

No. de páginas: 53

Lugar de realización: UAM-Xochimilco, Edificio N (UIDIS), Laboratorio de Síntesis y Aislamiento de Sustancias Bioactivas.

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico:

Contiene:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input checked="" type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input checked="" type="checkbox"/> Diagramas |
| <input type="checkbox"/> Trípticos | |

Vo.Bo. Asesor: _____

Fecha liberación texto completo: 20200717

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
U
División de Ci

Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica I

Síntesis de nitroderivados de indazol y
efecto antimicrob

Montero Sánchez, Miguel Angel

Asesores

Interno: Pérez Villanueva Jaime

Interno: Palacios Espinosa Juan Francisco

Sistemas Biológicos
Química Farmacéutica Biológica

Síntesis de nitroderivados de indazol y fenilindazol con potencial efecto antimicrobiano

Montero Sánchez, Miguel Ángel 2142042477

Interno: Pérez Villanueva Jaime
Interno: Palacios Espinosa Juan Francisco

12 de Agosto de 2020

53

UAM-Xochimilco, Edificio N (UIDIS), Laboratorio de Síntesis y Aislamiento de Sustancias Bioactivas.

X
X

X
X

20200717



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Miguel Angel Montero Sánchez

Matrícula : 2142042477 Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica

Domicilio : Palmera Brasileña, LT.3 MZ. 22, CS. 40, U HAB. Hacienda Las Palmas III, CP. 56535, IXTAPALUCA, EDO. MÉXICO.

Teléfono : 5588657031 Celular : 5617353146

Correo Electrónico : miguel.lab.95@gmail.com CURP : MOSM951009HFDNNG09

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Síntesis de nitroderivados de indazol y fenilindazol con potencial efecto antimicrobiano

Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas

Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana - Xochimilco

Entidad Federativa : Distrito Federal

Municipio : Coyoacan Localidad : Villa Quietud

Fecha de Inicio Día Mes Año Fecha de Término Día Mes Año

29 10 2018 29 4 2019

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público Tipo: 2.- Interno

Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición

FIRMAS

Dr. Jaime Pérez Villanueva 35386

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Miguel Angel Montero Sánchez

Alumno
Nombre, firma

Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa 36434

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

Ciudad de México, a 30 de septiembre de 2020

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias
Biológicas y de la Salud

PRESENTE

Se extiende la presente para informar que el C. Miguel Angel Montero Sánchez, con número de matrícula 2142042477, alumno de la licenciatura en Química Farmacéutica Biológica, realizó su Servicio Social bajo la dirección del Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa y un servidor, del 29 de octubre de 2018 al 29 de abril de 2019, cumpliendo con 480 horas.

Sin más por el momento, quedamos a sus órdenes.

ATENTAMENTE

Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa
Número económico 36434

Dr. Jaime Pérez Villanueva
Número económico 35386



Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica.

Informe final de servicio social

Síntesis de nitroderivados de indazol y fenilindazol con potencial efecto antimicrobiano

PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Presenta:

Miguel Angel Montero Sánchez

Matricula: 2142042477

Asesores

Dr. Jaime Pérez Villanueva

Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa 
Francisco Palacios E.

LUGAR DE REALIZACIÓN: UAM-Xochimilco, Edificio N (UIDIS), Laboratorio de Síntesis y Aislamiento de Sustancias Bioactivas.

Fecha de inicio: 29 de Octubre de 2018

Fecha de terminación: 29 de Abril de 2019

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1 Derivados de indazol con actividad antiparasitaria	6
2.2 Derivados de indazol con actividad antibacteriana	7
2.3 Derivados de indazol con actividad antifúngica	8
2.4 Diseño de los compuestos planteado	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICO	11
4.1 Objetivo general	11
4.2 Objetivos específicos	11
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL	11
5.1 Metodología general	12
5.2 Metodología de síntesis de bases de Schiff	12
5.2.1 Base de Schiff 1a	12
5.2.2 Base de Schiff 1b	13
5.2.3 Base de Schiff 1c	13
5.3 Metodología de ciclación de 2-fenil-2H-indazoles por la reacción de Cadogan	14
5.3.1 2-fenil-2H-indazol (2a)	14
5.3.2 2-(4-metoxifenil)-2H-indazol (2b)	14
5.3.3 4-(2H-indazol-2-il)benzoato de metilo (2c)	14
5.4 Metodología general para la nitración de indazoles	15
5.4.1 3-nitro-2-fenil-2H-indazol	15
5.4.2 2-(4-metoxifenil)-3-nitro-2H-indazol	15
5.4.3 4-(3-nitro-2H-indazol-il)benzoato de metilo	16
5.5 Metodología general para bromación en C-3	16
5.6 Metodología general para la reacción de acoplamiento de Suzuki	16
5.6.1 3-(4-nitrofenil)-2-fenil-2H-indazol	17
5.6.2 2-(4-metoxifenil)-3-(nitrofenil)-2H-indazol	17
5.6.3 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]benzoato de metilo	17

5.7 Metodología de hidrolisis	18
5.7.1 <i>Ácido 4-(3-nitro-2H-indazol-2-il)benzoico</i>	18
5.7.2 <i>4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]fenol</i>	18
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
6.1 Parte química	20
6.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)	21
6.2.1 <i>2-fenil-2H-indazoles 1, 2, 3 y 7</i>	21
6.2.2 <i>2,3-difenil-2H-indazoles 4, 5, 6 y 8</i>	22
7. OBJETIVOS ALCANZADOS	23
8. CONCLUSIÓN	23
9. REFERENCIAS	24
10. ANEXOS	28

Agradecimientos

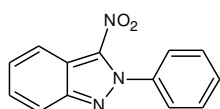
Mi agradecimiento es a muchas personas que me apoyaron en todo momento, empezando por mis padres, que gracias a su apoyo, dedicación, amor y esfuerzo nunca me dejaron rendir, que fueron un gran hombro donde recargarme en los momentos más difíciles, y un motor que me daban fuerzas y ánimos para siempre seguir adelante, nunca rendirme y lograr todas mis metas. Porque sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y porque nunca podré pagarles todos sus desvelos, ni aun con las riquezas más grandes del mundo.

Al Dr. Jaime Pérez Villanueva, primero por haberme abierto las puertas al laboratorio y a su equipo de trabajo, y en segunda por el apoyo, confianza, dedicación, enseñanzas profesionales que me transmitió en este tiempo que lo conocí. No tengo la forma de como agradecerle, ni las palabras indicadas para darle las gracias de todo lo que hizo por mí.

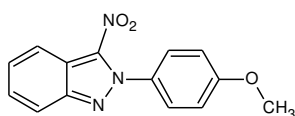
Al laboratorio N-015 en general, donde conocí a grandes personas, profesionales, excelentes investigadores, doctores y sobre todo amigos, que me brindaron su apoyo, enseñanza, consejos y regaños. Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa, Francisco Cortés, Karen, Martha, Edgar, Viri, Lucero, Marina, equipo paquito y a muchas personas más pero que no son menos importantes.

RESUMEN

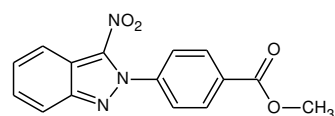
El indazol es un núcleo importante en el diseño de fármacos, ya que se han descrito compuestos con distinta actividad biológica como: antiagregantes, antiinflamatorios, antiprotozoarios, antibacterianos, antifúngicos, anticanceroso, hipoglucémiantes, antihipertensivos y otras. Este núcleo no se encuentra comúnmente en la naturaleza, pero forma parte de distintos fármacos aprobados como Bendazac (antiinflamatorio), Granisetron (antiemético), Lonidamina, Linifanib y Entospletinib (anticancerosos). En nuestro grupo de investigación estamos particularmente interesados en la búsqueda de compuestos con propiedades antiprotozoarias, antifúngicas y antibacterianas. Dadas las propiedades de compuestos indazólicos y con el fin de contribuir en la búsqueda de nuevos compuestos, en el presente trabajo se diseñaron y sintetizaron ocho derivados de indazol además de caracterizar sus estructuras mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopia de infrarrojo. Los compuestos se obtuvieron en rendimientos que van de moderados a buenos. Estos compuestos formarán parte de la quimioteca del laboratorio N015, para posteriormente realizar ensayos de actividad antimicrobiana.



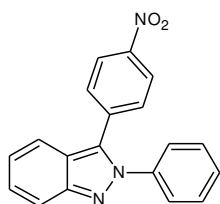
1



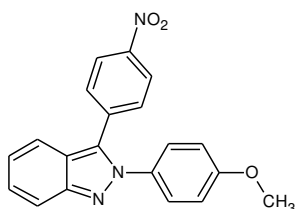
2



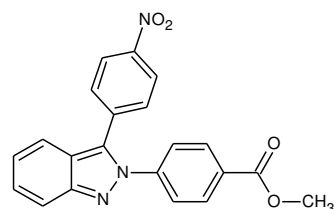
3



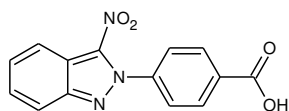
4



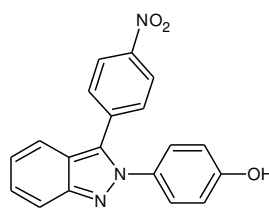
5



6



7



8

1. INTRODUCCION

El indazol, también llamado benzopirazol o isoindazona, es un compuesto orgánico aromático heterocíclico que raramente se observa en la naturaleza. La familia de heterociclos que contienen nitrógeno, especialmente derivados de indazol estructuralmente diversos, ha despertado un gran interés debido a su amplia variedad de propiedades biológicas. Llamamos la atención algunos compuestos con propiedades como antiprotozoarios y antibacterianos, mismos que pueden ser punto de referencia para el diseño de nuevos compuestos más potentes. Dentro de las estrategias de modificación molecular podemos mencionar la generación de análogos diseñados estratégicamente, con el fin de obtener información útil sobre las características estructurales que llevan a mejorar la actividad biológica de compuestos líderes. La estrategia utilizada dependerá de la información disponible al momento de realizar el estudio, por ejemplo, si se cuenta con moléculas bioactivas, un blanco molecular o ambos. Entre estas se encuentra la simplificación molecular, el reemplazo isostérico y bioisostérico, la generación de series homólogas, la hibridación molecular, el diseño asistido por computadora, entre otros.

Uno de los compuestos que se ha empleado por más de 60 años en el tratamiento de infecciones por los protozoarios *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis* es el metronidazol. Este compuesto también ha mostrado ser eficaz contra infecciones bacterianas graves por anaerobios como son *Bacteroides sp*, incluyendo el grupo de *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. vulgatus*), *Clostridium sp*, *Eubacterium sp*, *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus sp*; bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, entre otras). Su mecanismo de acción es la reducción del grupo nitro para formar compuestos intermediarios inestables y tóxicos (radicales nitro) que dañan el ADN bacteriano. Otros derivados de este compuesto, conocidos como nitroimidazoles, son el benznidazol, ornidazol, secnidazol, tinidazol, nimorazol. Sin embargo, el uso excesivo e inapropiado de estos compuestos, contribuye a la aparición de resistencia. Entre los factores que favorecen la generación de cepas resistentes están la mala regulación de la prescripción indiscriminada de los antibióticos, la automedicación, dosis inadecuadas, tratamientos incompletos, prescripciones indiscriminadas debido a las expectativas del paciente y diagnósticos inciertos.

Teniendo como referencia la necesidad de contar con nuevos agentes terapéuticos, las herramientas de diseño de fármacos y los compuestos conocidos que cuentan con actividad biológica, así como algunos derivados del núcleo de indazol y los nitroheterociclos; en el presente trabajo se plantea la síntesis de ocho nitroderivados de indazol, en la búsqueda de nuevos compuestos con mejor potencia y con posibles mecanismos de acción múltiple.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Derivados de indazol con actividad antiparasitaria

Las enfermedades parasitarias son uno de los problemas de salud más comunes, que afectan principalmente a personas que viven en zonas rurales o de pobreza y sobre todo a niños menores de 5 años, donde se ve relacionado significativamente con anemia y estados de malnutrición.¹ Las enfermedades diarreicas, que incluyen las causadas por protozoos intestinales, son responsables de una alta morbilidad y fueron la segunda causa de mortalidad en todo el mundo en los países de ingreso bajo en 2016 según la OMS.² El intestino humano es el objetivo principal para estos microorganismos patógenos que provocan infecciones graves, que se caracterizan por disentería y diarrea.^{3,4}

Entamoeba histolytica es un parásito intestinal que se transmite principalmente por el agua y alimentos infectados.⁵ Es más frecuente en regiones tropicales con climas cálidos. Aproximadamente 50 millones de personas en todo el mundo sufren de infección por *E. histolytica* (amebiasis) y se estiman de 40 000 a 100 000 muertes cada año.^{6, 7, 8} La amebiasis en humanos puede tomar la forma intestinal (que es la más común) donde sus síntomas son diarrea, dolor abdominal, flatulencia, gases y aumento de la temperatura corporal, o la parenteral, donde la ameba ingresa a través de la sangre desde los intestinos a otros órganos del cuerpo (como el hígado, los pulmones y el cerebro).⁹ *E. histolytica* a menudo coexiste con *Giardia intestinalis* (*G. duodenalis* o *G. lamblia*), que es causante de la giardiasis.^{10, 11} Este último protozoo puede infectar el intestino de numerosos vertebrados, incluidos humanos, primates, felinos, rumiantes, roedores, cánidos y ungulados. *G. intestinalis* puede transmitirse ya sea directamente de persona a persona, contacto cercano con animales infectados (zoonosis), o indirectamente ingiriendo alimentos y agua contaminada con quistes de Giardia.^{12, 13} Como lo indica la OMS, en África, Asia y América Latina se registran más de 200 millones de casos anuales de infecciones. Otro parásito de interés es *Trichomonas vaginalis* causante de la tricomoniasis, siendo una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes en las mujeres,¹⁴ para la cual la OMS estima 170 millones de nuevas infecciones anualmente en todo el mundo. Teniendo a los humanos como el único huésped, este parásito reside principalmente en la luz genital, como la vagina y el cuello uterino, y las superficies mucosas de los tractos urogenitales.¹⁵ A pesar del hecho de que casi el 50% de las infecciones por *Trichomonas* en las mujeres son asintomáticas, la mayoría de los casos manifiestan síntomas como secreción vaginal clara a mucopurulenta, maloliente, inflamación e irritación de la vulva, así como dispareunia.^{16, 17}

Se han investigado nuevas moléculas derivadas de indazol con efecto antiparasitario. En esos estudios, se evaluaron varias moléculas derivadas de heterociclos, principalmente indazoles, indoles, quinolinas y quinoxalinas, algunos de los cuales han mostrado propiedades antiparasitarias. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de moléculas que son derivados de 5-nitroindazoles, que actúan a través de la reducción del grupo nitro.^{18, 19, 20}

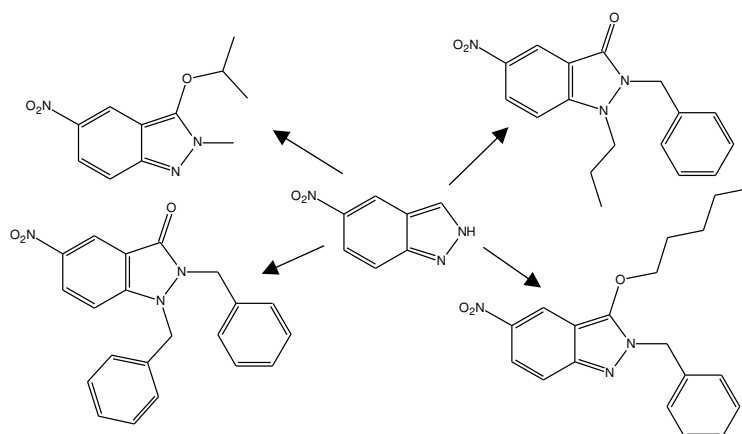


Figura 1. Derivados de 5-nitroindazoles con actividad antiprotozoaria.

2.2 Derivados de indazol con actividad antibacteriana

La alta incidencia de infecciones bacterianas han sido uno de los problemas de salud globales más multifacéticos en el pasado y que aumentando a un ritmo alarmante, siendo un desafío extraordinario para los profesionales de la salud.²¹ En los últimos años han surgido microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos, debido al uso y abuso cada vez mayor de agentes antibacterianos, así como a diagnósticos y tratamientos inadecuados para estas infecciones bacterianas.²²

Actualmente, se han logrado muchos avances para combatir los microorganismos resistentes a los medicamentos, algunas estrategias incluyen el descubrimiento y el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos; y otros se basan en la modificación y mejora de las clases de antibióticos existentes, algunos agentes antiadhesivos contra patógenos Gram-positivos, inhibidores de la bomba de eflujo (EPI), e inhibición de la ADN girasa.²³⁻²⁶ Por lo tanto, el desarrollo de nuevos y diferentes fármacos antimicrobianos es un objetivo muy importante, y gran parte de los esfuerzos de las investigaciones se dirigen hacia el diseño de nuevas moléculas.²⁷ En busca de antibióticos nuevos, varias investigaciones se han centrado en el núcleo de indazol con diferentes sustituyentes; como las sulfonamidas que tiene importancia en el área de la química farmacéutica y se utiliza como un sustituyente central de los agentes antibacterianos.²⁸ Además, algunos compuestos nitrados, como los nitroazoles, han demostrado su actividad antibacteriana por la reducción de este grupo a productos tóxicos y reactivos.²⁹ Algunos de estos derivados se muestran en la figura 2.

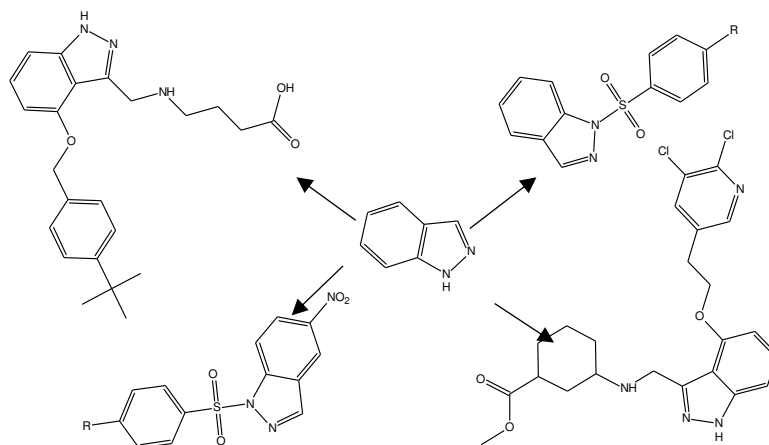


Figura 2. Derivados de indazol con actividad antibacteriana.

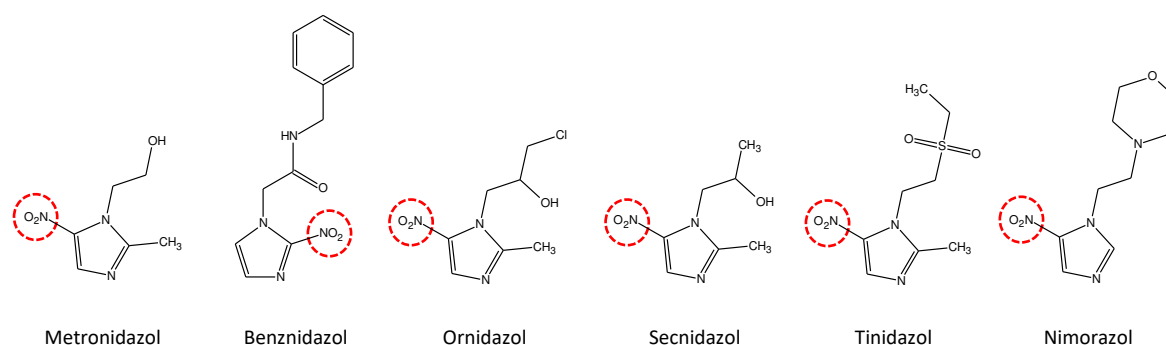


Figura 4. Grupo de nitroimidazoles.

Además, en el laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas del Departamento de Sistemas Biológicos de la UAM–Xochimilco, se han sintetizado derivados de indazol con actividad antiprotozoaria, antibacteriana y antifúngica, específicamente algunos derivados de 2-fenil-2*H*-indazol y 2,3-difenil-2*H*-indazol (figura 5) que presentan actividad antiprotozoaria contra *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis* en el rango nanomolar, y en algunos casos muestran actividad en ensayos preliminares contra otros patógenos como la levadura del género *Candida*. Estos compuestos son líderes prometedores que servirán como punto de partida para la búsqueda de nuevos antiprotozoarios más potentes.³⁹

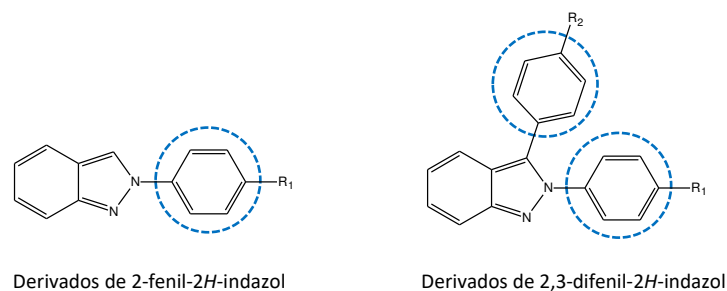


Figura 5. Estructura general de los derivados de indazol sintetizados en el laboratorio N-015.

Tomando en cuenta los derivados de indazol antes mencionados, el mecanismo de acción del metronidazol, y los derivados sintetizados en el laboratorio N-015, se plantea la adición del grupo nitro a los derivados de 2-fenil-2*H*-indazol y 2,3-difenil-2*H*-indazol, con el propósito de mejorar su actividad farmacológica y potenciar el efecto antimicrobiano. Dichas moléculas se aprecian en la figura 6.

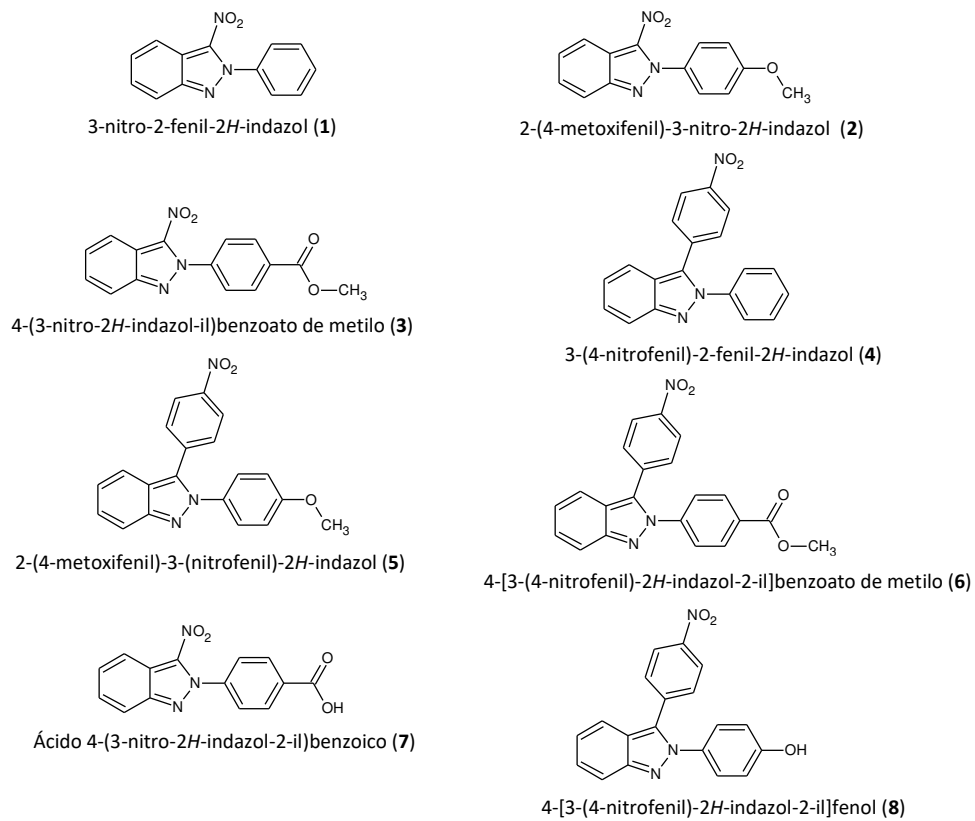


Figura 6. Estructura de las moléculas propuestas.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como lo indica lo OMS, en los últimos años el uso y abuso de los antimicrobianos ha incrementado los casos de resistencia. Al mismo tiempo, las investigaciones en el desarrollo de nuevos antimicrobianos, sobre nuevas pruebas diagnósticas para la detección de microorganismos resistentes y las nuevas vacunas para prevenir y controlar las infecciones son insuficientes. Por estas razones, es necesaria la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana, que tengan una mayor eficiencia, seguridad y potencia que los ya existentes, contra los microorganismos resistentes. Es por ello, que en este trabajo se busca la síntesis de nitroderivados de indazol, perfilados para presentar actividad antimicrobiana.

4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

4.1 Objetivo general

- Sintetizar ocho derivados de indazol para ser sometidos a ensayos biológicos sobre microorganismos de importancia clínica.

4.2 Objetivos específicos

- Realizar la síntesis y purificación de ocho derivados de indazol en cantidad suficiente para realizar ensayos biológicos.
- Caracterizar la estructura de los compuestos obtenidos mediante métodos espectroscópicos, como resonancia magnética nuclear y espectroscopia de infrarrojo.

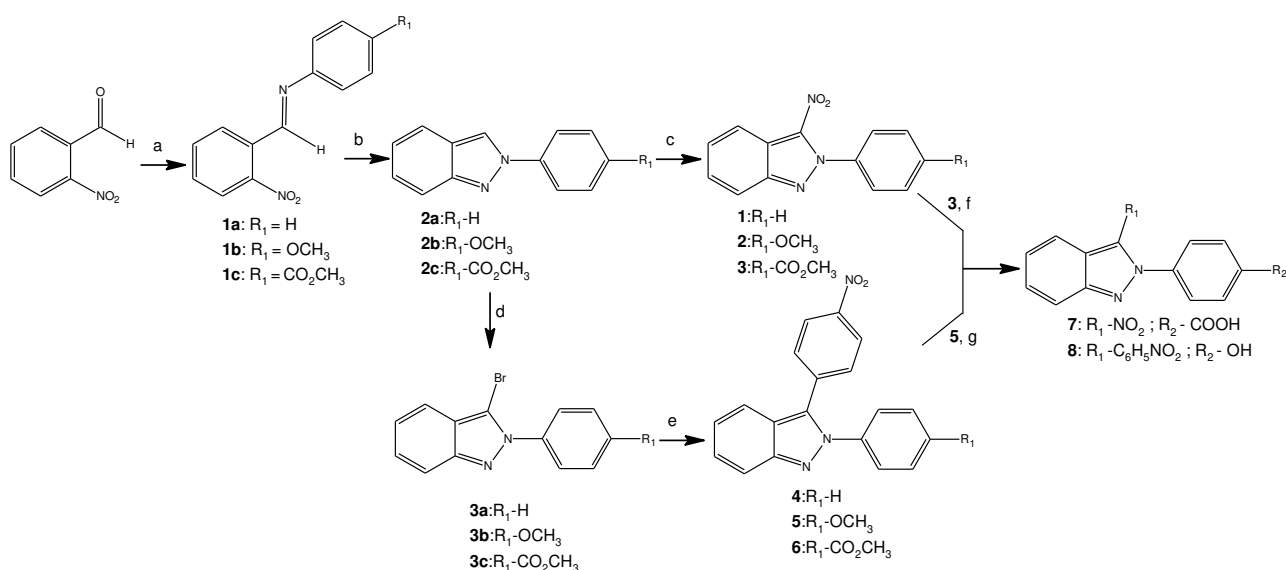
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

La parte química de este trabajo se realizó en el laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas del Departamento de Sistemas Biológicos de la UAM–Xochimilco.

Para la síntesis de los compuestos se utilizaron materias primas comerciales de la marca Sigma-Aldrich, además del empleo de disolventes orgánicos grado reactivo de la marca QUÍMICA RIQUE. Para la síntesis de compuestos asistida por microondas se utilizó un equipo Monowave 300 de la marca Anton Paar. El progreso de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en placa fina, en placas de sílice gel (Merck 60 F254), y el revelado se hizo en cámara con lámpara de UV (UVGL-25). El punto de fusión se determinó con ayuda del equipo BÜCHI Melting Point M-565. Las estructuras se obtuvieron con el programa ACD/ChemSketch 12.0. Los compuestos se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja, utilizando un espectrómetro infrarrojo con transformada de Fourier marca Perkin Elmer, modelo FT-IR Spectrum, en pastilla de KBr, reportando señales en cm^{-1} ; y mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono, utilizando un equipo Agilent DD2 que opera a 600 MHz para protón y a 151 MHz para carbono, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, marca Varian.

5.1 Metodología general

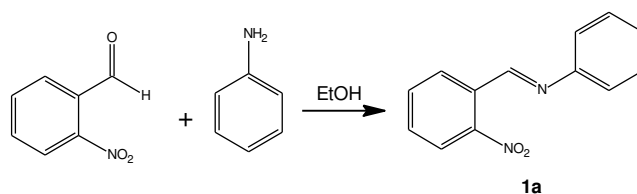
La ruta de síntesis de los compuestos diseñados se describe en el Esquema 1. Las iminas (**1a**, **1b** y **1c**) se obtuvieron por reacción del 2-nitrobenzaldeído con las anilinas *para*-sustituidas correspondientes. Posteriormente, los indazoles (**2a**, **2b** y **2c**) se prepararon mediante ciclación reductiva con fosfito de trietilo, empleando la reacción de Cadogan.⁴⁰ Los compuestos **1–3** se obtuvieron al realizar la nitración con Fe(NO₃)₃ y TEMPO, en atmósfera de O₂.⁴¹ Los compuestos **4–5** se obtuvieron primero de una bromación de los indazoles (**2a** y **2b**),⁴² seguido de un tratamiento con ácidos fenilborónicos empleando la reacción de Suzuki-Miyaura.⁵³ Es importante mencionar que el compuesto **6** no pudo ser obtenido por dicha metodología. Finalmente, los compuestos **7–8** se obtuvieron de la hidrólisis de los compuestos **3** y **5** respectivamente.



Esquema 1. Síntesis de los compuestos propuestos. Reactivos y condiciones: a) EtOH, 160 °C en Microondas (MW), 10 min, anilina o *p*-anisidina o *p*-aminobenzoato de metilo; b) P(OEt)₃, reflujo; c) Fe(NO₃)₃·9H₂O, TEMPO, DCE, 80°C, atm O₂; d) Br₂, ácido acético glacial; e) Ácido (4-nitrofenil)borónico, propanol, agua, NaCO₃, PPh₃, Pd(OAc)₂, reflujo; f) H₂SO₄/H₂O (50%), reflujo; g) BBr₃, DCM, atm N₂.

5.2 Metodología de síntesis de bases de Schiff

5.2.1 Base de Schiff (1a)



Esquema 2. Síntesis de intermediario **1a**.

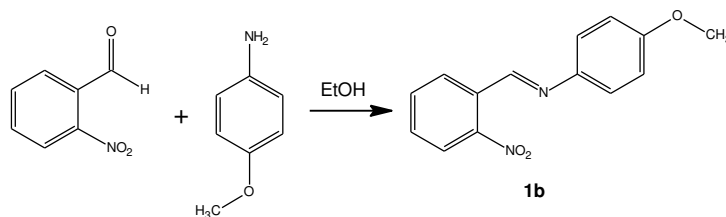
En un vial para microondas de 10 mL se colocaron 2-nitrobenzaldeído (3.3 mmol), anilina (3.3mmol, 1eq) y etanol grado reactivo (3 mL). La mezcla fue calentada a 160 °C, durante 10 min

y con velocidad de agitación de 400 rpm. Posteriormente, el producto se transfirió a un matraz bola con ayuda de una pipeta Pasteur, y se evaporó el etanol a presión reducida. La reacción se monitoreó con CCF (Hexano/AcOEt, 7:3).

Se obtuvo 90 % de un polvo fino de color amarillo, que mostró una sola mancha en CCF, un R_f de 0.63 (Hexano/AcOEt 7:3) y p.f. de 62–64 °C.

IR (KBr) en cm^{-1} : 3059.54, 1618.36, 1570.61, 1523.58, 1488.07, 1374.62, 1347.77, 1191.28, 788.97, 742.23, 702.49, 532.00.

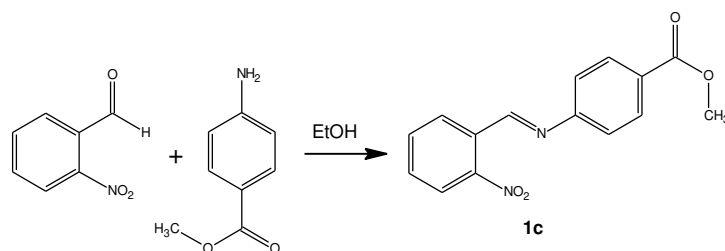
5.2.2 Base de Schiff (1b)



Esquema 3. Síntesis de intermediario 1b.

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento 5.2.1 y empleando la 4-metoxianilina. La reacción se monitoreó con CCF (8:2 Hexano/AcOEt). Se obtuvo un polvo fino de color amarillo, que mostro una sola mancha en CCF, un R_f de 0.40 (Hexano/AcOEt, 8:2). El producto se usó crudo para la siguiente rección.

5.2.3 Base de Schiff (1c)



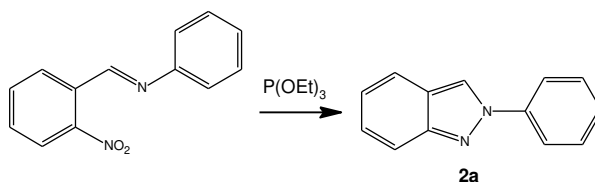
Esquema 3. Síntesis de intermediario 1c.

En un matraz se disolvió *p*-aminobenzoato de metilo (33 mmol, 1 eq) en etanol anhidro (30 mL), simultáneamente en otro matraz bola de 250 mL se adicionó 2-nitrobenzaldehído (33 mmol, 1 eq) en etanol anhidro (10 mL), una vez disueltos ambos compuestos se mezclaron en el matraz, la mezcla de reacción se dejó en agitación en atmosfera de N_2 , durante 12 h y se monitoreó en CCF (7:3 Hexano/AcOEt). Pasado el tiempo de reacción, el precipitado se filtró al vacío y se lavó con etanol anhidro frío. Se obtuvo 73.5 % de rendimiento de un polvo amarillo pálido que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.44 (Hexano/AcOEt, 7:3), p.f. de 124-125 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 2962.63, 1713.14, 1595.85, 1570.11, 1520.17, 1434.05, 1340.93, 1258.43, 1167.98, 1104.08, 850.54, 772.19, 698.07.

5.3 Metodología de ciclación de 2-fenil-2H-indazoles por la reacción de Cadogan

5.3.1 2-feni-2H-idazol (2a)

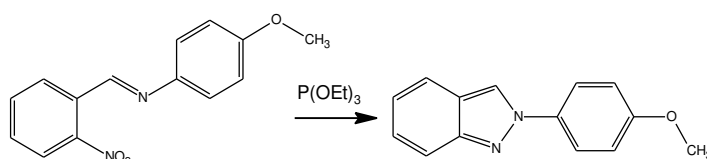


Esquema 4. Síntesis de intermediario **2a**.

En un matraz bola se agregó la imina **1a** (3.3 mmol, 1eq) y fosfito de trietilo (9.92 mmol, 3 eq), la mezcla de reacción se calentó a 150 °C, con agitación constante y atmosfera de N₂, durante 2 h. La reacción se monitoreo con CCF (Hexano/AcOEt, 8:2). Terminada la reacción, se agregó H₂O₂ al 5% para inactivar el fosfito de trietilo excedente, posteriormente se realizaron tres extracciones con 20 mL de AcOEt, a la fase orgánica obtenida se le agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, usando como fase móvil (Hexano/AcOEt, 8:2). Se obtuvo 50% de rendimiento de un polvo color beige que mostró una sola mancha en CCF, con R_f 0.55 (Hexano/AcOEt 8:2), p.f. 81-82°C.

IR (KBr) en cm⁻¹: IR (KBr) en cm⁻¹: 3130.33, 3055.74, 1597.08, 1522.04, 1498.52, 749.15.

5.3.2 2-(4-metoxifenil)-2H-indazol (2b)

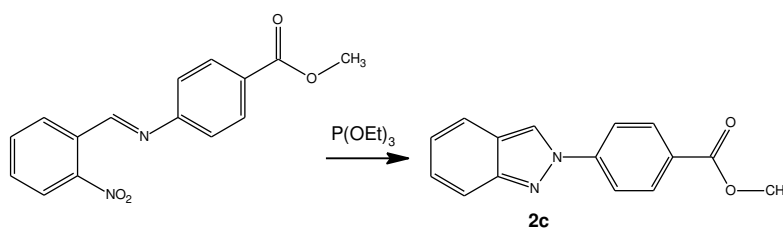


Esquema 5. Síntesis de intermediario **2b**.

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento 5.3.1 y empleando la imina **1b**. El producto obtenido se purificó en cromatografía en columna de sílice gel, usando como fase móvil (95:5 Hexano/AcOEt). Se obtuvo 55% de rendimiento de un cristal fino color amarillo que mostró una sola mancha en CCF, con R_f 0.40 (Hexano/AcOEt, 8:2), p.f. 132.7–133.1°C.

IR (KBr) en cm⁻¹: IR (KBr) en cm⁻¹: 3137.52, 3010.39, 2959.64, 2936.30, 2836.80, 1520.84, 1245.421029.03, 837.44, 810.89, 779.95, 754.51.

5.3.3 4-(2H-indazol-2-il)benzoato de metilo (2c)

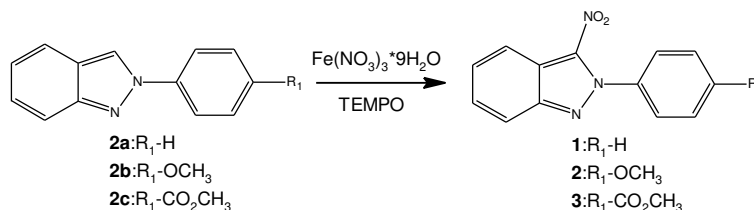


Esquema 6. Síntesis de intermediario **2c**.

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento 5.3.1 y empleando la imina **1c**. El avance de la reacción se monitoreo con CCF (Hexano/AcOEt, 8:2). Al producto se le añadió metanol frío hasta obtener un sólido que se filtró y se lavó con metanol frío. Se obtuvo 52% de rendimiento de un producto cristalino color amarillo pálido que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.44 y p.f. de 185.8–186.2 °C.

IR (KBr) en cm^{-1} : 3410.93, 3064.50, 2949.95, 1712.87, 1521.35, 1432.69, 1382.03, 1107.12, 757.73.

5.4 Metodología general para nitración de indazoles



Esquema 7. Síntesis de compuestos puros **1**, **2** y **3**.

En un matraz bola se añadió el indazol correspondiente (0.5 mmol), $\text{Fe(NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol, 2 eq), TEMPO (0.5 mmol, 1 eq) y 2 mL de DCE. La mezcla de reacción se dejó a reflujo con agitación constante y en atmosfera de O_2 durante 1.5 a 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCF (7:3 Hexano/ CH_2Cl_2). Posteriormente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición una solución acuosa de cloruro de amonio y se realizó una extracción con acetato de etilo (4 x 30 mL). La fase orgánica se trató con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, usando como fase móvil (Hexano/ CH_2Cl_2 , 7:3)

5.4.1 3-nitro-2-fenil-2H-indazol (1)

Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.4 se obtuvo 80% de rendimiento de un compuesto cristalino color amarillo, que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.2 (Hexano/ CH_2Cl_2 , 7:3) y p.f. de 141.3–142.9 °C.

IR (KBr) en cm^{-1} : 3448.24, 3076.01, 2372.20, 1559.86, 1524.55, 1494.79, 1459.37, 1440.17, 1393.51, 1326.95, 1210.01, 1145.08, 821.64, 754.71, 690.63.

RMN ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (dt, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.88 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 7H).

RMN ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 147.32, 139.49, 130.08, 129.18, 128.94, 128.39, 125.83, 120.35, 119.34, 118.15.

5.4.2 2-(4-metoxifenil)-3-nitro-2H-indazol (2)

Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.4 se obtuvo 91% de rendimiento de un polvo color amarillo, que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.44 (Hexano/AcOEt, 8:2) y p.f. de 149.2 °C.

IR (KBr) en cm^{-1} : 3447.87, 3060.53, 2940.59, 2364.64, 1607.26, 1559.35, 1540.11, 1507.69, 1457.89, 1388.84, 1325.48, 1302.30, 1260.66, 1209.69, 1025.63, 830.20, 752.85, 552.37, 516.74.

RMN ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dt, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

RMN ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.69, 147.09, 132.28, 128.78, 128.25, 127.06, 120.36, 119.25, 118.14, 114.29, 55.64.

5.4.3 4-(3-nitro-2H-indazol-il)benzoato de metilo (3)

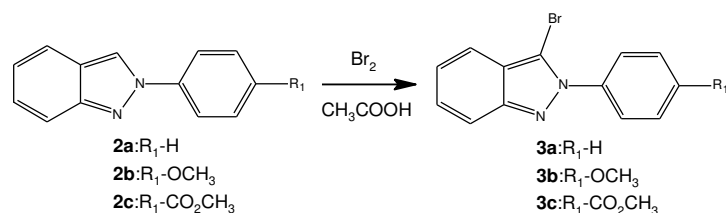
Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.4 se obtuvo 41% de rendimiento de un polvo color amarillo, que mostró una sola mancha en CCF con *R_f* de 0.44 (Hexano/AcOEt, 8:2) y p.f. de 176.8 °C.

IR (KBr) en cm⁻¹: 3432.30, 2964.70, 1736.05, 1725.37, 1604.40, 1509.84, 1499.44, 1441.83, 1420.85, 1390.00, 1315.24, 1294.86, 1112.65, 860.69, 821.99, 768.33, 748.34, 694.08.

RMN ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.26 – 8.23 (m, 2H), 8.23 – 8.20 (m, 1H), 7.88 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 3.99 (s, 3H).

RMN ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 165.81, 147.65, 142.86, 131.61, 130.52, 129.31, 128.71, 125.99, 120.32, 119.39, 118.31, 52.53.

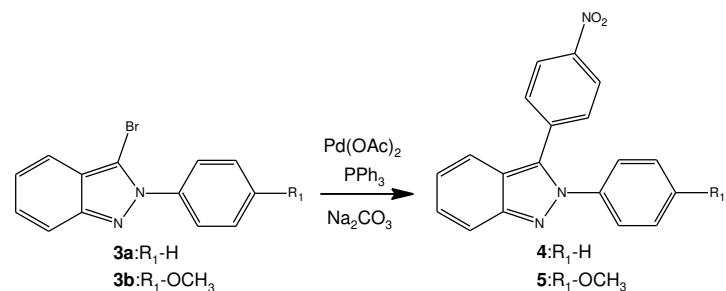
5.5 Metodología general para bromación en C-3



Esquema 8. Síntesis de intermediarios bromados **3a**, **3b** y **3c**.

En un matraz bola se disolvió el indazol correspondiente (1.03 mmol) en 2.5 mL de ácido acético glacial. La mezcla se puso en baño de hielo y se le adicionó gota a gota, con ayuda de un embudo de adición, 1 mL de una solución de bromo 1M en ácido acético (1.13 mmol, 1.1 eq de Br₂). Posteriormente, se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante toda la noche, el avance de la reacción se monitoreó por CCF (Hexano/AcOEt, 8:2). Una vez finalizada la reacción, se vertió la mezcla sobre hielo y el precipitado formado se filtró al vacío y se dejó secar.

5.6 Metodología general para la reacción de acoplamiento de Suzuki



Esquema 9. Síntesis de compuestos **4**, **5** y **6**.

En un vial de microondas de 10 mL se añadió el derivado de 3-bromoindazol adecuado (0.328 mmol), ácido (4-nitrofenil)borónico (0.335 mmol, 1.02 eq), acetato de paladio II (0.00328 mmol, 0.01 eq), trifenilfosfina (0.00984 mmol, 0.03 eq), carbonato de sodio (0.656 mmol, 2 eq), agua destilada (0.4 mL) y *n*-propanol (2 mL), la mezcla de reacción se calentó a 150 °C empleando microondas durante 20 min con agitación de 400 rpm. El progreso de la reacción monitoreó por CCF (9:1 Hexano/AcOEt). Una vez finalizada la reacción se vertió en un matraz bola y evaporó a presión reducida el *n*-propanol, y se realizó una extracción con acetato de etilo (4 x 30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como fase móvil para el compuesto **4**, **5** hexano-acetato de etilo (9:1), mientras que para **6** Hexano-acetato de etilo-diclorometano (8:1:1).

5.6.1 3-(4-nitrofenil)-2-fenil-2H-indazol (4)

Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.5 y 5.6 se obtuvo 72% de rendimiento de un sólido en forma de hojuelas de color amarillo, que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.29 (Hexano/AcOEt, 9:1) y p.f. de 148.6–149 °C.

IR (KBr) en cm^{-1} : 3448.02, 2928.03, 2370.29, 2345.71, 1596.32, 1511.76, 1500.88, 1346.46, 1288.94, 853.99, 770.29, 756.08, 700.09, 609.61.

RMN ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.26 – 7.22 (m, 2H).

RMN ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 149.11, 147.10, 139.68, 136.34, 132.66, 130.11, 129.39, 128.96, 127.30, 126.05, 124.04, 123.88, 122.03, 119.54, 118.27.

5.6.2 2-(4-metoxifenil)-3-(nitrofenil)-2H-indazol (5)

Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.5 y 5.6 se obtuvo 65% de rendimiento de un sólido en forma de hojuelas de color amarillo, que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.25 (Hexano/AcOEt, 8:2) y p.f. de 178.5.6–179.3 °C.

IR (KBr) en cm^{-1} : 3422.41, 3081.74, 2934.81, 2837.61, 2364.58, 1596.31, 1514.14, 1464.43, 1346.63, 1324.16, 1303.19, 1257.88, 1110.45, 1093.95, 1034.69, 853.84, 834.02, 758.76, 696.11.

RMN ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.24 (m, 2H), 7.83 (dt, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.40 (ddd, $J = 8.7, 6.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (ddd, $J = 8.5, 6.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

RMN ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 202.55, 159.84, 148.92, 147.00, 136.46, 132.67, 132.55, 130.06, 127.22, 127.13, 124.02, 123.71, 121.85, 119.49, 118.15, 114.51, 55.55.

5.6.3 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]benzoato de metilo (6)

Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.5 y 6.6 se obtuvo 68% de rendimiento de un polvo color amarillo, que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.52 (Hexano/AcOEt/ CH_2Cl_2 , 8:1:1) y p.f. de 141.4 °C.

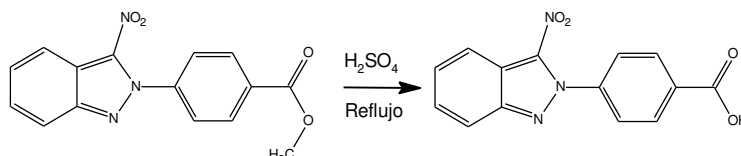
IR (KBr) en cm^{-1} : 3432.45, 3055.53, 2972.15, 2877.07, 2368.82, 2345.77, 1719.64, 1605.81, 1522.05, 1354.48, 1313.50, 1279.81, 1116.15, 1090.88, 860.46, 752.38, 744.28, 704.02.

RMN ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.27 (m, 2H), 8.14 – 8.10 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 4H), 7.43 (ddd, *J* = 8.8, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.5, 6.6, 0.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).

RMN ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 165.46, 149.42, 147.31, 143.01, 136.03, 132.87, 130.74, 130.70, 130.19, 127.73, 125.76, 124.23, 122.36, 119.54, 118.30, 67.03, 22.03, 10.49.

5.7 Metodología de hidrólisis

5.7.1 Ácido 4-(3-nitro-2H-indazol-2-il)benzoico (7)



Esquema 10. Síntesis del compuesto puro 7.

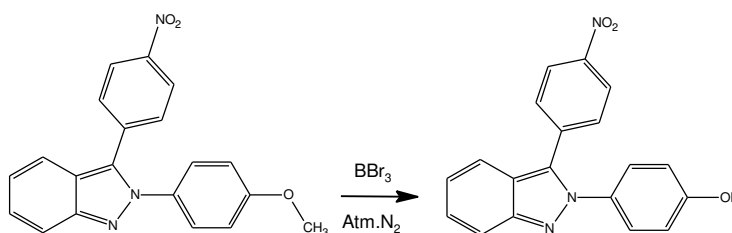
En un matraz se adicionaron 150 mg de ácido 4-(3-nitro-2H-indazol-2-il)benzoico y 25 mL de H₂SO₄ al 50 %. La mezcla se dejó reaccionar a reflujo durante 2 h y agitación constante. El avance de la reacción fue monitoreado con CCF (Hexano/AcOEt, 8:2). Terminada la reacción, el sólido formado se filtró al vacío, se lavó con hexano frío y se dejó secar. Se obtuvo 91% de rendimiento de un polvo color amarillo obscuro que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.11 (Hexano/AcOEt, 8:2) y p.f. de 276.5 °C.

IR (KBr) en cm⁻¹: 3448.21, 2967.53, 2546.85, 2367.64, 2345.81, 1701.17, 1607.46, 1507.71, 1442.13, 1429.53, 1393.79, 1319.54, 1295.55, 1209.42, 1125.88, 864.52, 750.09.

RMN¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.12 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 3.85 (s, 1H).

RMN ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.03, 147.25, 143.13, 132.44, 130.48, 129.88, 129.28, 126.95, 120.35, 119.60, 117.93.

5.7.2 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]fenol (8)



Esquema 11. Síntesis del compuesto puro 8.

En un matraz bola de dos bocas, se disolvió 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]fenol (0.45 mmol) en 5 mL de diclorometano y se enfrió en baño de hielo. Por una de las bocas se le suministró N₂ y por la otra se colocó un embudo de adición. Posteriormente se adicionó por el embudo gota a gota 1.33 mL de BBr₃ 1M en DCM (1.33 mmol, 3 eq de BBr₃). La reacción se dejó en agitación, a temperatura ambiente y con atmosfera de N₂ durante toda la noche. El avance de la reacción fue monitoreado con CCF (8:2 Hexano/AcOEt). Una vez transcurrida la reacción, se le agregó una solución de NaHCO₃ saturado para precipitar el compuesto de interés, hasta alcanzar un pH de

7, después de 3 h se filtró al vacío y se dejó secar. Se obtuvo 89% de rendimiento de un polvo color beige, que mostró una sola mancha en CCF con R_f de 0.34 (8:2 Hexano/AcOEt) y p.f. de 283.7 °C.

IR (KBr) en cm^{-1} : 3205.45, 1930.24, 1597.15, 1518.44, 1451.85, 1346.22, 1280.95, 1232.66, 1198.45, 1097.26, 983.66, 854.61, 838.92, 757.94, 600.00, 548.52.

RMN ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 158.29, 148.45, 147.04, 136.33, 132.89, 131.45, 130.85, 127.92, 127.27, 124.38, 123.71, 121.72, 120.26, 118.06, 116.15.

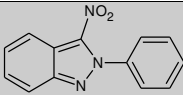
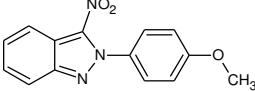
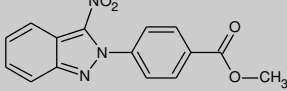
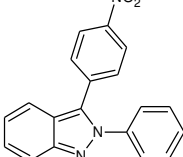
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

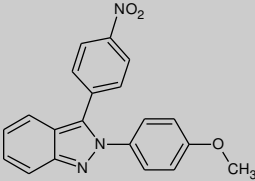
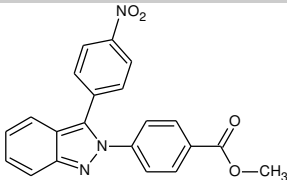
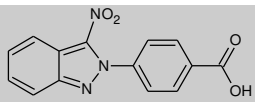
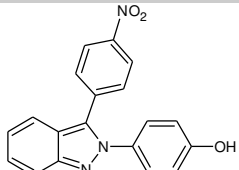
6.1 Parte química

De acuerdo con los resultados obtenidos y la interpretación de los espectros, los compuestos **1–5**, **7**, **8** fueron sintetizados de manera exitosa, siguiendo las metodologías descritas anteriormente. Sin embargo, los espectros obtenidos para el compuesto **6** no concuerdan con lo esperado. La descripción y las propiedades de los compuestos se muestra en la Tabla 2. En general, los rendimientos fueron moderados (a excepción del **4**) y los tiempos de reacción fueron cortos en su mayoría. La nitración convencional, en la que se utiliza ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido acético, en baño de hielo, no funcionó para la nitración de nuestros compuestos, ya que nunca hubo un avance de la reacción la cual fue monitoreada en cromatografía en capa fina. En su lugar se empleó la metodología reportada por Murugan., et al (2018), descrita en el apartado 5.4, donde los compuestos nitrados en la posición C-3 (**1–3**) se obtuvieron con rendimientos buenos, 80%, 91% y 41% respectivamente. Con esta metodología se pudieron obtener nitro derivados de indazol con rendimientos altos, en condiciones de reacción menos agresivas y controladas.

Para los intermediarios bromados (**3a**, **3b** y **3c**) no se obtuvieron datos de p.f, IR y RMN ya que se usaron inmediatamente en las siguientes reacciones de acoplamiento de Suzuki. Los rendimientos de los compuestos **4** y **5** fueron moderados (72% y 65%), la reacción de acoplamiento de Suzuki fue la que presentó los rendimientos más bajos, ya que hubo problemas durante el proceso de síntesis; en primer lugar no se consumió por completo la materia prima, la cual fue observada en el monitoreo por CCF y se optó por agregar más acetato de paladio II (0.02 eq adicionales) y colocar la reacción más tiempo en el MW bajo las mismas condiciones, pero ya no hubo un avance y se obtuvieron sub-productos. Por último, los rendimientos de los compuestos hidrolizados **7** y **8** fueron buenos (91% y 89%), aunque se realizaron con dos metodologías diferentes.

Tabla 2. Resultados de la síntesis química de los compuestos sintetizados

Compuesto	PM (g/mol)	Estado físico	Punto de fusión (°C)	Rendimiento
	239.23	Cristal amarillo	141.3-142.9	80%
	269.25	Polvo amarillo	149.2	91%
	297.26	Polvo amarillo	176.8	41%
	315.32	Hojuelas amarillas	148.6-149	72%

	345.35	Hojuelas amarillas	178.5-179.3	65%
	373.36	No obtenido	No obtenido	No obtenido
	283.24	Polvo amarillo oscuro	276.5	91%
	331.32	Polvo beige	283.7	89%

6.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

La edición de los espectros se realizó utilizando el programa MestReNova, además se realizó una comparación entre el espectro calculado por este programa y el adquirido experimentalmente, con el fin de complementar lo reportado y asignar las señales en los espectros ^1H y ^{13}C . La asignación de las señales de resonancia magnética de hidrógeno se muestra en la Tabla 3.

De manera general, las señales de protón, su integración y su multiplicidad, concuerdan con las estructuras propuestas. Por otra parte, el número de señales en los espectros de carbono concuerda con lo esperado para cada estructura. Las señales de los espectros de ^1H de los compuestos sintetizados, muestra patrones característicos del núcleo de indazol.

6.2.1 2-fenil-2H-indazoles 1, 2, 3 y 7

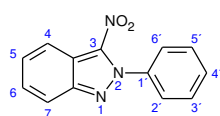
Las señales de los protones 4 y 7 presentan dos dobles tripletes (8.20–8.23 y 7.86–7.88 ppm) para los compuestos **1**, **2**, **3** y dos dobletes para **7** (8.11–8.13 y 7.93 ppm), mientras que para los protones 5 y 6 se aprecian multipletes (7.49–7.6 ppm). Por otro lado, los protones del grupo fenilo en la posición 2 del indazol se observan un multiplete cuando el fenilo no está sustituido (compuesto **1**), con un desplazamiento químico entre 7.49 y 7.59 ppm. Por otro lado, para **2** y **3** se observan dos multipletes, el correspondiente a los protones 2' y 6' entre 7.42 y 7.64 ppm, mientras que para los protones 3' y 5' se encuentra en un rango de 7.06–7.03 ppm para el compuesto **2** y con un desplazamiento a 8.26 – 8.23 ppm para el compuesto **3**. Para el compuesto **7** se observan dos dobletes para estos mismos protones sobre el fenilo de la posición 2, Tabla 3. Aunque los espectros de ^{13}C muestran que el mayor número de señales concuerda con los carbonos esperados según la estructura planteada, no se observa uno de los carbonos cuaternarios esperados, es posible que se requiera mayor tiempo de adquisición del espectro.

6.2.2 2,3-difenil-2H-indazoles 4, 5, 6 y 8

Para los compuestos **4**, **5** y **8**, los protones del núcleo de indazol y del fenilo de la posición 2 muestran señales similares como se observa en sus análogos estructurales **1** y **2**. Es importante resaltar la aparición de dos señales en forma de doblete o multiplete (8.24–8.26 y 7.52–7.64 ppm) que pertenecen a los protones del fenilo sobre la posición 3. Es importante señalar que el compuesto **6** no se obtuvo ya que se observan señales en la zona alifática que no concuerdan con la estructura del producto esperado. Finalmente, los espectros de ^{13}C muestran el número de señales que concuerda los carbonos esperados según la estructura planteada.

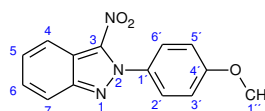
Tabla 3. Asignación de señales de $^1\text{H}^*$

1



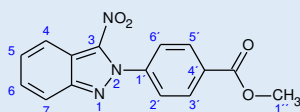
Posición	Señales
4	δ 8.22 (dt, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H)
7	δ 7.88 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H)
5, 6, 2', 3', 4', 5', 6'	δ 7.59 – 7.49 (m, 7H).

2



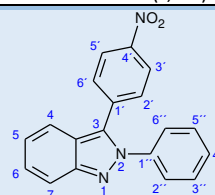
Posición	Señales
4	δ 8.20 (dt, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H)
7	δ 7.86 (dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H)
5, 6,	δ 7.50 (m, 2H)
2', 6'	δ 7.45 – 7.42 (m, 2H)
3', 5'	δ 7.06 – 7.03 (m, 2H)
1''	δ 3.89 (s, 3H)

3



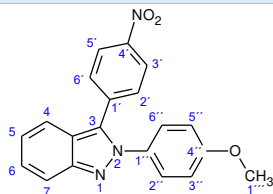
Posición	Señales
3', 5'	δ 8.26 – 8.23 (m, 2H)
4	δ 8.23 – 8.20 (dt, 1H)
7	δ 7.88 (dt, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H)
2', 6'	δ 7.64 – 7.61 (m, 2H)
5, 6	δ 7.54 (m, 2H)
1''	δ 3.99 (s, 3H)

4



Posición	Señales
3', 5'	δ 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
4	δ 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)
7	δ 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)
2', 6'	δ 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
2'', 3'', 4'', 5'', 6'', 5, 6	δ 7.43 (m, 5H) y δ 7.26 – 7.22 (m, 2H)

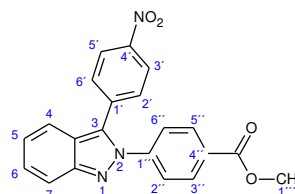
5



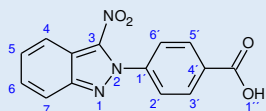
Posición	Señales
3', 5'	δ 8.26 – 8.24 (m, 2H)
4	δ 7.83 (dt, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H)
7	δ 7.71 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H)
2', 6'	δ 7.54 – 7.52 (m, 2H)
5	δ 7.40 (ddd, $J = 8.7, 6.6, 1.0$ Hz, 1H)
2'', 6''	δ 7.34 – 7.31 (m, 2H)
6	δ 7.23 (ddd, $J = 8.5, 6.6, 0.8$ Hz, 1H)
3'', 5''	δ 6.95 – 6.92 (m, 2H)
1'''	δ 3.85 (s, 3H)

6

No se logró sintetizar, ya que las señales no concuerdan.

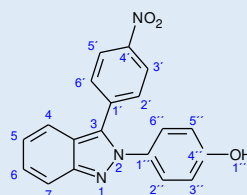


7



Posición	Señales
3', 5', 4	δ 8.12 (m, 3H)
7	δ 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)
2', 6'	δ 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)
5, 6	δ 7.60 (m, 2H)
1''	δ 3.8 (s, 1H)

8



Posición	Señales
1'''	δ 9.98 (s, 1H)
3', 5'	δ 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)
4 y 7	δ 7.76 (2d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
2', 6'	δ 7.64 – 7.61 (m, 2H)
5	δ 7.42 – 7.38 (m, 1H)
3'', 5''	δ 7.28 – 7.25 (m, 2H)
6	δ 7.24 – 7.20 (m, 1H)
2'', 6''	δ 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)

* Las señales fueron asignadas empleando como referencia la predicción de los espectros con MestReNova, para una asignación inequívoca hace falta la determinación de espectros bidimensionales.

7. OBJETIVOS ALCANZADOS

- Se logró sintetizar y purificar en cantidad suficiente siete de los ocho derivados de 2H-indazol con la metodología propuesta, en la cantidad requerida para su caracterización y evaluación biológica.
- Se caracterizaron siete de los ocho compuestos obtenidos mediante métodos espectroscópicos como infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear (^1H y ^{13}C).

8. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se lograron sintetizar siete de los ocho derivados de indazol propuestos con rendimientos moderados. A pesar de que las señales de RMN tanto de ^1H y ^{13}C no corresponden con la molécula propuesta (6), se harán más estudios para saber de qué molécula se trata. Con la metodología reportada en la literatura para la nitración sobre la posición 3, se pudieron obtener los compuestos en rendimientos buenos en condiciones suaves. Es importante resaltar que la mayoría de las moléculas obtenidas son novedosas y por lo tanto de interés para ser evaluadas como antiprotozoarios, anti-*Candida* y antibacterianos.

9. REFERENCIAS

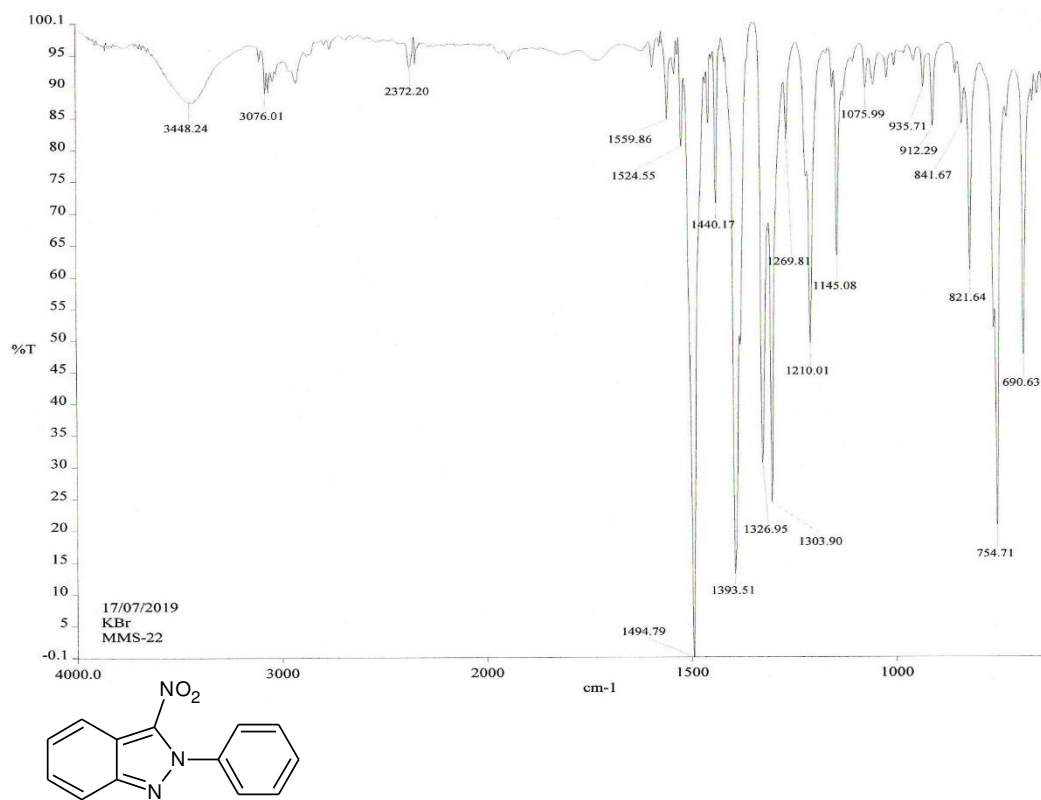
1. Yanola, J., Nachaiwieng, W., Duangmano, S., Prasannarong, M., Somboon, P., & Pornprasert, S. (2018). *Current prevalence of intestinal parasitic infections and their impact on hematological and nutritional status among Karen hill tribe children in Omkoi District, Chiang Mai Province, Thailand. Acta Tropica, 180, 1–6.* Doi:[10.1016/j.actatropica.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.01.001)
2. Organización Mundial de la Salud (24 de Mayo de 2018). *Las 10 principales causas de defunción.* Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Singh, S., Bharti, N., & Mohapatra, P. P. (2009). *Chemistry and Biology of Synthetic and Naturally Occurring Antiamoebic Agents. Chemical Reviews, 109(5), 1900–1947.* Doi:[10.1021/cr068217k](https://doi.org/10.1021/cr068217k)
4. Yager, P., Edwards, T., Fu, E., Helton, K., Nelson, K., Tam, M. R., & Weigl, B. H. (2006). *Microfluidic diagnostic technologies for global public health. Nature, 442(7101), 412–418.* Doi:[10.1038/nature05064](https://doi.org/10.1038/nature05064)
5. Berhe, B., Bugssa, G., Bayisa, S., & Alemu, M. (2018). *Foodborne intestinal protozoan infection and associated factors among patients with watery diarrhea in Northern Ethiopia; a cross-sectional study. Journal of Health, Population and Nutrition, 37(1).* Doi:[10.1186/s41043-018-0137-1](https://doi.org/10.1186/s41043-018-0137-1)
6. Organización Mundial de la Salud. (4 de junio de 2019). *Inocuidad de los alimentos.* Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>
7. Pham Duc, P., Nguyen-Viet, H., Hattendorf, J., Zinsstag, J., Dac Cam, P., & Odermatt, P. (2011). *Risk factors for Entamoeba histolytica infection in an agricultural community in Hanam province, Vietnam. Parasites & Vectors, 4(1), 102.* Doi:[10.1186/1756-3305-4-102](https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-102)
8. Najafi, A., Mirzaei, A., kermanjani, A., Abdi, J., Ghaderi, A., & Naserifar, R. (2019). *Molecular Identification of Entamoeba histolytica from stool samples of Ilam, Iran. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* Doi:[10.1016/j.cimid.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.01.003)
9. P. Nowak, K. Mastalska, J. Loster (2018). *Entamoeba histolytica-pathogenic protozoan of the large intestine in humans, J. Clin. Microbiol. Biochem. Technol. 1 (1), 010–017.*
10. Demircan, K., Onder, Z., Duzlu, O., Yildirim, A., Okur, M., Ciloglu, A., ... Inci, A. (2019). *First molecular detection and phylogenetic analyses of zoonotic Giardia intestinalis in horses in Turkey. Journal of Equine Veterinary Science.* Doi:[10.1016/j.jevs.2019.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.06.017)
11. Rahimian, F., Sadraei, J., Pirestani, M., & Ghaffarifar, F. (2018). *A modified PCR-RFLP method to determine genetic diversity of Giardia lamblia human isolates based on triosephosphate isomerase (TPI) gene. Acta Tropica, 186, 58–62.* Doi:[10.1016/j.actatropica.2018.06.008](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.06.008)
12. Deng, L., Li, W., Zhong, Z., Liu, X., Chai, Y., Luo, X., Peng, G. (2017). *Prevalence and molecular characterization of Giardia intestinalis in racehorses from the Sichuan province of southwestern China. PLOS ONE, 12(12), e0189728.* Doi:[10.1371/journal.pone.0189728](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189728)
13. Cacciò, S. M., & Ryan, U. (2008). *Molecular epidemiology of giardiasis. Molecular and Biochemical Parasitology, 160(2), 75–80.* Doi:[10.1016/j.molbiopara.2008.04.006](https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2008.04.006)

14. Soria-Arteche, O., Hernández-Campos, A., Yépez-Mulia, L., Trejo-Soto, P. J., Hernández-Luis, F., Gres-Molina, J., ... Castillo, R. (2013). *Synthesis and antiprotozoal activity of nitazoxanide–N-methylbenzimidazole hybrids*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(24), 6838–6841. Doi:[10.1016/j.bmcl.2013.10.011](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.10.011)
15. Najafi, A., Chaechi Nosrati, M. R., Ghasemi, E., Navi, Z., Yousefi, A., Majidiani, H., ... Fakhar, M. (2019). *Is there association between Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer risk?: A systematic review and meta-analysis*. *Microbial Pathogenesis*, 103752. Doi:[10.1016/j.micpath.2019.103752](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103752)
16. Mercer, F., & Johnson, P. J. (2018). *Trichomonas vaginalis: Pathogenesis, Symbiotic Interactions, and Host Cell Immune Responses*. *Trends in Parasitology*, 34(8), 683–693. Doi:[10.1016/j.pt.2018.05.006](https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.05.006)
17. Organización Panamericana de la Salud. *infecciones de transmisión sexual (tricomoniasis)*. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14868:tricomoniasis&Itemid=0&lang=es
18. Vega, M. C., Rolón, M., Montero-Torres, A., Fonseca-Berzal, C., Escario, J. A., Gómez-Barrio, A., ... Arán, V. J. (2012). *Synthesis, biological evaluation and chemometric analysis of indazole derivatives. 1,2-Disubstituted 5-nitroindazolinones, new prototypes of antichagasic drug*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 214–227. Doi:[10.1016/j.eimech.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.eimech.2012.10.009)
19. Díaz-Urrutia, C. A., Olea-Azar, C. A., Zapata, G. A., Lapier, M., Mura, F., Aguilera-Venegas, B., ... Maya, J. D. (2012). *Biological and chemical study of fused tri- and tetracyclic indazoles and analogues with important antiparasitic activity*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, 670–678. Doi:[10.1016/j.saa.2012.04.076](https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.04.076)
20. Olea-Azar, C., Cerecetto, H., Gerpe, A., González, M., Arán, V. J., Rigol, C., & Opazo, L. (2006). *ESR and electrochemical study of 5-nitroindazole derivatives with antiprotozoal activity*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 63(1), 36–42. Doi:[10.1016/j.saa.2005.04.011](https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.04.011)
21. Singh, U. P., Pathak, M., Dubey, V., Bhat, H. R., Gahtori, P., & Singh, R. K. (2012). *Design, Synthesis, Antibacterial Activity, and Molecular Docking Studies of Novel Hybrid 1,3-Thiazine-1,3,5-Triazine Derivatives as Potential Bacterial Translation Inhibitor*. *Chemical Biology & Drug Design*, 80(4), 572–583. Doi:[10.1111/j.1747-0285.2012.01430.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01430.x)
22. Ertan, T., Yildiz, I., Tekiner-Gulbas, B., Bolelli, K., Temiz-Arpaci, O., Ozkan, S., ... Aki, E. (2009). *Synthesis, biological evaluation and 2D-QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial agents*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(2), 501–510. Doi:[10.1016/j.eimech.2008.04.001](https://doi.org/10.1016/j.eimech.2008.04.001)
23. Wahab Khan, M., Jahangir Alam, M., Rashid, M. A., & Chowdhury, R. (2005). *A new structural alternative in benzo[b]furans for antimicrobial activity*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(16), 4796–4805. Doi:[10.1016/j.bmc.2005.05.009](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.009)
24. Cascioferro, S., Cusimano, M. G., & Schillaci, D. (2014). *Antiadhesion agents against Gram-positive pathogens*. *Future Microbiology*, 9(10), 1209–1220. Doi:[10.2217/fmb.14.56](https://doi.org/10.2217/fmb.14.56)
25. Sabatini, S., Gosetto, F., Iraci, N., Barreca, M. L., Massari, S., Sancineto, L., ... Cecchetti, V. (2013). *Re-evolution of the 2-Phenylquinolines: Ligand-Based Design, Synthesis, and*

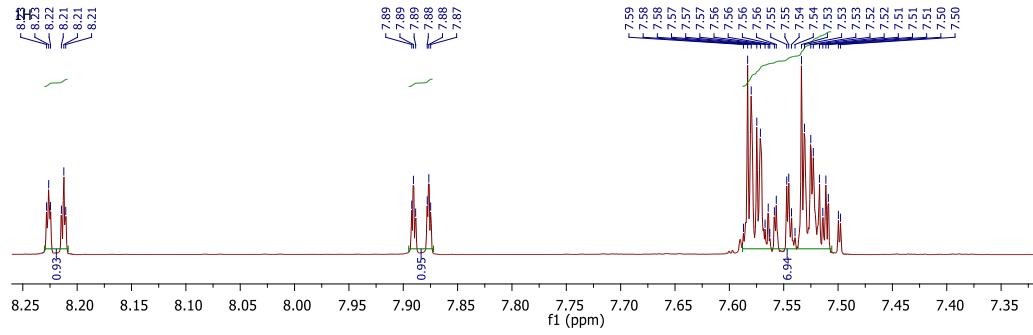
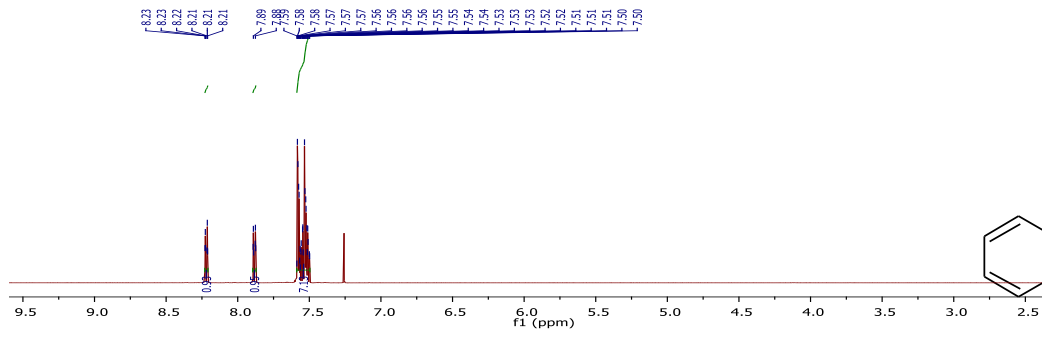
- Biological Evaluation of a Potent New Class of Staphylococcus aureus NorA Efflux Pump Inhibitors to Combat Antimicrobial Resistance. Journal of Medicinal Chemistry, 56(12), 4975–4989. Doi:[10.1021/jm400262a](https://doi.org/10.1021/jm400262a)*
26. Tanitame, A., Oyamada, Y., Ofuji, K., Kyoya, Y., Suzuki, K., Ito, H., ... Yamagishi, J. (2004). *Design, synthesis and structure–activity relationship studies of novel indazole analogues as DNA gyrase inhibitors with Gram-positive antibacterial activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(11), 2857–2862. Doi:[10.1016/j.bmcl.2004.03.044](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.03.044)*
 27. Minu, M., Thangadurai, A., Wakode, S. R., Agrawal, S. S., & Narasimhan, B. (2009). *Synthesis, antimicrobial activity and QSAR studies of new 2,3-disubstituted-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(11), 2960–2964. Doi:[10.1016/j.bmcl.2009.04.052](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.04.052)*
 28. Naaz, F., Srivastava, R., Singh, A., Singh, N., Verma, R., Singh, V. K., & Singh, R. K. (2018). *Molecular modeling, synthesis, antibacterial and cytotoxicity evaluation of sulfonamide derivatives of benzimidazole, indazole, benzothiazole and thiazole. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 26(12), 3414–3428. Doi:[10.1016/j.bmc.2018.05.015](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.015)*
 29. Ngo, H. X., Garneau-Tsodikova, S., & Green, K. D. (2016). *A complex game of hide and seek: the search for new antifungals. MedChemComm, 7(7), 1285–1306. Doi:[10.1039/c6md00222f](https://doi.org/10.1039/c6md00222f)*
 30. Mani Chandrika, K. V. S., & Sharma, S. (2020). *Promising antifungal agents: a minireview. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 115398. doi:[10.1016/j.bmc.2020.115398](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398)*
 31. Shakil, N. A., Singh, M. K., Sathiyendiran, M., Kumar, J., & Padaria, J. C. (2013). *Microwave synthesis, characterization and bio-efficacy evaluation of novel chalcone based 6-carbethoxy-2-cyclohexen-1-one and 2H-indazol-3-ol derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 59, 120–131. Doi:[10.1016/j.ejmech.2012.10.038](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.038)*
 32. Ghelani, S. M., Khunt, H. R., & Naliapara, Y. T. (2016). *Design, Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Screening of Novel Indazole Bearing Oxadiazole Derivatives. Journal of Heterocyclic Chemistry, 54(1), 65–70. Doi:[10.1002/jhet.2540](https://doi.org/10.1002/jhet.2540)*
 33. Park, J. S., Yu, K. A., Kang, T. H., Kim, S., & Suh, Y.-G. (2007). *Discovery of novel indazole-linked triazoles as antifungal agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17(12), 3486–3490. Doi:[10.1016/j.bmcl.2007.03.074](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.03.074)*
 34. Zhang, J., Ba, Y., Wang, S., Yang, H., Hou, X., & Xu, Z. (2019). *Nitroimidazole-containing compounds and their antibacterial and antitubercular activities. European Journal of Medicinal Chemistry, 179, 376–388. Doi:[10.1016/j.ejmech.2019.06.068](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.068)*
 35. Chaves e Mello, F. do V., Quaresma, B. M. S., Resende Pitombeira, M. C., Araújo de Brito, M., Farias, P. P., Lisboa de Castro, S., ... Felzenszwalb, I. (2019). *Novel nitroimidazole derivatives evaluated for their trypanocidal, cytotoxic, and genotoxic activities. European Journal of Medicinal Chemistry, 111887. Doi:[10.1016/j.ejmech.2019.111887](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111887)*
 36. Phyu, H., Edmond, M. B., & Kobayashi, T. (2019). *Metronidazole-induced Encephalopathy. IDCases, e00639. Doi:[10.1016/j.idcr.2019.e00639](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00639)*
 37. Organización Mundial de la Salud (1 de Diciembre del 2019). *Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias - Segunda edición. Recuperado de: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.html>*

38. Facultad de Medicina de la UNAM (3 de agosto de 2007). *Vademécum de Metronidazol*. Recuperado de: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Metronidazol.htm
39. Pérez-Villanueva, J., Yépez-Mulia, L., González-Sánchez, I., Palacios-Espinosa, J. F., Soria-Arteche, O., Sainz-Espuñes, T. D. R., Rodríguez-Villar, K., Carbón, M. A., Rodríguez-Vicente, A. K., Cortés-Gines, M., Custodio-Galván, Z., Estrada-Castro, D. (2017). *Synthesis and Biological Evaluation of 2H-Indazole Derivatives: Towards Antimicrobial and Anti-Inflammatory Dual Agents*. *Molecules*, 22(11), 1864.
40. Cadogan, J.I.G. (1973) *Organic Syntheses collection*. Editorial John Wiley and son. 5, 941.
41. Murugan, A., Gorantla, K. R., Mallik, B. S., & Sharada, D. S. (2018). *Iron promoted C3–H nitration of 2H-indazole: direct access to 3-nitro-2H-indazoles*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(28), 5113–5118. Doi:[10.1039/c8ob00931g](https://doi.org/10.1039/c8ob00931g)
42. Waalwijk, P. S.; Cohen-Fernandes, P.; Habraken C. L. (1984) *J. Org. Chem.* 49, 3401
43. Kümmerle, A. E. Sc mitt, M. Cardozo, S. V. S., Lugnier, C. Villa, P. Lopes, A. B. Romeiro, N. C. Justiniano, H.; Martins, M. A.; Fraga, C. A. M.; Bourguignon, J. J.; Barreiro, E. J. J. (2012) Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of N-Acylhydrazones and Novel Conformationally Constrained Compounds as Selective and Potent Orally Active Phosphodiesterase-4 Inhibitors. *Journal Med. Chem.* 55, 7525.

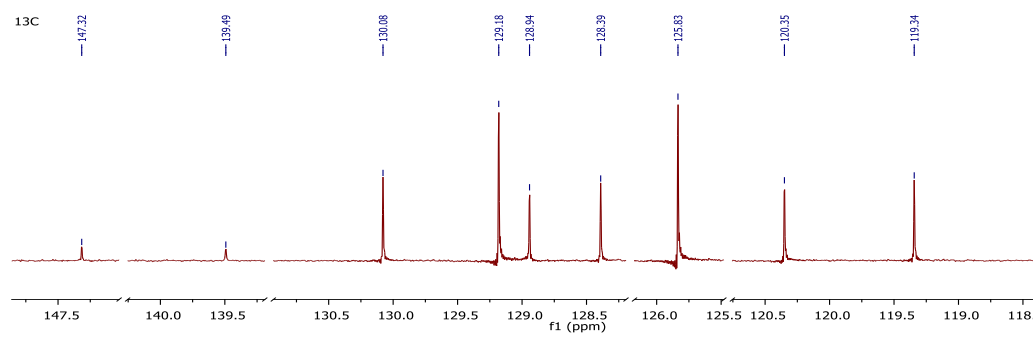
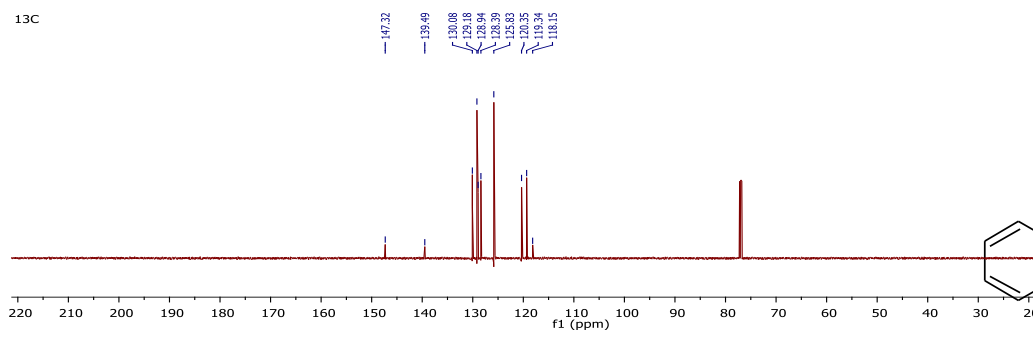
10. ANEXO



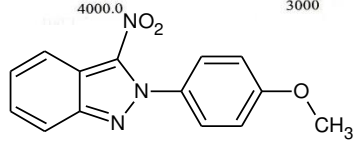
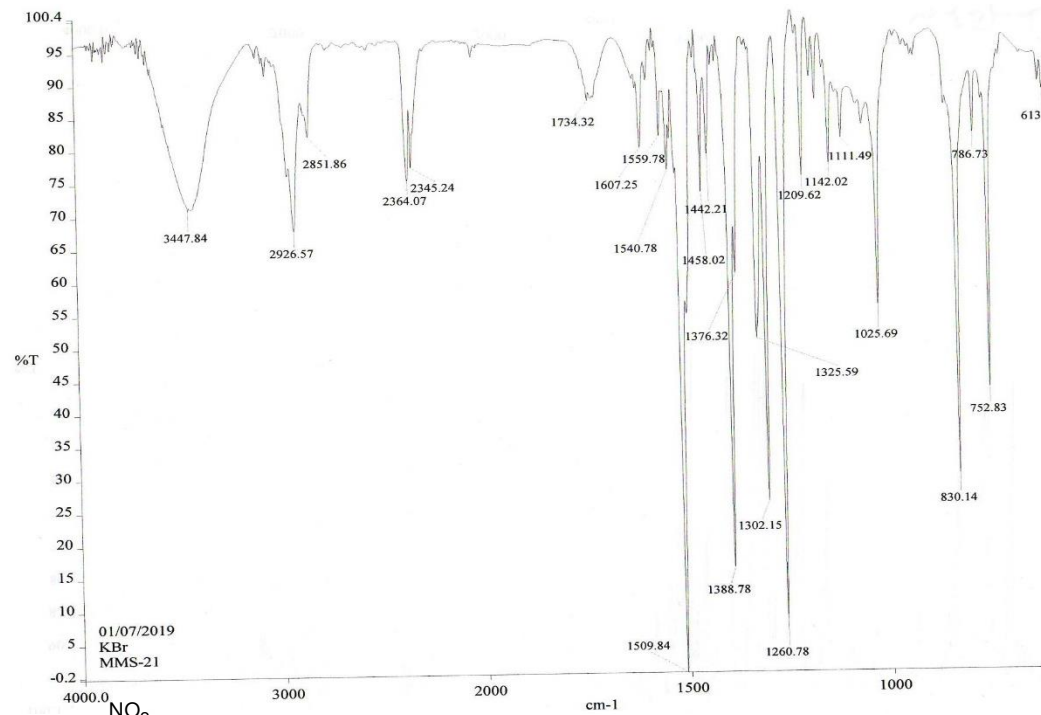
Espectro 1. IR 3-nitro-2-fenil-2H-indazol (compuesto 1)



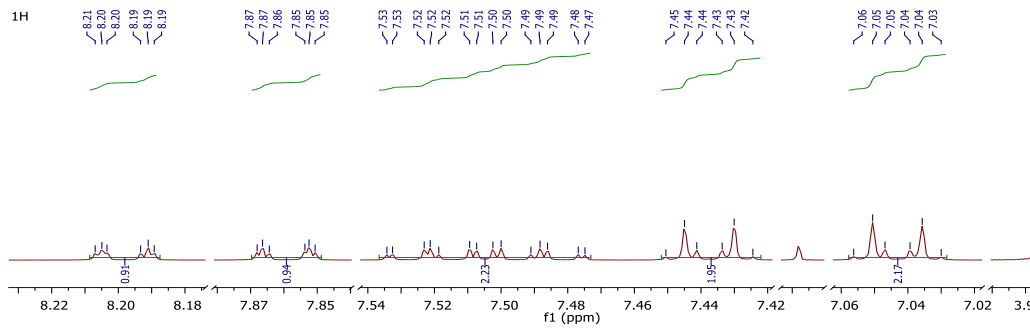
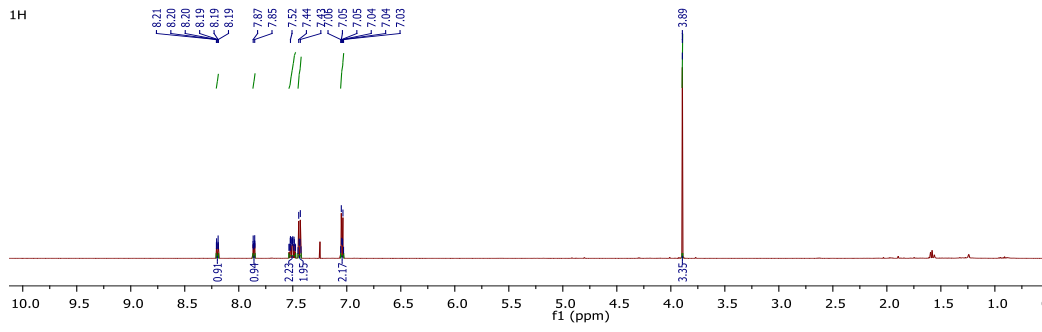
Espectro 2. Espectro RMN ^1H 3-nitro-2-fenil-2H-indazol (compuesto 1)



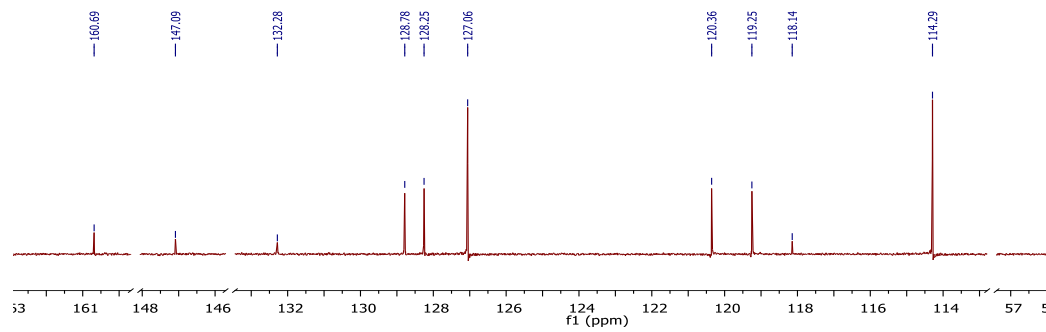
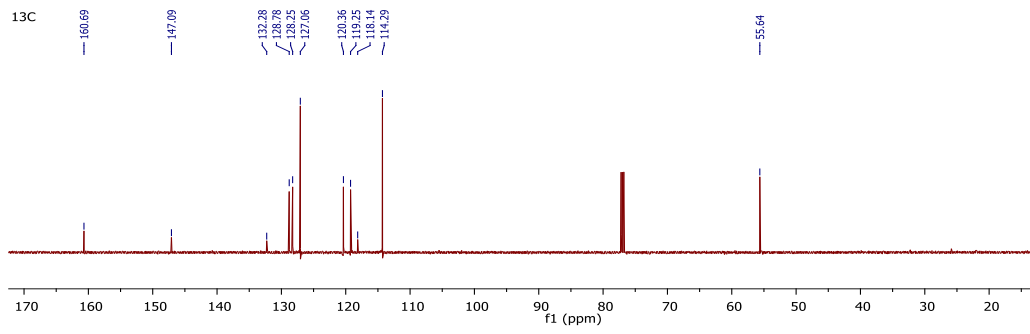
Espectro 3. Espectro RMN ¹³C 3-nitro-2-fenil-2H-indazol (compuesto 1)



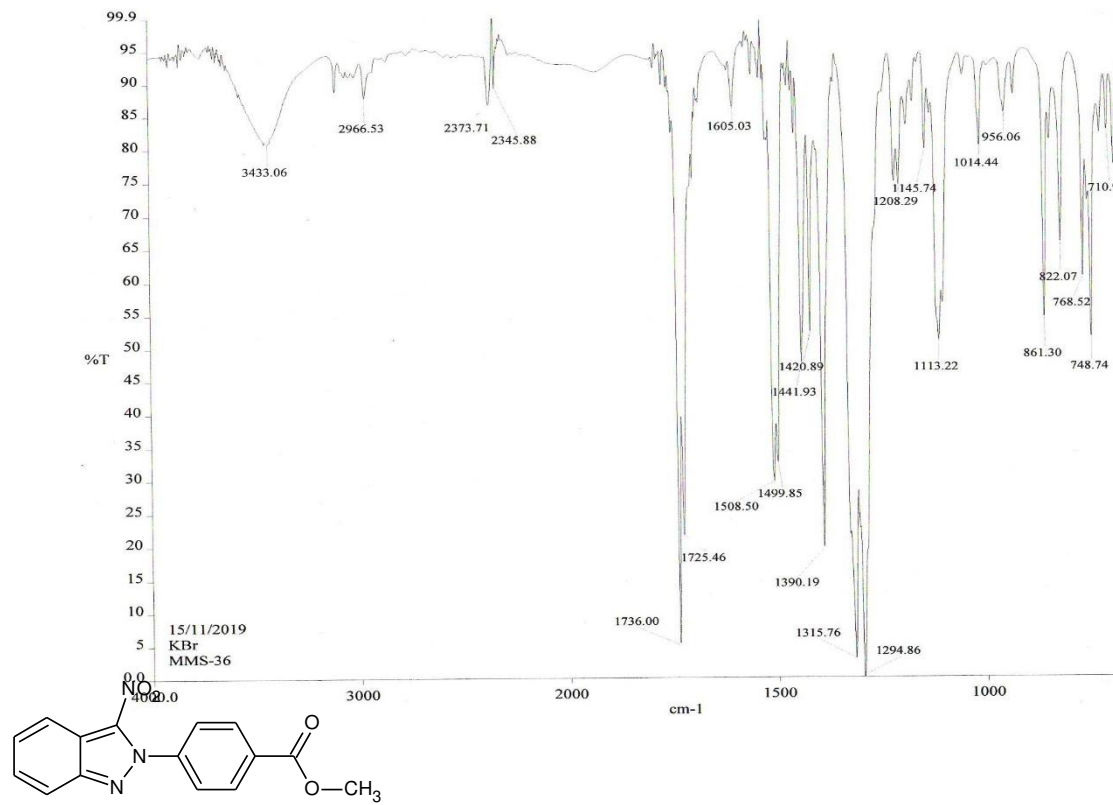
Espectro 4. IR 2-(4-metoxifenil)-3-nitro-2H-indazol (compuesto 2)



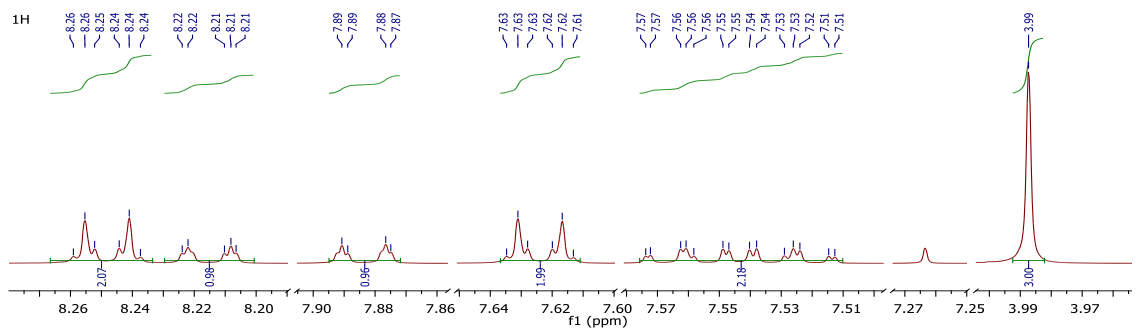
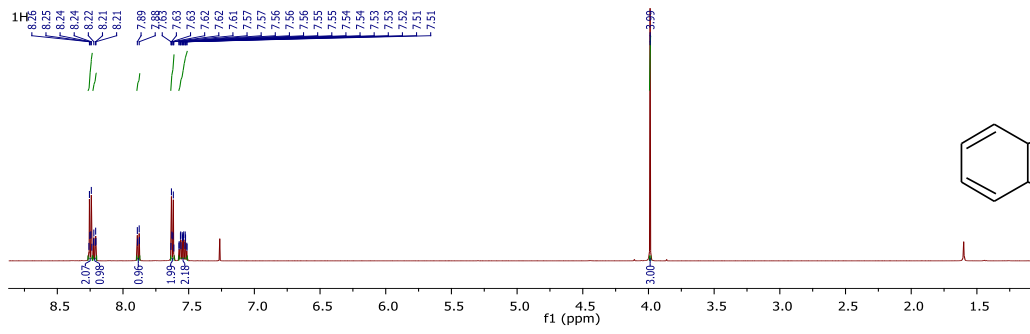
Espectro 5. Espectro RMN ¹H 2-(4-metoxifenil)-3-nitro-2H-indazol (compue



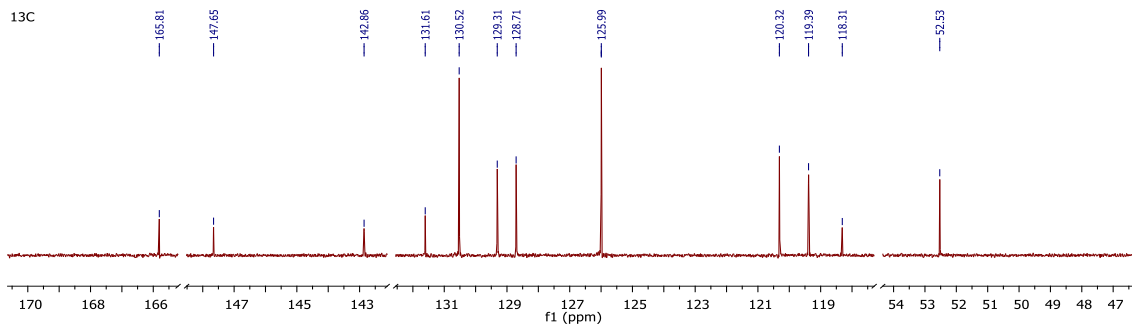
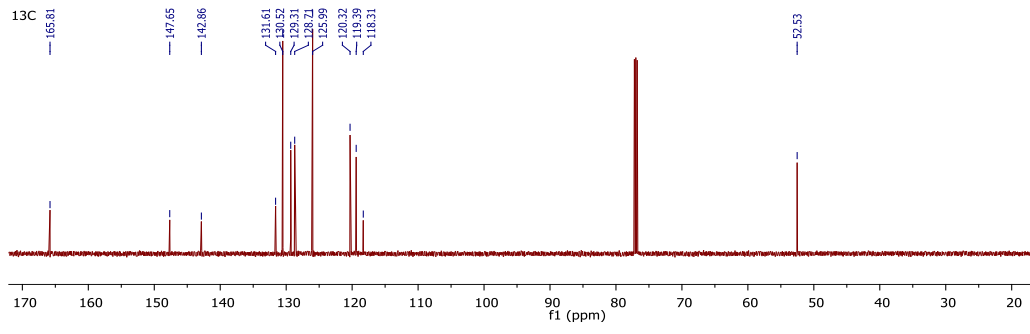
Espectro 6. Espectro RMN ¹³C 2-(4-metoxifenil)-3-nitro-2H-indazol (compue



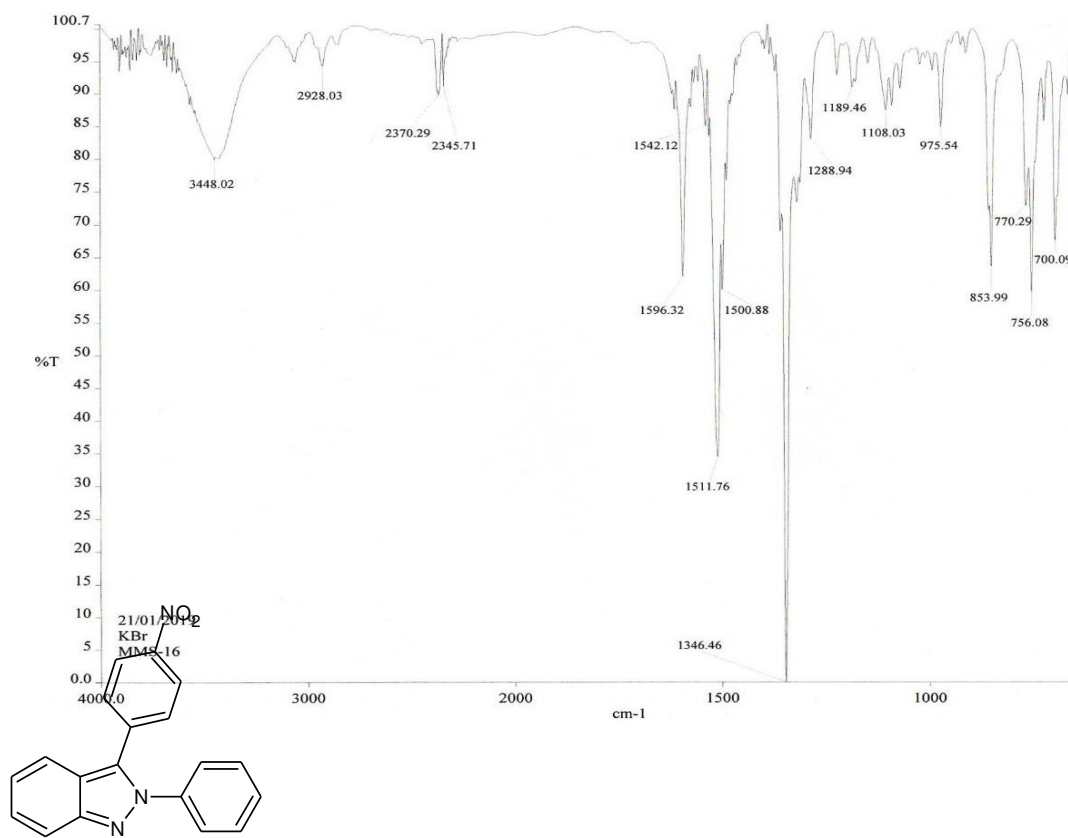
Espectro 7. IR 4-(3-nitro-2H-indazol-il)benzoato de metilo (compuesto



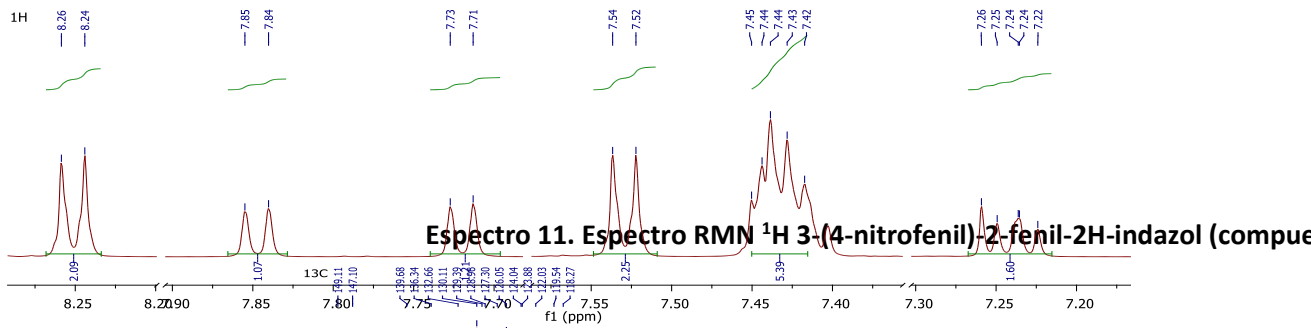
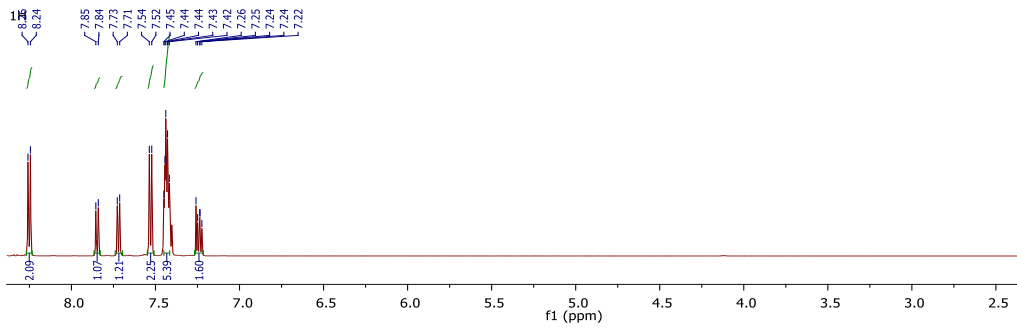
Espectro 8. Espectro RMN ¹H 4-(3-nitro-2H-indazol-il)benzoato de metilo (com



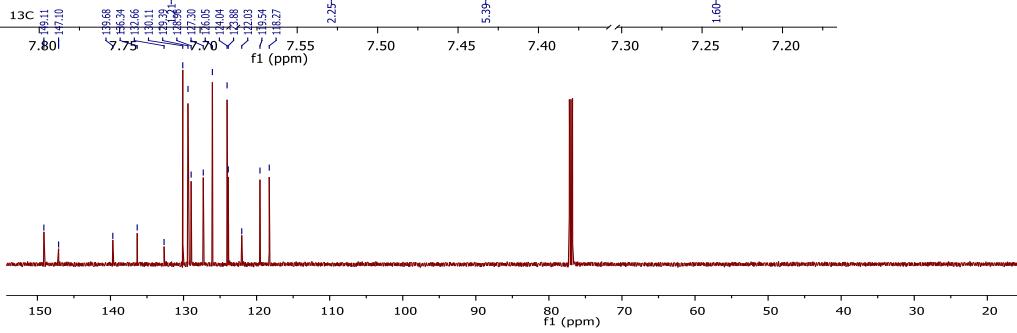
Espectro 9. Espectro RMN ¹³C 4-(3-nitro-2H-indazol-il)benzoato de metilo (com

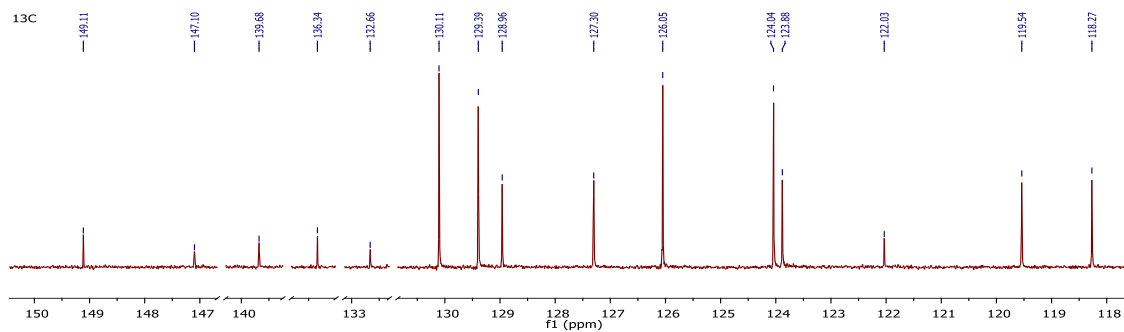


Espectro 10. IR 3-(4-nitrofenil)-2-fenil-2H-indazol (compuesto 4)

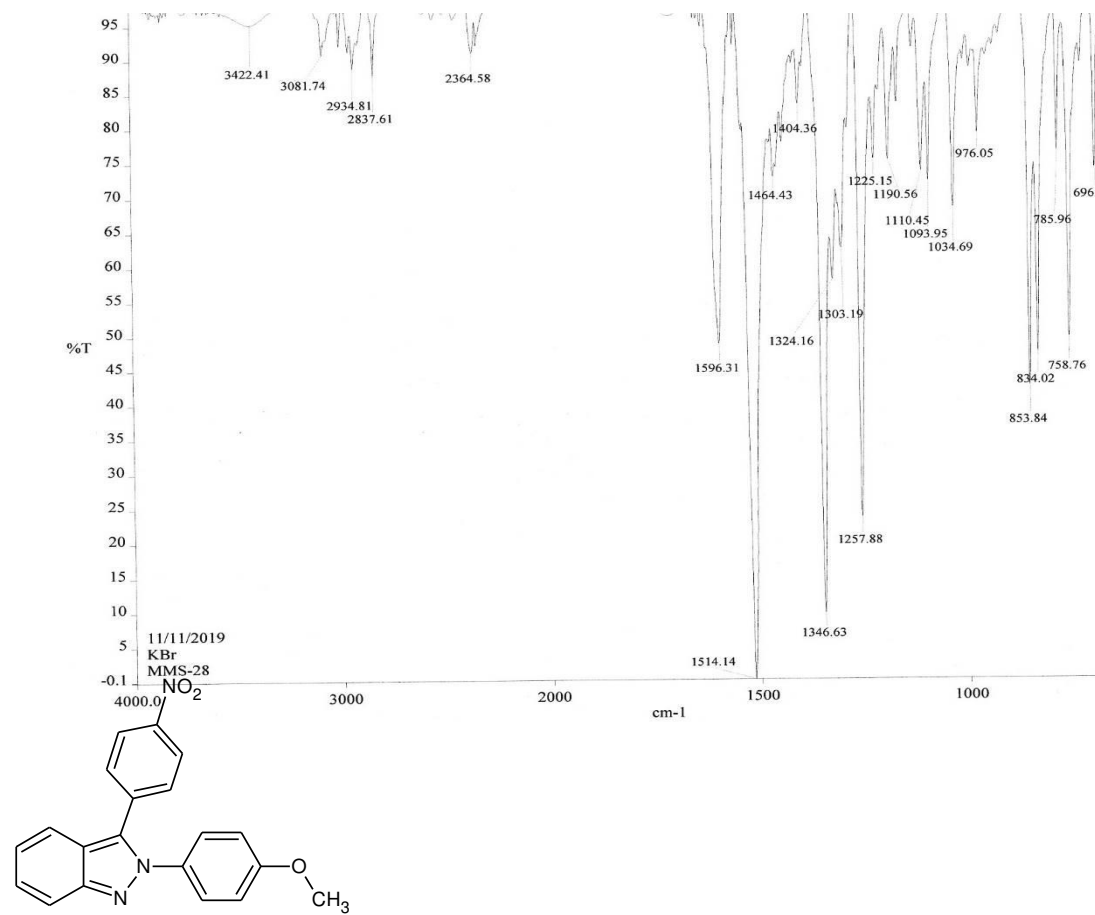


Espectro 11. Espectro RMN ¹H 3-(4-nitrofenil)-2-fenil-2H-indazol (compues

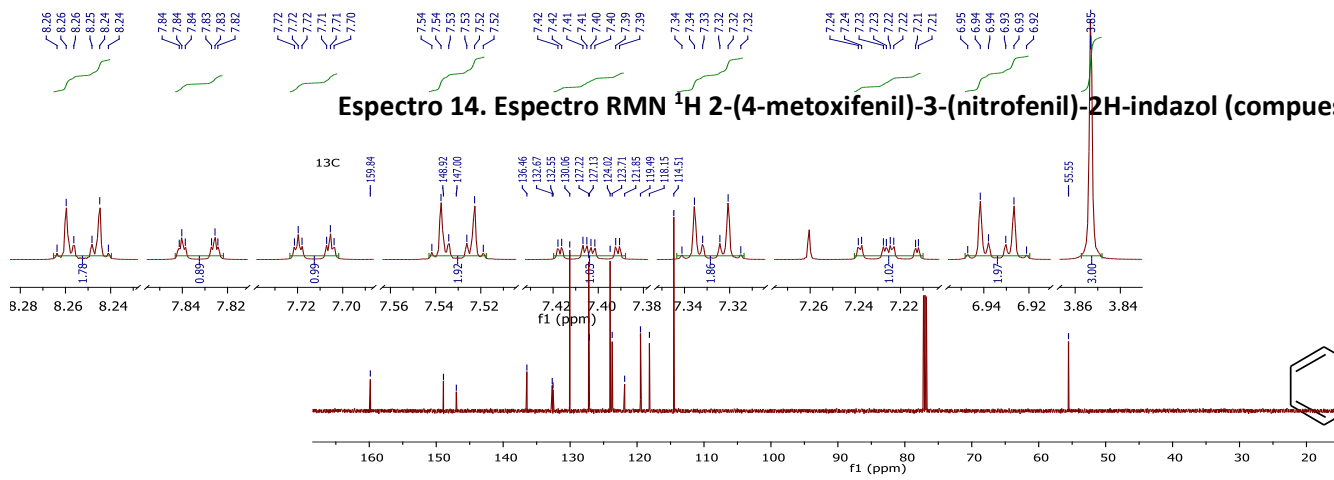
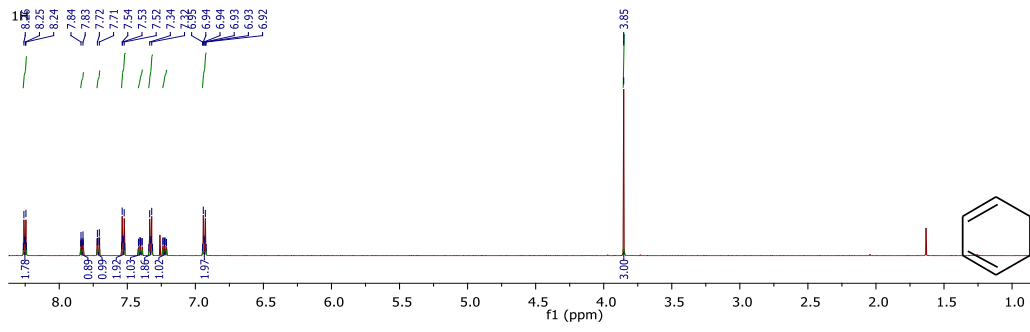


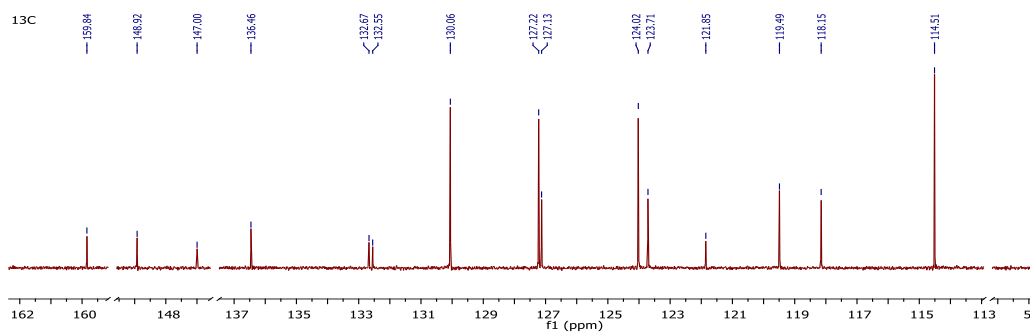


Espectro 12. Espectro RMN ^{13}C 3-(4-nitrofenil)-2-fenil-2H-indazol (compue

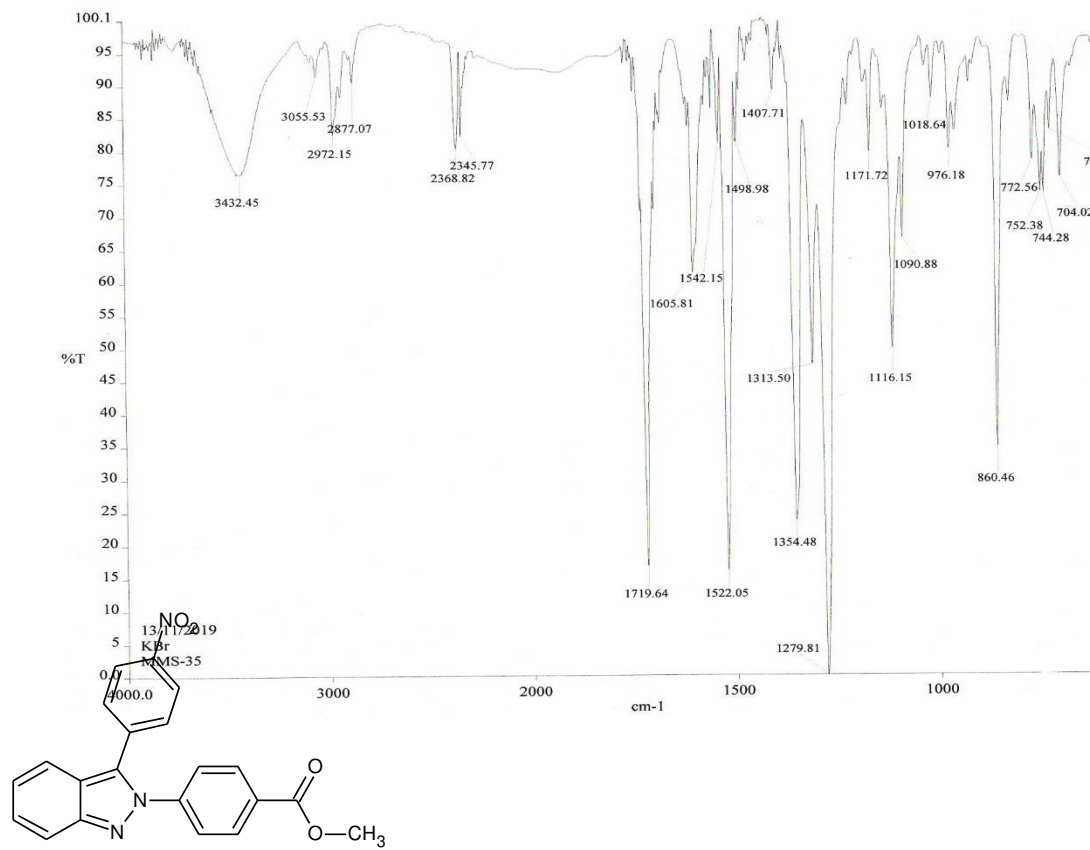


Espectro 13. IR 2-(4-metoxifenil)-3-(nitrofenil)-2H-indazol (compuesto 5)

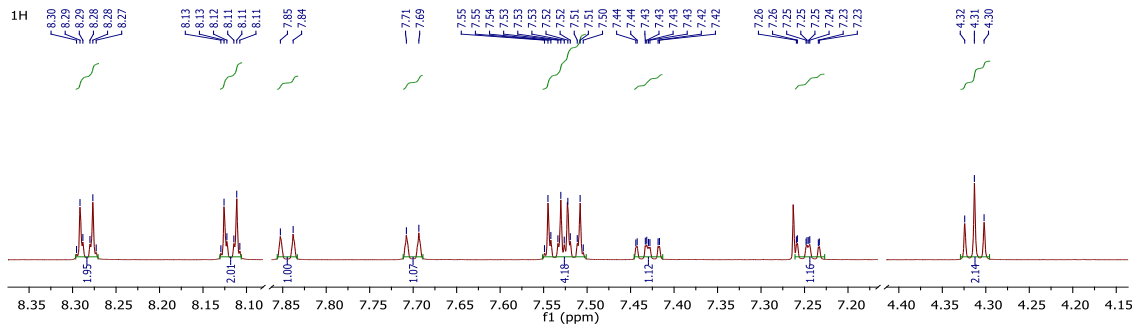
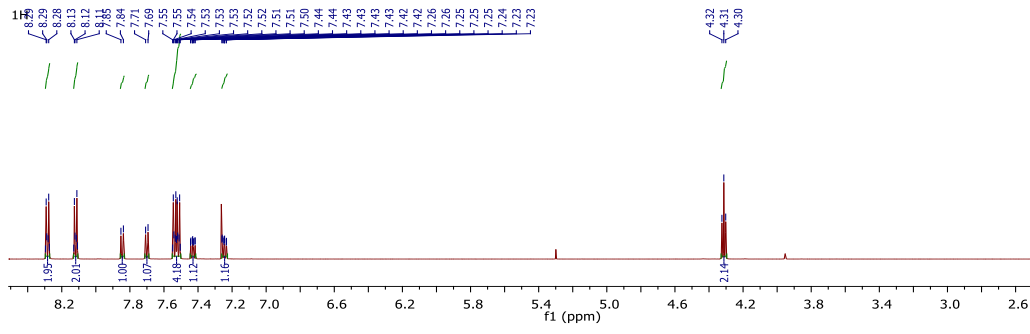




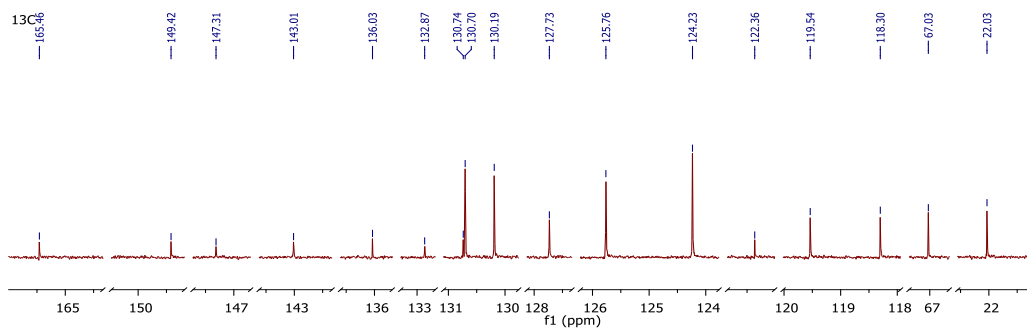
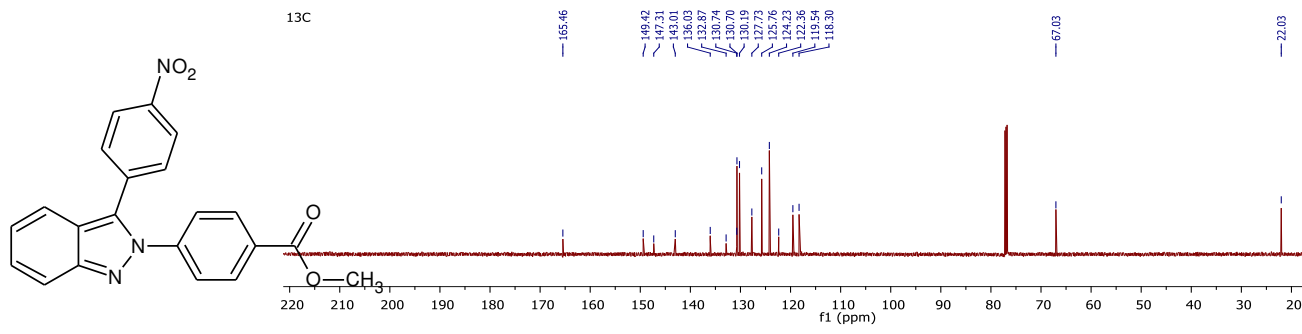
Espectro 15. Espectro RMN ¹³C 2-(4-metoxifenil)-3-(nitrofenil)-2H-indazol (compue



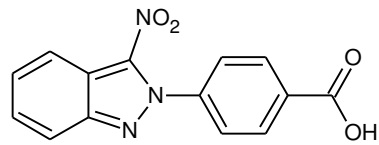
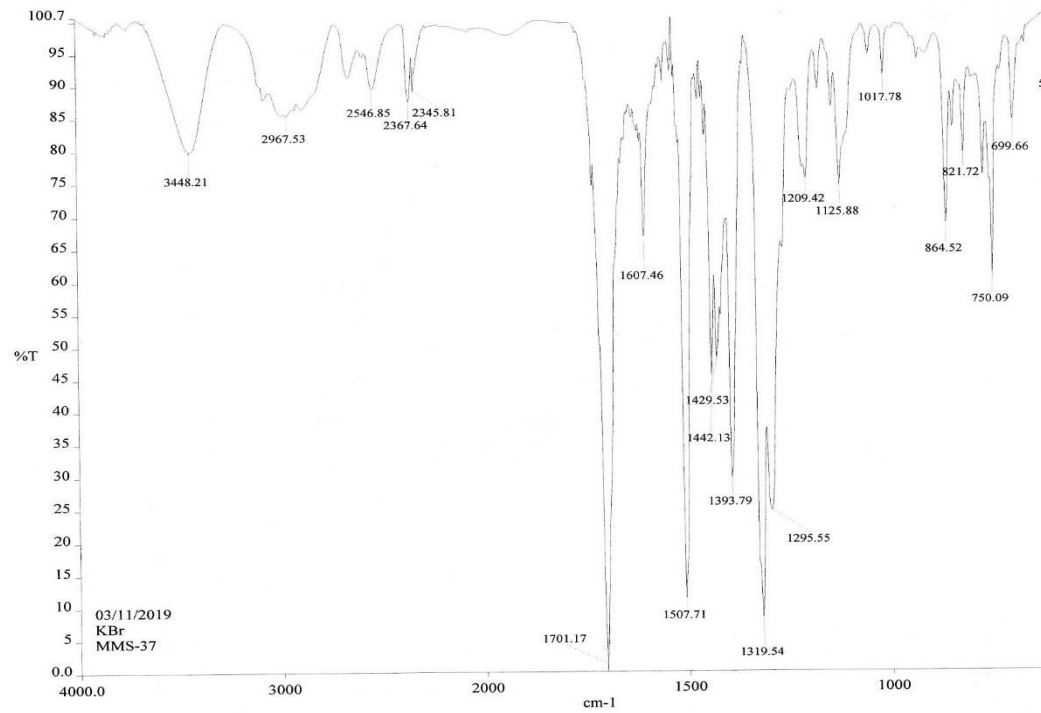
Espectro 16. IR 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]benzoato de metilo (compuest



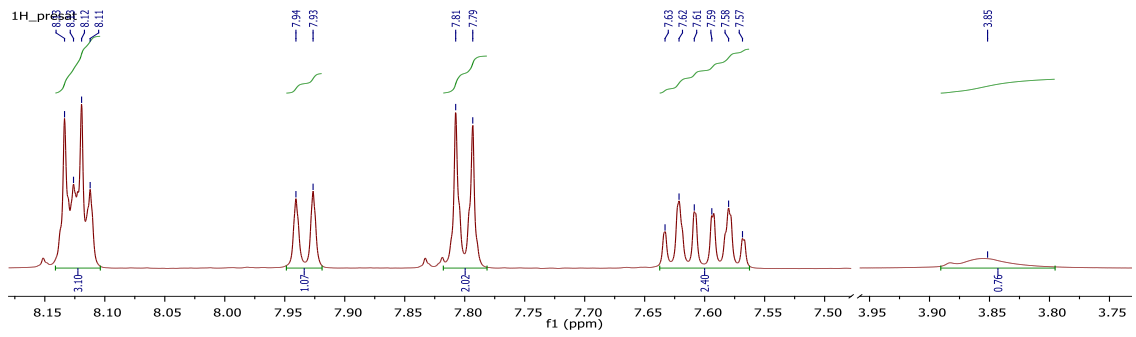
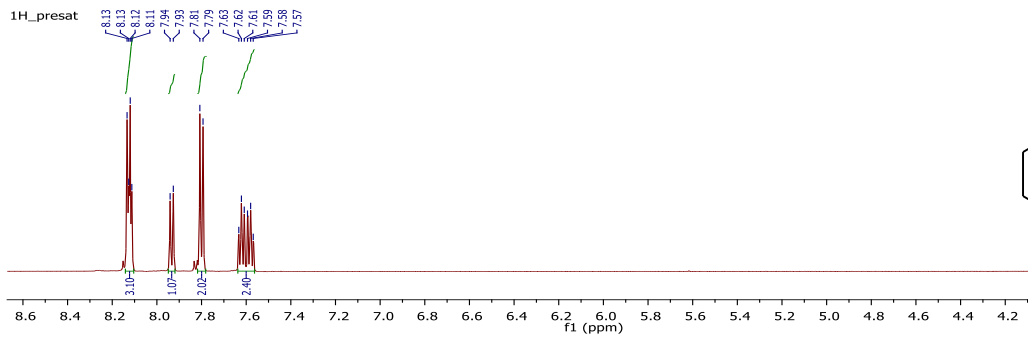
Espectro 17. Espectro RMN ¹H 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]benzoato de metilo (co



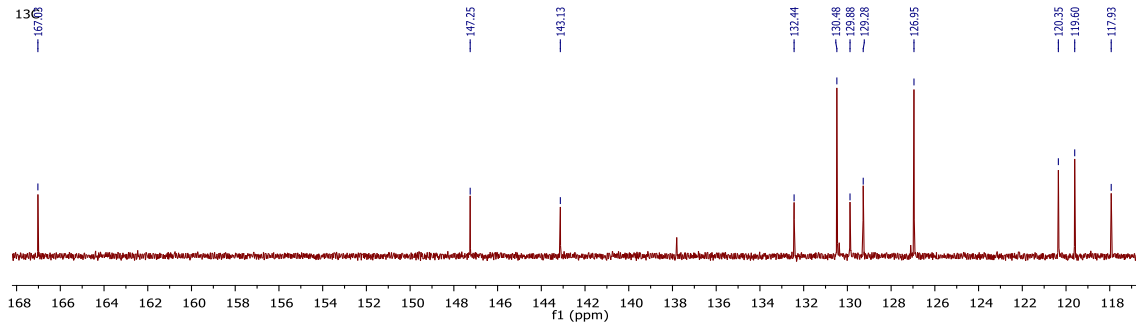
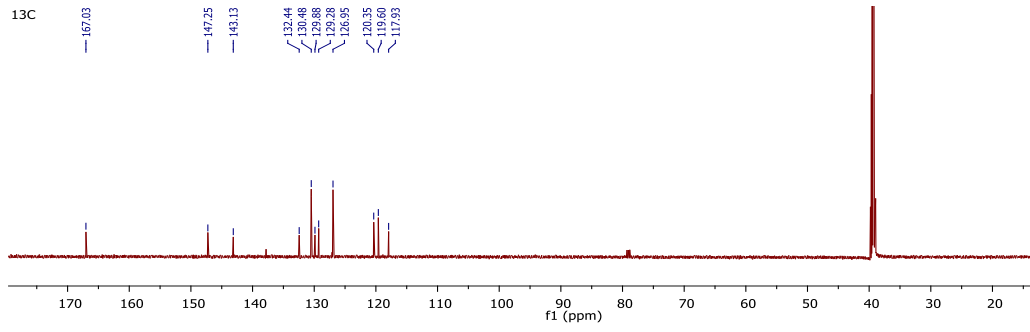
Espectro 18. Espectro RMN ^{13}C 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]benzoato de metilo (co



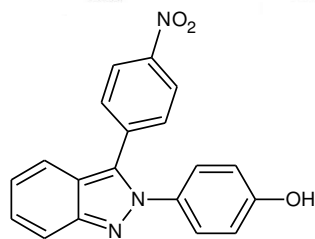
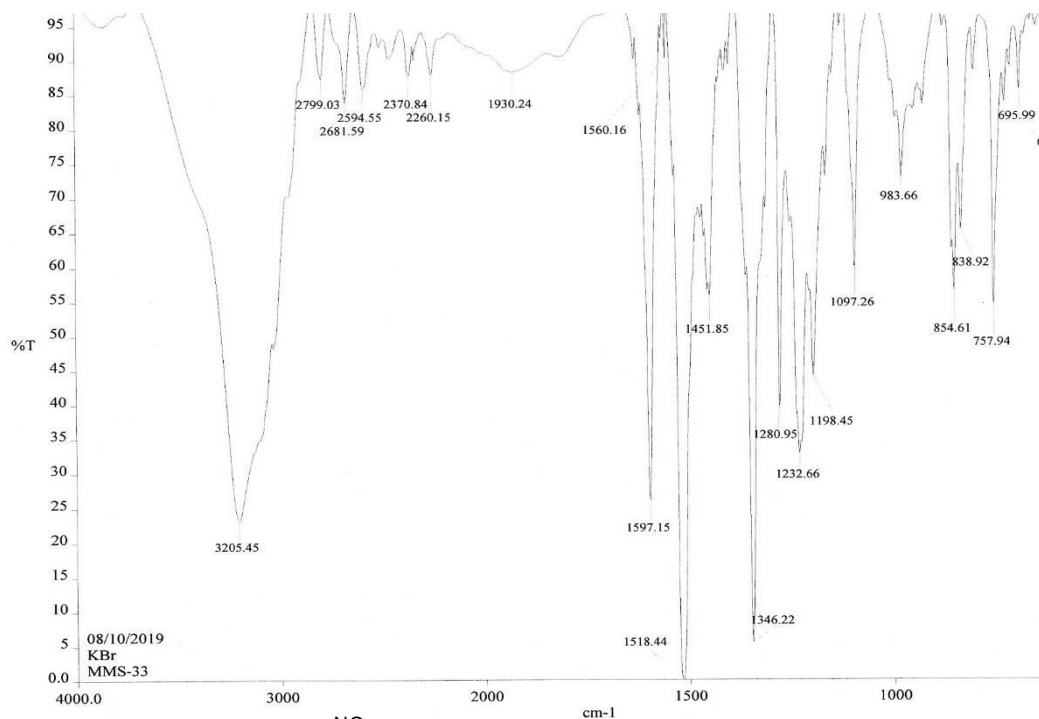
Espectro 19. IR Ácido 4-(3-nitro-2H-indazol-2-il)benzoico (compuesto 7



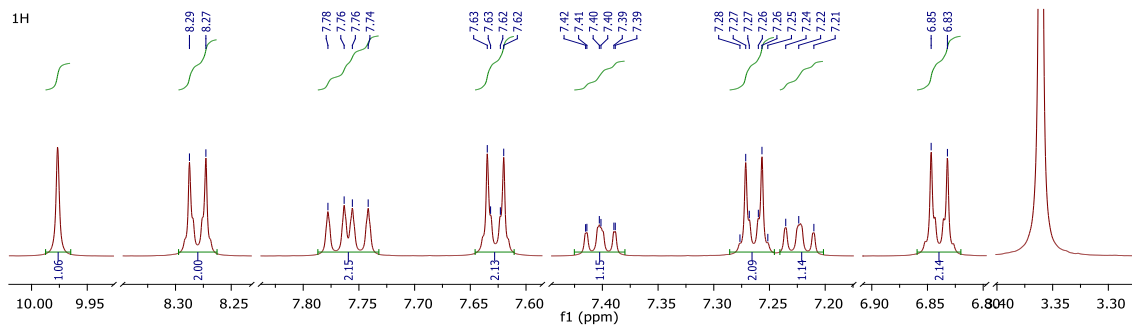
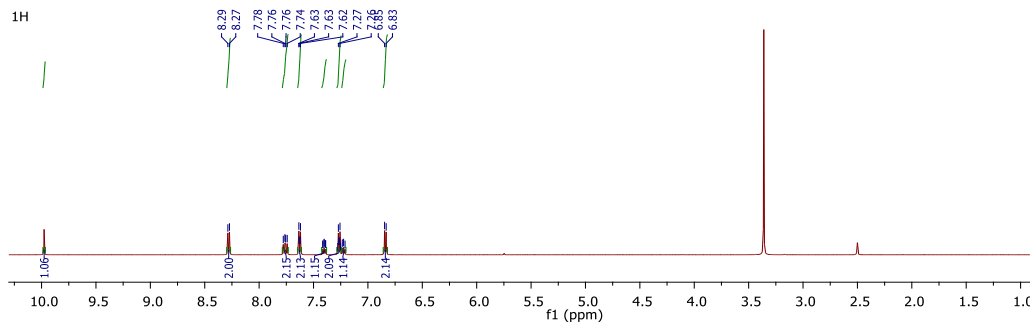
Espectro 20. Espectro RMN ^1H Ácido 4-(3-nitro-2H-indazol-2-il)benzoico (comp



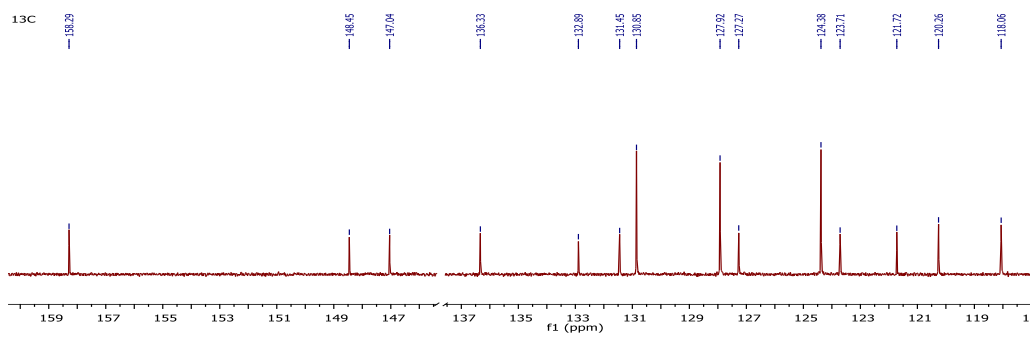
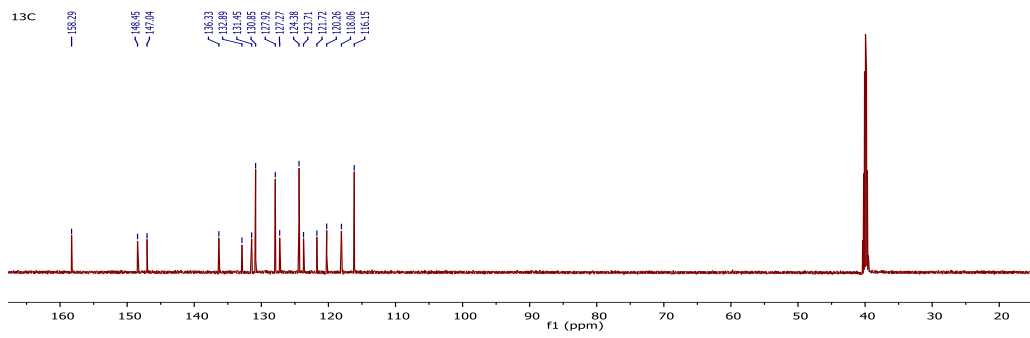
Espectro 21. Espectro RMN ¹³C Ácido 4-(3-nitro-2H-indazol-2-il)benzoico (comp



Espectro 22. IR 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]fenol (compuesto 8)



Espectro 23. Espectro RMN ¹H 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]fenol (comp



Espectro 24. Espectro RMN ¹³C 4-[3-(4-nitrofenil)-2H-indazol-2-il]fenol (comp
