table 1, entry 1), and the nitroalkene (**6a**) was obtained in a low yield (14%). Other studies suggested carrying out the reaction at 0 °C;^{23,24} however, the attempt was unsuccessful (Table 1, entries 2 and 3). Due to the negative results, we replaced sodium hydroxide with ammonium acetate in glacial acetic acid;²⁵ unfortunately, the yield did not improve (entry 4, 15%). The protocols consulted at this point used nitromethane instead of nitroethane to perform the Henry reaction; so we hypothesized that the poor yield was due to the inductive effect promoted by the methyl group of nitroethane, thus reducing the acidity of the hydrogen atom. Finally, we modified a previously reported methodology²⁶ and carried out the reaction using ammonium acetate as the base and excess of nitroethane at reflux; these conditions afforded compound **6a** in a good yield with 8 h of reflux (70%) and the yield increased with 12 h of reflux (entry 6, 72% yield). Once we found the best conditions, we synthesized a collection of nitroalkenes from benzaldehydes (bearing electron-donating, electron-withdrawing, and bulky groups) and from heterocyclic aldehydes in good yields (51–80%). The nitroalkene derived from phenylnitromethane was synthesized through another methodology²⁷ due to the difficulties in eliminating the excess of the alkyl nitro compound.

At the same time, we optimized the 1,3-dipolar cycloaddition to preferentially construct the 3,4-diaryl regioisomer (Table 2). After testing Tang's methodology (Table 2, entry 1), we isolated 3,5-diarylpyrazole **8a'** in 45% yield (an unidentified compound was also observed); moreover, 3,4-diarylpyrazole was obtained in a low yield (16%). Next, we became interested in adding DABCO to the reaction mixture, an additive that conducted to the 3,5-isomer as previously reported by Tang's group. These conditions afforded compound **8a** as a white solid – in an acceptable 49% yield – unlike the previously reported 4-methyl-3,5-diphenyl-1H-pyrazole as a yellow solid.¹⁷ Besides, this compound is more polar than the 3,5-regioisomer, which was obtained only in traces (R_f 3,4-diarylpyrazole = 0.06; R_f 3,5-isomer = 0.48; Hex–AcOEt 8 : 2; Fig. S1 and

Table 2 Optimization of 3,4-diarylpyrazoles from the corresponding nitroalkene and tosylhydrazone



Entry	Solvent	Temperature (°C)	Base (eq.)	Time (h)	Other	Yield of 8a (%)	Yield of 8a' (%)
1	THF	70	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	12	DABCO	16	45
2	THF	70	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	12	—	49	12
3	Toluene	110	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	12	—	15	—
4	Dioxane	110	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	12	—	Traces	—
5	MeOH	70	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	12	—	No reaction	—
6	DCE	70	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	12	—	Traces	—
7	THF	70	Cs ₂ CO ₃ (1 eq.)	12	—	36	—
8	THF	50	DBU (2 eq.)	24	—	22	—
9	THF	70	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	12	LiCl, H ₂ O	33	—
10	THF	60	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	16	—	50	—
11	THF	50	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	24	—	56	<5%
12	THF	40	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	48	—	48	—
13	THF	50	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	5	MW	19	—
14	THF	50	None	24	—	No conversion	—

Yields of 8a' were quantified in representative experiments.

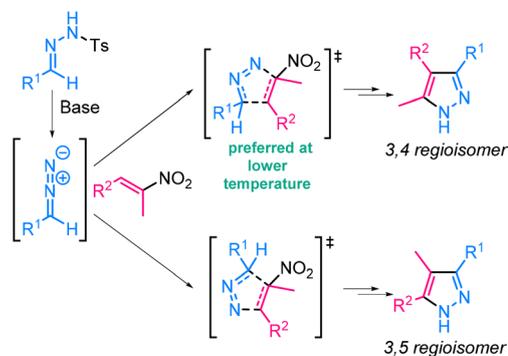
S2 in the ESI⁺). To explore the influence of temperature, we changed the solvent to dioxane or toluene, but, surprisingly, the yield decreased or the reaction became unsuccessful at higher temperatures (Table 2, entries 3 and 4). Testing more polar solvents such as MeOH and dichloroethane (DCE) gave negative results; so we confirmed that the non-polar aprotic tetrahydrofuran is the optimal solvent to perform the transformation. Although the reaction proceeded smoothly and resulted in a reasonable yield, we envisioned to increase it. Stronger bases such as cesium carbonate or the organic base DBU had an unfavorable impact on the overall yield (Table 2, entries 7 and 8).

Reasoning that the regioselectivity of the cycloaddition may improve as a consequence of chelation among the diazo compound, potassium ion and nitroalkene (R¹-CH=N⁺=N⁻...K⁺...O₂N-R²) and considering that small metallic ions show more affinity in binding with hard bases (small donor atoms),^{28,29} we used LiCl as the additive (also water was necessary); nevertheless, the yield dropped to 33%. The moderate yields are attributable to the formation of several byproducts observed in TLC, including the 3,5-isomer (but just in traces!); the most abundant byproduct was identified as tosylated pyrazole (but it could not be properly purified). Interestingly, the formation of this byproduct decreased with increasing temperature while that of the 3,5-isomer increased (entries 2 and 11). In this sense, we detected that the cycloaddition proceeded with better yields at 60 °C and 50 °C (Table 2, entries 10 and 11). Curiously, at a lower temperature, 40 °C, the time taken for consuming the starting materials doubled and the yield decreased to 48%; consequently, we determined that 50 °C is the best temperature to preferentially obtain the 3,4 regioisomer. We want to highlight that the transformation is not affected by microwave irradiation

(Table 2, entry 13). Besides, the absence of a base (Table 2, entry 14) led to the recovery of the starting materials, which indicated the necessity of the diazo compound produced *in situ*.

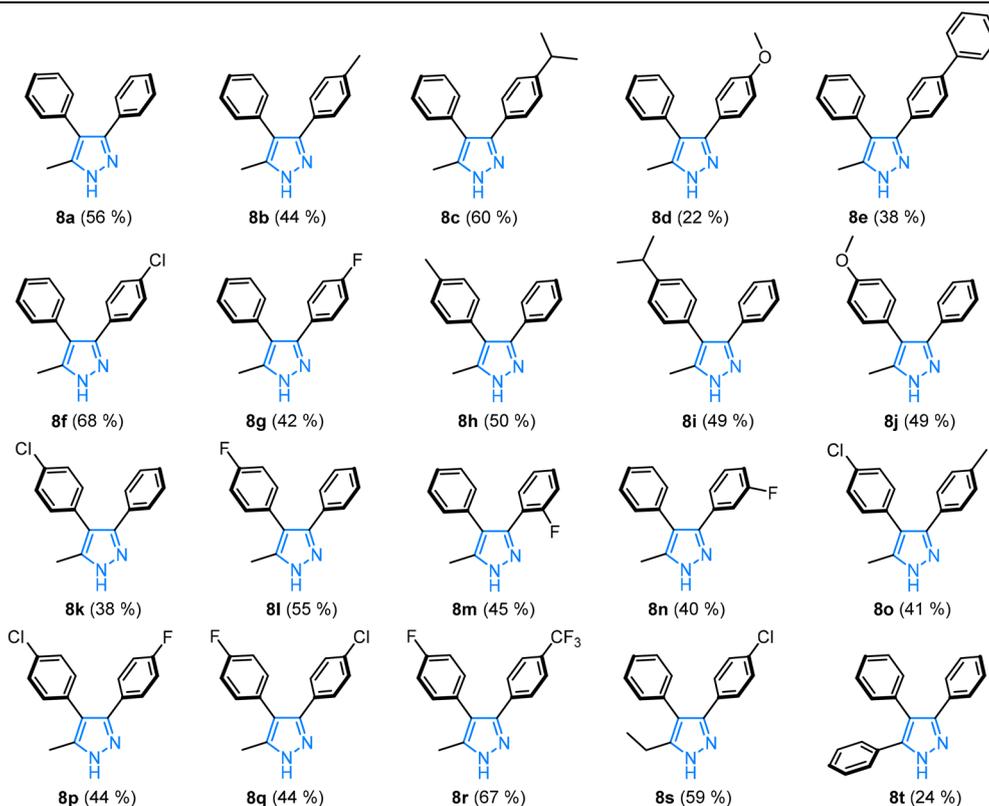
The outcomes indicated that temperature has an impact on the formation of the desired pyrazole: a short heating time afforded the 3,4-diaryl isomer. Therefore, we can assume that a lower activation energy is required to reach the transition state compared to that needed for the 3,5 regioisomer (Scheme 1).

Once we found the best conditions, we prepared a series of pyrazoles with different substituents in moderate yields (22–68%). First, we analyzed the effect of varying the characteristics of the *para*-substituted group attached to the tosylhydrazones (8a–8g). The acidity of hydrogen in hydrazone severely affected the yield of the transformation: when it bears an electron-donating substituent (methyl, phenyl or methoxy), the



Scheme 1 Influence of the temperature and reaction time on the formation of the transition state.

Table 3 Scope of the 1,3-dipolar cycloaddition



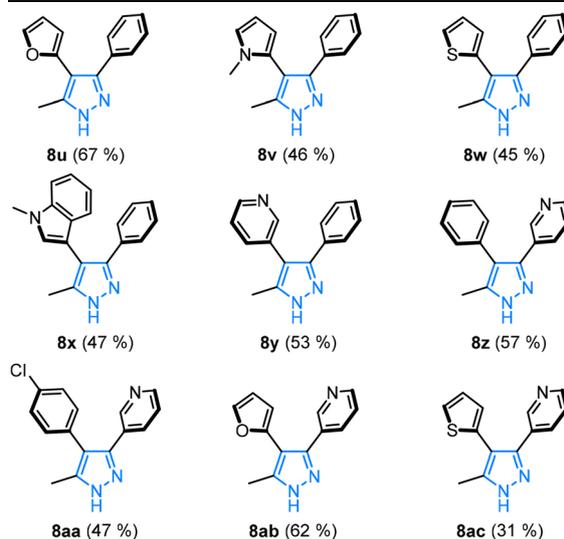
acidity decreases and as a consequence, the formation of the diazo compound becomes more complicated and the yield reduces (Table 3, compounds **8b**, **8d** and **8e**). In contrast, when adding electron-withdrawing groups, pyrazoles were isolated in slightly better yields due to an increment in the acidity (Table 3, compound **8f**). Next, we analyzed the effect of the nitroalkene. In this case, the cycloaddition proceeded without further complications and, apparently, the electronic properties of the *para*-substituent did not influence the yield (examples **8h–8l**).

The examples shown before involved a substituent at the 4-position of the tosylhydrazone; so we decided to move the fluorine atom in **8g** to the *ortho* and *meta* positions. The conditions resulted in the synthesis of pyrazoles **8m** and **8n** without any modification in the yield (40–45%), demonstrating that the protocol tolerates functionalities at the three positions of the aromatic ring of tosylhydrazone. In fact, we achieved the synthesis of pyrazoles with substituents in both starting materials (examples **8o–8r**) in yields ranging from 41–67%, corroborating that the methodology can be employed for the construction of even more complex molecules.

Additionally, we prepared other pyrazoles substituted at the 5-position besides methyl derivatives. Thus, the structural diversity of pyrazoles increased, with the 5-ethyl (**8s**) and 5-phenyl (**8t**) analogs being obtained in moderate yields.

The methodology afforded several 3,4-diphenyl pyrazoles; nevertheless, to enrich the structural diversity of the series, we

Table 4 Synthesis of pyrazoles decorated with different heterocycles



decided to add heterocyclic nuclei at the 3 and/or 4 position of the ring (Table 4, compounds **8u–8ac**). These scaffolds are frequently found in drugs and are, therefore, gaining interest in medicinal chemistry programs. First, we employed nitroalk-

enes bearing a heterocycle at the 2-position (furan, thiophene, *N*-methylpyrrole, *N*-methylindole and pyridine) and the reaction occurred in a similar way as shown above. Again, the nature of the nitroalkene had a low impact on the isolated quantity and we obtained the corresponding pyrazoles in acceptable yields (45–67%). Then, we proceeded to prepare pyrazoles decorated with a heterocyclic ring at the 3 position, but we encountered some complications during the purification of most of them. Fortunately, pyridine-containing tosylhydrazone satisfactorily gave the corresponding pyrazoles **8z** and **8aa** in good yields. Moreover, we successfully incorporated two heterocyclic substituents on the pyrazole (**8ab** and **8ac**, 62% and 31%, yields, respectively), which, as far as we know, is the first report related to these types of scaffolds being obtained through 1,3-dipolar cycloadditions. These tri-heterocyclic systems which may be otherwise difficult to construct or require several synthetic steps were rapidly obtained by the methodology shown herein.

2.2. Regioselectivity and structural determination

To correctly determine the substitution pattern of the series, we collected the two-dimensional NMR spectra of specific examples. In the first instance, in the 2D-NOESY spectrum of compound **8o**, we identified a correlation between the hydrogen atoms of CH₃ (δ : 2.20 ppm) from pyrazole and a hydrogen of the AA'BB' system of the *p*-chlorophenyl moiety (δ : 7.12 ppm, Fig. 3a); considering only one interaction from CH₃ with the AA'BB' systems, we assume that the isomer constructed was 3,4-diaryl-5-methyl-1*H*-pyrazole, since in the case of the 3,5-disubstituted regioisomer, two interactions must be observed (Fig. 3b). Similarly, the 2D-NOESY spectrum of pyra-

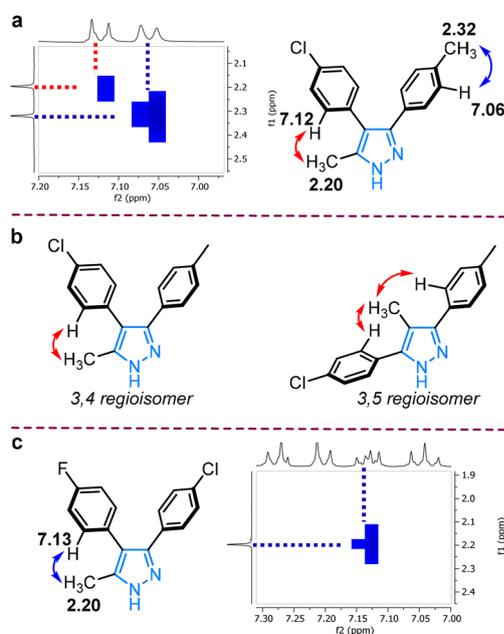


Fig. 3 (a) The 2D-NOESY spectrum and interactions identified in **8o**; (b) differences in the NOE interactions of both regioisomers; and (c) the 2D-NOESY spectrum of **8q**.

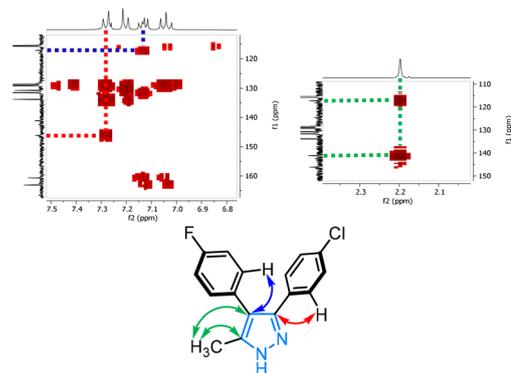


Fig. 4 Important interactions observed in the HMBC spectrum for **8q**.

zole **8q** confirmed only one interaction between CH₃ (δ : 2.20 ppm) and the *p*-fluorophenyl ring (δ : 7.13 ppm, Fig. 3c).

On the other hand, we collected and analyzed the HMBC spectra of both compounds, obtaining information that corroborates the substitution pattern described before. In both cases, we observed the same pattern of interactions: methyl hydrogens correlate with two quaternary carbons of the pyrazole core (green arrows in Fig. 4). For example, in **8q**, the hydrogen atoms of the methyl group correlate with the carbon at the 4 position of the ring (δ : 117.2 ppm, Fig. 4, green arrow), which, at the same time, interacts with the hydrogens at the *meta* position of the *p*-fluorophenyl arm (Fig. 4, blue arrow). To our pleasant surprise, the methyl group does not correlate with the carbon at the 3 position of the pyrazole core (δ = 146.3 ppm). In contrast, the 3,5-regioisomer may correlate with all the carbon atoms of the aza-heterocycle but those interactions were not observed. These outcomes unequivocally confirmed that the transformation proceeded in a regioselective fashion leading to the 3,4-diaryl isomer.

To corroborate if different functionalities of nitroalkenes and/or tosylhydrazones could affect the regioselectivity, we collected the HMBC spectra of selected pyrazoles decorated with *ortho*-fluorophenyl (**8m**), ethyl (**8s**) and pyridin-3-yl substituents (**8y**); in all cases, we could clearly find that the alkyl groups at the 5 position only correlate with 2 carbons of the pyrazole nuclei (C-4 and C-5 but no C-3); in conclusion, the 3,4-regioisomer was obtained and the regioselectivity was conserved despite the variations of the substituents of the starting materials (see the ESI† for the complete spectra). Moreover, from Fig. 5, it is interesting to note that the methyl group

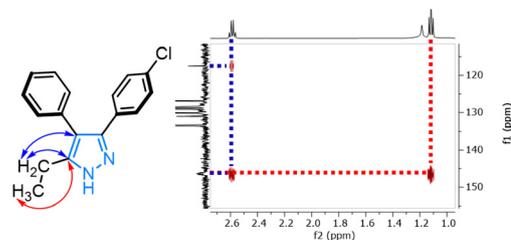


Fig. 5 Important HMBC correlations between the ethyl group and the pyrazole core confirm the substitution pattern in **8s**.

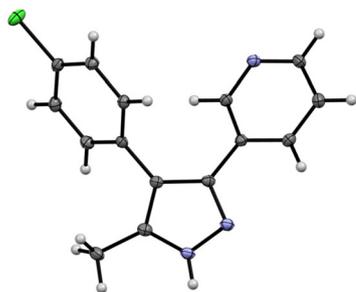


Fig. 6 Single crystal X-ray analysis of **8aa** (CCDC 2267235†).

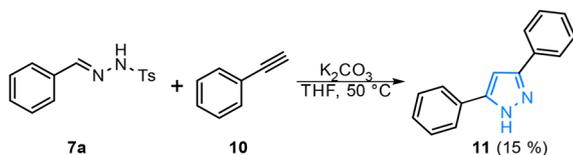
interacts exclusively with one carbon of the pyrazole core ($\delta = 146.5$ ppm), thus confirming the 3,4-pattern.

Fortunately, we obtained a single monocrystal of the pyridine-containing pyrazole **8aa**. The X-ray structure not only unequivocally confirmed the 3,4-disubstitution pattern but also indicated that the regioselectivity of the transformation is not affected by the presence of electron-deficient heterocycles such as pyridine (Fig. 6).

2.3. Mechanism proposal and DFT calculations

We investigated the regioselectivity of the cycloaddition by means of a computational approach using density functional theory (DFT).^{30,31} Entry 14 in Table 2 clearly indicated the importance of a base during the transformation, while other works corroborated its key role during the formation of diazo compounds from tosylhydrazones.^{32,33} Accordingly, we performed a control experiment by heating tosylhydrazone **7a** and ethynylbenzene **10** under the conditions reported herein: the desired pyrazole **11** was isolated (Scheme 2). Although 15% yield was obtained (the literature reports that higher temperatures are required for carrying out the reaction),³⁴ its formation reveals a [3 + 2] cycloaddition process. Furthermore, a polar mechanism would lead to the 3,5-diarypyrazole, as proposed by Tang. Therefore, this evidence points to a [3 + 2] cycloaddition mechanism between the *in situ* generated diazo compound and the nitroalkene.

We studied nitroalkene **6a**, the diazo compound obtained from tosylhydrazone **7a**, along with the transition states (TS-1, TS-1') and the optimized geometries for the 3,4- and 3,5-diarylpyrazole isomers of **8a** (Fig. 7). Upon reviewing the free energies of both TSs, we found that TS-1 (which after elimination followed by tautomerization leads to the 3,4-diaryl regioisomer) had a free energy of 32.7 kcal mol⁻¹, which was lower



Scheme 2 The formation of pyrazole **11** reveals a cycloaddition mechanism.

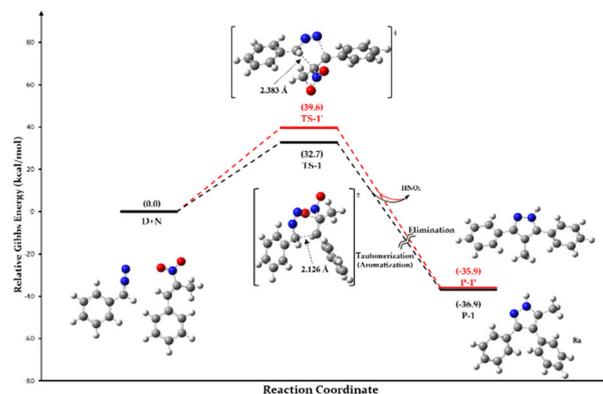


Fig. 7 Energy profile for the formation of pyrazole regioisomers. The values shown are the relative Gibbs free energies. The pathway for obtaining the 3,4-regioisomer (**8a**) is shown in black, and the pathway for obtaining the 3,5-regioisomer is shown in red.

than the 39.6 kcal mol⁻¹ calculated for TS-1' (TS from the 3,5-diaryl isomer). A plausible explanation for this observation may be the steric interactions between the aromatic ring of the diazo compound and the methyl group of the nitroalkene in TS-1', resulting in an interaction distance of 2.383 Å (for carbons 3 and 4 at the TS), which was greater than the 2.126 Å obtained for TS-1. On the other hand, after reviewing the energies obtained for P-1 (**8a**) and P-1' (**8a'**), we found that the energy difference between them was 1 kcal mol⁻¹, being **8a** the most stable isomer.

In summary, the energy gap of 6.9 kcal mol⁻¹ between the TSs can be associated with the preference for creating the 3,4-regioisomer upon kinetic control (it is achieved faster and less energy is required), and the TS is more stable than the path that led to the 3,5-isomer. These data corroborate well with the isolated yields shown in Table 2 in which an increase in temperature reduced the quantity of the desired pyrazole.

2.4. Preliminary cytotoxic screening of pyrazoles **8a-c**

As detailed before, pyrazole is considered a privileged structure in medicinal chemistry and certain derivatives have shown

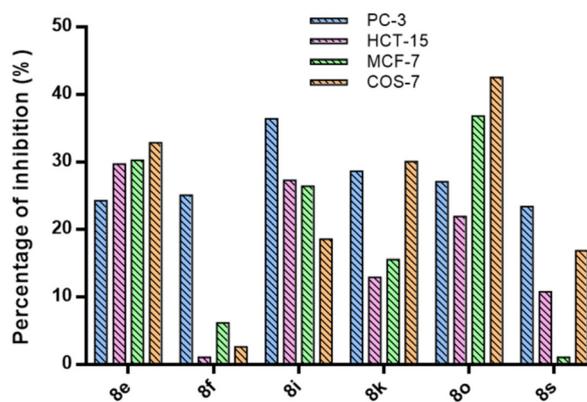


Fig. 8 Cytotoxicity of selected diarylpyrazoles against relevant human cancer cell lines. Compounds were tested at a concentration of 25 μM.

promising activities against diseases such as fungal infections,³⁵ diabetes^{36,37} and cancer.³⁸ Therefore, due to the diversity of pyrazoles obtained in this work, we became interested in exploring their biological applications. Accordingly, the series was tested at 25 μM against three cancerous cell lines (PC3, prostate; HCT-15, colon; and MCF-7; breast). The compounds showed moderate growth inhibition and Fig. 8 summarizes the effect of the most remarkable derivatives (the complete data are shown in Table S3, see the ESI[†]). Chloro-containing **8o** inhibited all the cell lines, including the healthy COS-7. Similar findings were reported with **8e** and **8k**, whose toxicity was equivalent to those observed against cancer cell lines. Pyrazoles **8i** and **8s** selectively affected the growth of prostate PC-3 and showed a lower activity against COS-7. **8f** (an isomer of **8k**) was the most noteworthy derivative: it not only showed 25% inhibition against PC-3 but also low activity against the other cell lines (including COS-7), thus showing potential for further modifications. It is interesting to note that minor structural changes had a severe impact on the biological activity, as in the case of the chlorine isomers **8f** and **8k**.

3. Conclusions

We developed a regioselective method to construct 3,4-diaryl-1*H*-pyrazoles from easy to prepare starting materials through a [3 + 2] cycloaddition. The transformation proceeded under mild conditions and in a regioselective fashion, which led us to explore the scope of the transformation using a wide repertoire of substituents. Furthermore, this protocol can be performed easily and made possible the incorporation of valuable heterocyclic rings at the pyrazole core, which is of importance in medicinal chemistry. DFT calculations indicated that the product was formed through kinetic control directing to the most stable isomer. Finally, to gain insights into their biological applications, we screened the series for their cytotoxicity against prostate, colon, and breast cancer cells, and observed that they showed moderate activity. The outcomes summarized herein open the door for future projects involving the synthesis of 3,4-diarylpyrazoles to explore the structural diversity of these scaffolds.

4. Experimental section

4.1. General

Reagents and solvents were acquired from Merck/Sigma Aldrich and Química Rique. ¹H and ¹³C NMR spectra and two-dimensional NMR spectra were recorded with Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Bruker Avance III HD 500 MHz, and Bruker Avance III HD 700 MHz spectrometers using CDCl₃, acetone-*d*₆, and DMSO-*d*₆. Infrared (IR) spectra were collected with a Thermo Fisher Scientific model Nicolet iS50 FT-IR spectrometer using the ATR (Attenuated Total Reflection) technique. High resolution mass spectra (HRMS) were measured with a JEOL JMS-T100LCAccuTOF mass

spectrometer using the ionization technique DART (Direct Analysis in Real Time). X-Ray data were collected with a Bruker PEX DUO Diffractometer.

4.2. General procedure for the synthesis of nitroalkenes (6a–n)

The corresponding aldehyde (200 mg, 1.88 mmol), ammonium acetate (363 mg, 4.71 mmol), and nitro compound (2.71 mL, 37.7 mmol) were added into a round-bottom flask. The mixture was stirred at reflux for 12 h. Next, the excess solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The solid was redissolved in AcOEt and washed with a solution of NaHCO₃. The organic phase was dried with Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. Finally, the desired product was isolated by flash column chromatography (Hex–AcOEt as the eluent), affording yellow solids.

4.2.1. (*E*)-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)benzene (6a). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex–AcOEt 99 : 1) in 71% yield. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 7.42–7.47 (comp, 5H), 8.09 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 147.8, 133.6, 132.5, 130.0, 129.9, 128.9, 14.1; **MS** (DART +) *m/z*: [M + H]⁺; 164; **HRMS** *m/z* calcd for ¹²C₉¹H₁₀¹⁴N₁¹⁶O₂ [M + H]⁺, 164.07115; found 164.07105.

4.2.2. (*E*)-1-Methyl-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzene (6b). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex–AcOEt 98 : 2) in 64% yield. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (s, 1H), 7.36–7.33 (AA'BB', 2H), 7.28–7.25 (AA'BB', 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 147.1, 140.7, 133.9, 130.3, 129.8, 129.7, 21.6, 14.2; **MS** (DART+) *m/z*: [M + H]⁺; 178; **HRMS** *m/z* calcd for ¹²C₁₀¹H₁₂¹⁴N₁¹⁶O₂ [M + H]⁺, 178.08680; found 178.08702.

4.2.3. (*E*)-1-Isopropyl-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzene (6c). Obtained as a yellow oil after flash chromatography purification (Hex–AcOEt 99 : 1) in 72% yield. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.27 (d, *J* = 0.6 Hz, 6H), 2.47 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.96 (hept, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 151.5, 147.1, 133.8, 132.4, 130.4, 127.2, 34.2, 23.8, 14.2; **MS** (DART+) *m/z*: [M + H]⁺; 206; **HRMS** *m/z* calcd for ¹²C₁₂¹H₁₆¹⁴N₁¹⁶O₂ [M + H]⁺, 206.11810; found 206.11824.

4.2.4. (*E*)-1-Methoxy-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzene (6d). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex–AcOEt 97 : 3) in 61% yield. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.47 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.2, 145.8, 133.8, 132.2, 124.8, 114.6, 55.5, 14.2; **MS** (DART +) *m/z*: [M + H]⁺; 194; **HRMS** *m/z* calcd for ¹²C₁₀¹H₁₂¹⁴N₁¹⁶O₃ [M + H]⁺, 194.08172; found 194.08164.

4.2.5. (*E*)-1-Chloro-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzene (6e). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex–AcOEt 98 : 2) in 65% yield. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 148.1, 132.2, 131.2, 130.9, 129.4, 129.3, 14.0; **MS** (DART+) *m/z*: [M + H]⁺; 198; **HRMS** *m/z* calcd for ¹²C₉¹H₉³⁵Cl₁¹⁴N₁¹⁶O₂ [M + H]⁺, 198.03218; found 198.03236.

4.2.6. (E)-1-Fluoro-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzene (6f). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 97 : 3) in 76% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 7.15 (t, $J = 8.7$ and 8.4 Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.7$ and 5.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.5 ($J = 250.5$ Hz), 147.6, 132.6, 132.1 ($J = 9.0$ Hz), 128.6 ($J = 3.8$ Hz), 116.3 ($J = 23.3$ Hz), 14.1; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 182; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_1\text{N}_1\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 182.06173; found 182.06182.

4.2.7. (E)-1-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)-4-trifluoromethylbenzene (6g). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 97 : 3) in 64% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.08 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.4, 136.0, 131.7, 131.6 (q, $J = 32.0$ Hz), 130.0, 125.9 (q, $J = 3.0$ Hz), 123.7 (q, $J = 270.0$ Hz), 14.0; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 232; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 232.05854; found 232.05872.

4.2.8. (E)-(2-Nitrobut-1-en-1-yl)benzene (6h). Obtained as a yellow oil after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 98 : 2) in 68% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.87 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40–7.47 (comp, 5H), 8.02 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.4, 133.1, 132.4, 130.0, 129.6, 129.0, 20.8, 12.5; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 178; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 178.08680; found 178.08668.

4.2.9. (E)-2-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)furan (6j). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 97 : 3) in 70% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.59 (s, 3H), 6.58 (dd, $J = 3.0$ and 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.1, 146.3, 144.6, 120.7, 119.3, 112.9, 14.1; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 154; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 154.05042; found 154.05028.

4.2.10. (E)-1-Methyl-2-(2-nitroprop-1-en-1-yl)-1H-pyrrole (6k). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 8 : 2) in 52% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.32 (dd, $J = 3.9$ and 3.0 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 142.0, 128.8, 126.2, 122.1, 116.3, 110.6, 34.6, 14.3; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 167; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 167.08205; found 167.08216.

4.2.11. (E)-2-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)thiophene (6l). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 97 : 3) in 70% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (d, $J = 0.3$ Hz, 3H), 7.19 (dd, $J = 5.1$ and 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.5, 135.3, 134.9, 131.9, 128.3, 127.4, 14.3; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 170; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_1\text{O}_2\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 170.02757; found 170.02755.

4.2.12. (E)-1-Methyl-3-(2-nitroprop-1-en-1-yl)-1H-indole (6m). Obtained as a yellow-orange solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7 : 3) in 80% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.20–7.36 (comp, 3H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz,

CDCl_3) δ : 141.8, 137.0, 131.4, 128.6, 126.4, 123.7, 121.7, 119.0, 110.1, 108.9, 33.7, 15.0; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 217; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 217.09770; found 217.09757.

4.2.13. (E)-3-(2-Nitroprop-1-en-1-yl)pyridine (6n) – isomeric mixture. Obtained as an orange solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 3 : 7) in 72% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (s, 3H), 7.41 (dd, $J = 7.8$ and 4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.8$ and 1.2 Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 150.62, 150.60, 148.5, 136.9, 129.9, 128.7, 123.8, 14.1; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 165; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 165.06640; found 165.06638.

4.3. General procedure for the synthesis of tosylhydrazones (7a–k)

In a round-bottom flask, the corresponding aldehyde (200 mg, 1.87 mmol) and tosylhydrazide (382 mg, 2.05 mmol) were dissolved in MeOH (2.0 mL). The solution was stirred at room temperature for 12 h; a white solid precipitated in most of the cases. Then, cold water was added to the mixture reaction and the white solid obtained was isolated by filtration and dried at 60 °C (>95% yield). The compounds were used without further purification.

4.4. General procedure for the synthesis of 3,4-diaryl-1H-pyrazoles (8a–ac)

The corresponding nitroalkenes **6a–n** (20 mg, 123 μmol), tosylhydrazones **7a–k** (43.7 mg, 159 μmol) and potassium carbonate (33.9 mg, 245 μmol) were suspended in THF (1.2 mL) in a sealed vial. The resulting suspension was stirred at 50 °C for 24 h. The reaction became pink and then a white suspension was formed. THF was removed, and the pyrazole was purified by flash column chromatography (Hex-AcOEt as the eluent), affording the desired product.

4.4.1. 5-Methyl-3,4-diphenyl-1H-pyrazole (8a). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7 : 3) in 56% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (s, 3H), 7.22–7.24 (comp, 2H), 7.27–7.29 (comp, 3H), 7.31–7.37 (comp, 3H), 7.40–7.42 (27–7.29 (comp, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.1, 142.2, 133.6, 132.1, 130.1, 128.4, 127.9, 127.8, 126.5, 118.0, 11.1; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 235; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 235.12352; found 235.12359; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3157, 3123, 3052, 3010, 2915, 2840, 2813, 1605, 1585, 1568, 1451.

4.4.2. 5-Methyl-4-phenyl-3-(p-tolyl)-1H-pyrazole (8b). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 8 : 2) in 44% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.1 (br s, 1H, NH), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.32–7.28 (comp, 3H), 7.25–7.23 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.9, 142.7, 137.6, 133.9, 130.2, 129.2, 129.2, 128.5, 127.9, 126.6, 117.9, 21.4, 11.3; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 249; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 249.13917; found 249.13919; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3175, 3115, 3054, 2989, 2917, 725.

4.4.3. 3-(4-Isopropylphenyl)-5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8c). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 75:25) in 60% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.89 (br s, 1H, NH), 7.37–7.27 (comp, 5H), 7.25–7.20 (comp, 2H), 7.12–7.10 (AA'BB', 2H), 8.27 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 148.6, 145.6, 143.0, 134.0, 130.3, 129.5, 128.5, 127.9, 126.64, 126.57, 117.9, 34.0, 24.0, 11.3; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 277; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 277.17047; found 277.17019; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3205, 3131, 3060, 2923, 2873, 698.

4.4.4. 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8d). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 22% yield. $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.33 (m, 2H), 7.30–7.27 (comp, 3H), 7.22–7.21 (m, 2H), 6.83–6.80 (AA'BB', 2H), 3.79 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 145.3, 143.2, 133.8, 130.2, 129.1, 128.6, 126.7, 124.3, 117.8, 114.0, 55.4, 11.6; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 265; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 265.13409; found 265.13411; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3158, 3114, 3056, 2999, 2916, 2849, 1247, 727.

4.4.5. 3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8e). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 38% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59–7.55 (m, 2H), 7.49 (br s, 4H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.34–7.34 (m, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.29–7.27 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.9, 142.4, 140.6, 140.4, 133.7, 131.1, 130.2, 128.9, 128.6, 128.3, 127.46, 127.2, 127.0, 126.7, 118.2, 11.2; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 311; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 311.15482; found 311.15487; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3175, 3055, 3026, 2920, 906.

4.4.6. 3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8f). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 68% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.35 (m, 2H), 7.32–7.29 (comp, 3H), 7.19–7.16 (comp, 4H), 2.20 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 146.3, 141.3, 133.8, 133.4, 131.1, 130.1, 129.4, 128.69, 128.68, 126.9, 118.2, 10.8; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 269; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 269.08455; found 269.08448; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3185, 3159, 3069, 2993, 2923, 1097, 748.

4.4.7. 3-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8g). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 42% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39–7.28 (comp, 5H), 7.19–7.16 (m, 2H), 6.95–6.89 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 162.6 (d, $J = 246.9$ Hz), 146.4, 141.4, 133.5, 130.1, 129.8 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.6, 126.8, 118.0, 115.5 (d, $J = 21.3$ Hz), 10.9; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 253; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 253.11410; found 253.11406; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3164, 3123, 3070, 2991, 2914, 838, 725.

4.4.8. 5-Methyl-3-phenyl-4-(*p*-tolyl)-1H-pyrazole (8h). Obtained as a yellow oil after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 50% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (br s, 1H), 7.41–7.40 (m, 2H), 7.25–7.24 (m, 3H), 7.16–7.13 (AA'BB', 2H), 7.11–7.08 (AA'BB', 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 146.1, 142.3, 136.2, 132.3, 130.6, 130.0, 129.3, 128.5, 128.0, 127.8, 118.0, 21.3, 11.2; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 249; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 249.13917; found 249.13908; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3178, 3088, 3057, 3018, 2921, 695.

4.4.9. 4-(4-Isopropylphenyl)-5-methyl-3-phenyl-1H-pyrazole (8i). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 6:4) in 49% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44–7.42 (m, 2H), 7.28–7.27 (comp, 3H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.95 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 147.1, 146.1, 142.3, 132.4, 130.9, 130.0, 128.5, 128.1, 127.8, 126.5, 118.0, 33.9, 24.1, 11.2; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 277; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 277.17047; found 277.17054; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3134, 3088, 3052, 3017, 2957, 2922, 2870, 833, 723.

4.4.10. 4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-phenyl-1H-pyrazole (8j). Obtained as a beige solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 49% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43–7.40 (m, 2H), 7.28–7.26 (comp, 3H), 7.16–7.13 (AA'BB', 2H), 6.92–6.89 (AA'BB', 2H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 146.0, 142.4, 132.3, 131.3, 128.5, 127.9, 127.8, 126.0, 117.7, 114.0, 55.3, 11.2; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 265; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 265.13409; found 265.13406; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3134, 3085, 3050, 3001, 2953, 2918, 1241, 714.

4.4.11. 4-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-3-phenyl-1H-pyrazole (8k). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 38% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.34 (m, 2H), 7.31–7.28 (AA'BB', 2H), 7.27–7.23 (m, 3H), 7.13–7.10 (AA'BB', 2H), 2.19 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 146.4, 142.3, 132.6, 132.2, 131.9, 131.4, 128.8, 128.7, 128.1, 128.1, 116.9, 11.1; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 269; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 269.08455; found 269.08460; **IR** (ATR, cm^{-1}): 2329, 3058, 2922, 709.

4.4.12. 4-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-3-phenyl-1H-pyrazole (8l). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 55% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.34 (m, 2H), 7.27–7.24 (m, 3H), 7.17–7.12 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 2H), 2.16 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 161.9 ($J = 241.6$ Hz), 146.2, 142.4, 132.0, 131.7 ($J = 15.1$ Hz), 129.6 ($J = 3.0$ Hz), 128.6, 128.0, 127.9, 117.2, 115.6 ($J = 21.1$ Hz), 11.1; **MS** (DART+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 253; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 253.11410; found 253.11416; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3230, 3063, 2922, 2850, 1522, 698.

4.4.13. 3-(2-Fluorophenyl)-5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8m). Obtained as a yellowish solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 45% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41–7.37 (m, 2H), 7.36–7.31 (comp, 3H), 7.26–7.24 (m, 2H), 7.15–7.08 (comp, 2H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.1 (d, $J = 250$ Hz), 142.6 (br s), 140.1 (br s), 133.6, 131.17 (d, $J = 4.0$ Hz), 129.85 (d, $J = 8.0$ Hz), 129.6, 128.5, 126.7, 124.25 (d, $J = 4.0$ Hz), 119.83 (d, $J = 15.0$ Hz), 119.5, 116.1 (d, $J = 22.0$ Hz), 11.4; **MS** (DART+) m/z :

$[M + H]^+$; 253; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{16}^{1}H_{14}^{19}F_1^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 253.11410; found 253.11412; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3245, 3072, 3048, 2953, 2922, 2853, 1215, 751.

4.4.14. 3-(3-Fluorophenyl)-5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8n). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 40% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38–7.28 (comp, 3H), 7.22–7.15 (comp, 4H), 7.13–7.10 (m, 1H), 6.96–6.91 (m, 1H), 2.22 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.7 (d, $J = 240$ Hz), 146.2, 141.0, 134.75 (d, $J = 10.0$ Hz), 133.2, 130.0, 129.85 (d, $J = 10.0$ Hz), 128.5, 126.8, 123.6 (d, $J = 3.0$ Hz), 118.3, 114.7 (d, $J = 22.0$ Hz), 114.5 (d, $J = 21.0$ Hz), 10.7; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 252; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{16}^{1}H_{14}^{19}F_1^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 253.11410; found 253.11418; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3116, 3072, 3024, 2920, 2851, 1453, 784, 699.

4.4.15. 4-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(*p*-tolyl)-1H-pyrazole (8o). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 8:2) in 41% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 145.7, 142.7, 137.8, 132.4, 132.3, 131.3, 129.3, 129.2, 128.7, 127.8, 116.6, 21.3, 11.2; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 283; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{21}^{1}H_{16}^{35}Cl_1^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 283.10020; found 283.10023; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3171, 3110, 3038, 2918, 2859, 1605, 1538, 1519, 1460, 820.

4.4.16. 4-(4-Chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole (8p). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 44% yield. **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.82 (br s, 1H, NH), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.14–7.07 (AA'BB', 2H), 6.97–6.90 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.7 (d, $J = 248.1$ Hz), 146.5, 141.4, 132.8, 132.0, 131.4, 129.9 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.9, 128.4, 116.9, 115.6 (d, $J = 21.4$ Hz), 10.9; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 287; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{16}^{1}H_{13}^{35}Cl_1^{19}F_1^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 287.07513; found 287.07484; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3162, 3123, 3060, 3007, 2987, 2920, 2857, 836, 828.

4.4.17. 3-(4-Chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole (8q). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 44% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.20 (s, 3H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.8$ and 5.6 Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.9 ($J = 245.0$ Hz), 146.2, 141.1, 133.8, 131.6 ($J = 8.0$ Hz), 130.7, 129.1, 128.7, 117.2, 115.6 ($J = 21.0$ Hz), 10.7; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 287; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{16}^{1}H_{13}^{35}Cl_1^{19}F_1^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 287.07513; found 287.07527; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3173, 3153, 3132, 3034, 2991, 2917, 2851, 1584, 1534, 1506, 1226, 832, 814.

4.4.18. 4-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole (8r). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 67% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.48 (s, 4H), 7.15–7.12 (m, 2H), 7.09–7.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.1 (d, $J = 244.9$ Hz), 146.5, 140.9, 136.1, 131.7 (d, $J = 8.0$ Hz), 129.8 (q, $J = 32.3$ Hz), 129.9 (d, $J = 3.4$ Hz), 128.2, 125.5 (d, $J = 3.6$ Hz), 122.8, 117.7, 115.8 (d, $J = 21.3$ Hz), 10.6;

MS (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 321; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{17}^{1}H_{13}^{19}F_4^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 321.10149; found 321.10151; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3206, 3041, 2921, 2851, 1321, 850.

4.4.19. 3-(4-Chlorophenyl)-5-ethyl-4-phenyl-1H-pyrazole (8s). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 8:2) in 59% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37–7.28 (comp, 5H), 7.22–7.17 (comp, 4H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.7, 146.5, 133.7, 133.5, 131.2, 130.3, 129.2, 128.7, 128.67, 127.0, 117.6, 18.7, 13.7; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 283; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{17}^{1}H_{16}^{35}Cl_1^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 283.10020; found 283.10023; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3170, 3151, 3069, 2922, 2851, 788, 689.

4.4.20. 3,4,5-Triphenyl-1H-pyrazole (8t). Obtained as a yellowish solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 8:2) in 24% yield. **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39–7.37 (comp, 4H), 7.30–7.28 (comp, 9H), 7.21–7.19 (m, 2H); **^{13}C -NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.3, 133.2, 131.3, 130.9, 128.7, 128.7, 128.3, 128.0, 127.2, 117.8; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 297; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{21}^{1}H_{17}^{14}N_2$ $[M + H]^+$, 297.13917; found 297.13959; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3205, 3051, 2953, 2921, 2851, 692.

4.4.21. 4-(Furan-2-yl)-5-methyl-3-phenyl-1H-pyrazole (8u). Obtained as a brown oil after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 67% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50–7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 1.6$ and 0.8 Hz, 1H), 7.36–7.33 (comp, 3H), 6.40 (dd, $J = 3.4$ and 0.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 3.4$ and 0.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.9, 146.9, 143.0, 141.5, 132.2, 128.6, 128.4, 128.3, 110.9, 108.9, 107.4, 11.60; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 225; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{14}^{1}H_{13}^{14}N_2^{16}O_1$ $[M + H]^+$, 225.10279; found 225.10282; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3159, 3091, 3056, 2921, 2851, 722.

4.4.22. 5-Methyl-4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazole (8v). Obtained as an orange solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 46% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38–7.35 (m, 2H), 7.30–7.25 (comp, 3H), 6.69 (dd, $J = 2.6$ and 1.6 Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.4$ and 2.6 Hz, 1H), (dd, $J = 3.4$ and 1.6 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.4, 144.3, 132.3, 128.8, 128.1, 126.5, 124.7, 122.4, 110.1, 109.5, 107.8, 34.0, 11.0; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 238; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{15}^{1}H_{16}^{14}N_3$ $[M + H]^+$, 238.13442; found 238.13435; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3180, 3141, 3062, 2922, 2851, 694.

4.4.23. 5-Methyl-3-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazole (8w). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 45% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47–7.43 (comp, 2H), 7.31–7.28 (comp 3H), 7.27 (dd, $J = 5.2$ and 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.2$ and 3.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 3.6$ and 1.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.0, 143.4, 134.7, 131.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 125.3, 111.1, 29.9, 11.3; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 241; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{14}^{1}H_{13}^{14}N_2^{32}S_1$ $[M + H]^+$, 241.07994; found 241.07981; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3154, 3113, 3052, 2918, 2851, 694.

4.4.24. 1-Methyl-3-(5-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indole (8x). Obtained as an orange solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 7:3) in 45% yield. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47–7.43 (comp, 2H), 7.31–7.28 (comp 3H), 7.27 (dd, $J = 5.2$ and 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.2$ and 3.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 3.6$ and 1.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.0, 143.4, 134.7, 131.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 125.3, 111.1, 29.9, 11.3; **MS** (DART⁺) m/z : $[M + H]^+$; 241; **HRMS** m/z calcd for $^{12}C_{14}^{1}H_{13}^{14}N_2^{32}S_1$ $[M + H]^+$, 241.07994; found 241.07981; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3154, 3113, 3052, 2918, 2851, 694.

graphy purification (Hex-AcOEt 7 : 3) in 47% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48–7.46 (comp 2H), 7.36 (dt, $J = 8.4$ Hz and 0.8, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.4, 144.3, 137.1, 132.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.6, 127.3, 121.7, 120.5, 119.3, 110.4, 109.3, 107.1, 33.0, 11.5; **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 288; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 288.15007; found 288.15009; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3169, 3057, 3027, 2917, 2849, 1481, 727.

4.4.25. 3-(5-Methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine (8y). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 3 : 7) in 53% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.49 (dt, $J = 8.0$ and 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.32 (comp, 2H), 7.29–7.25 (comp, 4H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.7, 147.8, 146.7, 142.7, 137.5, 131.6, 129.9, 128.8, 128.30, 128.1, 123.5, 114.5, 11.2; **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 236; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 236.11877; found 236.11868; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3356, 3190, 3060, 3003, 2920, 2850, 726.

4.4.26. 3-(5-Methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridine (8z). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 55 : 45) in 57% yield. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6 /DMSO- d_6) δ : 8.61 (br s, 1H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, H), 7.41–7.27 (comp, 6H), 7.23–7.20 (comp, 2H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, acetone- d_6 /DMSO- d_6) δ : 149.2, 148.8, 145.1 (br s), 140.4 (br, s), 135.2, 134.7, 130.7, 129.4, 127.4, 124.2 (br s), 118.4, 10.3; **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 236; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 236.11877; found 236.11878; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3163, 3131, 3065, 3023, 2950, 2911, 698.

4.4.27. 3-(4-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridine (8aa). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 3 : 7) in 47% yield. $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, DMSO- d_6 /Acetone- d_6) δ : 13.0 (br s, 1H, NH), 8.51 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.68 (dt, $J = 7.7$ and 2.1 Hz, 1H), 7.42–7.41 (AA'BB', 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.21–7.19 (AA'BB', 2H), 2.23 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, DMSO- d_6 /Acetone- d_6) δ : 148.2, 145.6, 138.0, 134.6, 132.5, 131.6, 131.47, 131.46, 129.9, 128.7, 123.5, 116.0, 9.49; **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 270; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_1\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 270.07980; found 270.08005; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3123, 3073, 3049, 2976, 2820, 1089, 707.

4.4.28. 3-(4-(Furan-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridine (8ab). Obtained as a brown solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 3 : 7) in 62% yield. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 5.0$ and 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 8.0$ and 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 1.8$ and 0.8 Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 5.7$, 4.8 and 0.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 3.2$ and 2.0, 1H), 6.17 (dd, $J = 3.8$ and 0.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.1, 148.9, 147.2, 145.4, 141.8, 141.4, 135.7, 129.1, 123.4, 111.1, 109.3, 107.8, 11.1; **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 226; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 226.09804; found 226.09800; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3176, 3117, 3102, 3064, 2921, 2861, 709.

4.4.29. 3-(5-Methyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridine (8ac). Obtained as a yellowish solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 45 : 55) in 31% yield. $^1\text{H-NMR}$

(700 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.1 (br s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.767 (ddd, $J = 7.7$, 2.1 and 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.1 (dd, $J = 5.6$ and 3.5 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 148.8, 148.5, 146.6, 139.4, 135.1, 134.5, 130.0, 128.2, 127.4, 126.6, 123.9, 110.4, 10.1; **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 242; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 242.07519; found 242.07519; **IR** (ATR, cm^{-1}): 3160, 3110, 3077, 3059, 2912, 2796, 1572, 1401, 737, 707.

4.4.30. 5-Methyl-3,4-diphenyl-1-tosyl-1H-pyrazol (8a'). Obtained as a yellow solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 98 : 2) in 45% yield. Spectroscopy data coincide with the previously published characterization by Tang and coworkers.

4.4.31. 5-Methyl-3,4-diphenyl-1-tosyl-1H-pyrazol (9) – inseparable mixture with an unknown compound. Obtained as a yellowish solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 98 : 2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J = 8.5$ 2H), 7.43–7.45 (comp 5H), 7.28–7.31 (comp 5H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); unfortunately, due to the low concentration of compound 9, its characterization by $^{13}\text{C-NMR}$ was not possible; **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 389; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 389.13237; found 389.13258.

4.4.32. 3,5-Diphenyl-1H-pyrazol (11). Obtained as a white solid after flash chromatography purification (Hex-AcOEt 85 : 15) in 15% yield. $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ data are according to a previous reported work;³⁹ **MS** (DART⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$; 221; **HRMS** m/z calcd for $^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 221.10787; found 221.10780.

4.5. DFT study of transition state

All calculations were carried out using density functional theory (DFT), and geometries and frequencies were calculated with the B3LYP functional and the 6-31+G(d,p) basis set. Additionally, the Solvation Model based on Density (SMD) was used to consider the influence of the solvent used (THF) on geometry optimizations. All calculations were performed using the Gaussian 09 software. Thermodynamic parameters were calculated at 298 K and 1 atm, using standard statistical thermodynamic equations. Furthermore, for the transition states, only one imaginary frequency was obtained, as well as an IRC analysis.⁴⁰

4.6. Preliminary cytotoxic screening

The biological assay was performed according to previous works.⁴¹ Briefly, human cancer cell lines were supplied by the National Cancer Institute, USA and the sulforhodamine B assay (SRB) was followed. The cell lines were cultured in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 10 000 units per mL penicillin G sodium, 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ streptomycin sulfate and 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ amphotericin B (Gibco) and 1% non-essential amino acids (Gibco). The cultures were maintained at 37 °C in a 5% CO_2 humidified atmosphere. The viability of the cells used in the experiments exceeded 95% (determined with trypan blue). The cells were removed from the tissue culture flasks by treatment with trypsin and diluted with fresh media. One-hundred-

microliter cell suspension aliquots, containing 5000–10 000 cells per well, were transferred into 96-well microtiter plates (Costar) and incubated at 37 °C for 24 h in a 5% CO₂ atmosphere. Stock solutions of the test compounds initially dissolved in DMSO (20 mM) were prepared and further diluted in the medium to produce the desired concentrations. One-hundred-microliter aliquots of diluted solutions of test pyrazoles were added to each well (25 μM) and then incubated for 48 h. After that, cells were fixed to the plastic substratum by the addition of 50 μL of cold 50% aqueous trichloroacetic acid. The plates were incubated at 4 °C for 1 h, washed with tap H₂O, and air-dried. The trichloroacetic acid-fixed cells were stained by the addition of 0.4% SRB. Free SRB solution was removed by washing with 1% aqueous acetic acid. The plates were air-dried and the bound dye was solubilized by the addition of 100 μL 10 mM-unbuffered Tris base; they were then placed on a shaker for 5 min prior to analysis. Optical densities were determined using an Ultra Microplated Reader (Elx 808, BIO-TEX Instruments, Inc.), λ = 515 nm.

Author contributions

CDGM, EHV, JAIH and ATV participated in the synthesis and characterization of the intermediates and final products. This manuscript was redacted and corrected by CDGM and EHV. JAIH performed the theoretical study. MTRA tested the compounds against the cancerous cell lines.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

Financial support from PAPIIT, UNAM (IA202221) is acknowledged. Carlos D. García-Mejía thanks CONACyT for the post-graduate study scholarship (815544). This study made use of UNAM's NMR lab: LURMN at IQ-UNAM, which is funded by CONACyT Mexico (Project: 0224747) and UNAM. The authors are grateful for the analytical support from the "Instituto de Química, UNAM": M. en C. Elizabeth Huerta-Salazar and Dr Beatriz Quiroz-García (NMR support); and Dr María del Carmen González-García (MS support) and Dr Adriana Romo-Pérez (IR support). We are very thankful to Dr Diego Martínez-Otero and the CCIQS (Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM) for X-ray data collection as well as to Simón Hernández Ortega for X-Ray support.

References

- Ş. G. Küçüküzümlü and S. Şenkardeş, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **97**, 786–815.
- J. V. Faria, P. F. Vegi, A. G. C. Miguita, M. S. Dos Santos, N. Boechat and A. M. R. Bernardino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, **25**, 5891–5903.
- D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. DeFelice and M. E. Feigenson, *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 256–260.
- E. Cullen, *J. Pharm. Sci.*, 1984, **73**, 579–589.
- B. S. Gerstenberger, M. R. Rauckhorst and J. T. Starr, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2097–2100.
- S. T. Heller and S. R. Natarajan, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2675–2678.
- L. Knorr and H. Laubmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1888, **21**, 1205–1212.
- H. Zhang, Q. Wei, G. Zhu, J. Qu and B. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 2633–2637.
- T. Norris, R. Colon-Cruz and D. H. B. Ripin, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 1844–1849.
- T.-S. Jeong, K. Soon Kim, J.-R. Kim, K.-H. Cho, S. Lee and W.-S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, 2719–2723.
- V. K. Aggarwal, J. De Vicente and R. V. Bonnert, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 5381–5383.
- H. V. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1898, **31**, 2950–2951.
- R. P. K. Kodukulla, S. Hariharan and G. K. Trivedi, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 4623–4634.
- X. Deng and N. S. Mani, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3505–3508.
- X. Deng and N. S. Mani, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2412–2415.
- X. Deng and N. S. Mani, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1307–1310.
- M. Tang, W. Zhang and Y. Kong, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 6250–6254.
- W. R. Bamford and T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 1952, 4735–4740.
- R. H. Shapiro and M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5734–5735.
- Y. Ping, R. Wang, Q. Wang, T. Chang, J. Huo, M. Lei and J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 9769–9780.
- Y. Xia and J. Wang, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 2306–2362.
- R. N. Mitra, K. Show, D. Barman, S. Sarkar and D. K. Maiti, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 42–52.
- C. Zheng, S. Huang, Y. Liu, C. Jiang, W. Zhang, G. Fang and J. Hong, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 4868–4872.
- B. M. Trost and C. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 2438–2439.
- D. Rani, M. Bhargava and J. Agarwal, *ChemistrySelect*, 2020, **5**, 2435–2440.
- S. E. Winterton, E. Capota, X. Wang, H. Chen, P. L. Mallipeddi, N. S. Williams, B. A. Posner, D. Nijhawan and J. M. Ready, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 5199–5221.
- X.-J. Quan, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang and Z.-H. Guan, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 393–393.
- R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3533–3539.
- R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.*, 1968, **45**, 643.
- A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648–5652.
- P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski and M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 11623–11627.

- 32 A. Kamal, K. N. V. Sastry, D. Chandrasekhar, G. S. Mani, P. R. Adiyala, J. B. Nanubolu, K. K. Singarapu and R. A. Maurya, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 4325–4335.
- 33 G. Zhang, H. Ni, W. Chen, J. Shao, H. Liu, B. Chen and Y. Yu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 5967–5969.
- 34 M. C. Pérez-Aguilar and C. Valdés, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 7219–7223.
- 35 B. Yu, S. Zhou, L. Cao, Z. Hao, D. Yang, X. Guo, N. Zhang, V. A. Bakulev and Z. Fan, *J. Agric. Food Chem.*, 2020, **68**, 7093–7102.
- 36 E. Hernández-Vázquez, S. Estrada-Soto, N. Lumbreras-Zavala, M. Mundo-Campuzano, F. Chávez-Silva, R. Villalobos-Molina and F. Hernández-Luis, *Chem. Pap.*, 2022, **76**, 5551–5560.
- 37 E. Hernández-Vázquez, R. Castañeda-Arriaga, J. J. Ramírez-Espinosa, O. N. Medina-Campos, F. Hernández-Luis, J. P. Chaverri and S. Estrada-Soto, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **100**, 106–118.
- 38 K. Badalanloo, T. Naji and R. Ahmadi, *J. Gastrointest. Cancer*, 2022, **53**, 99–104.
- 39 W. Zhang, G. M. Johnson, Z. Guan and Y.-H. He, *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 4562–4570.
- 40 J. C. Holder, L. Zou, A. N. Marziale, P. Liu, Y. Lan, M. Gatti, K. Kikushima, K. N. Houk and B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 14996–15007.
- 41 A. Chávez-Riveros, Á. Ramírez-Trinidad, E. Hernández-Vázquez and L. D. Miranda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2022, **62**, 128628.