Naturaleza y TECNOLOGÍA
Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

CLOROPIRIDINA COMO PLATAFORMA SINTÉTICA: ESTUDIO DE REACTIVIDAD PARA LA OBTENCIÓN DE PIRAZOLO[5,4-*b*]PIRIDINA Y 2-PIRIDIL-PERHIDROPIRIMIDO[1,2-*a*]AZEPINA

Dana Fabiola Garza Mendoza,[a] Fátima Camila Flores Terrazas,[a] Esdras Luna Quintero,[a] Braulio Paul Castro Gallardo,[a] Edgar Rojas-Arroyo,[a] Luis A. Pérez González,[a] Yolanda Alcaraz-Contreras,[b] Eduardo Peña Cabrera,[a] Miguel A. Vázquez[a]*

[a] Departamento de Química, DCNE, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, Guanajuato, Gto. 36050, México. [b] Departamento de Farmacia, DCNE, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, Guanajuato, Gto. 36050, México.

mvazquez@ugto.mx

Resumen

El trabajo de investigación abordó el diseño y la síntesis de moléculas azaheterocíclicas. El diseño contempló la síntesis de 6-cloropiridinas polisustituidas como plataforma sintética para la generación de estructuras con núcleo de pirazolopiridinas y aminopiridinas. La ruta propuesta consistió en cuatro etapas: 1) a través de la reacción multicomponente, se obtuvieron derivados de 4*H*-pirano; 2) bajo una etapa de apertura y cierre del anillo de 4*H*-pirano catalizada en medio ácido y la oxidación correspondiente, se sintetizaron los derivados de 2-piridona; 3) una posterior cloración de los derivados de 2-piridonas, se obtuvieron los correspondientes derivados de 6-cloropiridina; finalmente, 4) una síntesis divergente donde se empleó la 6-cloropiridina para llevar a cabo una sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) y una posterior ciclación intramolecular, utilizando hidracina para la obtención de derivados de pirazolo[5,4-*b*]piridina; y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para generar los correspondientes derivados de 2-piridil-perhidropirimido[1,2-*a*]azepina. Sin embargo, bajo las condiciones empleadas, la DBU promovió únicamente la reacción S_NAr y no se observó la ciclación intramolecular subsecuente.

Palabras clave: Azaheterociclos, 6-cloropiridinas, pirazolo[5,4-*b*]piridina, 2-piridil-perhidropirimido[1,2-*a*]azepina.

Naturaleza y TECNOLOGÍA

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

CHLOROPYRIDINE AS A SYNTHETIC PLATFORM: REACTIVITY STUDY FOR THE SYNTHESIS OF PYRAZOLO[5,4-*b*]PYRIDINE AND 2-PYRIDYL-PERHYDROPYRIMIDO[1,2-*a*]AZEPINE

Abstract

This work describes the design and synthesis of azaheterocyclic compounds via polysubstituted 6-chloropyridines, which serve as versatile synthetic platforms for preparing pyrazolopyridine and aminopyridine derivatives. The proposed synthetic route involved four stages. First, 4*H*-pyran derivatives were synthesized through a multicomponent reaction. Subsequently, acid-catalyzed ring-opening/ring-closing processes followed by oxidation afforded the corresponding 2-pyridone derivatives. Chlorination of the 2-pyridones then provided the corresponding 6-chloropyridine intermediates. Finally, a divergent strategy was explored based on the reactivity of the 6-chloropyridine derivatives toward nucleophilic aromatic substitution (SNAr) followed by intramolecular cyclization. Treatment with hydrazine afforded pyrazolo[5,4-b]pyridine derivatives, whereas 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was investigated for the synthesis of 2-pyridyl-perhydropyrimido[1,2-*a*]azepine derivatives. However, under the conditions employed, DBU promoted only the SNAr reaction, and the subsequent intramolecular cyclization was not observed.

Keywords: Azaheterocycles, 6-chloropyridines, pyrazolo[5,4-*b*]pyridine, perhydropyrimido[1,2-*a*]azepine

1. Introducción

El sistema bicíclico fusionado de pirazolo[5,4-*b*]piridina ha sido estudiado desde enfoques sintético y biológico (Orlikova, B., et al. 2014). Se ha reportado que, dependiendo del tipo de sustituyente (tamaño, posición y características electrónicas), se pueden modificar significativamente sus propiedades biológicas (Figura 1). Hablando sobre compuestos bioactivos con este sistema heterocíclico, se encuentra el tracazolato (Figura 1a), un derivado que actúa como modulador alostérico positivo de los receptores GABAA, exhibe propiedades ansiolíticas, sedantes y anticonvulsivas (Thompson et al., 2002; Olsen, 2018). Por otro lado, el compuesto descrito como WRH-2412 (Figura 1b), un derivado diseñado como inhibidor de receptores tirosina cinasa, en particular del receptor del factor de

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), ha mostrado una importante actividad antiproliferativa y antitumoral.

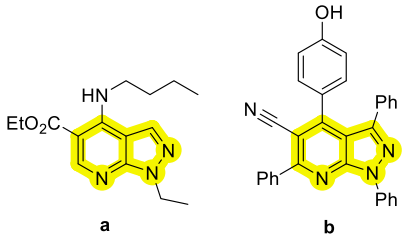


Figura 1. Estructura de; a) Tracazolato, b) WHR-2412.

Aunque los compuestos mencionados difieren en la naturaleza de sus sustituyentes, la conservación del sistema heterocíclico fusionado sugiere que posiblemente otros compuestos derivados podrían ejercer interacciones moleculares similares con distintos blancos biológicos y, por consiguiente, representar candidatos para dar origen a compuestos con posibles propiedades antitumorales, antimicrobianas, antivirales, antiinflamatorias, e inhibidoras de diversas cinasas (Abdel-Aziem y Fouad, 2025). Por otro lado, la incorporación de DBU fusionado a un anillo de piridina representa una estrategia atractiva desde el punto de vista químico, ya que puede modificar las propiedades electrónicas del sistema resultante y favorecer su uso potencial como fluoróforo. Adicionalmente, la semejanza estructural de estos compuestos con algunos fármacos ya existentes, como los intercaladores del ADN, sugiere que podrían poseer actividad biológica de interés. Por ejemplo, el SYBR Green (Figura 2) presenta una arquitectura electrónica de tipo donador-π-aceptor con propiedades fluorescentes (Rahmasari, R., et al. 2024). Esta similitud estructural sugiere que este compuesto podría, en principio, exhibir un comportamiento fotofísico análogo al de la cianina, lo que podría permitir su uso como marcador fluorescente de ácidos nucleicos u otras biomoléculas. Además, la naturaleza básica y la rigidez conformacional del fragmento amidínico bicíclico introducen una segunda posibilidad funcional no presente en SYBR Green: su empleo como agente inhibidor enzimático (Sidstedt, M., et al. 2020). Este segundo uso encuentra un precedente directo en la familia de inhibidores de β-lactamasa derivados del andamiaje diazabiciclooctano (DBO), en la cual la conjugación de sustituyentes de amidina a dicho andamiaje bicíclico produjo compuestos con actividad inhibitoria sinérgica comparable a la del fármaco de referencia, avibactam (Figura 3) (Iqbal et al., 2021).

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

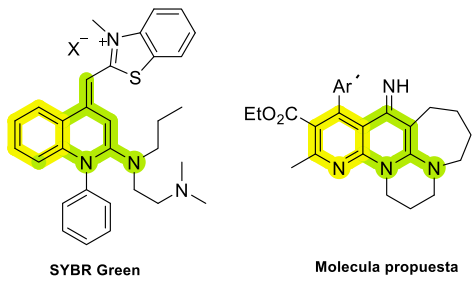


Figura 2. SYBR Green y molécula propuesta en este trabajo.

En conjunto, estos antecedentes posicionan a la molécula de interés (piridina) como un candidato con doble potencial de aplicación: como colorante fluorescente de ácidos nucleicos, por analogía estructural con SYBR Green, y como posible inhibidor enzimático, por analogía mecanística con los derivados amidínicos del DBO.

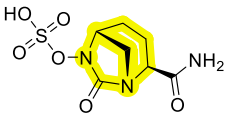


Figura 3. Avibactam.

El enfoque principal del presente trabajo consistió en analizar una ruta de síntesis divergente a partir de 6-cloropiridinas. Estas estructuras permitirían la incorporación selectiva de distintos grupos funcionales y la construcción de sistemas heterocíclicos fusionados de mayor complejidad. En la primera estrategia propuesta, se obtuvieron las 6-cloropiridinas como plataforma sintética a partir de derivados de 4*H*-pirano (Sánchez et al., 2012). Estos oxoheterociclos, fueron funcionalizados en dos etapas para la generación de 2-piridonas (Hernández et al., 2014), las cuales fueron la materia prima para la síntesis de las 6-cloropiridinas. Como segundo objetivo, se estudió la reactividad de estas moléculas mediante dos rutas sintéticas. Por una parte, su reactividad con hidracina, aprovechando la naturaleza bifuncional de ambos reactivos para promover la S_NAr del anillo de cloropiridina y la posterior ciclación intramolecular, para la formación del núcleo de pirazolo[5,4-*b*]piridina, y, por otra parte, su funcionalización con DBU. En este sentido, la síntesis de nuevos derivados con patrones de sustitución distintos de los previamente reportados constituye una estrategia racional para ampliar la diversidad química de esta familia de heterociclos y explorar nuevas relaciones estructura-actividad, con el objetivo de identificar moléculas con un posible perfil farmacológico mejorado o incluso con nuevas aplicaciones terapéuticas.

2. Sección experimental

La metodología desarrollada se describe a continuación:

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

2.1. Síntesis de 4H-piranos

Se llevó a cabo una reacción multicomponente (Figura 4) entre malononitrilo (1.1 equiv.), acetoacetato de etilo (1.1 equiv.) y diferentes aldehídos aromáticos a condensar (1.0 equiv), los respectivos sustituyentes del aldehído fueron: 4-bromobenzaldehído (4-BrPh), benzaldehído (Ph), 3-nitrobenzaldehído (3-NO_2Ph), 4-metoxibenzaldeído (4-MeOPh), 2-furaldehído (2-fur), y 2-nitrobenzaldehido (2-NO_2Ph) obteniéndose los distintos derivados de 4*H*-pirano (Sánchez et al., 2012).

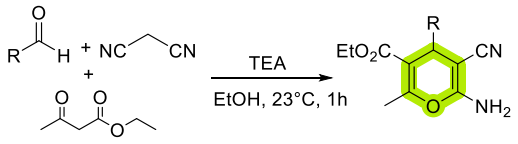


Figura 4. Reacción general para la síntesis de 4*H*-pirano.

La reacción procedió con 0.20 equiv. de trietilamina en etanol por 1 h a temperatura ambiente (23 °C) bajo agitación. Transcurrida la hora, se procedió a la purificación mediante recristalización con agua y etanol.

2.2. Síntesis de 2-piridonas

Los 4*H*-piranos sintetizados, fueron tratados con ácido sulfúrico (H_2SO_4), después de un tiempo monitoreada la transformación por c.c.f se procede a oxidarlo *in situ* con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 1.1 equiv.), en etanol como disolvente (Figura 5).

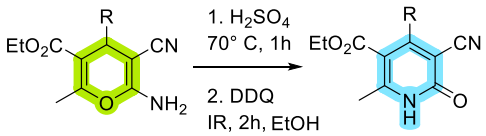


Figura 5. Síntesis de 2-piridonas.

La reacción se mantuvo a reflujo (70 °C) durante 2 h en un reactor irradiado con infrarrojo. El crudo de la reacción se purificó mediante recristalización con agua y etanol.

2.3. Síntesis de 6-cloropiridinas.

La 2-piridona (1.0 equiv.) se llevó a reflujo con el oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) (20 equiv.), en DMF (0.30 equiv.) como disolvente, para sintetizar los derivados de la cloropiridina (Figura 6).

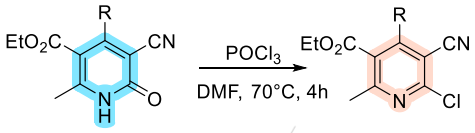


Figura 6. Reacción general para la síntesis de 6-cloropiridinas.

Después de 4 h, se añadieron 20 mL de agua con hielo y se dejó reposar durante 1 h. El precipitado formado en el crudo se recuperó

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

por filtración al vacío y se lavó con sistema agua: etanol 5:5.

2.4. Síntesis de derivados de pirazolo[5,4-b]piridina

La cloropiridina (1.0 equiv.) junto con el hidrato de hidracina al 40% (NH_2NH_2) (4 equiv.), en DMF como disolvente, se calentó en un reactor de multipozos a 100 °C con agitación constante durante 16 h (Figura 7).

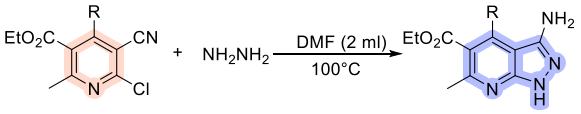


Figura 7. Reacción general para la síntesis de pirazolo[5,4-*b*]piridina.

Pasadas las 16 h, se agregaron 10 mL de agua con hielo a un matraz para precipitar el derivado de pirazolo[5,4-*b*]piridina, utilizando filtración a vacío, se recuperó el precipitado, y se secó en la estufa a 45 °C en vacío.

2.5 Funcionalización de 6-cloropiridina con DBU

El objetivo de esta fase es llevar a cabo, en una sola etapa, una sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) del átomo de cloro, seguida de una ciclación intramolecular en la que el DBU ataca al grupo nitrilo adyacente al átomo de cloro desplazado (Figura 8).



Figura 8. Síntesis de la 6-cloropiridina con DBU.

En un matraz bola se disolvieron 100 mg de cloropiridina funcionalizada (**3d**) en DMF y se añadieron 1.1 equiv. de DBU en un reactor de infrarrojo, bajo reflujo, durante 3 h (150 °C).

2.6. Caracterización de productos generados

Los productos obtenidos, una vez secos, se caracterizaron por FT-IR y RMN 400 MHz, que, dependiendo de la naturaleza del producto, se utilizó $CDCl_3$ o DMSO(d_6). Ambas técnicas se utilizaron para monitorear el avance de las reacciones mediante la presencia y ausencia de las señales de interés. Finalmente, se obtuvieron monocristales que se analizaron mediante difracción de rayos X para determinar la estructura de los derivados de pirazolo[5,4-*b*]piridina.

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

3. Discusión de resultados

3.1 Resultados de las etapas 1 a 3

En la Tabla 1 se presentan los rendimientos obtenidos en la etapa de reacción de las materias primas sintetizadas. En la Figura 9 se presentan los espectros de ^{1}H RMN, en los que se observa el avance de la reacción, lo que permitió monitorear las señales de interés. El primer espectro corresponde a los derivados de 4*H*-Pirano (**1a**). El espectro de ^{1}H RMN del compuesto mostró las señales esperadas para la estructura del 4*H*-pirano propuesto. La señal alrededor de 4 ppm corresponde al metileno (-CH_2-) del grupo éster, acoplado con el triplete a 1.10–1.15 ppm correspondiente al metilo terminal. El protón metínico H4 se observa como singulete a ≈4.3 ppm y finalmente los protones correspondientes al grupo amino en ≈4.4 ppm. La integración relativa de estas señales concuerda con el número total de protones de la estructura propuesta, lo que confirma la formación del 4*H*-pirano mediante una reacción multicomponente. En el espectro de la 2-piridona (**2b**), a diferencia del precursor de 4*H*-pirano, el espectro ^{1}H RMN de la 2-piridona mostró la desaparición de las señales correspondientes al protón metínico H4 (≈4.3 ppm) y al grupo amino exocíclico -NH_2 (≈4.6-4.7 ppm), lo cual es consistente con la oxidación del anillo inducida por DDQ. En su lugar, se observó una señal muy desprotegida alrededor de 13 ppm atribuida al protón N-H del anillo de piridona, característica de los sistemas de 2-piridona por su fuerte desapantallamiento debido a la conjugación con el carbonilo. En conjunto, estos cambios en el espectro del 4*H*-pirano de partida confirman la transformación esperada a la 2-piridona.

Por último, se presenta el espectro correspondiente a la 6-cloropiridina (**3a**). El espectro de ^{1}H RMN de la 6-cloropiridina confirmó la transformación exitosa de la 2-piridona de partida. La señal más notable de este cambio fue la desaparición completa de la señal ancha a 12-13 ppm correspondiente al N-H de la 2-piridona, consistente con la sustitución del oxígeno carbonílico por cloro, de acuerdo con el mecanismo de cloración con $POCl_3$.

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Tabla 1. Rendimientos de 4*H*-piranos (**1**), piridonas (**2**) y cloropiridinas (**3**).

Entrada	*Compuesto*	*R (%)*	*Entrada*	*Compuesto*	*R (%)*	*Entrada*	*Compuesto*	*R (%)*
1	**1a**	88	7	**2a**	93	13	**3a**	78
2	**1b**	75	8	**2b**	86	14	**3b**	76
3	**1c**	88	9	**2c**	89	15	**3c**	74
4	**1d**	75	10	**2d**	90	16	**3d**	78
5	**1e**	95	11	**2e**	72	17	**3e**	76
6	**1f**	73	12	**2f**	81	18	**3f**	71

a=4BrPh; b=Ph; c=3-NO_2Ph; d=4-MeOPh ; e=2-furil y f= 2-NO_2Ph

3.2 Resultados de la síntesis de derivados de pirazolo[5,4-b]piridina.

Las pirazolopiridinas **4a-e** (Tabla 2) fueron caracterizadas mediante FT-IR, RMN (HSQC), difracción de rayos X y punto de fusión.

3.2.1 Análisis de productos por FT-IR.

El espectro IR de la 6-cloropiridina y del pirazolo[5,4-*b*]piridina del derivado 3-NO_2Ph (**4c**) mostrado en la Figura 10, compara un espectro de la 6-cloropiridina (**3c**) en el cual se observó la persistencia de una banda aguda y bien definida en ≈2200 cm^{-1}, característica del estiramiento del grupo nitrilo (C≡N), mientras que el espectro de color negro pertenece a la pirazolopiridina, donde se localiza la señal perteneciente a la amina primaria en ≈3300cm^{-1} y desaparece la señal del grupo nitrilo (C≡N), confirmando la ciclización posterior a la S_NAr entre la hidracina y el nitrilo.

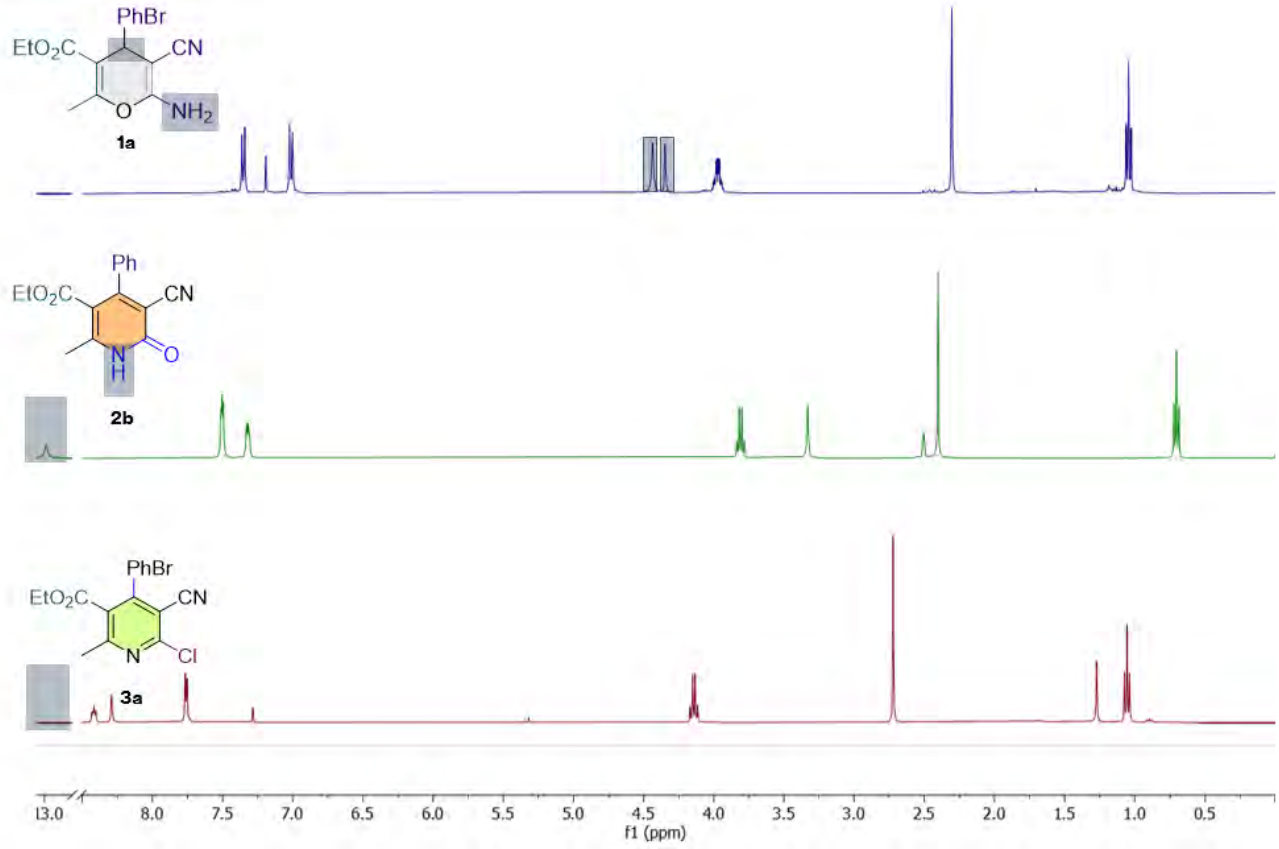


Figura 9. Espectro de ^{1}H RMN con el avance de la reacción.

Tabla 2. Rendimientos de pirazolopiridinas **4a-e**.

Comp.	Rend. (%)	Comp.	Rend. (%)	Comp.	Rend. (%)
4a (4-BrPh)	85.0	**4c** (3-NO_2Ph)	88.0	**4e** (2-Furil)	94.0
4b (Ph)	84.0	**4d** (4-MeOPh)	82.0		

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

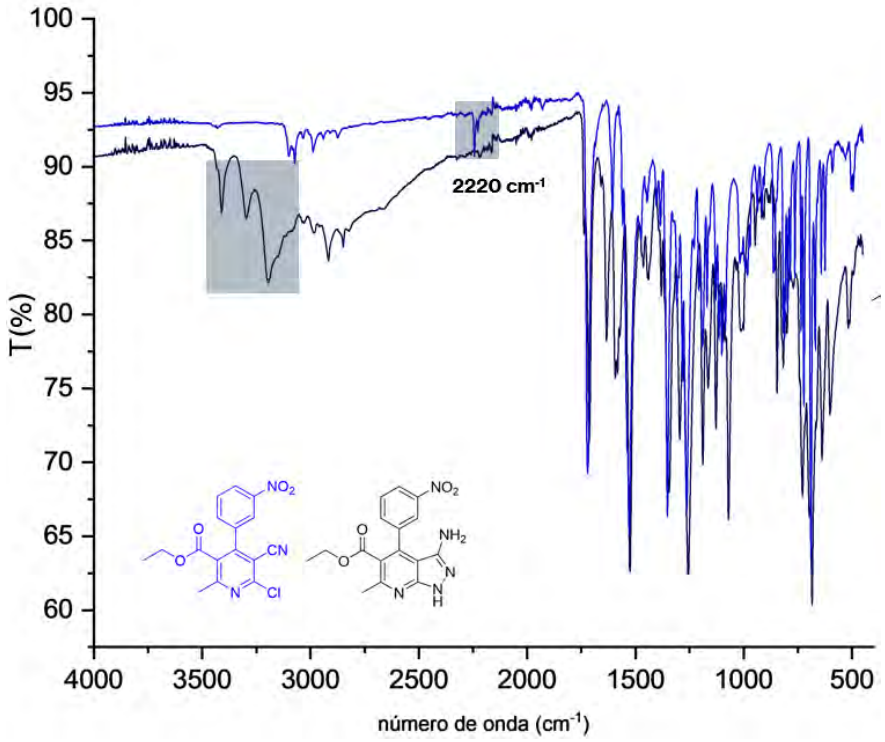


Figura 10. Espectro IR de cloropiridina y pirazolopiridina del derivado **4c.**

3.2.2 Análisis por RMN en 2D (HSQC)

El espectro HSQC permitió asignar las correlaciones directas entre los protones y los carbonos de la molécula **4a** (Figura 11). Se observaron dos correlaciones en la región aromática, correspondientes a los protones del anillo bencénico sustituido. La señal alrededor de 7.5 ppm correlaciona con un carbono a ≈128 ppm, mientras que la señal cercana a 7.1 ppm correlaciona con un carbono a ≈130 ppm, asignadas a los carbonos del anillo aromático. En la región alifática, la correlación situada en 4.0 ppm/61 ppm corresponde al grupo metileno del sustituyente etoxi (C-15), desplazamiento característico de un -CH_2- enlazado a un átomo de oxígeno. Por otro lado, la señal observada alrededor de 3.1 ppm/≈41 ppm se asigna al protón del carbono bencílico (C-8), que conecta el anillo aromático con el sistema heterocíclico. Su desplazamiento hacia el campo bajo se explica por la influencia electrónica del anillo aromático, del grupo éster y del sistema conjugado del heterociclo. Asimismo, la correlación de 2.5 ppm/40 ppm corresponde al grupo metilo (C-14) unido al anillo heterocíclico, cuyo desplazamiento es

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

consistente con un metilo adyacente a un sistema aromático nitrogenado. Finalmente, la correlación en ≈1.0 ppm/≈15 ppm se atribuye al metilo terminal del grupo etoxi (C-18), cuyo desplazamiento químico es característico de un grupo etilo.

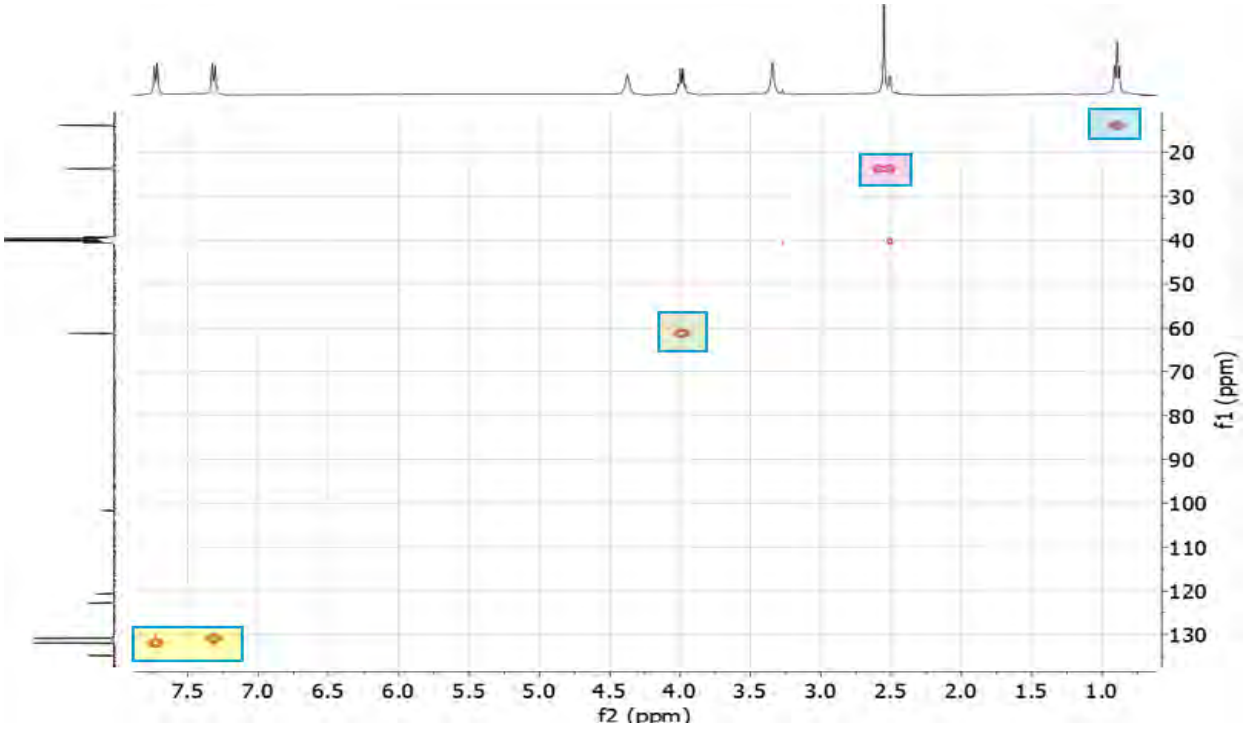


Figura 11. HSQC del derivado 4-(4-bromo) fenilpirazolopiridina (**4a**)

3.2.3 Difracción de rayos X

Los monocristales obtenidos permitieron determinar la estructura 3D del derivado 4-fenilpirazolopiridina (**4b**) complementando la caracterización estructural de las pirazolopiridinas. La representación cristalográfica mostrada en la Figura 12 permitió observar la disposición espacial del grupo fenilo respecto al núcleo de pirazolopiridina. En la que se observó que el anillo aromático presenta cierta desviación respecto al plano del sistema heterocíclico, lo cual puede atribuirse a efectos estéricos entre los átomos cercanos al enlace que une ambos fragmentos. Esta orientación no coplanar puede disminuir parcialmente la conjugación electrónica entre el fenilo y la pirazolopiridina; sin embargo, la rotación alrededor de dicho enlace permite alcanzar una conformación energéticamente favorable

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

en el estado sólido. Esta técnica proporcionó evidencia directa de la conectividad entre los átomos y confirmó la formación del sistema heterocíclico fusionado de pirazolopiridina propuesto a partir de los resultados de las caracterizaciones espectroscópicas por FTIR y RMN.

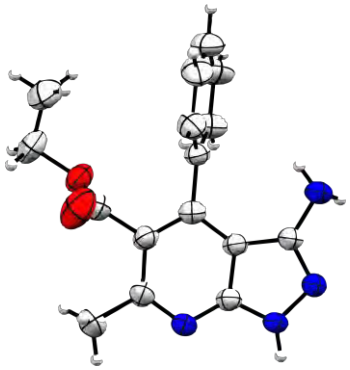


Figura 12. Representación por rayos X del compuesto **4b**.

Los derivados **4a-e** se obtuvieron con rendimientos entre el 82-94% (Tabla 2), lo que demuestra la eficiencia de la metodología sintética y su tolerancia frente a grupos sustituyentes con diferentes propiedades electrónicas. El derivado **4e** (2-furil), presentó el más alto rendimiento del 94%. Este resultado podría relacionarse más al proceso de purificación que con un posible efecto estereoelectrónico en la transformación.

3.3 Resultados de la funcionalización de la cloropiridina con DBU

La adición de DBU sobre la 6-cloropiridina se evidenció por la aparición de un nuevo conjunto de señales alifáticas entre 1.6 y 3.8 ppm, ausentes en el espectro de la 6-cloropiridina de partida y atribuibles al esqueleto bicíclico del DBU incorporado a la molécula. En particular, se observó un desplazamiento notable de las señales correspondientes a los metilenos (N-CH_2) del DBU hacia el campo bajo (≈3.3-3.8 ppm), parcialmente superpuestas con el cuarteto del éster El resto del esqueleto del DBU se observó como un conjunto de multipletes entre 1.2 y 2.7 ppm, parcialmente superpuesto a la señal del metilo del anillo de piridina (≈2.5-2.7 ppm). La región aromática (7.3-7.5 ppm, fenilo) y las señales del grupo etoxicarbonilo (cuarteto ≈4.0-4.4 ppm y triplete ≈1.0 ppm) se mantuvieron consistentes con las observadas en la 6-cloropiridina de partida. En conjunto, este patrón espectral sugiere la incorporación exitosa del DBU a la molécula mediante S_NAr, Por otro lado, la integración de protones total coincide con la suma de protones de la molécula objetivo, lo que comprueba que la estructura contiene una

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

relación de 1:1 entre la 6-cloropiridina y el DBU.

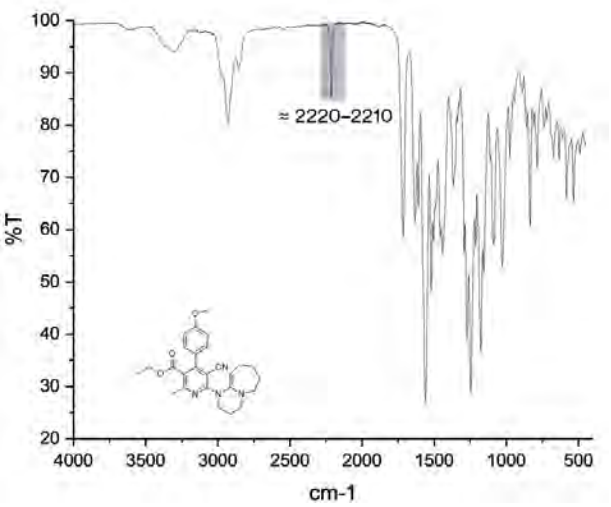


Figura 13. Espectro de IR del producto Cl-py+DBU

Para verificar la ciclación subsecuente se realizó un análisis por FTIR (Figura 13) donde se confirmó que la ciclación propuesta no se llevó a cabo. Se observó la persistencia de una banda aguda y bien definida en ≈2200 cm^{-1}, característica del estiramiento del grupo nitrilo (C≡N), con una posición e intensidad esencialmente no alteradas respecto a las observadas en el espectro de la 6-cloropiridina de partida. La conservación de esta señal indica que el grupo nitrilo permanece químicamente intacto tras la adición de DBU, sin evidencia de su conversión a una imina cíclica (C=N), la cual se esperaría como una nueva banda en la región de 1600-1680 cm^{-1} si la ciclación intramolecular hubiera ocurrido. Por lo tanto, bajo las condiciones descritas, solo se obtiene el producto de SNAr (Figura 14, **I**).

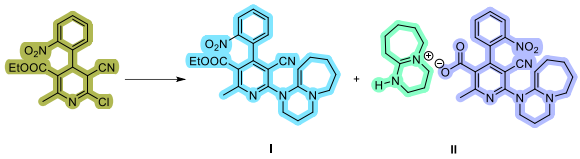


Figura 14. Productos de la adición del DBU a la 6-cloropiridina.

3.3.1. Aislamiento de subproductos de la reacción entre 6-cloropiridina y DBU.

Al analizar el producto mediante cromatografía en capa fina, se observó un segundo punto más polar y de color distinto. Por ello, se purificó por columna cromatográfica sobre sílice gel y se obtuvieron 2 fracciones; el producto de adición y un sólido amarillo que se analizó por ^1H RMN. El espectro del producto sólido mostró la desaparición completa de las señales correspondientes al grupo etoxicarbonilo (cuarteto ≈4.1 ppm y triplete ≈1.0 ppm), junto con la aparición de una nueva señal intercambiable y muy desprotegida a ≈12.6 ppm, consistente con el protón de un ácido carboxílico conjugado. Este resultado sugiere que el grupo éster sufrió hidrólisis *in situ* hasta el ácido

Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

carboxílico correspondiente, probablemente favorecida por la basicidad en exceso del DBU y la presencia de agua en el medio de reacción. Adicionalmente, se observó una segunda señal intercambiable a ≈10.6 ppm, la cual se atribuye tentativamente al protón N-H de una especie de amidinio, consistente con la conocida capacidad del DBU para formar sales del tipo $[DBU\text{-}H]^+[RCO_2]^-$ con ácidos carboxílicos (Muzart, 2020). La integración del resto del espectro confirmó la presencia del sistema aromático del fenilo y de las 32 señales alifáticas correspondientes al esqueleto de las dos moléculas de DBU DBU, lo que indica que la incorporación del DBU al sistema piridínico se mantiene intacta y que la transformación observada corresponde específicamente a la hidrólisis del éster, sin evidencia de pérdida o degradación de los demás fragmentos de la molécula (Figura 14, **II**).

3. Conclusiones

En el presente trabajo se desarrolló una ruta sintética de cuatro etapas para la obtención de derivados de pirazolo[5,4-*b*]piridina a partir de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos. En esta primera metodología se obtuvieron cinco derivados, **4a-e**, con rendimientos aislados en la etapa final de 82 a 94%. La obtención de estos derivados de pirazolo[5,4-*b*]piridina fue respaldada mediante espectroscopía FT-IR y ^{1}H RMN para los cinco derivados. Además, se confirmó mediante difracción de rayos X, la conectividad y la disposición tridimensional del derivado **4b**. De manera paralela, se evaluó una ruta divergente basada en la funcionalización de las 6-cloropiridinas con DBU, que conduce únicamente a la S_NAr en el carbono electrofílico C6 del anillo de la piridina bajo las condiciones probadas hasta ahora, alcanzando un rendimiento del 90% (**I**) y un producto de hidrólisis del 5% (**II**). En conjunto, los resultados obtenidos sientan las bases para el acceso a diversos análogos estructurales y proporcionan evidencia experimental para ampliar el estudio de esta familia heterocíclica. No obstante, la posible actividad de TNF-α/NF-κB sigue siendo una hipótesis que deberá confirmarse en futuros trabajos.

Referencias bibliográficas

Abdel-Aziem, A., Fouad, S. A. (2025). Recent advances in pyrazolo[3,4-b]pyridine chemistry: Synthesis techniques and biological activity. *Molecular Diversity*. In

press. https://doi.org/10.1007/s11030-025-11231-5

Hernández, F., De la Cruz, F., López, J., Peña, E., Delgado, F., Alcaraz, Y., Robles, J., Martínez-Alfaro, M., Vázquez, M. A. (2014). A green approach to the production of 2-pyridone derivatives promoted by infrared irradiation. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 58(2), 152–158. https://doi.org/10.29356/jmcs.v58i2.171

Iqbal, Z., Zhai, L., Gao, Y., Tang, D., Ma, X., Ji, J., Sun, J., Ji, J., Liu, Y., Jiang, R., Mu, Y., He, L., Yang, H., Yang, Z. (2021). β-Lactamase inhibition profile of new amidine-substituted diazabicyclooctanes. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 17, 711–718. https://doi.org/10.3762/bjoc.17.60

Muzart, J. (2020). DBU: A reaction product component. *ChemistrySelect*, 5(38), 11608–11620. https://doi.org/10.1002/slct.20200291

Olsen, R. W. (2018). GABAA receptor: Positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology*, 136, 10–22. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.036

Orlikova, B., Chaouni W., Schumacher, M., Aadil, M., Diederich, M., Kirsch G. (2014). Synthesis and bioactivity of novel amino-pyrazolopyridines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 450–457. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.008

Sánchez, A., Hernández, F., Cruz, P. C., Alcaraz, Y., Tamariz, J., Delgado, F., Vázquez, M. A. (2012). Infrared Irradiation-Assisted Multicomponent Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4*H*-pyran Derivatives. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 56, 2, 121-127. https://doi.org/10.29356/jmcs.v56i2.308

Thompson, S. A., Wingrove, P. B., Connelly, L., Whiting, P. J., Wafford, K. A. (2002). Tracazolate reveals a novel type of allosteric interaction with recombinant γ-aminobutyric acid A receptors**.** *Molecular Pharmacology*, 61(4), 861–869. https://doi.org/10.1124/mol.61.4.861

Rahmasari, R., Raekiansyah, M., Aliyah, S.H. (2024) Development and validation of cost-effective SYBR Green-based RT-qPCR and its evaluation in a sample pooling strategy for detecting SARS-CoV-2 infection in the Indonesian setting. *Scientific Reports* 14, 1817. https://doi.org/10.1038/s41598-024-52250-w

Número Especial "Verano de la Investigación
DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Sidstedt, M., Rådström, P. Hedman, J. (2020) PCR inhibition in qPCR, dPCR and MPS mechanisms and solutions. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 412, 2009–2023. https://doi.org/10.1007/s00216-020-02490-2