



Síntesis asistida por ultrasonido de pirazolo[3,4-*b*]piridinas policíclicas fusionadas

Ultrasound-Assisted Synthesis of Fused Polycyclic pyrazolo[3,4-*b*]pyridines

Síntese assistida por ultrassom de pirazolo[3,4-*b*]piridinas policíclicas fundidas

Jorge Trilleras¹

Freddy-Ríos De-La-Rotta²

Luis-Felipe Pedroza-García³

Recibido: julio de 2022

Aceptado: marzo de 2023

Para citar este artículo: Trilleras, J., De-La-Rotta, F. R. y Pedroza-García, L. F. (2023). Síntesis asistida por ultrasonido de pirazolo[3,4-*b*]piridinas policíclicas fusionadas. *Revista Científica*, 47(2), 1-12. <https://doi.org/10.14483/23448350.19651>

Resumen

Este trabajo describe una metodología sintética desarrollada para la obtención de pirazolo[3,4-*b*]piridinas policíclicas fusionadas. La síntesis se llevó a cabo en dos etapas, iniciando con la obtención de naftonas α,β -insaturadas y su posterior ciclocondensación con 5-amino-1-fenil-3-metil-1H-pirazol. Las ventajas de este enfoque incluyen simplicidad, eficiencia atómica, selectividad y buen rendimiento con un mínimo impacto ambiental. La ruta sintética está orientada hacia la obtención de N-heterociclos con puntos específicos de diversificación estructural que sean interés para la posterior exploración de sus propiedades biológicas.

Palabras clave: 5-aminopirazoles; ciclocondensación; derivados fusionados de pirazol; pirazolo[3,4-*b*]piridina; síntesis por ultrasonido.

Abstract

This work describes a synthetic methodology developed to obtain fused polycyclic pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. The synthesis was carried out in two stages, starting with the preparation of α,β -unsaturated naphthones and their subsequent cyclocondensation with 5-amino-1-phenyl-3-methyl-1H-pyrazole. The advantages of this approach include simplicity, atomic efficiency, selectivity, and good yields with minimal environmental impact. The synthetic route is aimed at obtaining N-heterocycles with specific points of structural diversification that are of interest for later exploration of their biological properties.

Keywords: 5-aminopyrazole; cyclocondensation; fused pyrazole derivatives; pyrazolo[3,4-*b*]pyridine; ultrasound synthesis.

1. Universidad del Atlántico (Puerto Colombia-Atlántico, Colombia). jorgetrilleras@mail.uniatlantico.edu.co.

2. Universidad del Atlántico (Puerto Colombia-Atlántico, Colombia).

3. Universidad Nacional de Río Cuarto (Córdoba, Argentina). lpedrozag@exa.unrc.edu.ar.

Resumo

Este trabajo describe a metodología sintética desarrollada para la obtención de pirazolo[3,4-*b*]piridinas policíclicas fundidas. La síntesis fue realizada en dos etapas, iniciando con la preparación de las naftonas α,β -insaturadas y su posterior ciclocondensación con 5-amino-1-fenil-3-metil-1H-pirazol. Las ventajas de esta abordaje incluyen simplicidad, eficiencia atómica, selectividad y buen rendimiento en condiciones de mínimo impacto ambiental. Ruta sintética para la obtención de N-heterociclos con puntos específicos de diversificación estructural que son de interés para la exploración de sus propiedades biológicas.

Palabras-claves: 5-aminopirazol; ciclocondensación; derivados de pirazol fundidos; pirazolo[3,4-*b*]piridina; síntesis por ultrasonido.

INTRODUCCIÓN

En el desarrollo de la química orgánica, los compuestos heterocíclicos han contribuido sustancialmente. El remplazo de átomos de carbono/subestructuras de carbono por heteroátomos (N, O, S, Se) en compuestos alifáticos, e incluso en otros heterociclos, genera diversidad estructural y molecular, lo que a su vez implica potenciales aplicaciones que incluyen versatilidad sintética y actividad biológica ([Brandão et al., 2019](#); [Jampilek, 2019](#)). Desde el punto de vista químico, estas modificaciones estructurales son posibles porque los remplazos son isostéricos, lo cual genera una variada biblioteca molecular en la que los N-heterociclos se encuentran con mayor frecuencia, con variaciones de la cantidad y posición de los átomos de N, en combinación con otros heteroátomos y en anillos de cinco o seis miembros. Los N-heterociclos, tanto los aislados de fuentes naturales ([Bhardwaj et al., 2021](#)) como los sintetizados ([Mermer et al., 2021](#)), constituyen más del 60 % de todos los andamios N-heterocíclicos biológicamente activos ([Kuznetsov 2021](#); [Murlykina et al., 2018](#)).

Dentro de estos andamios moleculares, los derivados azólicos, específicamente los 5-amino-pirazoles, son considerados núcleos únicos que combinan propiedades estructurales, eléctricas y electrónicas, así como una relación estructura-actividad ([Dwivedi et al., 2018](#)), las cuales permiten explorar transformaciones químicas para incorporar diversidad molecular y también aplicaciones como bloques de construcción versátiles en la síntesis de sistemas heterocíclicos fusionados ([Arias-Gómez et al., 2021](#); [Shaabani et al., 2019](#); [Murlykina et al., 2018](#); [Polo et al., 2017](#)). A partir de 5-amino-pirazoles, se puede acceder a heterociclos fusionados de tipo pirazolopiridinico (PPd) ([Ramírez, et al., 2021](#)) a través de diferentes estrategias sintéticas, que incluyen reacciones convencionales ([Zhai, et al., 2019](#); [Baradarani et al., 2018](#)), multicomponentes *one-pot* ([Arlan et al., 2020](#); [Afsar et al., 2018](#); [Ezzati, et al., 2018](#); [Hill et al., 2016](#)), ciclocondensación ([Hu et al., 2018](#)) o protocolos *tándem* ([Aggarwal and Kumar 2018](#)). Los sistemas PPd están conformados por cinco isómeros (los [3,4-*b*], [3,4-*c*], [4,3-*c*], [4,3-*b*] y [1,5-*a*]), entre los que resaltan las pirazolo[3,4-*b*]piridinas-PPd, sistemas bicíclicos de variado potencial biológico ([Donaire-Arias et al., 2022](#); [Vidali et al., 2022](#); [Ramírez et al., 2021](#); [Eagon et al., 2020](#); [Zhai et al., 2019](#); [Mekky and Sanad, 2019](#); [Patnaik et al., 2019](#); [Quiroga et al., 2017](#); [Hill et al., 2016](#)) combinado con un amplio alcance sintético ([Gouda et al., 2020](#); [Aly et al., 2019](#)) (Figura 1).

Los reportes incluyen metodologías que incorporan diseño racional para la síntesis y evaluación de pirazolo[3,4-*b*]piridinas-PPd como nuevos bloqueadores de canales TASK-3 en humanos ([Ramírez et al., 2021](#)); en procedimientos quimioselectivos de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura ([Tandon et al., 2018](#)); en pirazolo[3,4-*b*]piridinas obtenidas vía reacción Aza-Diels-Alder e inducidas por irradiación de

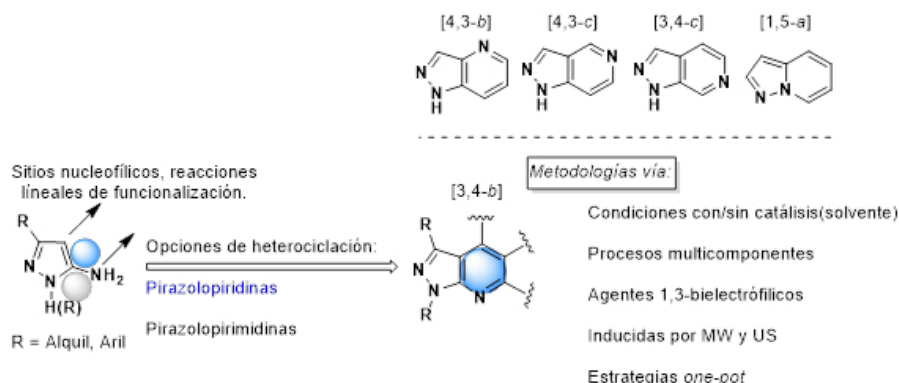


Figura 1. Estructuras de pirazolopiridinas fusionadas a partir de 5-aminopirazoles

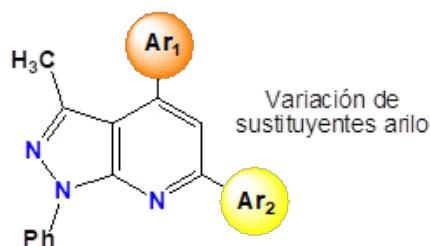


Figura 2. Estructura de pirazolo[3,4-*b*]piridínicos PPd 5

microondas ([Quiroga et al., 2017](#)); en la síntesis multicomponente entre 5-amino-pirazoles, metilenactivos y derivados carbonílicos ([Eagon et al., 2020](#); [Hill et al., 2016](#)) en presencia de catalizadores heterogéneos ([Kalhor et al., 2021](#); [Arlan et al., 2020](#); [Afsar et al., 2018](#); [Ezzati et al., 2018](#)), incluyendo procesos de deaminación reductiva ([Zhai et al., 2019](#)) y reacciones inducidas por radiación de microondas y ultrasonido ([Polo et al., 2017](#)). También hay numerosos reportes de síntesis de pirazolo[3,4-*b*]piridinas en condiciones de bajo impacto ambiental, anulaciones entre 5-amino-pirazoles y β -dicetonas ([Hu et al., 2018](#)) en medio acuoso ([Baradarani et al., 2018](#)) y diferentes tipos de reactivos electrofílicos como aldehídos, cetonas, β -cetoésteres, y cetonas α,β -insaturadas ([Vidali et al., 2022](#); [Dyadyuchenko and Dmitrieva, 2020](#); [Shaabani et al., 2019](#); [Aggarwal and Kumar, 2018](#)).

Considerando la utilidad y la importancia de los 5-amino-pirazoles en la construcción de derivados de pirazólicos, y continuando con nuestra línea de investigación en síntesis de compuestos heterocíclicos, este manuscrito describe la síntesis en dos etapas de nuevos derivados pirazolo[3,4-*b*]piridínicos PPd 5 1,4,6-aril sustituidos, a partir de 6-metoxi-2-naftaldehído, cetonas aromáticas y 5-amino-1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol vía reacción de ciclocondensación ([Figura 2](#)).

METODOLOGÍA

Las cetonas α,β -insaturadas **3** se sintetizaron siguiendo la metodología clásica de Claisen-Schmidt ([Leitão, 2020](#)), ampliando el alcance sintético en la obtención de pirazolo[3,4-*b*]piridinas **5** vía reacción de ciclocondensación de Michael ([Trilleras et al., 2018](#)). Los reactivos, solventes y catalizadores empleados en

este trabajo fueron adquiridos comercialmente (Sigma-Aldrich o Merck). El progreso de las reacciones se realizó por cromatografía de capa delgada (CCD), con placas Merck sílica 60 F254 que fueron reveladas con luz UV (254 y 365 nm).

Los puntos de fusión se determinaron usando un fusiómetro (Thermo Scientific, modelo IA 9100/Capillary) sin corrección. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C (DEPT-135) se registraron en un espectrofotómetro Bruker Advance operado a 400 y 100 MHz respectivamente, usando TMS como estándar interno (d, 0,0 ppm) y CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$ como solventes. Las señales de RMN se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA) GC-MS, modelo DSQII, utilizando una sonda de inserción directa y la técnica de ionización por impacto de electrones (70 eV).

La inducción de la reacción por radiación ultrasónica se realizó en un baño limpiador ultrasónico Branson, modelo 1510, 115v, 1.9 L, con temporizador mecánico (60 min con retención continua) e interruptor de calentador. Los compuestos **3** y **5** se obtuvieron como sólidos, fueron aislados por filtración y purificados por recristalización de etanol.

Síntesis de (E)-1-aril-3-(6-metoxinaft-2-il)-2-propen-1-onas 3: En un balón esmerilado de 25 mL, se adicionaron 1 mmol del aldehído **1** (6-metoxi-2-naftaldehído) y 1.5 mmol de la cetona aromática **2**. Se adicionaron 10 mL de etanol y 1.0 mL de una solución acuosa de NaOH 40 %. Con la mezcla de reacción, al balón se le conectó un condensador simple para controlar vapores, y se llevó a sonicación por 5 a 20 minutos.

Síntesis de 1-fenil-3-metil-6-(aril)-4-(6-metoxinaft-2-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridinas: En un balón esmerilado de 25 mL, se adicionaron 1 mmol de naftonas α,β -insaturadas **3**, 5 mL de H_3CCOOH y 5 mmol de 5-amino-1-fenil-3-metil-1H-pirazol **4**. Con la mezcla de reacción, al balón se le conectó un condensador simple para controlar vapores, y se llevó a sonicación por 30 a 60 minutos.

Datos analíticos y espectroscópicos

Los compuestos sintetizados se caracterizaron estructuralmente por técnicas espectroscópicas de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT-135) y GC-MS. Los datos para cada uno de ellos se detallan a continuación:

(2E)-1-Fenil-3-(6-metoxinaft-2-il)-2-propen-1-ona **3a**. Sólido amarillo. Rend. 80 %. P.f.: 165-168 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ho), 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H β), 7.90 – 7.86 (m, 3H), 7.68 (t, 1H, Hm), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H α), 7.38 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.90 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 189.2 (C=O), 158.6, 144.4 (C β), 137.8 (Ci), 135.6, 133.1 (Cp), 130.7, 130.2, 130.1, 128.8 (Cm), 128.4 (Co), 128.3, 127.4, 125.1 (C α), 121.2, 119.3, 106.4, 55.4 (CH_3). MS (70 eV): m/z (abundancia relativa) 288 (M^+ , 100 %), 273 (10 %), 211 (18 %), 158 (31 %), 139 (44 %), 77 (80 %).

(2E)-1-(4-Metoxifenil)-3-(6-metoxinaft-2-il)-2-propen-1-ona **3b**. Sólido amarillo. Rend. 85 %. P.f.: 189-193 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ho), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H β), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H α), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Hm), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.9 (C=O), 163.5

(Cp), 159.0, 144.5 (C β), 135.9, 131.5, 130.9 (Co), 130.6 (Ci), 130.4, 130.3, 128.9, 127.6, 124.6 (C α), 121.1, 119.6, 113.9 (Cm), 106.2, 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃). MS (70 eV): *m/z* (abundancia relativa) 318 (M⁺, 100 %), 303 (18 %), 183 (10 %), 158 (41 %), 135 (85 %), 77 (69 %).

(2*E*)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(6-metoxinaft-2-*il*)-2-propen-1-ona **3c**. Sólido amarillo. Rend. 83 %. P.f.: 126–129 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, *J* = 15.0 Hz, 1H, H β), 7.79–7.71 (m, 4H), 7.65–7.60 (m, 2H, H α), 7.19–7.15 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 188.8 (C=O), 159.0, 153.3, 149.4, 144.5 (C β), 135.9, 131.7, 130.6, 130.4, 130.3, 128.9, 127.6, 124.6 (C α), 123.1, 120.9, 119.6, 111.0, 110.1, 106.2, 56.23 (OCH₃), 56.21 (OCH₃), 55.5 (OCH₃). MS (70 eV): *m/z* (abundancia relativa) 348 (M⁺, 100 %), 317 (33 %), 211 (12 %), 165 (36 %), 139 (35 %), 77 (24 %).

(2*E*)-1-(4-Clorofenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-*il*)-2-propen-1-ona **3d**. Sólido amarillo. Rend. 80 %. P.f.: 166–167 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.98 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Ho), 7.97–7.93 (t, 2H), 7.79–7.75 (t, 3H, *J* = 15.5 Hz, 1H, H β), 7.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H α), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Hm), 7.20–7.14 (m, 2H), 3.94 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 189.3 (C=O), 159.2 (C-O), 145.9 (C β), 139.2 (Cp), 136.9, 136.1, 130.8, 130.4, 130.2, 130.0, 129.1 (Cm), 128.9, 127.7, 124.5 (C α), 120.7, 119.7, 106.2, 55.6 (OCH₃). MS (70 eV): *m/z* (abundancia relativa) 322 (M⁺, 100 %), 321 (76 %), 287 (26 %), 211 (20 %), 158 (28 %), 139 (87 %), 111 (55 %), 75 (30 %).

(2*E*)-1-(4-Bromofenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-*il*)-2-propen-1-ona **3e**. Sólido amarillo. Rend. 80 %. P.f.: 188–191 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.94 (t, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ho), 7.80–7.76 (t, 3H, *J* = 15.5 Hz, H β), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Hm), 7.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H α), 7.20–7.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 189.5 (C=O), 159.2, 145.9 (C β), 137.3, 136.5, 136.1, 132.1, 130.9, 130.4, 130.2, 127.7, 124.5 (C α), 120.7, 119.7, 106.2, 55.6 (OCH₃). MS (70 eV): *m/z* (abundancia relativa) 368 (51 %), 366 (M⁺, 54 %), 287 (33 %), 215 (35 %), 183 (62 %), 139 (100 %), 114 (49 %), 77 (32 %).

1,6-Difenil-3-metil-4-(6-metoxinaft-2-*il*)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina **5a**. Sólido amarillo. Rend. 80 %. P.f.: 248–250 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.60 (s, 1H, H5), 8.30 (t, 2H, Ho 6-Ph), 8.06–7.88 (m, 5H), 7.61–7.44 (m, 7H), 7.28–7.23 (m, 2H), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 1.94 (s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 157.9, 149.6, 145.7, 143.4, 141.5, 139.5, 138.5, 134.1, 132.6, 129.7, 129.3, 129.1, 128.5, 128.0, 127.5, 126.5, 124.9, 120.4, 119.5, 119.0, 115.1, 106.0, 55.3 (OCH₃), 14.4 (CH₃). MS (70 eV): *m/z* (abundancia relativa) 442 (22 %), 441 (M⁺, 100 %), 440 (6 %), 440 (63 %).

1-Fenil-3-metil-6-(4-metoxifenil)-4-(6-metoxinaft-2-*il*)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina **5b**. Sólido amarillo. Rend. 85 %. P.f.: 235–237 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ho, 1-Ph), 8.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ho, 6-aril), 8.16 (s, 1H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.80 (s, 1H, H5), 7.74 (d, 1H), 7.58 (t, 2H, Hm, 1-Ph), 7.45 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, Hp, 1-Ph), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Hm, 6-aril), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 160.7, 158.0, 155.6, 151.2, 146.5, 142.2, 139.3, 134.3, 131.1, 130.7, 129.9, 129.1, 128.9, 128.4, 126.7, 120.3, 119.3, 114.7, 114.3, 113.4, 112.9, 105.9, 55.3 (OCH₃), 15.4 (CH₃). MS (70 eV): *m/z* (abundancia relativa) 472 (MH⁺, 35 %), 471 (M⁺, 100 %), 470 (11 %).

1-Fenil-3-metil-6-(3,4-dimetoxifenil)-4-(6-metoxinaft-2-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina **5c**. Sólido amarillo. Rend. 83 %. P.f.: 207-209 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.18 (s, 1H, H5), 7.89 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 5H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 3.93 (s, 3H, OCH $_3$), 3.91 (s, 3H, OCH $_3$), 3.84 (s, 3H, OCH $_3$), 2.26 (s, 3H, CH $_3$). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 172.1, 129.1, 129.0, 126.3, 124.7, 122.7, 120.2, 119.4, 119.0, 113.2, 111.2, 106.0, 55.6 (OCH $_3$), 21.5 (CH $_3$). MS (70 eV): m/z (abundancia relativa) 502 (MH $^+$, 37 %), 501 (M $^+$, 100 %), 500 (18 %), 455 (9 %).

1-Fenil-3-metil-6-(4-bromofenil)-4-(6-metoxinaft-2-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina **5e**. Sólido amarillo. Rend. 81 %. P.f.: 222-224 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.78 (s, 1H), 8.36-8.20 (m, 3H), 8.01-7.91 (m, 4H), 7.80-7.46 (m, 6H), 7.36-7.24 (m, 2H), 3.94 (s, 3H, OCH $_3$), 2.29 (s, 3H, CH $_3$). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 158.1, 156.9, 137.7, 135.9, 131.9, 131.7, 129.9, 129.5, 129.4, 129.2, 120.5, 55.3 (OCH $_3$), 24.1 (CH $_3$). MS (70 eV): m/z (abundancia relativa) 521/519 (M $^+$ /M $^{++}$, 100 %/86 %), 520 (38 %), 518 (9 %).

1-Fenil-3-metil-6-(4-fluorofenil)-4-(6-metoxinaft-2-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina **5f**. Sólido amarillo. Rend. 80 %. P.f.: 232-235 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.36 (m, 4H), 8.18 (s, 1H, H5), 8.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Hm, 6-aryl), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Hm, 1-Ph), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 3.93 (s, 1H, OCH $_3$), 2.27 (s, 1H, CH $_3$). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 158.1, 154.7, 151.1, 146.9, 142.3, 139.2, 135.9, 134.4, 131.8, 129.7, 129.2, 128.5, 125.5, 120.4, 119.4, 115.9, 115.6, 115.2, 113.1, 105.9, 55.3, 15.4. MS (70 eV): m/z (abundancia relativa) 460 (MH $^+$, 34 %), 459 (M $^+$, 100 %), 458 (12 %).

RESULTADOS

La exploración de transformaciones químicas, incluyendo las adaptaciones de reacciones clásicas con enfoque de bajo impacto ambiental, mediante protocolos en los que se usa fuente de energía eficiente para promover las reacciones, es uno de los aspectos que se han considerado en la síntesis de *N*-heterocíclicos (Saranya *et al.*, 2021). Este enfoque constituye un modelo para explorar los alcances sintéticos de 5-amino-1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol **4**, junto con la disponibilidad y diversidad de reactantes, a través de secuencias de reacciones conocidas para obtener 1-fenil-3-metil-6-(aryl)-4-(6-metoxinaft-2-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridinas (PPd **5**) (Figura 3).

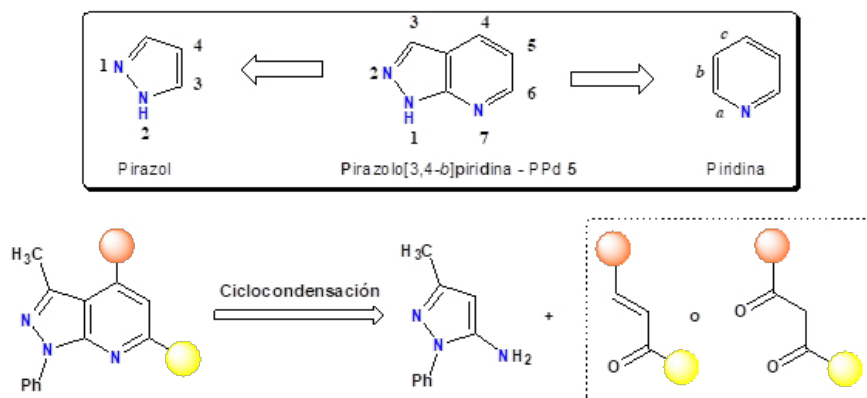


Figura 3. Análisis retrosintético para la obtención de pirazolo[3,4-*b*]piridina-PPd **5**.

Partiendo de 5-amino-1-fenil-3-metil-1H-pirazol **4** como el reactivo binucleófilo, la estrategia de construcción de PPD **5** requiere de *synthons* bielectrofílicos. Entre la variedad de *synthons* bielectrofílicos, los sistemas dicarbonílicos han sido utilizados para este tipo de anulaciones (Hu *et al.*, 2018; Baradarani *et al.*, 2018). Sin embargo, los sistemas dicarbonílicos limitan la diversidad y la variabilidad estructural, además de aumentar los pasos sintéticos para la obtención de derivados PPD (Zhang *et al.*, 2020). A diferencia de esto, los sistemas α,β -insaturados permiten desarrollar protocolos con menos pasos de síntesis, empleando reactivos baratos y reduciendo la cantidad de desechos generados (Vidali *et al.*, 2022; Dyadyuchenko and Dmitrieva, 2020; Shaabani *et al.*, 2019; Aggarwal and Kumar, 2018). Con esto en mente, se implementó una estrategia sintética de dos etapas para la obtención de PPD, partiendo de la síntesis de cetonas α,β -insaturadas, a través de la reacción de condensación aldólica cruzada de Claisen-Schmidt (Yadav and Wagh, 2020) (Figura 4).

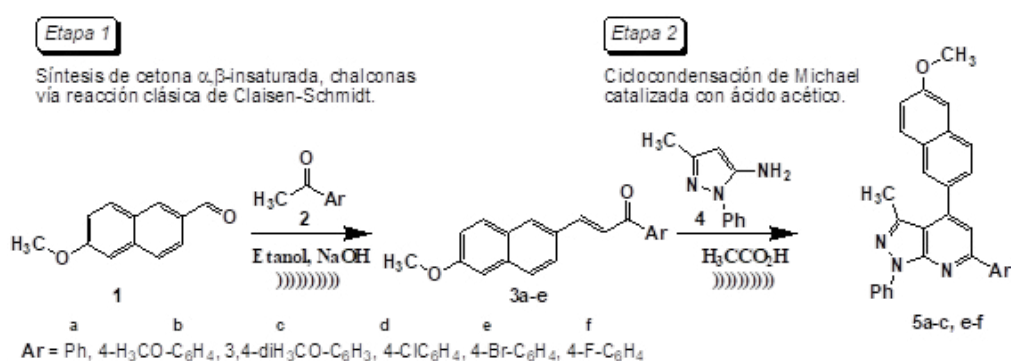


Figura 4. Síntesis en dos pasos para la obtención de pirazolo[3,4-*b*]piridinas PPD **5**

La etapa 1 es una reacción clásica y versátil en la construcción de enlaces dobles C=C y la unión de anillos aromáticos con sustituyentes de diferente naturaleza. Bajo estas condiciones, se indujo la reacción por radiación de ultrasonido por un tiempo no mayor a 20 min, produciendo las respectivas chalconas **3** con buen rendimiento (Figura 4). Desde esta etapa, se incluyeron el reconocido cromóforo 6-metoxinaft-2-il (Makar *et al.*, 2019; Mikie and Osaka, 2018; Trilleras *et al.*, 2018) y sustituyentes aromáticos en posición 4 y 6 de la PPD **5**, ambos enlazados desde la chalcona inicial. Las chalconas **3** amplían la biblioteca molecular de los derivados PPD **5**, y la inducción de la reacción por radiación ultrasonido mejora la conversión y la selectividad de la transformación, lo que deriva en un proceso limpio, de fácil aislamiento del producto, con poca cantidad y complejidad en la utilización del catalizador y con mínima generación de desechos, características de una metodología de bajo impacto ambiental. La reacción de Claisen-Schmidt catalizada por NaOH inició con la eliminación de un protón del C α de la cetona para formar un ion enolato. La formación del nuevo enlace doble C=C tuvo lugar mediante el ataque nucleofílico del enolato sobre el carbono carbonílico electrofílico del aldehído. Por último, se llevó a cabo la eliminación de agua para formar la chalcona **3** (Figura 5). Preparadas las chalconas **3**, se exploró el alcance sintético de estos derivados α,β -insaturados, considerados como herramienta átomo-eficiente en la síntesis de compuestos *N*-heterociclos, en específico de sistemas PPD **5** policíclicos fusionados.

En la etapa 2, la formación de PPD **5** se llevó a cabo a través de una reacción de ciclocondensación de Michael. La variación de los parámetros de la reacción, como el solvente, la catálisis y la razón molar de los reactantes permitió encontrar las condiciones de reacción apropiadas para la obtención de 1-fenil-3-metil-6-(aril)-4-(6-metoxinaft-2-il)-1H-pirazol[3,4-*b*]piridinas (PPD **5**) en menos tiempo y con un mayor

rendimiento ([Figura 4](#)). La reacción catalizada por ácido acético, con un exceso del reactivo binucleofílico **4**, e inducida por radiación de ultrasonido, promueve la reacción de ciclocondensación entre las naftonas α,β -insaturadas **3** y el posterior ataque nucleofílico del 5-amino-1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol **4** y la generación de PPd **5** aromatizada. Bajo las condiciones de la reacción de ciclocondensación, es plausible considerar que el mecanismo inicia con un ataque nucleofílico entre el grupo amino al carbono carbonílico protonado en medio ácido, formando un hemiaminal intermediario, seguido de una deshidratación para generar una imina. La reacción de ciclación de Michael intramolecular entre el doble enlace de la chalcona y el C-4 del 5-amino-1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol **4**, debido al carácter π -excedente, y la eliminación de hidrógeno molecular generan el anillo piridínico y proporcionan el producto aromatizado estable PPd **5** ([Figura 6](#)). Una probable explicación para la aromatización oxidativa del anillo piridínico bajo estas condiciones de reacción podría ser un aumento en la susceptibilidad de la chalcona al ataque nucleofílico del 5-amino-1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol **4** por la presencia del AcOH. El ion acetato generado *in situ* favorece el cierre del anillo al abstraer un protón, generando un derivado PPd parcialmente hidrogenado, el cual, bajo las condiciones de la reacción, favorece la oxidación hacia el producto aromático estable, sin incluir un agente oxidante ([Polo et al., 2017](#); [Quiroga, 2019](#)).

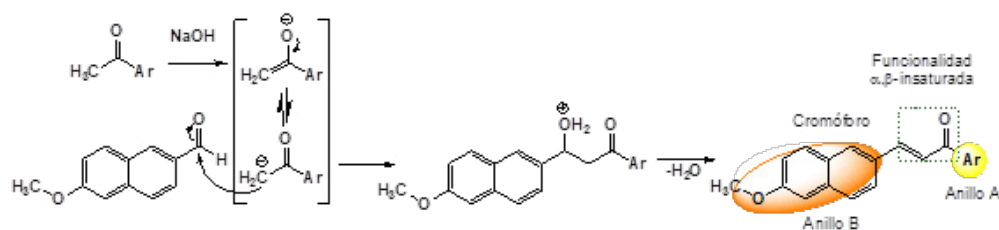


Figura 5. Mecanismo propuesto para la reacción de Claisen-Schmidt catalizada por base

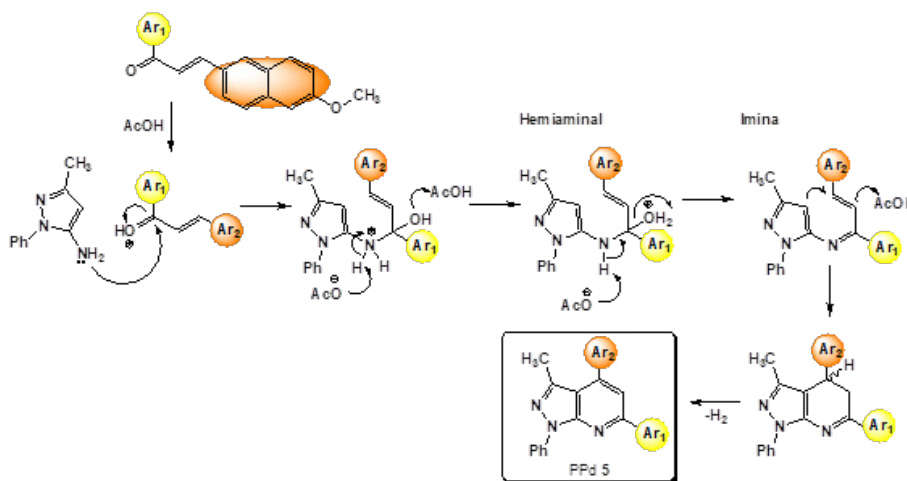


Figura 6. Formación de PPd **5** a través de una ciclocondensación de Michael intramolecular

La reacción entre las naftonas α,β -insaturadas **3** y el 5-amino-1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol **4** se llevó a cabo en una ruta sintética selectiva de bajo impacto ambiental para la construcción de sistemas pirazolo[3,4-*b*]piridínicos **5**. Dentro del contexto estructural de las PPd **5**, los sustituyentes naftil en posición C-4 y aril en posición C-6 extendieron la conjugación π de estos sistemas, cuyas propiedades luminiscentes

se hicieron evidentes ([Mikie and Osaka, 2018](#); [Trilleras et al., 2018](#)). Además de esto, se asoció la actividad biológica, de acuerdo con reportes de estudios de relación estructura-actividad ([Donaire-Arias et al., 2022](#); [Eagon et al., 2020](#); [Patnaik et al., 2019](#); [Quiroga et al., 2017](#); [Hill et al., 2016](#)).

Ambos protocolos (etapa 1 y 2) muestran tolerancia a la diferente naturaleza de los grupos sustituyentes (electrodonadores y electroatrayentes), lo cual resulta en buenos rendimientos de reacción después de la purificación. Estos valores del rendimiento final calculado no evidencian influencia de la electronegatividad de los sustituyentes sobre las naftonas α,β -insaturadas **3**, y tampoco sobre PPd **5**. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C y DEPT-135) y análisis de espectrometría de masas. Los espectros de RMN ^1H mostraron señales estructurales características. En el caso de las naftonas α,β -insaturadas **3**, se observaron, en la región aromática, las señales y el patrón de multiplicidad (doblete) para los protones H β y H α del fragmento enónico, con constantes de acoplamiento (J) mayores a 15 Hz, lo cual está relacionado con la configuración *E*- de estos protones. Para los derivados PPd **5**, a campo alto se evidenciaron señales para los protones alifáticos; y, a campo bajo, en la región aromática, un singulete entre 8.60 y 7.80 ppm, correspondiente al H5 del anillo piridínico. Los tiempos de reacción para la síntesis de las chalconas α,β -insaturadas **3** y derivados pirazolo[3,4-*b*]piridínicos **5**, así como los datos fisicoquímicos, se detallan en la [Tabla 1](#). Los espectros de los compuestos sintetizados se anexan como información complementaria.

Tabla 1. Datos fisicoquímicos de los compuestos α,β -insaturados **3** y derivados pirazolo[3,4-*b*]piridínicos **5**

Entrada	Etapa 1 Compuesto 3			Entrada	Etapa 2 Compuesto 5		
	t (min)	Rend. (%)*	P.F. (°C)**		t (min)	Rend. (%)*	P.F. (°C)**
a	5	80	165 - 168	a	35	80	248 - 250
b	10	85	189 - 193	b	45	85	235 - 237
c	15	83	126 - 129	c	60	83	207 - 209
d	10	80	166 - 167	e	30	81	222 - 224
e	20	80	188 - 191	f	45	80	232 - 235

*Rend.: Rendimientos obtenidos después de purificación del sólido amarillo aislado. **P.F.: Puntos de fusión no corregidos.

CONCLUSIONES

Este trabajo describe la síntesis de naftonas α,β -insaturadas, un reconocido cromóforo, y su conversión a derivados pirazolo[3,4-*b*]piridínicos con patrones de sustitución policíclicos aromáticos en N1, C3, C4 y C6. La síntesis para esta clase compuestos heterocíclicos se realizó a través de la construcción del anillo piridínico sobre un derivado 5-aminopirazol, que actúa como un 1,3-NCC-binucleófilo, reaccionando con 1,3-CCC-bielectrófilo (naftonas α,β -insaturadas). La reacción asistida por radiación de ultrasonido es efectiva y resulta en productos con buen rendimiento, evitando procesos adicionales de purificación. Además, el procedimiento proporciona varias ventajas, que incluyen condiciones suaves para las reacciones, selectividad y simplicidad de operación, características de protocolos de bajo impacto ambiental. Estos resultados permiten acceder a nuevos sistemas heterocíclicos fusionados, con potenciales aplicaciones que aún se encuentran en estudio.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestra gratitud al Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Atlántico (Puerto Colombia, Atlántico, Colombia).

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Jorge Trilleras: Conceptualización, Investigación, Redacción – Revisión y Edición.

Freddy-Ríos De-La-Rotta: Análisis Formal, Redacción – Borrador original.

Luis-Felipe Pedroza-García: Análisis Formal, Redacción – Borrador original.

REFERENCIAS

- Afsar, J., Zolfigol, M. A., Khazaei, A., Alonso, D. A., Khoshnood, A., Bayat, Y., Asgari, A. (2018). Synthesis and application of a novel nanomagnetic catalyst with $\text{Cl}[\text{DABCO}-\text{NO}_2]\text{C}(\text{NO}_2)_3$ tags in the preparation of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines via anomeric based oxidation. *Research on Chemical Intermediates*, 44(12), 7595-7618. <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3576-9>
- Aggarwal, R., Kumar, S. (2018). 5-Aminopyrazole as precursor in design and synthesis of fused pyrazoloazines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 14(1), 203-242. <https://doi.org/doi:10.3762/bjoc.14.15>
- Aly, A. A., El-Emary, T. I., Mourad, A.-F. E., Alyan, Z. K., Bräse, S., Nieger, M. (2019). 5-carbohydrazide and 5-carbonylazide of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines as reactive intermediates in the synthesis of various heterocyclic derivatives. *Journal of Chemical Research*, 43(7-8), 219-229. <https://doi.org/10.1177/1747519819861625>
- Arias-Gómez, A., Godoy, A., Portilla, J. (2021). Functional pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Current approaches in synthetic transformations and uses as an antitumor scaffold. *Molecules*, 26, e2708. <https://doi.org/10.3390/molecules26092708>
- Arlan, F. M., Javahershenas, R., Khalafy, J. (2020). An efficient one-pot, four-component synthesis of a series of pyrazolo [3,4-*b*] pyridines in the presence of magnetic LDH as a nanocatalyst. *Asian Journal of Nanoscience and Materials*, 3(3), 238-250. <https://doi.org/10.26655/AJNANOMAT.2020.3.7>
- Baradarani, M. M., Fazlelahi, H. Z., Rashidi, A., Joulec, J. A. (2018). Synthesis of novel pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives in aqueous medium. *Arkivoc*, 2018, 114-122. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.389>
- Bhardwaj, N., Pathania, A., Kumar, P. (2021). Naturally available nitrogen-containing fused heterocyclics as prospective lead molecules in medicinal chemistry. *Current Traditional Medicine*, 7, 5-27. <https://doi.org/10.2174/2215083805666190613125700>
- Brandão, P., Pineiro, M., Pinho, Melo, T. M. (2019). Flow chemistry: towards a more sustainable heterocyclic synthesis. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(43), 7188-7217. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901335>
- Donaire-Arias, A., Montagut, A. M., Puig de la Bellacasa, R., Estrada-Tejedor, R., Teixidó, J., Borrell, J. I. (2022). 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines: Synthesis and biomedical applications. *Molecules*, 27, e2237. <https://doi.org/10.3390/molecules27072237>
- Dwivedi, J., Sharma S., Jain, S., Singh, A. (2018). The synthetic and biological attributes of pyrazole derivatives: A review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 18, 918-947. <https://dx.doi.org/10.2174/1389557517666170927160919>
- Dyadyuchenko, L. V., Dmitrieva, I. G. (2020). Microwave-assisted synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives (Microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 56(11), 1414-1416. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02830-1>

- Eagon, S., Hammill, J. T., Sigal, M., Ahn, K. J., Tryhorn, J. E., Koch, G., Belanger, B., Chaplan, C. A., Loop, L., Kashtanova, A. S., Yniguez, K., Lazaro, H., Wilkinson, S. P., Rice, M. L., Falade, M. O., Takahashi, R., Kim, K., Cheung, A., DiBernardo, ... Kiplin Guy, R. (2020). Synthesis and structure-activity relationship of dual-stage antimalarial pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(20), 11902-11919. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01152>
- Elsherif, M. A. (2021). Antibacterial evaluation and molecular properties of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines and thieno[2,3-*b*]pyridines. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(6), 118-124. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110614>
- Ezzati, M., Khalafy, J., Marjani, A. P., Prager, R. H. (2018). An efficient one-pot, four-component synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines catalyzed by tetrapropylammonium bromide (TPAB) in water. *Australian Journal of Chemistry*, 71(6), 435-441. <https://doi.org/10.1071/CH17642>
- Gouda, M. A., Berghot, M. A., El Ghani, G. E. A., Khalil, A.-G. M. (2020). Recent development in the chemistry of bicyclic 6+5 systems, part I: Chemistry of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *Letters in Organic Chemistry*, 17(1), 2-23. <https://doi.org/10.2174/1570178616666190411102031>
- Hill, M. D., Fang, H., Brown, J. M., Molski, T., Easton, A., Han, X., Miller, R., Hill-Drzewi, M., Gallagher, L., Matchett, M., Gulianello, M., Balakrishnan, A., Bertekap, R. L., Santone, K. S., Whiterock, V. J., Zhuo, X., Bronson, J. J., Macor, J. E., Degnan, A. P. (2016). Development of 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines as metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(12), 1082-1086. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00292>
- Hu, H., Peng, Y., Huang, H., Yang, T., Chen, F., Yan, P. (2018). Deacylation during the synthesis of new 4-amino-1*H*-pyrazolo [3,4-*b*] pyridines catalysed by SnCl₄. *Journal of Chemical Research*, 42(8), 412-415. <https://doi.org/10.3184/174751918X15337230783041>
- Jampilek, J. (2019). Heterocycles in medicinal chemistry. *Molecules* 24, 3839. <https://doi.org/10.3390/molecules24213839>
- Kalhor, S., Zarei, M., Zolfigol, M. A., Sepehrmansourie, H., Nematollahi, D., Alizadeh, S., Shi, H., Arjomandi, J. (2021). Anodic electrosynthesis of MIL-53(Al)-N(CH₂PO₃H₂)₂ as a mesoporous catalyst for synthesis of novel (N-methyl-pyrrol)-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines via a cooperative vinylogous anomeric based oxidation. *Scientific Reports*, 11, 1-20. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97801-7>
- Kuznetsov, A. (Ed.). (2021). *Azoles: Synthesis, properties, applications and perspectives*. Books on Demand
- Leitão, E. P. T. (2020). Chalcones: Retrospective synthetic approaches and mechanistic aspects of a privileged scaffold. *Current Pharmaceutical Design*, 26(24), 2843-2858. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200403124259>
- Makar, S., Saha, T., Singh, S. K. (2019). Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: Sky-high perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 161, 252-276. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.018>
- Mekky, A. E. M., Sanad, S. M. H. (2019). Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of novel thiohydrazonates and pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 41(5), 936-949. <https://doi.org/10.1080/10406638.2019.1631194>
- Mermer, A., Keles, T., Sirin, Y. (2021). Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. *Bioorganic Chemistry*, 114, e105076. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105076>
- Mikie, T., Osaka, I. (2018). Selective synthesis and properties of electron-deficient hybrid naphthalene-based π -conjugated systems. *Chemistry – A European Journal*, 24(72), 19228-19235. <https://doi.org/10.1002/chem.201803208>
- Murlykina, M. V., Morozova, A. D., Zviagin, I. M., Sakhno, Y. I., Desenko, S. M., Chebanov, V. A. (2018). Aminoazole-based diversity-oriented synthesis of heterocycles. *Frontiers in Chemistry*, 6, e527. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00527>

- Patnaik, S., Basu, D., Southall, Dehdashti, S., Wan, k. K., Zheng, W., Ferrer, M., Taylor, M., Engel, D. A., Marugan, J. J. (2019). Identification, design and synthesis of novel pyrazolopyridine influenza virus nonstructural protein 1 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(9), 1113-1119. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.02.027>
- Polo, E., Ferrer-Pertuz, K., Trilleras, J., Quiroga, J., Gutiérrez, M. (2017). Microwave-assisted one-pot synthesis in water of carbonylpyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives catalyzed by InCl_3 and sonochemical assisted condensation with aldehydes to obtain new chalcone derivatives containing the pyrazolopyridinic moiety. *RSC Advances*, 7(79), 50044-50055. <https://doi.org/10.1039/c7ra10127a>
- Quiroga, J. (2019). Los 5-aminopirazoles como bloque de construcción de compuestos heterocíclicos fusionados. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 43(168), 531-538. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.762>
- Quiroga, J., Villarreal, Y., Gálvez, J., Ortíz, A., Insuasty, B., Abonía, R., Raimondi, M., Zacchino, S. (2017). Synthesis and antifungal in vitro evaluation of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines derivatives obtained by Aza-Diels-Alder reaction and microwave irradiation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 65(2), 143-150. <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00652>
- Ramírez, D., Mejía-Gutiérrez, M., Insuasty, B., Rinné, S., Kiper, A. K., Platzk, M., Müller, T., Decher, N., Quiroga, J., de la Torre, P., González, W. (2021). 5-(indol-2-yl)pyrazolo[3,4-*b*]pyridines as a new family of TASK-3 channel blockers: A pharmacophore-based regioselective synthesis. *Molecules* 26, e3897. <https://doi.org/10.3390/molecules26133897>
- Saranya, S., Radhika, S., Afsina Abdulla, C. M., Anilkumar G. (2021). Ultrasound irradiation in heterocycle synthesis: An overview. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(8), 1570-1580. <https://doi.org/10.1002/jhet.4261>
- Shaabani, A., Mohammad, T. N., Ronak, A. (2019). 5-Amino-pyrazoles: Potent reagents in organic and medicinal synthesis. *Molecular Diversity*, 23, 751-807. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9902-8>
- Trilleras, J., González-López, E., León-Jaramillo, J., Pérez-Gamboa, A., Puello-Polo, E., Romo, P., Ortíz, A., Quiroga, J. (2018). Syntheses, experimental and theoretical studies on absorption/emission properties of pyrazoline-containing aryl/methoxynaphthyl substituents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 29, 1210-1217. <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20170216>
- Tandon, V., Das, P., Kukreti, S. (2018). Synthesis of 3,6-diaryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines via one-pot sequential Suzuki-Miyaura coupling. *RSC Advances*, 8(61), 34883-34894. <https://doi.org/10.1039/c8ra07104g>
- Vidali, V. P., Nigianni, G., Athanassopoulou, G. D., Canko, A., Mavroidi, B., Matiadis, D., Pelecanou, M., Sagnou, M. (2022). Synthesis of novel pyrazolo[3,4-*b*]pyridines with affinity for β -amyloid plaques. *Molbank*, 2022(1), e1343. <https://doi.org/10.3390/M1343>
- Yadav, G. D., Wagh, D. P. (2020). Claisen-Schmidt condensation using green catalytic processes: A critical review. *ChemistrySelect*, 5, 9059-9085. <https://doi.org/10.1002/slct.202001737>
- Zhai, M., Liu, S., Gao, M., Wang, L., Sun, J., Du, J., Guan, Q., Bao, K., Zuo, D., Wu, Y., Zhang, W. (2019). 3,5-diaryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines as potent tubulin polymerization inhibitors: Rational design, synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 168, 426-435. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.053>
- Zhang, S., Neumann, H., Beller, M. (2020). Synthesis of α,β -unsaturated carbonyl compounds by carbonylation reactions. *Chemical Society Reviews*, 49(10), 3187-3210 <https://doi.org/10.1039/C9CS00615J>

