

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

CAROLINA KARASEK

**REAÇÕES MULTICOMPONENTES NA PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS
AVANÇADOS PARA A SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE TACRINA**

PORTO ALEGRE, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

CAROLINA KARASEK

**REAÇÕES MULTICOMPONENTES NA PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS
AVANÇADOS PARA A SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE TACRINA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado
junto à Disciplina Trabalho de Conclusão de Curso-QUI
do Curso de Química, como requisito parcial para
a obtenção do grau de Bacharel em Química

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

PORTO ALEGRE, 2011

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar não poderia ser alguém diferente de meu Orientador, Prof. Dr. Dennis Russowsky, por ter me mostrado que a Química Orgânica (minha maior dificuldade durante toda a graduação, diga-se de passagem), é absolutamente encantadora e incrivelmente apaixonante.

À doutoranda Caroline D'Oca, por ter realizado todas as minhas análises de RMN e por ter discutido comigo alguns assuntos, sempre solícita e presente, sempre muito correta e profissional. Agradeço também à mestranda Mariane Pazinato pelas “forcinhas” aqui e ali, e pelas divertidas histórias do dia-a-dia.

À minha sócia e melhor amiga, Laiana, por ter segurado a barra durante o semestre, estive muito ausente e tua força foi fundamental, obrigada mesmo, prometo compensar agora e te dar umas férias!

Aos meus pais e irmãs, preciso citá-los, Noeli e Francisco, Gisele e Clarissa... estou com saudades, neste momento que escrevo faz quase um mês que não os vejo... é, o final foi corrido, mas sei que vocês entendem!

À UFRGS, pela qual sou apaixonada, também pudera, estou fechando 8 anos aqui...

À Capes, pelos periódicos disponíveis, absolutamente essenciais não só para um Trabalho de Conclusão, mas para toda a Graduação.

A quem eu esqueci e vai me cobrar depois, deixo uma linha em branco, me perdoem,
.....
mas a pressão foi um pouco maior nos últimos meses.

Tu deves entrar no laboratório 100% focado no que vai fazer. Se estiver 99% focado, este 1% certamente vai comprometer o teu trabalho.

Carolina Karasek

RESUMO

Foram sintetizadas três diferentes pirazolonas a partir da condensação de fenilhidrazina com diferentes β -cetoésteres. Desta maneira, as pirazolonas 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona, 1,3-difenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona e 1-fenil-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona foram obtidas com rendimentos de 85, 76 e 70%, respectivamente. Estas moléculas foram utilizadas posteriormente em reações multicomponentes com benzaldeído e malononitrila, utilizando acetato de amônio como uma nova opção de catalisador, para se obter três intermediários 6-amino-5-carbonitrila. Os intermediários 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila, 6-amino-1,3,4-trifenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila e 6-amino-1,3,4-trifenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila foram obtidos com rendimentos de 65, 45 e 61%, respectivamente. A partir destes intermediários, trabalhou-se com dois métodos distintos de reação do tipo Friedländer visando a obtenção de híbridos de Tacrina. No primeiro método foi utilizado cloreto estânico diidratado fundido como meio reacional e catalítico. No segundo método foi utilizado tricloreto de índio como catalisador em tolueno como solvente. Nenhum dos métodos testados levou à obtenção dos produtos desejados, obtendo-se ao final da reação uma mistura complexa de produtos que não foram identificados. Todos os compostos sintetizados foram analisados por ponto de fusão, espectroscopia de absorção no infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono.

Palavras-chave: reações multicomponentes, pirazolona, 6-amino-5-carbonitrila, tacrina.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER	7
1.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	9
1.3 PIRAZOLONAS E PIRANO-PIRAZÓIS	10
2 OBJETIVOS	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
3.1 PREPARAÇÃO DAS PIRAZOLONAS	14
3.2 PREPARAÇÃO DOS PIRANO-PIRAZÓIS	16
3.3 REAÇÕES DE FRIEDLÄNDER	20
4 CONCLUSÃO	20
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	21
5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	21
5.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS PIRAZOLONAS	22
5.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS PIRANO-PIRAZÓIS	23
5.4 TENTATIVAS DE SÍNTESE DOS HÍBRIDOS DE TACRINA	24
5.4.1 Método A de Reação de Friedländer	24
5.4.2 Método B de Reação de Friedländer	24
REFERÊNCIAS	24
APÊNDICE	27

1 INTRODUÇÃO

1.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa relacionada à idade, caracterizada pela progressiva perda de memória, desorientação, distúrbios na fala e em outras funções cognitivas. Alguns fatores que tem efeito significativo no desenvolvimento e avanço da doença são o desenvolvimento de depósitos de fragmentos da proteína β -amilóide (β A), oriundos da fosforilação irregular da proteína- τ , e os baixos níveis de acetilcolina (ACh) no cérebro¹. Há um tipo de neurônios, chamados *neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal*, que ajudam o hipocampo a recuperar as memórias, sendo que este tipo morre logo no início da DA. Há uma população relativamente pequena desses neurônios no cérebro, e sua perda tem um efeito rápido e devastador sobre a capacidade de lembrar. A morte deste neurônio específico é uma das principais causas da perda de memória associada à doença². A teoria colinérgica da DA sugere que a perda seletiva de neurônios colinérgicos resulta em um déficit de ACh em regiões específicas do cérebro, responsáveis pelo aprendizado e pela memória³. Uma vez que os sintomas da DA foram associados a uma função colinérgica alterada, as pesquisas centraram-se no sistema colinérgico basal do prosencéfalo⁴. A “hipótese colinérgica” postula que a perda da função colinérgica do sistema nervoso central (SNC) contribui significativamente para o declínio cognitivo associado à idade avançada e à DA⁵. Desta forma, drogas capazes de inibir a enzima Acetilcolinesterase (AChE – responsável pela hidrólise da ACh), podem potencializar a função colinérgica central, melhorando a cognição e minimizando alguns problemas comportamentais dos portadores da DA⁶. A *Bivalência* é uma estratégia eficaz para melhorar a potência e a seletividade das drogas, quando existem sítios múltiplos de reconhecimento, como é o caso da AChE. Inibidores da AChE (AChEI) podem inibir a atividade da AChE através de um mecanismo competitivo, pela interação com o centro catalítico (CC) da enzima, pela interação com o sítio periférico aniônico (SPA), ou por ambos os mecanismos, exercendo uma inibição de ligação dupla⁶. Inibidores de AChE mais potentes e seletivos devem ser capazes de se ligarem simultaneamente aos sítios catalíticos centrais e periféricos da enzima. A primeira abordagem para o tratamento da DA tem sido utilizando medicamentos capazes de inibir a AChE visando o aumento de ACh no cérebro, sendo os medicamentos relacionados como seletivos, tais como donepezil e galantamina, ou não-seletivos, como a rivastigmina, fisostigmina e a tacrina⁷ (Figura 1).

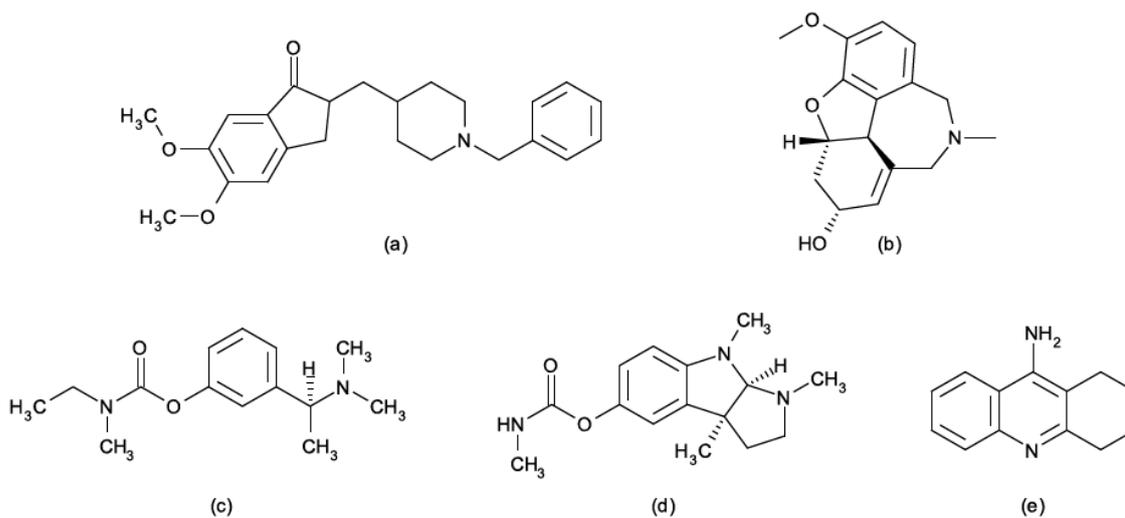


Figura 1: Medicamentos seletivos (a) donepezil, (b) galantamina; e não-seletivos (c) rivastigmina, (d) fisostigmina, (e) tacrina

A tacrina (Cognex®, 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina) foi o primeiro fármaco a ser aprovado nos Estados Unidos para o tratamento paliativo da DA, em 1993⁸. O potencial da tacrina foi inicialmente descrito por Summers e colaboradores em 1986⁹. Em 1994, Knapp e colaboradores¹⁰ publicaram o ensaio clínico mais completo até o momento investigando a eficácia e segurança da tacrina no tratamento de pacientes com a DA. Se observa neste estudo um alto índice de abandono do tratamento, associado com o aumento da dose administrada: apenas 26,9% dos pacientes que receberam a maior dose de tacrina (160mg/dia) chegaram ao final do ensaio clínico, sendo que esta dose foi a que se mostrou mais eficaz. Os efeitos colaterais mais frequentemente observados foram náuseas/vômitos (28%) e diarreia (16%)¹¹, mas a complicação mais temida é a hepatite medicamentosa (transaminase hepática). O período entre 4 e 12 semanas é o de maior risco para o desenvolvimento de hepatite, sendo que este risco é na maior parte das vezes transitório, com os níveis séricos retornando ao normal ao longo das semanas com o decréscimo da dose¹². Devido a estes efeitos colaterais, vários grupos de pesquisa tem se dedicado à síntese de novos derivados capazes de eliminar tais efeitos e aumentar a potencialidade do efeito anticolinesterase. Marco-Contelles e colaboradores¹³⁻¹⁷ sintetizaram novos híbridos derivados da tacrina que se mostraram muito promissores, abrindo um novo campo de pesquisa para a produção destas moléculas, buscando uma maior seletividade da droga e redução de seus efeitos adversos, sobretudo sua hepatotoxicidade. Modificações foram feitas na estrutura, seja aumentando o número de anéis, o tamanho dos anéis, ou introduzindo heteroátomos. Foi estabelecido através de ensaios biológicos que compostos com quatro anéis são menos ativos frente à AChE do que a tacrina,

porém, são mais seletivos e mostram potencial contra a agregação da proteína β -amilóide no cérebro¹⁷. Outras famílias de análogos de tacrina contendo sistemas pirazolopiridinas ou pirazolonaftiridina tem sido descritas por Barreiro e colaboradores¹⁸, que concluíram que os compostos deste tipo são os mais potentes inibidores da AChE na sua classe.

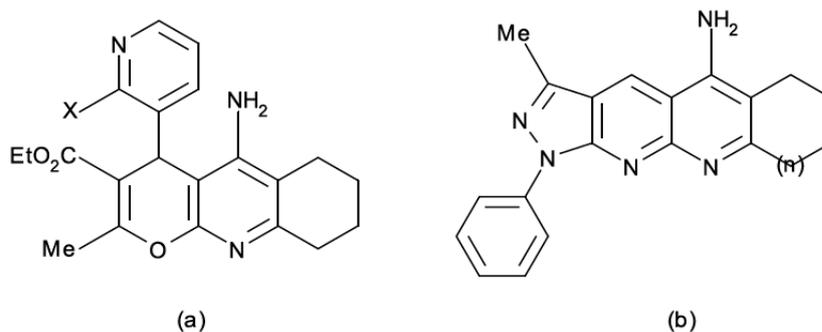
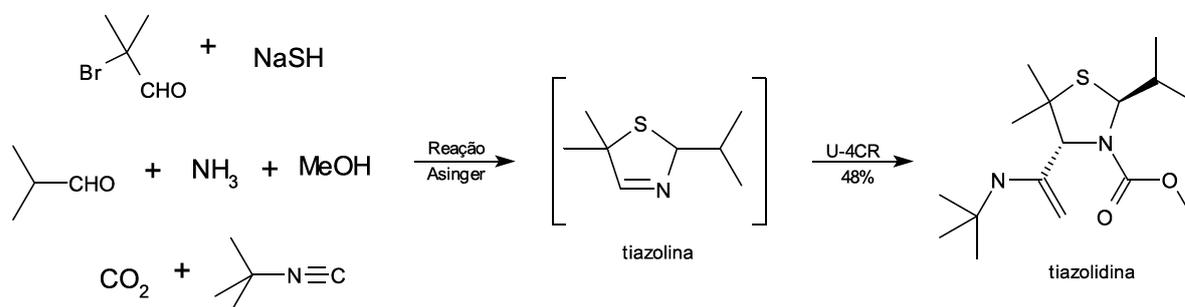


Figura 2: Estruturas estudadas por Marco-Contelles (a) e Barreiro (b)

1.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As reações multicomponentes (RMCs), do tipo “*one-pot*”, objetivam empregar metodologias de síntese que tragam maior simplificação, versatilidade e eficiência ao processo¹⁹. Tais metodologias são empregadas na busca de sínteses mais rápidas e ambientalmente favoráveis, minimizando a utilização de solventes, reagentes e produzindo menor quantidade de resíduos. Nas RMCs, três ou mais reagentes são combinados em um único frasco reacional para produzir uma molécula que incorpora porções substanciais de todos os reagentes envolvidos^{20,21}. Existe a formação de várias ligações químicas sem a necessidade de se efetuar mudanças nas condições reacionais. Isto implica em redução no número de etapas do processo e na purificação dos produtos, bem como a possibilidade de automação, motivos pelos quais foram visadas nos últimos anos pela indústria farmacêutica, sendo estas reações efetivas na construção de moléculas orgânicas pequenas altamente funcionalizadas, que possuem potencial atividade biológica. A primeira RMC registrada oficialmente foi realizada por Strecker, em 1850²², aplicada na síntese de α -aminonitrilas. Depois vieram as RMCs de Hantzsch (1882 e 1890) para diidropiridinas²³ e pirróis²⁴, respectivamente; Biginelli²⁵ (1891) para diidropirimidinonas, que levou à descoberta de novas drogas anticancerígenas, Mannich²⁶ (1912), Passerini²⁷ (1921) com a química das isonitrilas e

Ugi²⁸⁻³⁰ (1959), a RMC mais extensivamente estudada e aplicada no desenvolvimento de fármacos. Hoje se conhecem RMCs de até 7 componentes³¹ (Esquema 1).



Esquema 1: Reação multicomponente utilizando 7 reagentes diferentes para compor uma única molécula

1.3 PIRAZOLONAS E PIRANO-PIRAZÓIS

O pirazol é um composto aromático cíclico de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio adjacentes (Figura 3a). Uma pirazolona é um derivado do pirazol com um grupo ceto adicional (Figura 3b). Um pirano é um anel heterocíclico de seis membros, consistindo de cinco átomos de carbono e um de oxigênio, e contendo duas ligações duplas. Existem dois isômeros de pirano que diferem pela localização das ligações duplas: no *2H*-pirano, o carbono saturado está na posição 2, enquanto que no *4H*-pirano, o carbono saturado está na posição 4 (Figuras 3c e 3d, respectivamente). Pirano-pirazol, por sua vez, é a designação dada para um composto que contém ambos os anéis condensados, um pirano e um pirazol (Figura 3e).

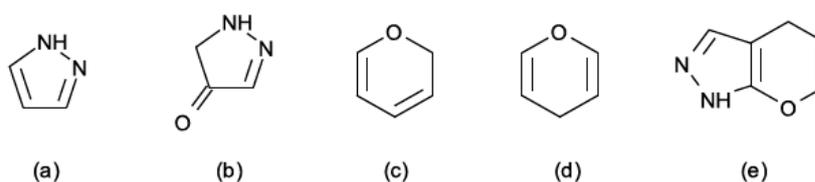
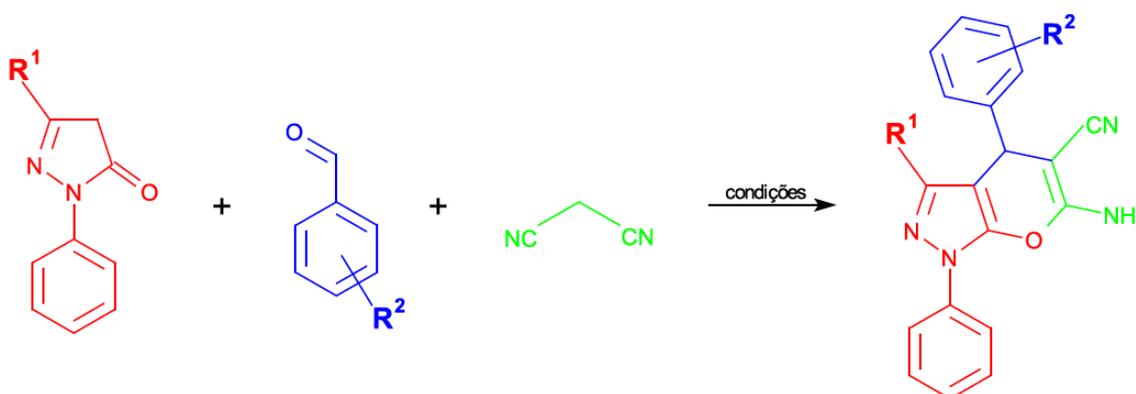


Figura 3: Compostos do tipo (a) pirazol; (b) pirazolona; (c) *2H*-pirano; (d) *4H*-pirano; (e) pirano-pirazol

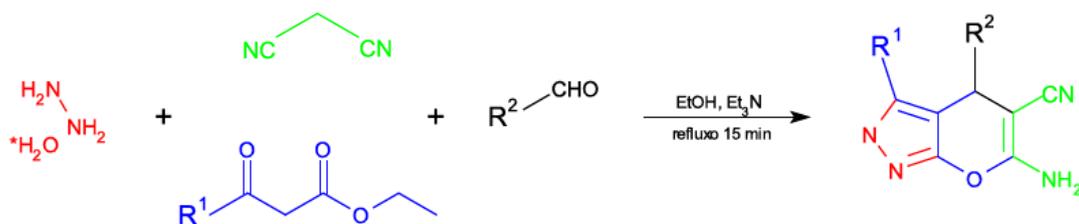
A pirazolona 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(*4H*)-ona foi identificada como um medicamento promissor para isquemia cerebral³², isquemia miocárdial³³ e tratamento de doenças neurodegenerativas³⁴.

Um exemplo de RMC é a síntese de dihidropirano[2,3-c]pirazóis, que são importantes devido à grande variedade de atividades biológicas, possuindo atividade anticâncer³⁵, antimicrobiana³⁶, antiinflamatória³⁷, antialérgica³⁸, antidiabética³⁹, entre outras, motivo pelo qual sua química tem recebido grande interesse nos últimos anos. O primeiro pirano-pirazol reportado foi sintetizado de uma reação de ciclização entre 3-metil-1-fenil-pirazolin-5-ona e tetracianoetileno, resultando no 6-amino-2,4-pirano[2,3-c]pirazol-4,4,5-tricarbonitrila com bom rendimento⁴⁰. Métodos recentes para a síntese de dihidropirano[2,3-c]pirazóis incluem síntese em meio aquoso^{41,42}, sob radiação de microondas⁴³ e condições sem solvente^{44,45}. A abordagem mais comum e conveniente para a preparação de diversos pirano-pirazóis é a reação tricomponente, catalisada por base, de aldeídos ou cetonas cíclicas, malononitrila e diferentes pirazolonas. Esta metodologia resulta em pirano-pirazóis em altos rendimentos, e pode ser estendida para diversas combinações destes derivados amino-carbonitrilas⁴⁶ (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese dos pirano-pirazóis

Um método de síntese tetracomponente pode ser utilizado para produzir pirano-pirazóis, utilizando uma grande variedade de aldeídos e β -cetoésteres, juntamente com malononitrila e hidrato de hidrazina (Esquema 3). Nesta condição, o derivado pirazolona é preparado “in situ” a partir da reação do β -cetoéster com hidrato de hidrazina. Porém, a reação tetracomponente entre hidrazinas substituídas, como a fenilhidrazina, com benzaldeído e malononitrila não leva à formação do produto desejado, mas resulta em 1-benzilideno-2-fenilhidrazina como único produto cristalino⁴⁷.



Esquema 3: Síntese tetracomponente de diversos pirano-pirazóis

Os pirano-pirazóis são peças chave para a obtenção de híbridos de tacrina. A importância dos sistemas cíclicos 6-Amino-5-Carbonitrila está ligada à possibilidade da execução de uma reação do Tipo Friedländer⁴⁸, desenvolvida originalmente para a síntese de quinolinas, e que foi aplicada na síntese direta do núcleo tricíclico da Tacrina.

2 OBJETIVOS

Se propôs sintetizar três diferentes pirazolonas como moléculas iniciais (**1a-c**, Figura 4), por uma metodologia de síntese simples e eficiente.

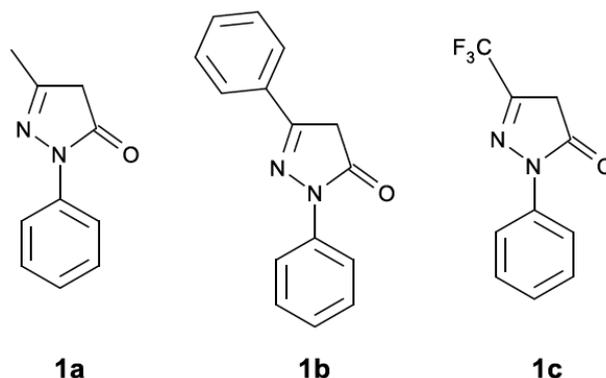


Figura 4: Propostas de pirazolonas a sintetizar

Investigou-se uma RMC entre as pirazolonas **1a-c**, benzaldeído e malononitrila, para a síntese dos intermediários pirano-pirazóis **2a-c**. Embora vários catalisadores ácidos de Lewis⁴⁹ ou bases de Lewis⁵⁰ tenham sido utilizados para a preparação de compostos 6-amino-5-carbonitrila, neste trabalho foi investigado o uso de acetato de amônio ($AcONH_4$) como um novo catalisador de fácil acesso e ambientalmente favorável.

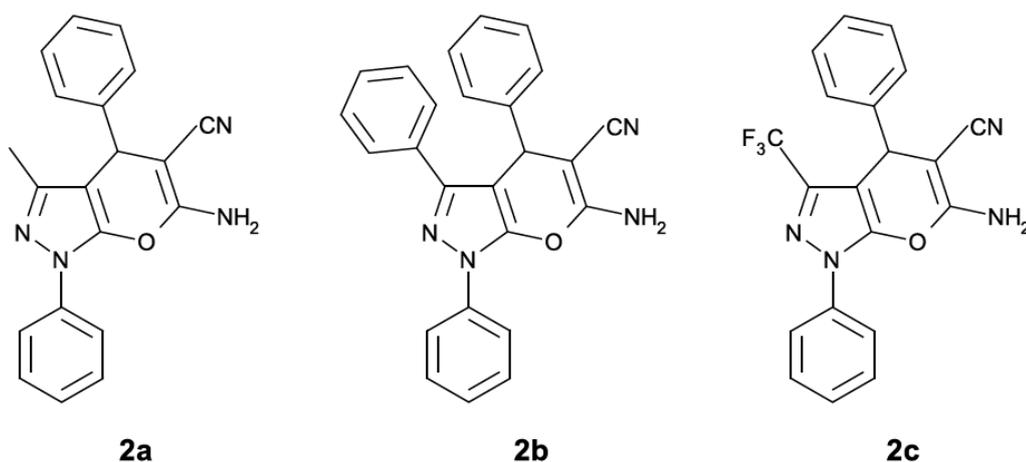


Figura 5: Propostas de 6-amino-5-carbonitrilas a sintetizar, via RMC

Por fim, a execução de reações do tipo Friedländer entre as moléculas **2a-c** com o objetivo de chegar aos híbridos de tacrina **3a-c** (Figura 6).

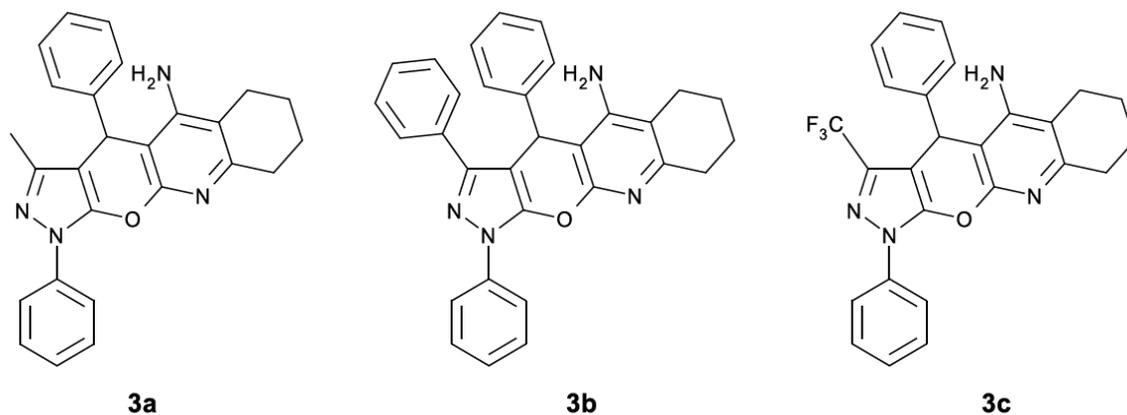


Figura 6: Propostas de híbridos de tacrina a sintetizar

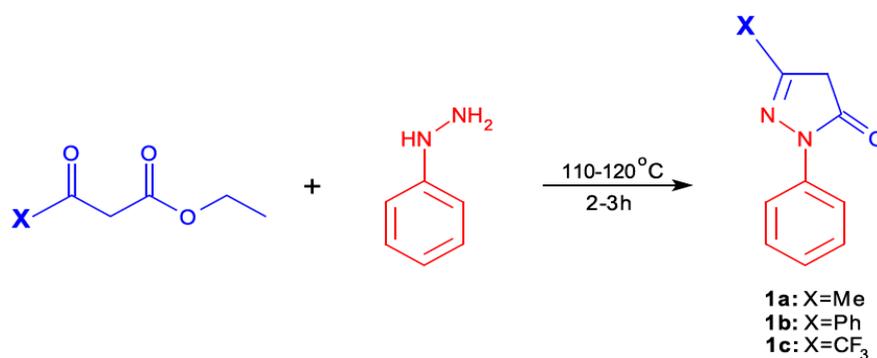
Ainda está no escopo a caracterização de todos os produtos obtidos por ponto de fusão (p.f.), espectroscopia de absorção no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As moléculas **1a-c** foram preparadas por reação sem solvente e sem catalisador, a partir da reação de condensação entre fenilhidrazina e acetoacetato de etila (**1a**), benzoilacetoacetato de etila (**1b**) e 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (**1c**). Os intermediários amino-carbonitrila **2a-c** foram preparados por reação de condensação entre as moléculas **1a-c** com benzaldeído e malononitrila em reação “*one-pot*” tricomponente. O último passo para a formação dos derivados da Tacrina envolve a Reação de Friedländer entre os intermediários **2a-c** e a Cicloexanona. Os reagentes estavam disponíveis em laboratório e foram utilizados sem purificação prévia.

3.1 SÍNTESE DAS PIRAZOLONAS

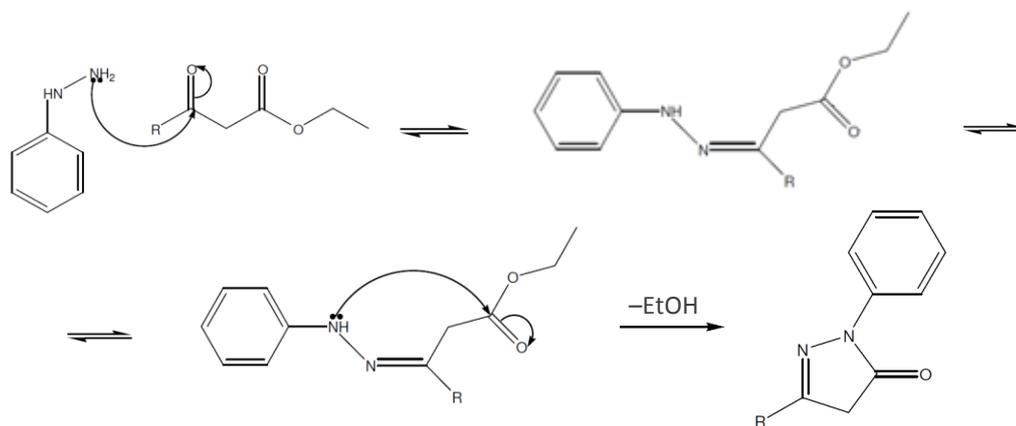
Três diferentes pirazolonas (**1a-c**) foram sintetizadas, seguindo uma proposta de metodologia simples e eficiente, sem solvente ou catalisador e em sistema aberto para eliminação de etanol e água formados na reação (Esquema 4).



Esquema 4: Síntese das pirazolonas

O mecanismo ocorre por adição nucleofílica do grupo amino (-NH_2) ao grupo carbonila (C=O), via intermediário tetraédrico, com a posterior formação de uma fenilhidrazona para a então formação do anel pirazólico de 5 membros (Esquema 5).

Os produtos foram analisados por p.f., IV, $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$. Parte da pirazolona se apresenta como seu tautômero que contém um grupo hidroxil, de maneira que as análises de $^1\text{H-RMN}$ tem em comum o sinal de O-H do tautômero em torno de 12 ppm, sinal de hidrogênio vinílico (C=C-H) em torno de 6 ppm, e os sinais do anel aromático entre 7-8 ppm.



Esquema 5: Mecanismo proposto para a formação das pirazolonas

No espectro de $^1\text{H-RMN}$ da pirazolona **1a** (Figura 4) se observa o sinal referente a três hidrogênios metílicos como um singlete em 2,1 ppm, sinal do H vinílico como um singlete em 5,4 ppm, hidrogênios aromáticos como um multiplete entre 7-8 ppm e o sinal do hidrogênio da hidroxila do tautômero como um sinal largo em 11,5 ppm.

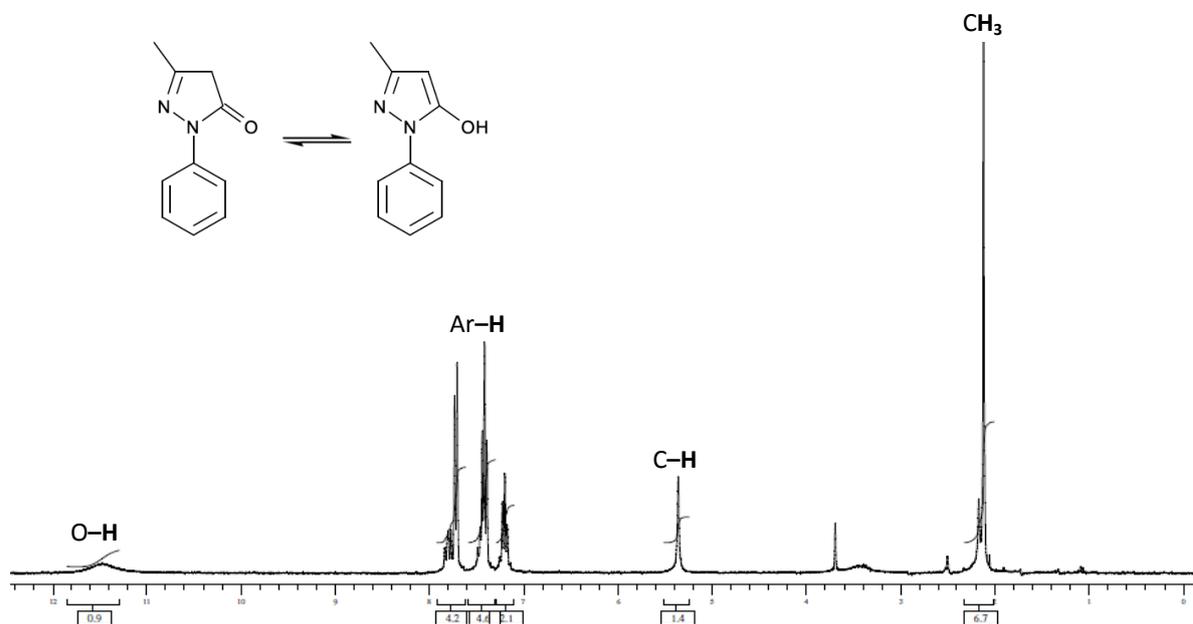


Figura 4: $^1\text{H-RMN}$ do composto 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1a**)

Nos espectros de absorção na região do infravermelho foi possível identificar a metila (CH_3) da molécula **1a** com dois sinais característicos desta ligação em 1457 e 1394 cm^{-1} , e o

grupo trifluormetil (CF_3) da molécula **1c**, como uma banda dupla em 1151 e 1136 cm^{-1} (Figura 5).

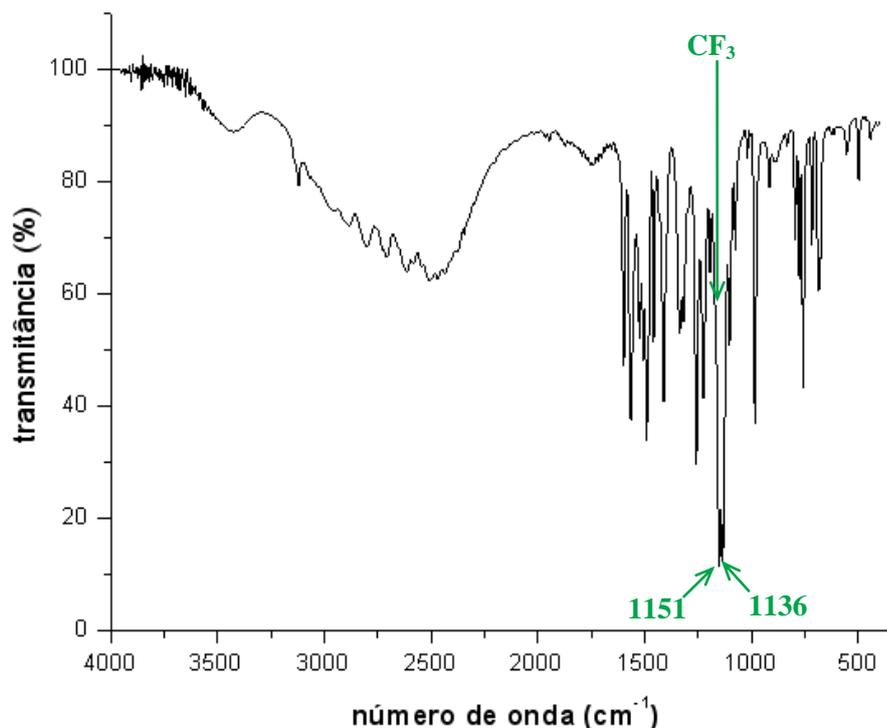


Figura 5: Espectro de IV do composto 1-fenil-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1c**), mostrando o sinal característico do grupo CF_3

Os pontos de fusão foram medidos e comparados com dados da literatura⁵¹, conforme se observa na Tabela 1.

Tabela 1: comparação dos pontos de fusão das pirazonas sintetizadas com dados teóricos

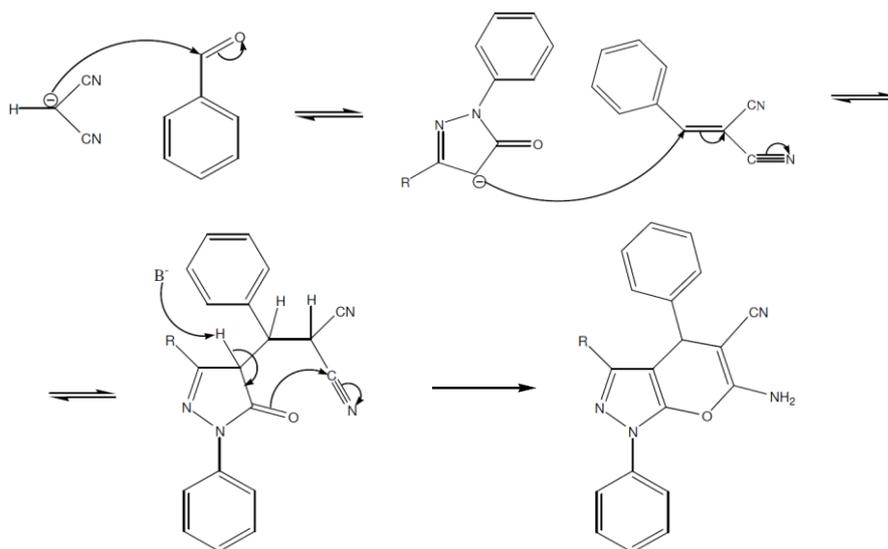
Composto	p.f. (°C)	p.f. (°C) ⁵¹
1a	128-130	127-129
1b	138-140	137-139
1c	195-197	195-196

3.2 SÍNTESE DOS PIRANO-PIRAZÓIS

A reação de condensação entre as moléculas precursoras **1a-c** com benzaldeído e malononitrila foi realizada em única etapa, utilizando uma mistura de etanol:água (2:1) como

solvente e acetato de amônio como catalisador básico. Os produtos das reações foram isolados e recristalizados, fornecendo os pirazo-pirazóis **2a-c** com bons rendimentos (65, 45 e 61%, respectivamente). Esta reação mostrou-se dependente da ordem de adição dos reagentes, sendo que **1a-c** devem ser adicionados por último, caso contrário ocorre a formação de um produto insolúvel em etanol a quente.

A reação de Knoevenagel entre malononitrila e benzaldeído ocorre instantaneamente, e o produto formado é atacado pela pirazolona. O mecanismo em meio básico ocorre via formação de enolato, mas pode ser promovida em meio ácido, via formação de enol. Uma proposição de mecanismo em meio básico se verifica no Esquema 6, sendo o mecanismo completo encontrado no apêndice deste trabalho.



Esquema 6: Mecanismo proposto para a formação dos pirano-pirazóis

Os produtos **2a-c** foram analisados por p.f., IV, $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$ (ver apêndice). Nas análises de $^1\text{H-RMN}$, comparativamente, é observada a incorporação de hidrogênios aromáticos entre 7 e 8 ppm. Nos espectros de IV são observadas as maiores diferenças comparando pirazolona e pirano-pirazol, com o aparecimento do sinal da ligação tripla $\text{C}\equiv\text{N}$ em torno de 2200 cm^{-1} , dos sinais característicos do NH_2 em torno de $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$, bem como a banda dupla referente ao mesmo grupamento em torno de 1500 cm^{-1} (Figura 6).

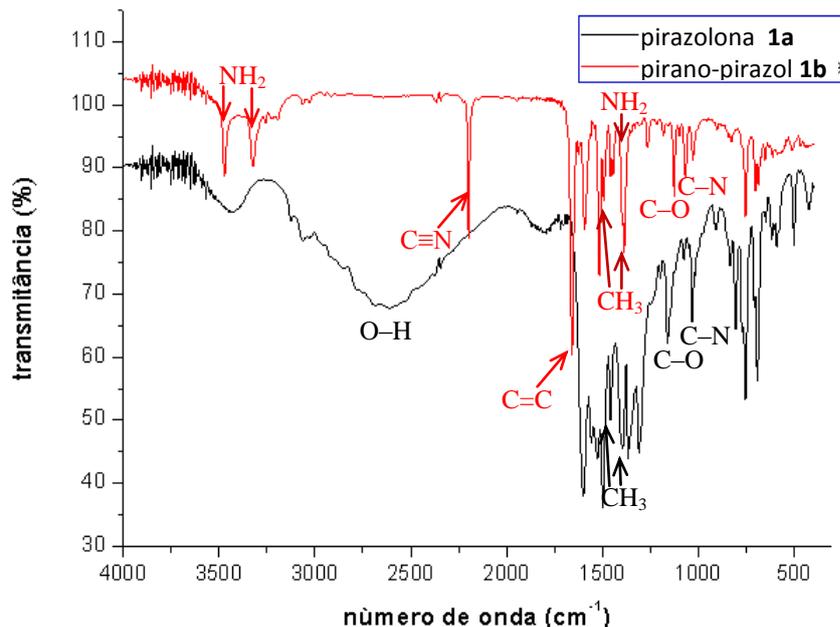


Figura 6: Espectros de IV dos compostos **1a** (3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona, em preto) e **2a** (6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila, em vermelho)

Os pontos de fusão foram medidos e comparados com dados da literatura⁵¹, conforme se observa na Tabela 2.

Tabela 2: comparação dos pontos de fusão das pirazolonas sintetizadas com dados teóricos

Composto	p.f. (°C)	p.f. (°C) – lit.
2a	169-171	168-170
2b	177-179	177-178
2c	193-195	*

*não reportado

Visando uma melhor compreensão dos espectros de ¹³C-RMN dos intermediários 6-amino-5-carbonitrila, foi feito um espectro bidimensional de correlação heteronuclear do tipo HMQC (*Heteronuclear MultipleQuantum Coherence*) do intermediário **2c** (ver Apêndice), com o auxílio do qual se pode esclarecer e identificar os carbonos da molécula relacionando os sinais dos carbonos (eixo vertical F1) com os sinais dos hidrogênios (eixo horizontal F2).

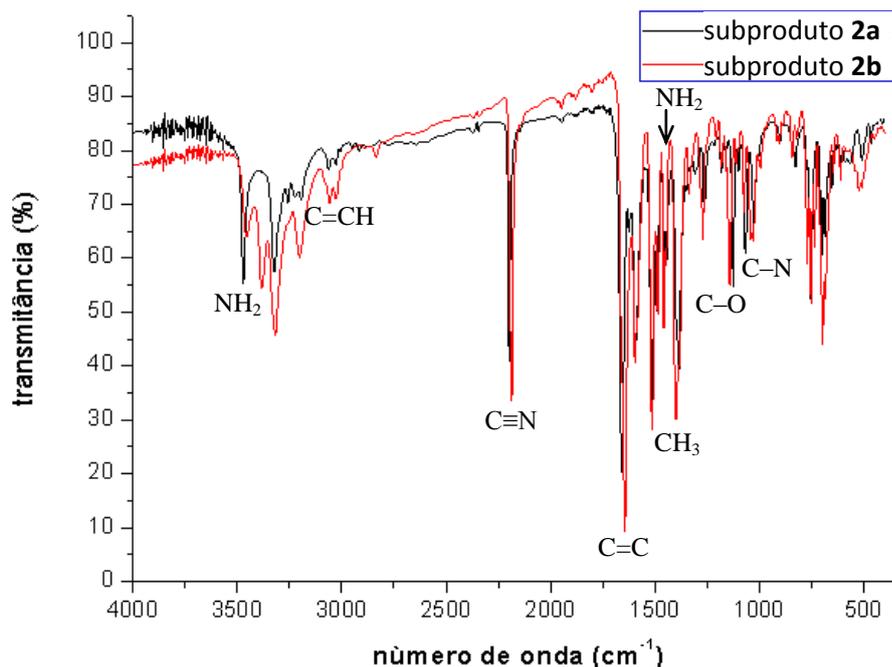
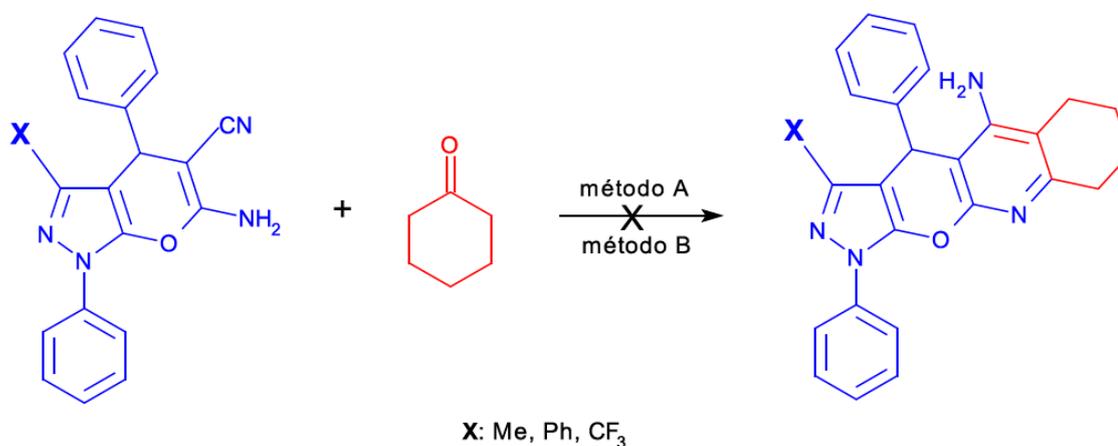


Figura 8: Espectros de absorção no infravermelho dos subprodutos formados nas sínteses dos intermediários 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2a**, em preto) e 6-amino-1,3,4-trifenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2b**, em vermelho)

3.3 REAÇÕES DE FRIEDLÄNDER

Com o objetivo de investigar os intermediários pirano-pirazóis **2a-c** como substratos privilegiados para as reações do tipo Friedländer, procedeu-se a reação utilizando dois métodos descritos na literatura que pareceram mais apropriados.



Esquema 7: reação de Friedländer entre os intermediários pirano-pirazóis e a cicloexanona

No método A⁵², o pirano-pirazol **2a** foi reagido com a cicloexanona em presença de cloreto estanoso (SnCl₂.2H₂O) fundido como meio reacional e catalítico. Depois de encerrada a reação (2h, monitorada por CCD), o produto bruto foi isolado e analisado por espectroscopia de ¹H-RMN, que pareceu não evidenciar a formação do produto desejado devido ao desaparecimento do singlete em 2 ppm (referente aos hidrogênios metílicos da porção pirazolona). Devido a este resultado, empregou-se o método B⁵³, que utiliza tolueno como solvente e tricloreto de Índio (InCl₃) como catalisador. A reação transcorre por 24h em refluxo e por mais 24h em hidrólise, período após o qual, o produto bruto foi isolado e analisado por ¹H-RMN. Da mesma maneira, o espectro de ¹H-RMN não mostrou a presença de hidrogênios metílicos, evidenciando uma possível degradação da porção pirazolona.

4 CONCLUSÃO

A síntese das pirazolonas **1a-c** com aquecimento em sistema aberto, sem solvente e sem catalisador foi bem sucedida, sendo esta uma metodologia rápida e eficiente para a preparação destes compostos, bem como a preparação de bibliotecas de pirazolonas a partir da reação de fenilidrazinas com diferentes β -cetoésteres.

A preparação dos intermediários 6-amino-5-carbonitrila **2a-c** derivados das pirazolonas utilizando uma base fraca como acetato de amônio como catalisador foi efetiva e rápida. Os produtos foram de simples purificação e foram obtidos com bons rendimentos. Esta reação se mostrou dependente da ordem de adição dos reagentes, sendo que o composto tipo pirazolona deve ser adicionado por último ao frasco reacional, para evitar a formação de subproduto indesejável que compromete significativamente o rendimento. Os protocolos utilizados nas reações do tipo Friedländer entre os intermediários 6-amino-5-carbonitrila e a cicloexanona não foram eficientes, possivelmente devido à decomposição da porção pirazolona, e os derivados de tacrina **3a-c** desejados não foram obtidos em nenhuma das duas metodologias aplicadas. Entretanto, acredita-se que estas investigações preliminares da reação do tipo Friedländer com estes substratos merecem ser aprofundadas com o objetivo de estabelecer definitivamente o potencial destes intermediários como possíveis inibidores da AChE, abrindo um novo campo no combate à Doença de Alzheimer e processos degenerativos.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os reagentes fenilhidrazina (Merck), acetoacetato de etila (Aldrich), 4,4,4-trifluoroacetato de etila (Aldrich), benzoilacetato de etila (Aldrich), benzaldeído (Acrös), malononitrila (Aldrich), dimedona (Aldrich), cicloexanona (Merck) e hidróxido de sódio (Nuclear) foram utilizados sem purificação prévia. Os solventes etanol (Nuclear), éter etílico (Nuclear), diclorometano (Vetec) e tolueno (Synth) foram utilizados como fornecidos comercialmente, e hexano (Nuclear) e acetato de etila (Nuclear) foram destilados antes do uso. Os catalisadores acetato de amônio (Vetec), cloreto estânico (Carlo Erba) e tricloreto de índio (Aldrich) estavam disponíveis no laboratório e foram utilizados sem purificação prévia.

Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos em microscópio Olympus BX41 equipado com placa de aquecimento Mettler-Toledo FP82HT (controlador Mettler-Toledo FP90). Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos com equipamento Varian 640 FT-IR, com varredura na região entre 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , e as frequências de absorção são expressas em cm^{-1} . Os compostos sólidos foram analisados na forma de pastilhas de KBr. Os espectros de ressonância de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Varian VNMR5, operando a 300 MHz para as análises de ^1H e 75 MHz para ^{13}C , utilizando-se DMSO-*d*₆ ou CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) são descritos em partes por milhão (ppm), tendo o sinal do tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,0$ ppm) como referência para as análises de ^1H e o sinal central do quinteto do DMSO-*d*₆ ($\delta = 39,5$ ppm) ou o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado ($\delta = 77,0$ ppm) para as análises de ^{13}C . As multiplicidades dos sinais são descritas de maneira abreviada: s, singleto; d, duplete; t, tripleto; m, multiplete; dd, duplo-duplete e sl, sinal largo. As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz).

As reações foram monitoradas utilizando Cromatografia em Camada Delgada (CCD) em sílica gel 60 F254-Merck. A visualização foi feita com luz Ultra-Violeta (254 nm) ou em reveladores em cuba de atmosfera de Iodo (I_2).

5.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS PIRAZOLONAS

Em um balão de 50 mL adaptado com chapa de aquecimento, banho de silicone e agitação magnética foram adicionados 10 mmol do β -cetoéster e 10 mmol de fenilhidrazina. O sistema foi mantido aberto e o banho aquecido sob agitação vigorosa a 110-120°C. A mistura foi deixada reagir até o consumo total dos reagentes, monitorado por CCD (2 a 3 horas). Após o término da reação, éter etílico (para os produtos **1a** e **1b**) ou diclorometano (para o produto **1c**) foi adicionado e o material sólido foi filtrado, sendo lavado com o solvente e purificado por recristalização em etanol a quente (para os produtos **1a** e **1b**), obtendo-se rendimentos de 85% (**1a**) e 76% (**1b**) e 70% (**1c**).

3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1a): Sólido amarelo-pálido. Rendimento 85%. P.f. 128-130°C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1600, 1557, 1524, 1498, 1457, 1394, 1365, 1309, 1160, 1032, 908, 833, 805, 754, 691, 500, 423. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6): 2,1(s, CH₃); 5,4 (s, 1H); 7,2 (t, Ar); 7,4 (t, Ar); 7,7 (d, Ar); 11,5 (sl, OH). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO-*d*6): 16,7; 43,0; 120,2; 124,9; 128,9; 138,2; 158,5; 164,3.

1,3-difenil-1H-pirazol-5(4H)-ona (1b): Sólido amarelo. Rendimento 76%. P.f. 138-140°C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 1709, 1593, 1494, 1446, 1396, 1375, 1366, 1331, 1322, 1180, 1068, 933, 896, 756, 689, 651, 599, 498. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6): 6,1 (s, 1H); 7,3 (m, Ar); 7,5 (m, Ar); 7,9 (d, Ar); 11,9 (s, OH). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO-*d*6): 85,1; 121,2; 125,1; 125,7; 127,9; 128,6; 128,9; 133,5; 138,9; 149,6; 153,8.

1-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (1c): Sólido branco-pérola. Rendimento 70%. P.f. 195-197°C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1597, 1564, 1491, 1458, 1411, 1336, 1316, 1258, 1225, 1194, 1151, 1136, 1103, 985, 797, 776, 759, 718, 686. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6): 6,0 (s, 1H); 7,3 (t, Ar); 7,5 (t, Ar); 7,7 (d, Ar); 12,5 (s, OH). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO-*d*6): 85,14; 121,2; 125,1; 125,7; 127,9; 128,6; 128,9; 133,5; 138,9; 149,6; 153,8.

5.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS PIRANO-PIRAZÓIS

Em um balão de 25 mL adaptado com chapa de aquecimento, banho de silicone e agitação magnética contendo uma mistura de 5 mL de etanol e 2,5 mL de água, foram

adicionados 2 mmol de acetato de amônio, 2 mmol de malononitrila e 2 mmol de benzaldeído, seguidos por 2 mmol de pirazolona **1a-c**, e levados a refluxo e o final da reação foi monitorado por CCD (3 a 6 h). Após o término da reação, a mistura foi filtrada e lavada com uma mistura de água e etanol 1:1, sendo o produto purificado por recristalização em etanol a quente. Os rendimentos dos pirano-pirazóis foram de 65% (**2a**), 45% (**2b**) e 61% (**2c**).

6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-c]pirazol-5-carbonitrila (**2a**): sólido amarelo-pálido. Rendimento 65%. P.f. 169-171°C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3471, 3323, 2198, 1658, 1592, 1515, 1491, 1456, 1443, 1385, 1264, 1126, 1067, 1027, 753, 702, 686. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6): 1,8 (s, CH₃); 4,7 (s, 1H); 7,3 (m, Ar, NH₂); 7,5 (t, Ar); 7,8 (d, Ar). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO-*d*6): 12,6; 36,7; 58,1; 98,6; 120,0; 126,2; 127,1; 127,8; 128,5; 129,4; 137,5; 143,6; 143,9; 145,3; 159,4.

6-amino-1,3,4-trifenil-1,4-diidropirano[2,3-c]pirazol-5-carbonitrila (**2b**): sólido amarelo. Rendimento 45%. PF 177-179°C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3383, 3320, 2186, 1644, 1595, 1512, 1490, 1454, 1398, 1270, 1141, 1072, 1044, 1028, 757, 734, 696, 522. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6): 5,1 (s, 1H); 7,3 (m, Ar); 7,5 (m, Ar, NH₂); 7,9 (dd, Ar).

6-amino-3-(trifluometil)-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-c]pirazol-5-carbonitrila (**2c**): sólido branco-pérola. Rendimento 61%. PF 193-195°C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3473, 3320, 2198, 1659, 1595, 1579, 1518, 1482, 1458, 1388, 1312, 1231, 1199, 1145, 1075, 1036, 1024, 763, 720, 698. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6): 4,8 (s, 1H); 7,2 (m, Ar, NH₂); 7,5 (m, Ar); 7,9 (d, Ar). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO-*d*6): 85,7; 116,0; 119,6; 122,3; 123,4; 126,7; 127,2; 129,1; 137,8; 139,9; 140,2; 140,9; 141,2; 153,8.

5.4 TENTATIVAS DE SÍNTESE DOS HÍBRIDOS DE TACRINA

5.4.1 Método A de Reação de Friedländer

Em um balão reacional de 50 mL adaptado com chapa de aquecimento, banho de silicone e agitação magnética, foram adicionados 2 g de SnCl₂.2H₂O e levados a 50°C, para fusão do SnCl₂, sobre o qual foram adicionados 1 mmol do pirano-pirazol (**2a**), e 1,1 mmol de

cicloexanona (gota-a-gota). A mistura foi agitada por 15 minutos na temperatura de 50°C, e posteriormente a 110°C até o término da reação, monitorada por CCD (2 horas). A mistura reacional foi resfriada à t.a. e diclorometano foi adicionado (30 mL), permanecendo a mistura sob agitação por 10 minutos. A fase orgânica foi lavada com água (2x 8 mL) e salmoura (2x 8 mL), seca sob MgSO₄, e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O óleo de coloração marrom foi analisado por ¹H-RMN, mas não mostrou a formação do produto desejado.

5.4.2 Método B de Reação de Friedländer

Em um balão de 50 mL adaptado com chapa de aquecimento, banho de silicone, agitação magnética e Dean-Stark (com tolueno), foram adicionados 8 mL de tolueno, 1 mmol do pirano-pirazol (**2a**), 1 mmol de cicloexanona e 1,1 mmol de InCl₃. A reação permaneceu sob refluxo por 24 h. Em seguida o tolueno foi decantado, e os sólidos laranja-escuro formados foram tratados com 8 mL de solução de NaOH 2 mol/L, deixando o sistema em refluxo por mais 24 h para hidrólise do intermediário. Ao término deste período, o sistema foi resfriado à t.a. e extraído com diclorometano (3x 8 mL). As camadas orgânicas foram secas sob MgSO₄, e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O óleo de coloração marrom foi analisado por ¹H-RMN, mas não mostrou a formação do produto desejado.

REFERÊNCIAS

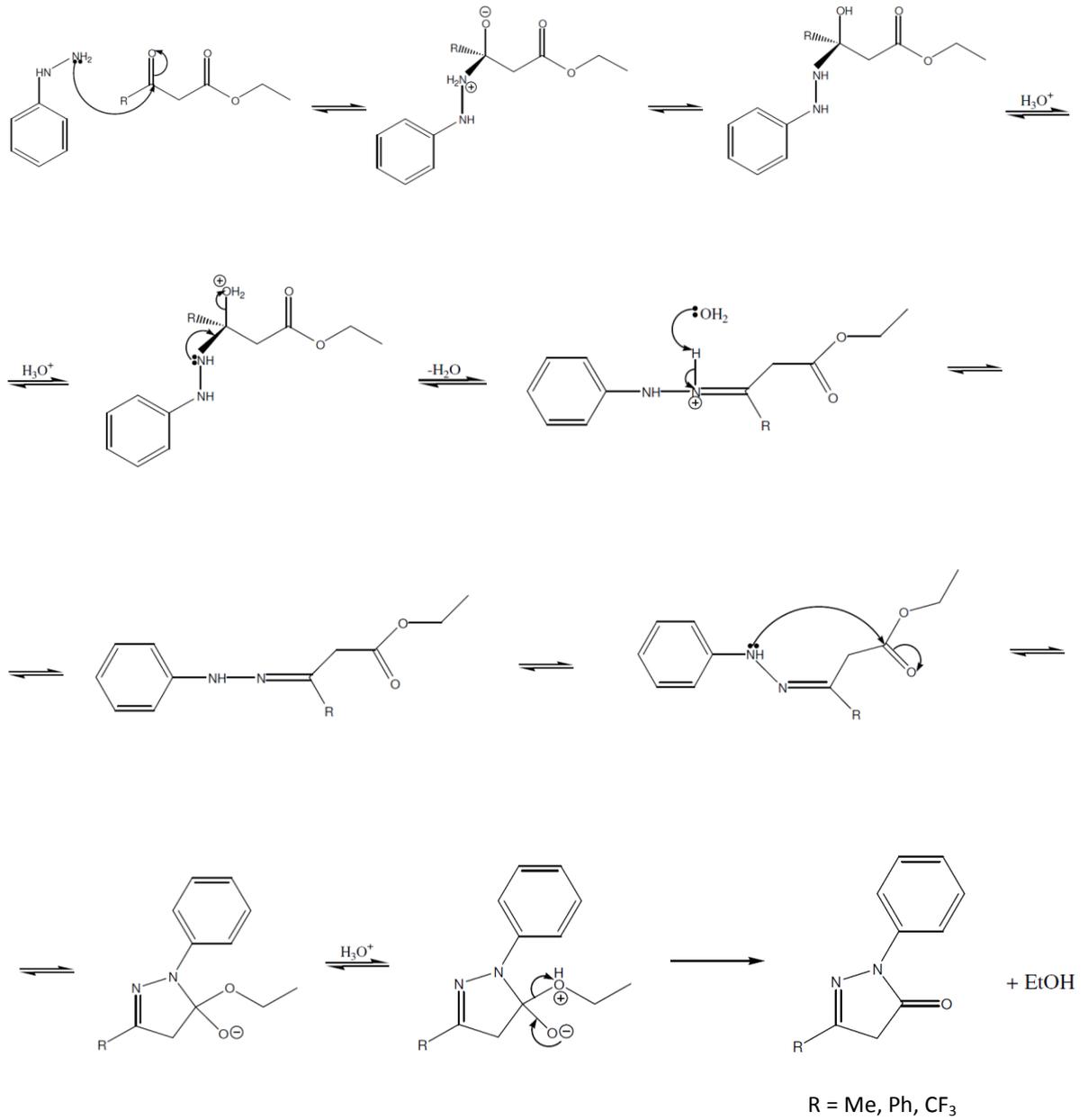
1. Scarpini, E.; Scheltens, P.; Feldman, H. *Lancet Neurol.* **2003**, *2*, 539.
2. <http://www.diariodasaude.com.br/news.php?article=celulas-tronco-geram-neuronios-alzheimer>, 11/09/2011, 13h55
3. Talesa, V. N. *Mech. Ageing Dev.* **2001**, *122*, 1961.
4. Wenk, G. L. *J. Clin. Psychiatry* **2003**, *64*, 7.
5. Terry, A.V.; Buccafusco, J.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *306*, 821.
6. Francis, P.T.; Palmer, A.M.; Snape, M.; Wilcock, G.K. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1999**, *66*, 137.
7. Marco-Contelles, J.; Leon, R.; Lopez, M. G.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1464.
8. Gracon, S. I., Knapp, M. J., Berghoff, W. G., Pierce, M., DeJong, R., Lobbstaël, S. J., Symons, J., Dombey, S. L., Luscombe, F. A. & Kraemer, D. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **1998**, *12*, 93.
9. Summers, W. K.; Majovski, L. V.; Marsh, G. M.; Tachiki, K.; Kling, A. *N Engl J Med* **1986**, *315*, 1241.
10. Knapp, M. J.; Knopman, D. S.; Solomon, P. R.; Pendlebury, W. W.; Davis, C. S.; Gracon, S. I. *J Am Med Assoc* **1994**, *271*, 985.
11. Davis, K. L.; Powchik, P. *Lancet* **1995**, *345*, 625.
12. Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *J Am Med Assoc* **1994**, *271*, 992.
13. Marco-Contelles, J.; León, R.; de los Ríos, C.; García, A. G.; López, M. G.; Villarroya, M. *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.
14. León, R.; de los Ríos, C.; Marco-Contelles, J.; Huertas, O.; Barril, X.; Luque, F. J.; López, M. G.; García, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, *16*, 7759.
15. Marco-Contelles, J.; León, R.; de los Ríos, C.; Samadi, A.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Huertas, O.; Barril, X.; Luque, F. J.; Rodríguez-Franco, M. I.; López, B.; López, M. G.; García, A. G.; Carreiras, M. C.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2724.
16. Samadi, A.; Valderas, C.; de los Ríos, C.; Bastida, A.; Chioua, M.; González-Lafuente, L.; Colmena, I.; Gandía, L.; Romero, A.; del Barrio, L.; Martín-de-Saavedra, M. D.; López, M. G.; Villarroya, M.; Marco-Contelles, J. *Bioorg. & Med. Chem.* **2011**, *19*, 122.

17. Marco-Contelles, J.; Leon, R.; Lopez, M. G.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1464.
18. Barreiro, E. J.; Câmara, C. A.; Verli, H.; Brazil-Mas, L.; Castro, N. G.; Cintra, W. M.; Aracava, Y.; Fraga, C. A. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1144.
19. VonWangelin, A. J.; Neumann, H.; Grdes, D.; Klaus, S.; Strbing, D.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4286
20. Weber L. *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 143.
21. Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306.
22. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
23. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
24. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474.
25. Kappe, O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
26. Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.
27. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.
28. Ugi, I.; Wishofer, E. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 136.
29. Ugi I.; Horl, W.; Hanusch, C.; Schmid, T.; Herdtweck, E. *Heterocycles*, **1998**, *47*, 985.
30. Ugi, I.; Horl, W.; Hanush-Kompa, C.; Schmid, T.; Herdtweck, E. *Heterocycles*, **1998**, *47*, 965.
31. Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 634.
32. Watanabe, T.; Yuki, S.; Egawa, M.; Nishi, H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *268*, 1597.
33. Kawai, H.; Nakai, H.; Suga, M.; Yuki, S.; Watanabe, T.; Saito, K. I. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *281*, 921.
34. Kimata, A.; Nakagawa, H.; Ohyama, R.; Fukuuchi, T.; Ohta, S.; Suzuki, T.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5053.
35. Brana, M. F.; Gradillas, A.; Ovalles, A. G.; Lopez, B.; Acero, N.; Llinares, F.; Mingarro, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *14*, 9.
36. Bondock, S., Rabie, R., Etman, H. A., Fadda, A. A., *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2122.
37. Ismail, M. M. F.; Ammar, Y. A.; El-Zahaby, H. S. A.; Eisa, S. I.; Barakat, S. E. *Arch. Pharm. Life Sci.* **2007**, *340*, 476.
38. Lee, S. K. W.; Wong, C. K.; Sung, R. Y. T.; Leung, T. F.; Fung, K. P.; Leung, P. C.; Lam, C. W. K. *J Ethnopharm* **2006**, *103*, 406.
39. Zolk, O. *Clini Pharma Therap* **2009**, *86*, 595.
40. Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 914.

41. Shi, D.; Mou, J.; Zhuang, Q.; Niu, L.; Wu, N.; Wang, X. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4557.
42. Jin, T. S.; Wang, A. Q.; Cheng, Z. L.; Zhang, J. S.; Li, T. S. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 137.
43. Zhou, J. F.; Tu, S. J.; Zhu, H. Q.; Zhi, S. J. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3363.
44. Guo, S. B.; Wang, S. X.; Li, J. T. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2111.
45. Ren, Z.; Cao, W.; Tong, W.; Jin, Z. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2509.
46. Lehmann, F.; Holm, M.; Laufer, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 364.
47. Litvinov, Y. M.; Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 914.
48. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
49. Sabitha, G.; Arundhathi, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 433.
50. Sheibani, H.; Babaie, M. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 257.
51. Lehmann, F.; Holm, M.; Laufer, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 364.
52. Selvam, N. P.; Babu, T. H.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8524
53. Costa, J. S. da; Pisoni, D. S.; Silva, C. B. da; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. *A. J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448

APÊNDICES

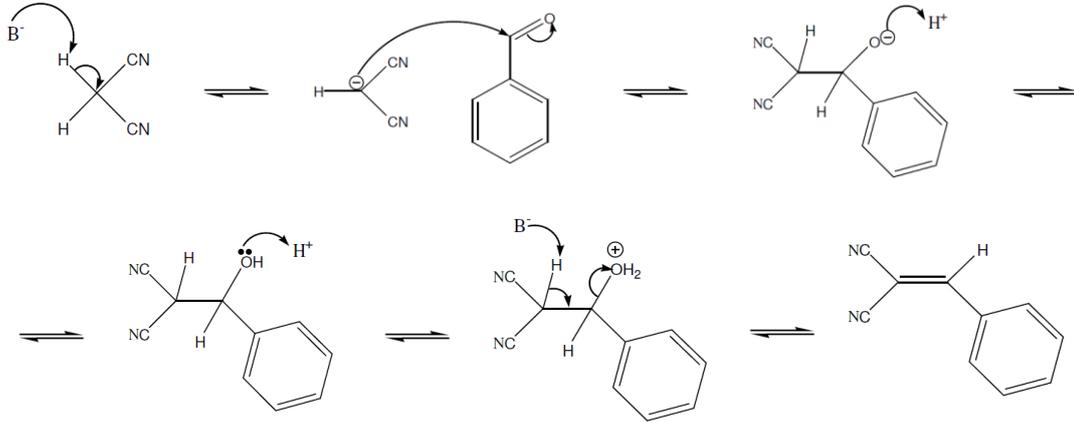
PROPOSTA DE MECANISMO DE FORMAÇÃO DAS PIRAZOLONAS



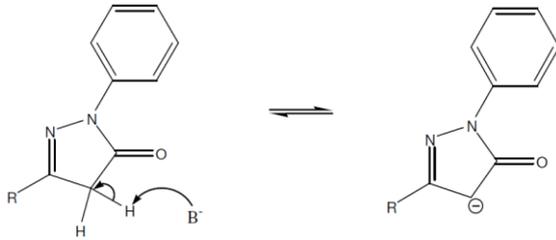
PROPOSTA DE MECANISMO DE FORMAÇÃO DOS PIRANO-PIRAZÓIS

MECANISMOS ENVOLVIDOS:

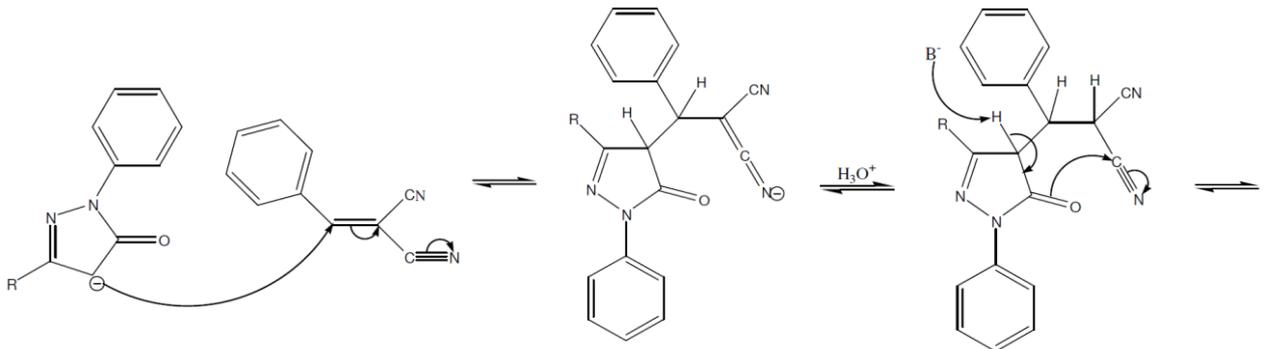
Reação de Knoevenagel entre malononitrila e benzaldeído:



Ataque do catalisador básico à Pirazolona:

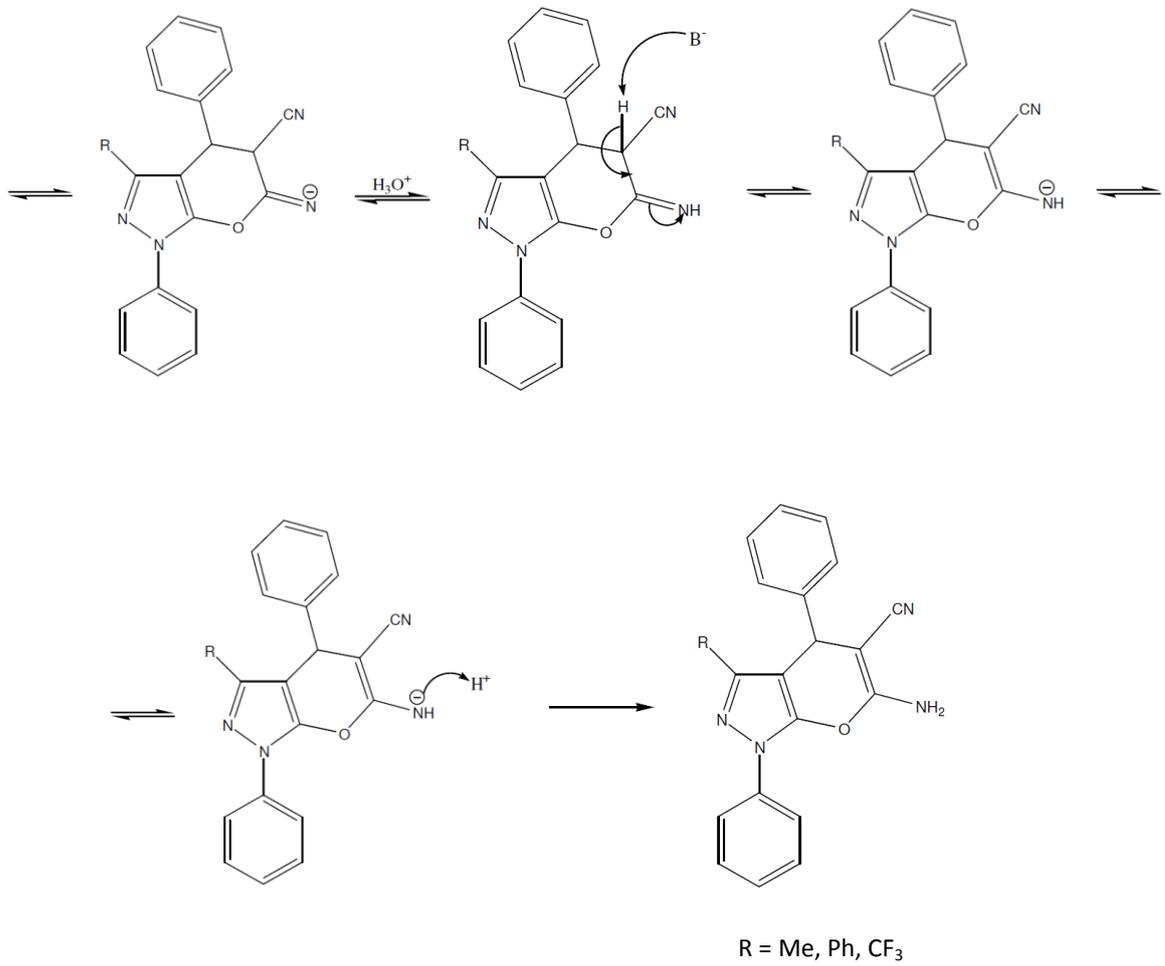


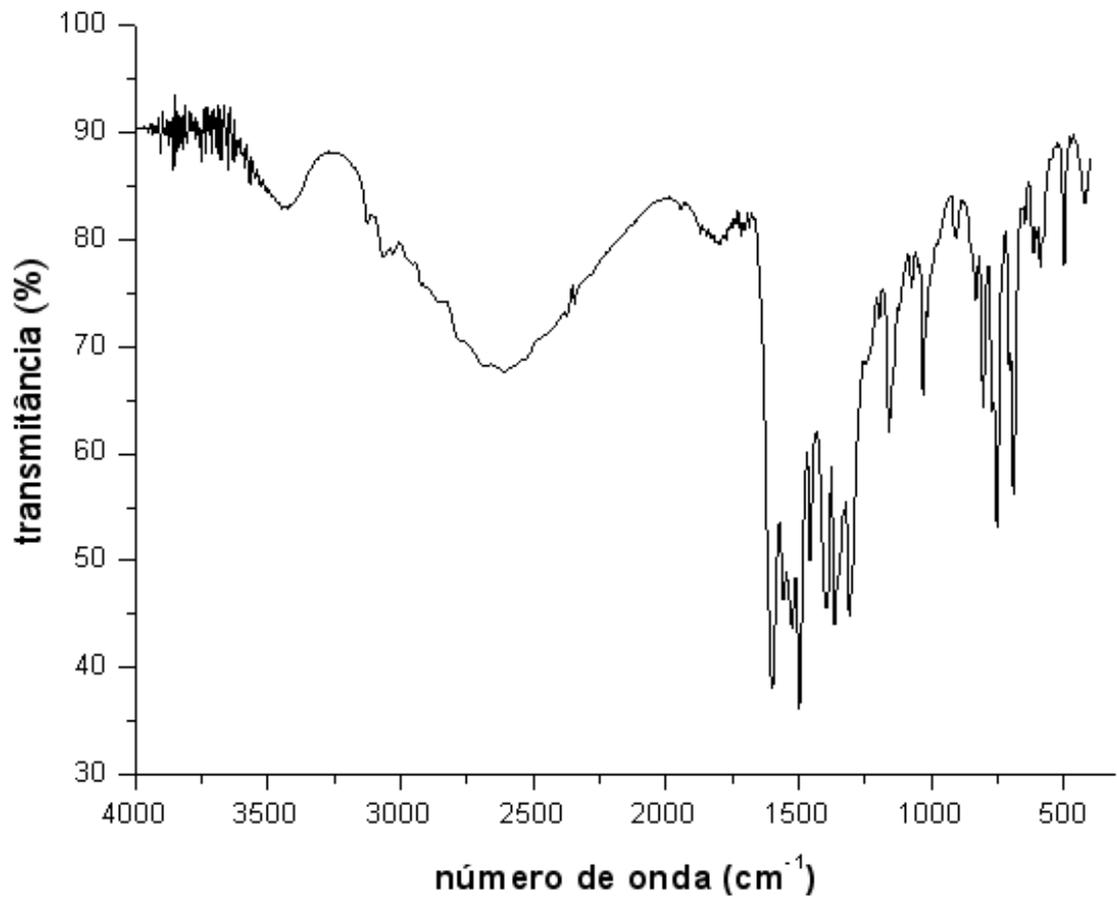
Ataque da Pirazolona ao produto de Knoevenagel:



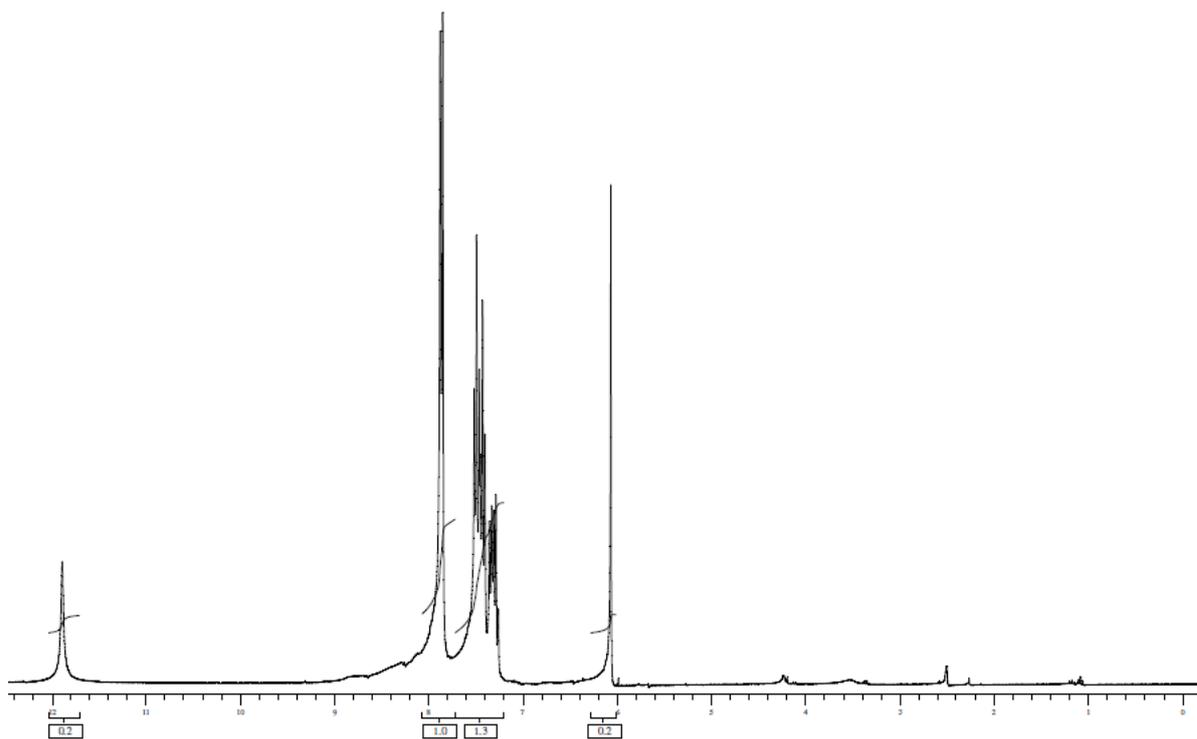
continua...

...continuação

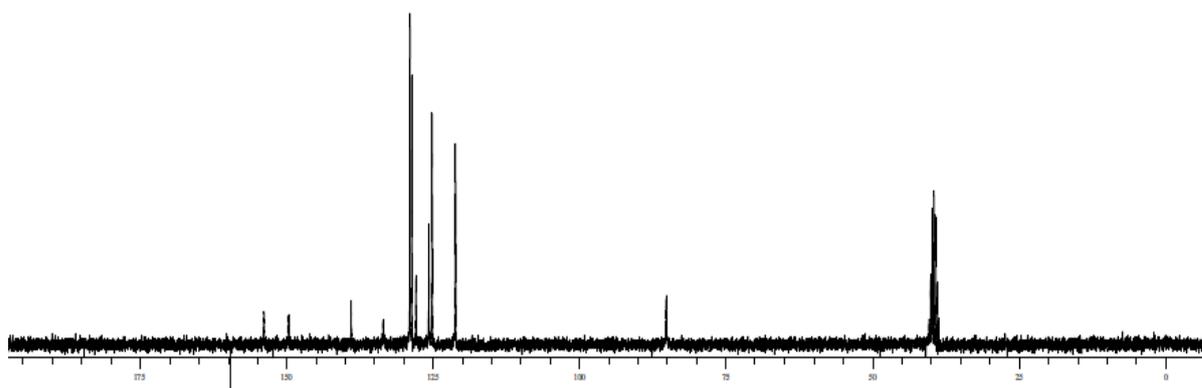




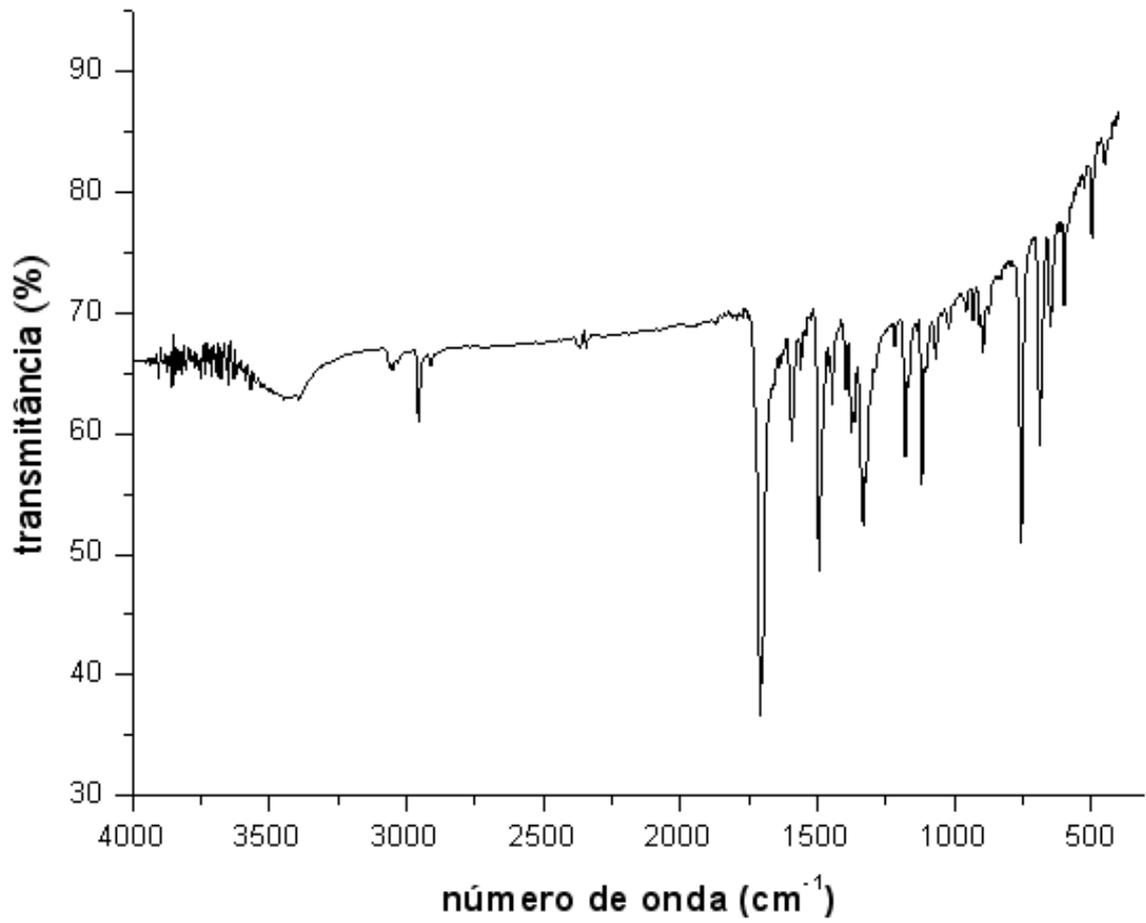
IV 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1a**)



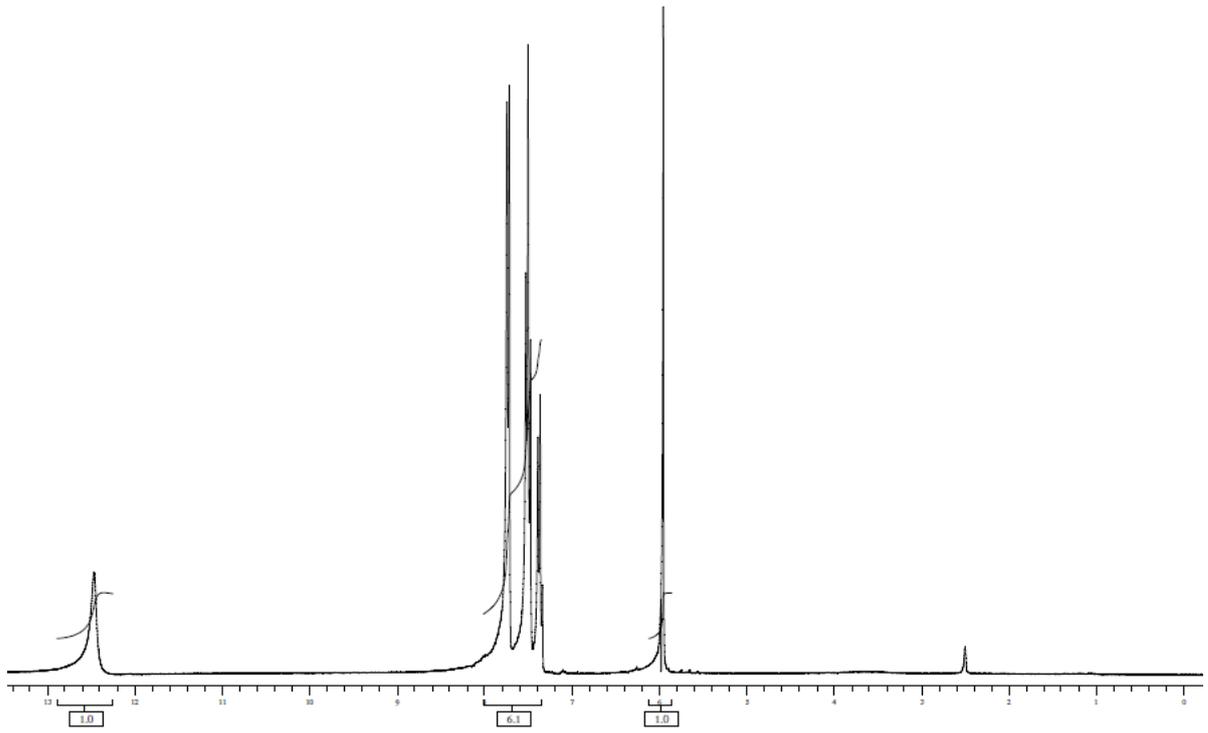
^1H -RMN 1,3-difenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1b**) (DMSO-*d*6)



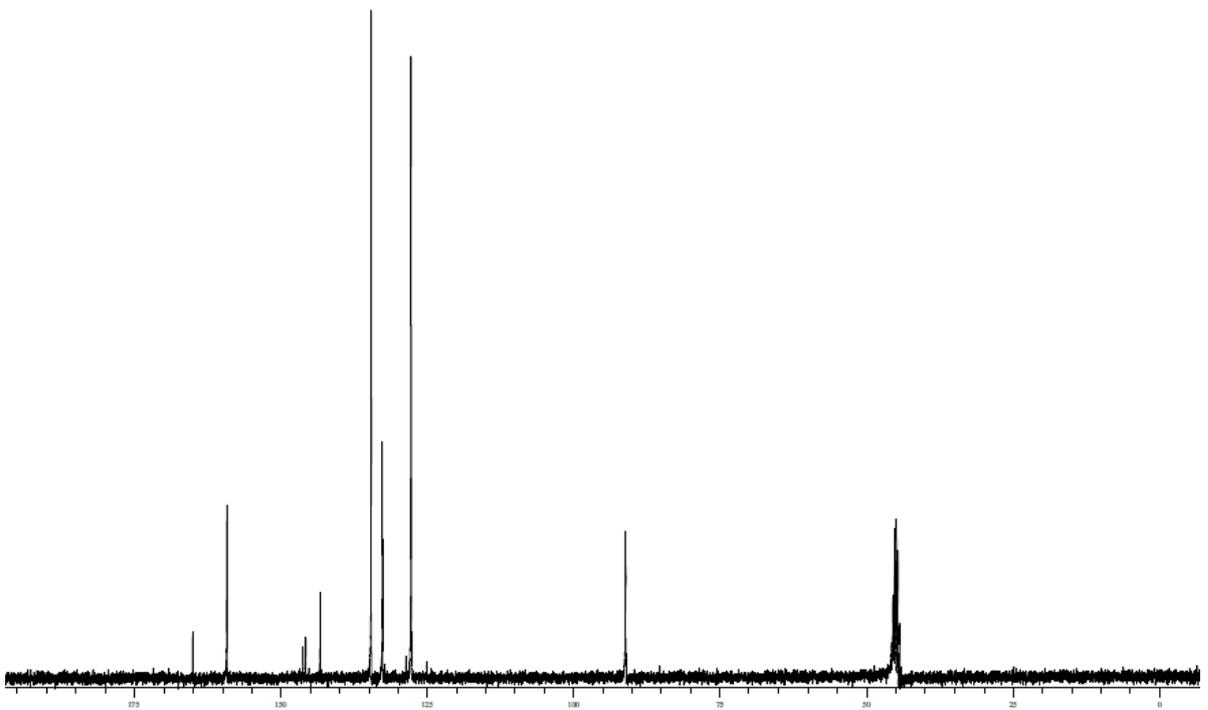
^{13}C -RMN 1,3-difenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1b**) (DMSO-*d*6)



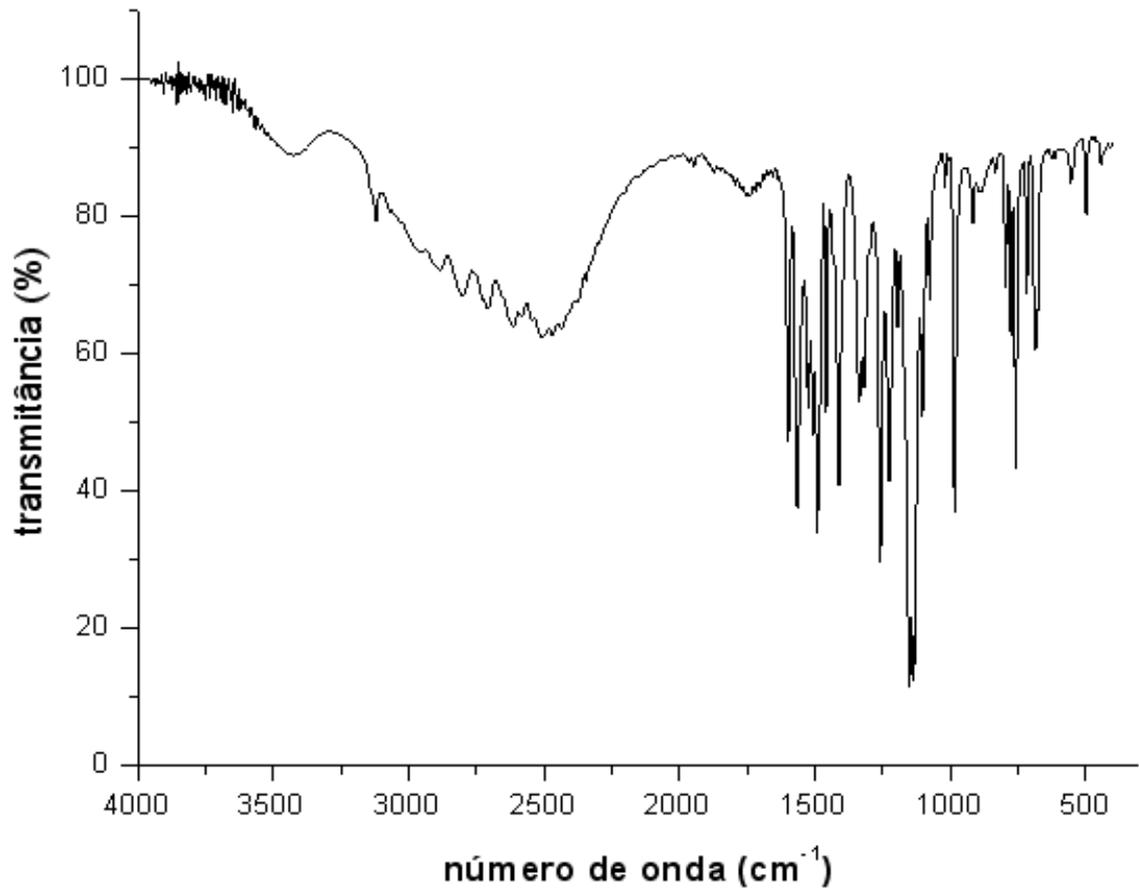
IV 1,3-difenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1b**)



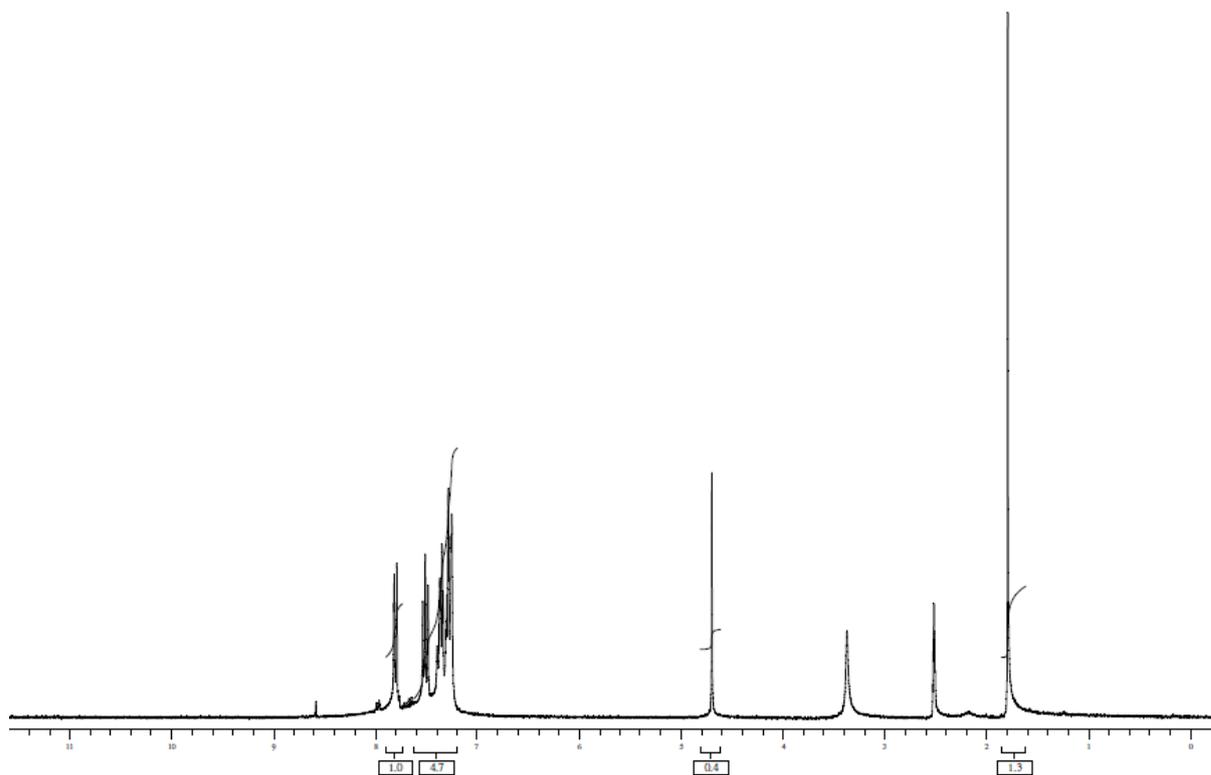
^1H -RMN 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (**1c**) (DMSO- d_6)



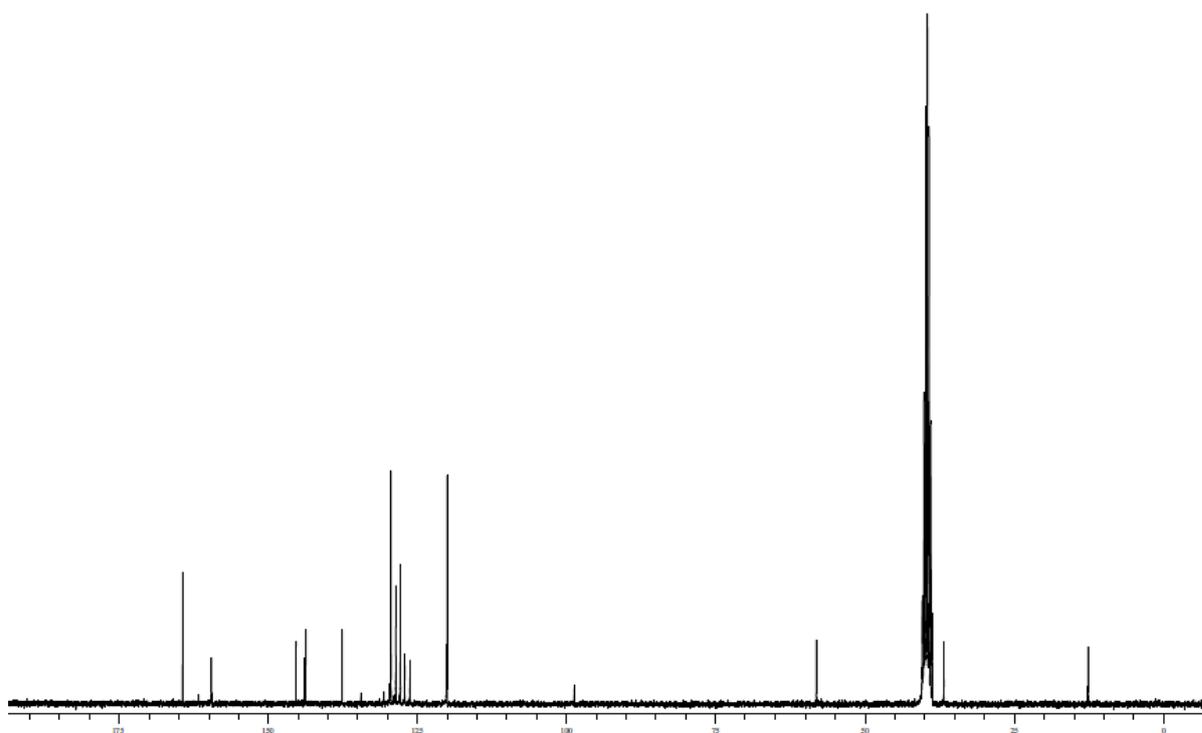
^{13}C -RMN 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (**1c**) (DMSO- d_6)



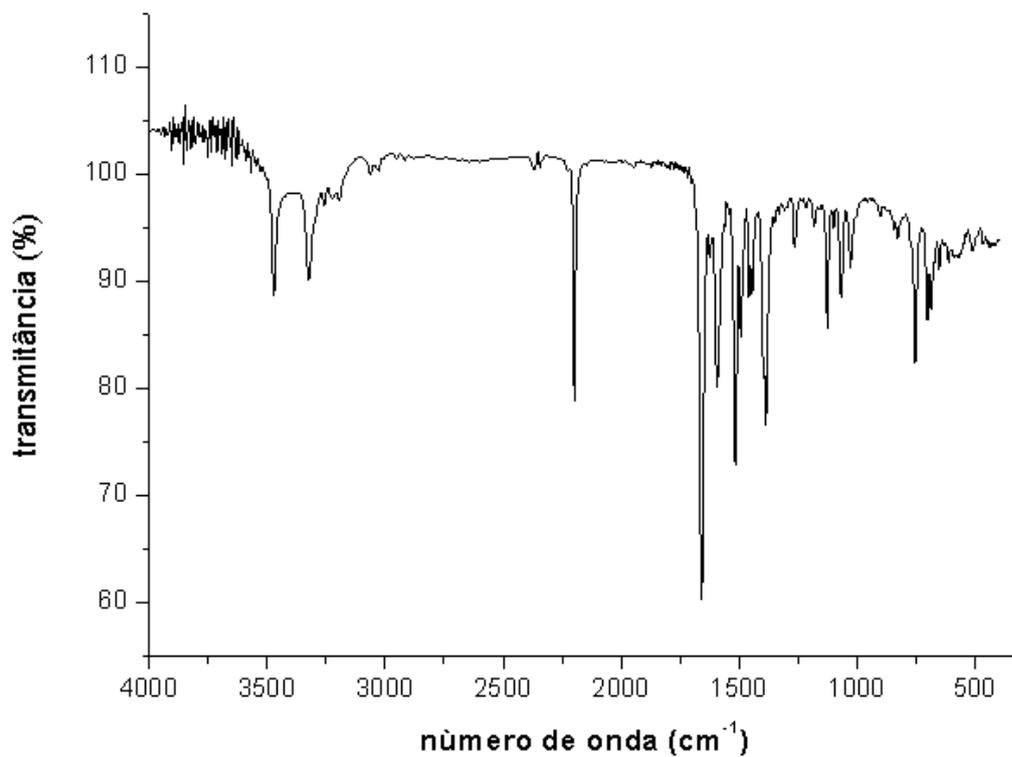
IV 1-fenil-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1c**)



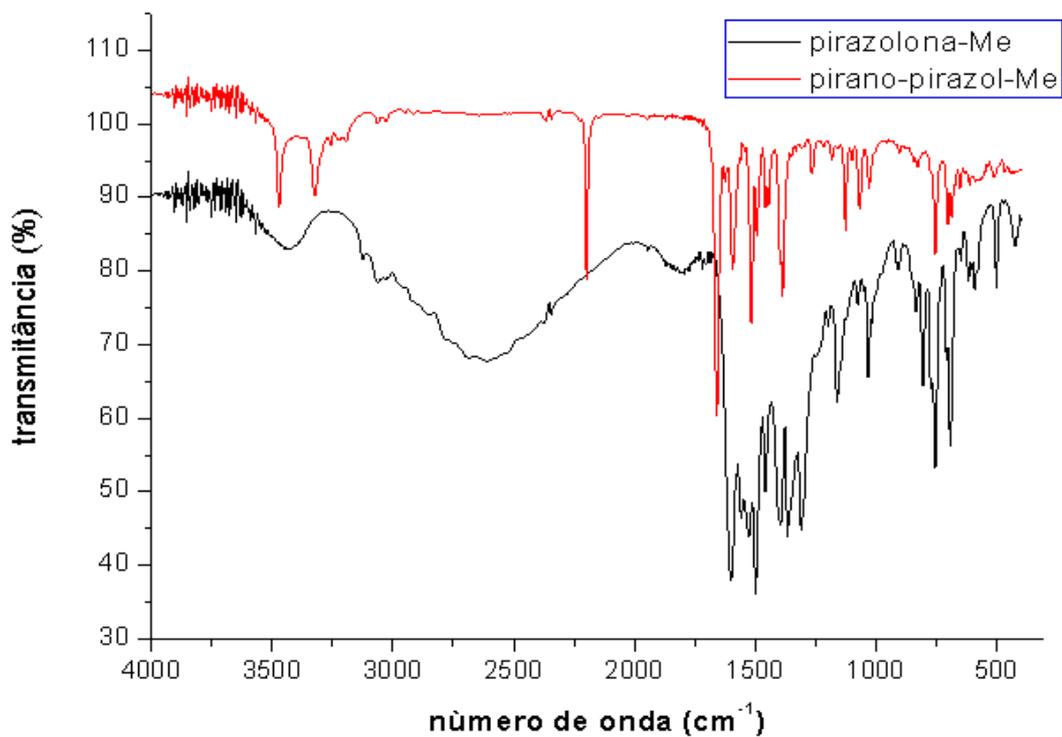
^1H -RMN 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2a**)
(DMSO-*d*6)



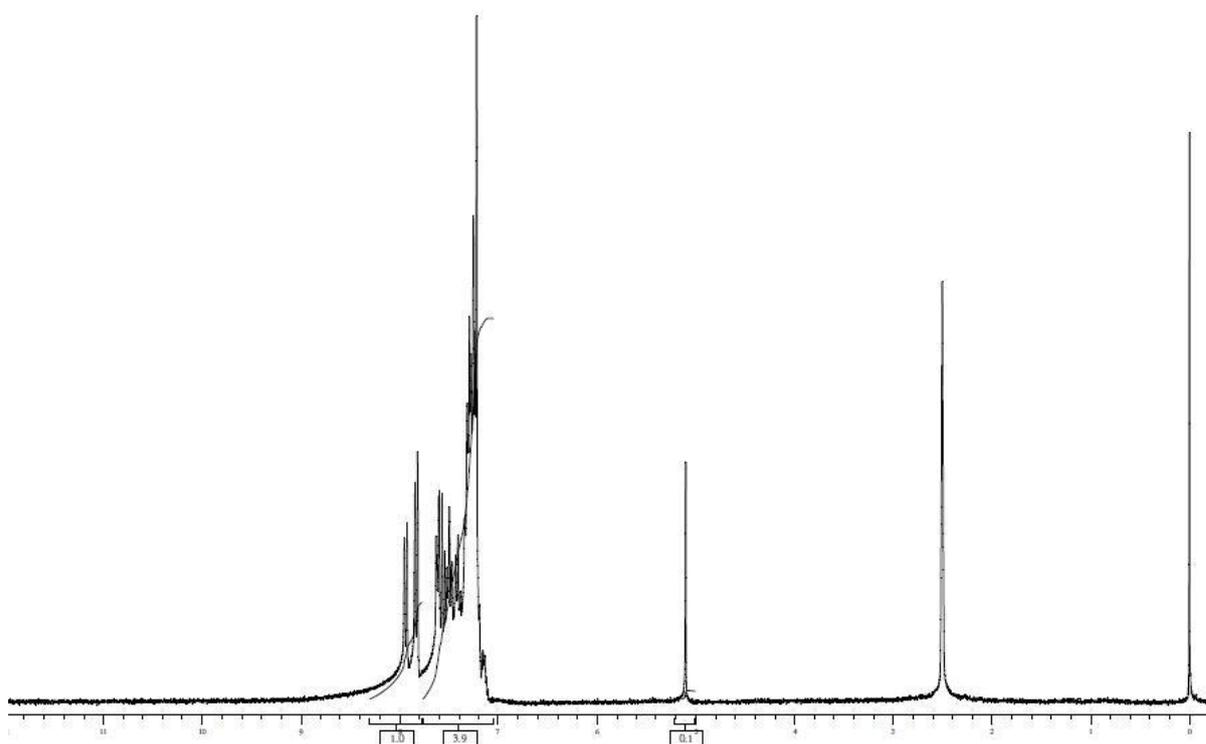
^{13}C -RMN 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2a**)
(DMSO-*d*6)



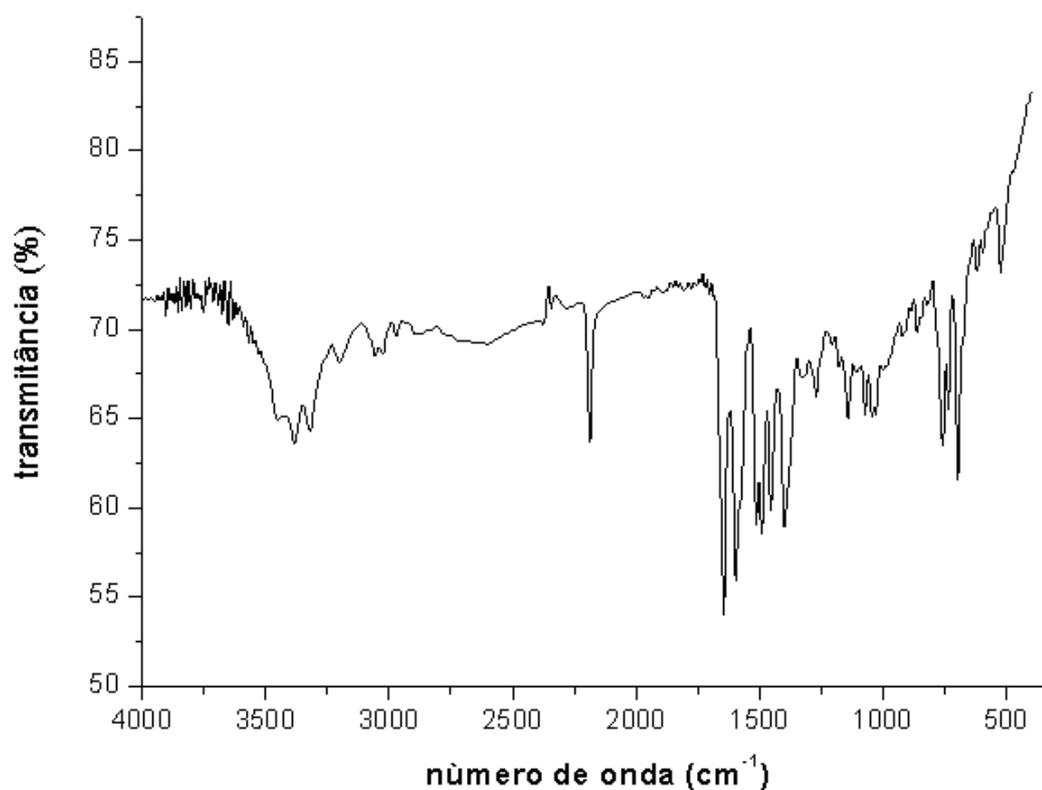
IV 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2a**)



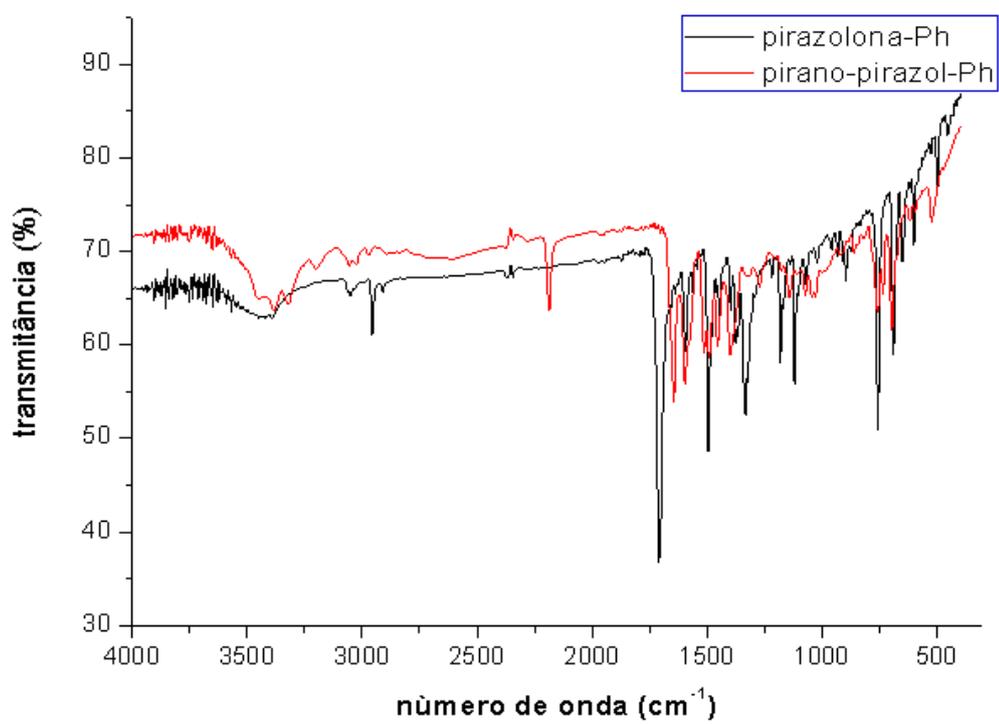
Sobreposição IVs 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1a**, em preto) e 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2a**, em vermelho)



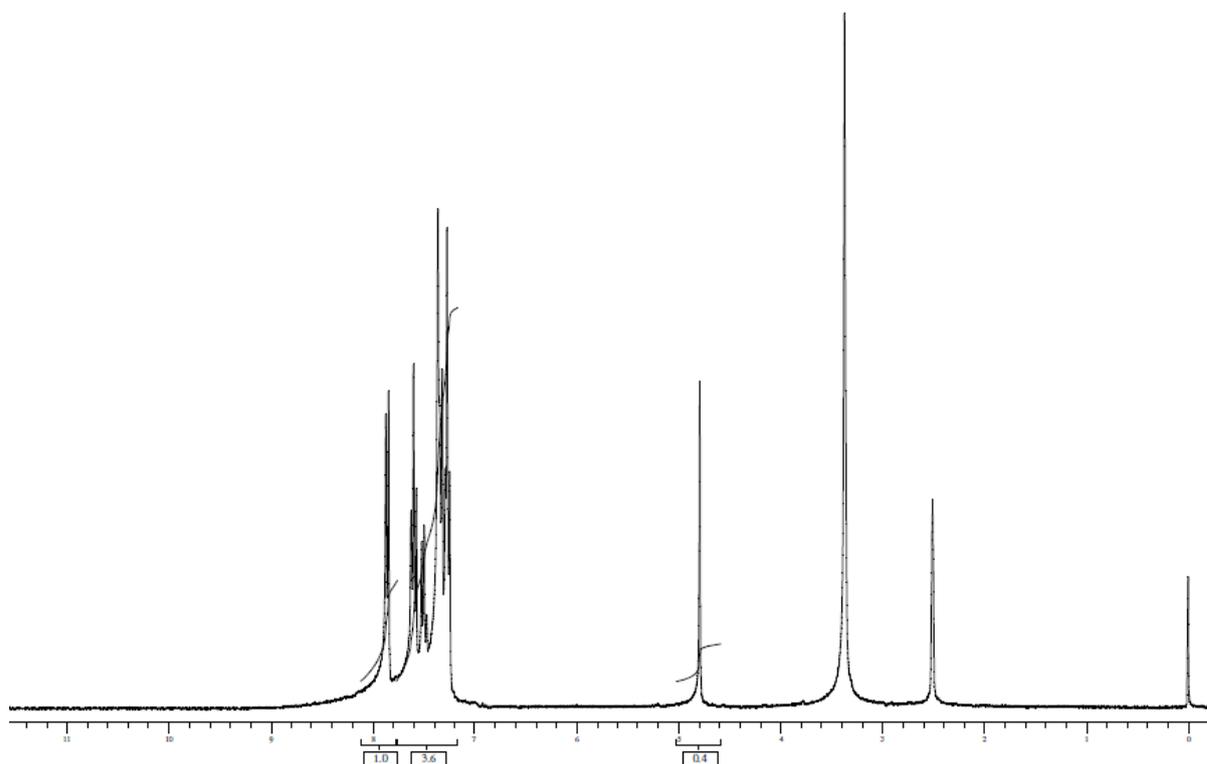
^1H -RMN 6-amino-1,3,4-trifenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2b**) (DMSO-*d*₆)



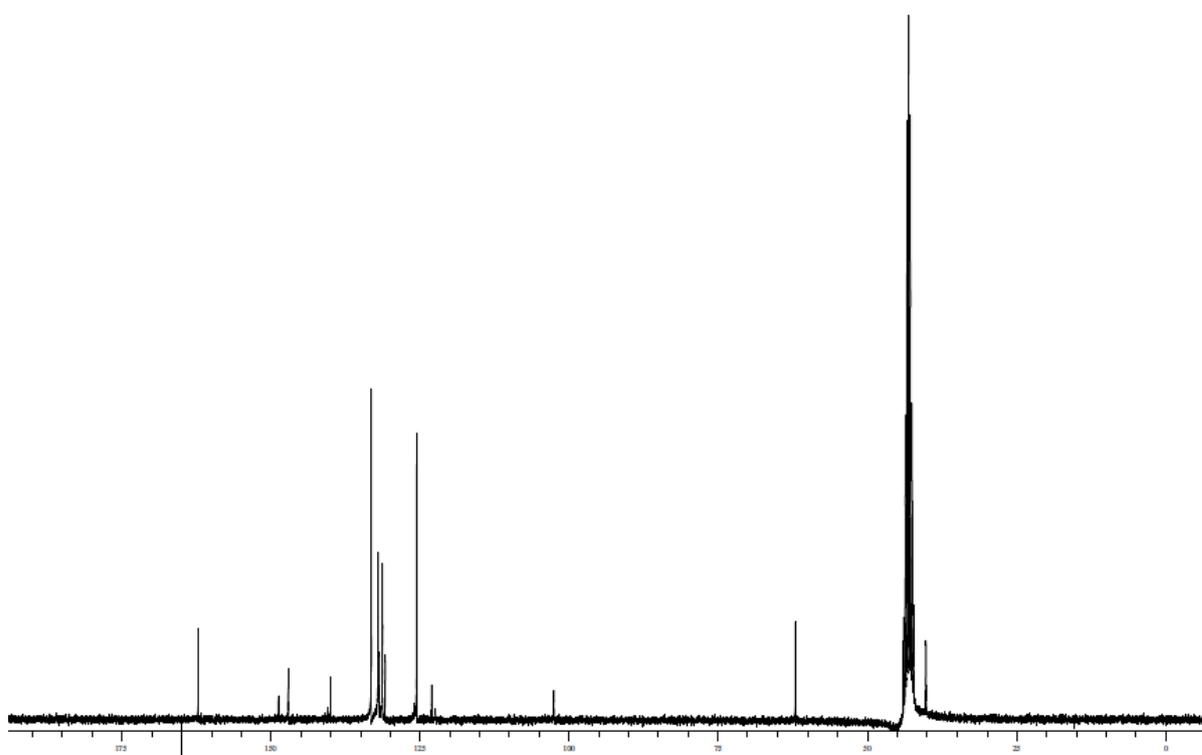
IV 6-amino-1,3,4-trifenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2b**)



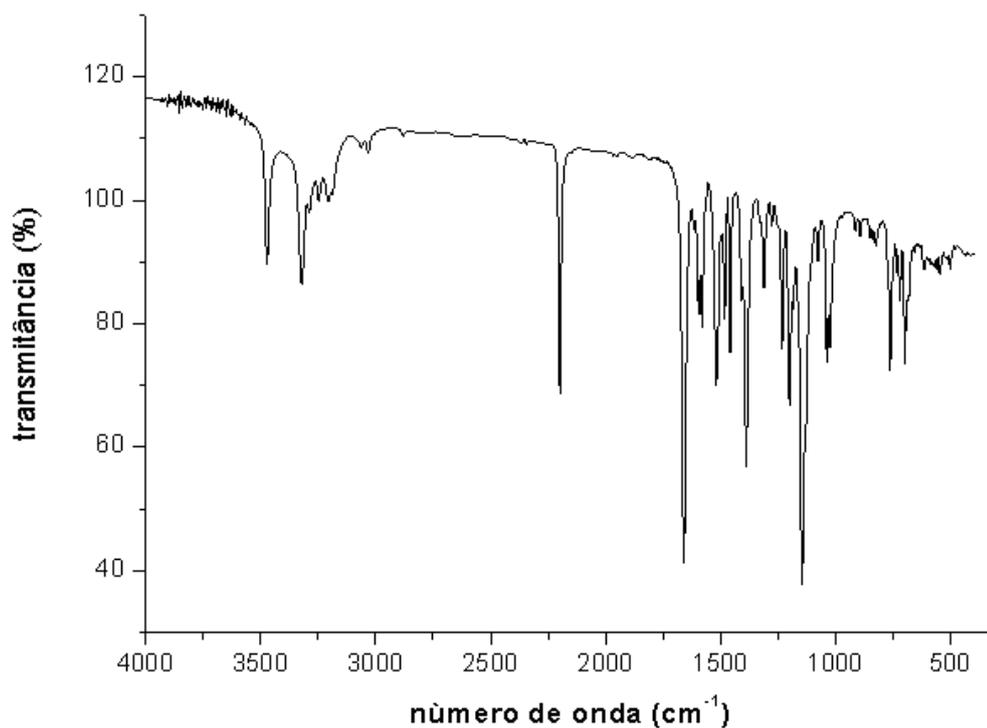
Sobreposição IVs 1,3-difenil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona (**1b**, em preto) e 6-amino-1,3,4-trifenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2b**, em vermelho)



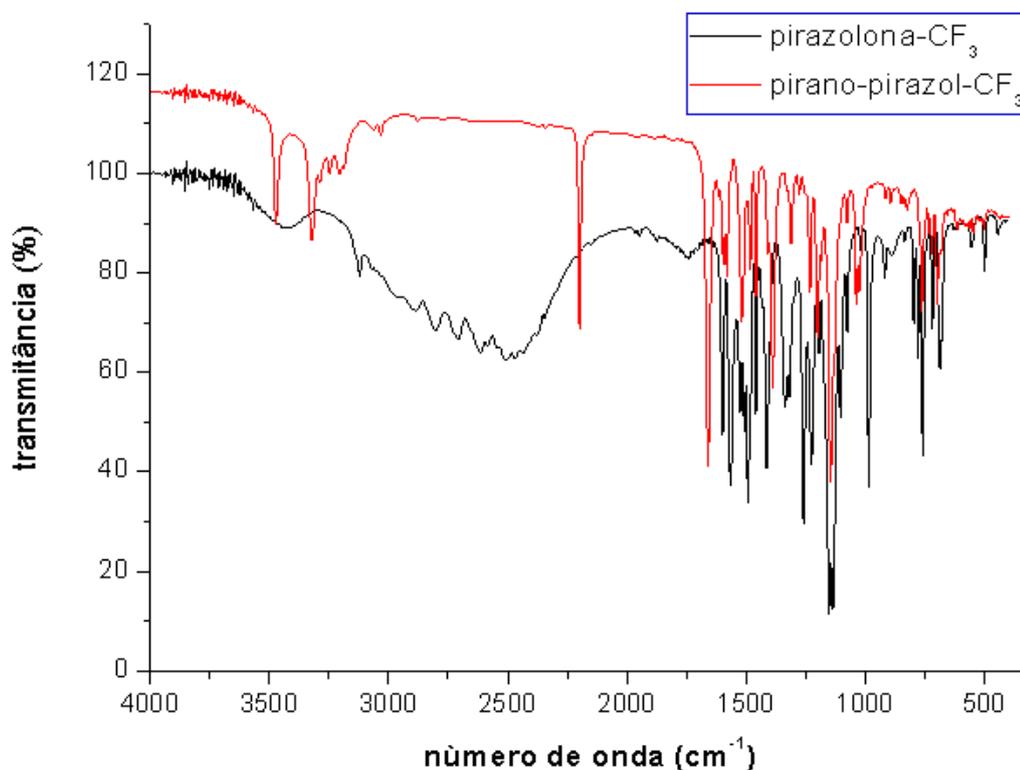
^1H -RMN 6-amino-3-(trifluometil)-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila
(**2c**) (DMSO-*d*6)



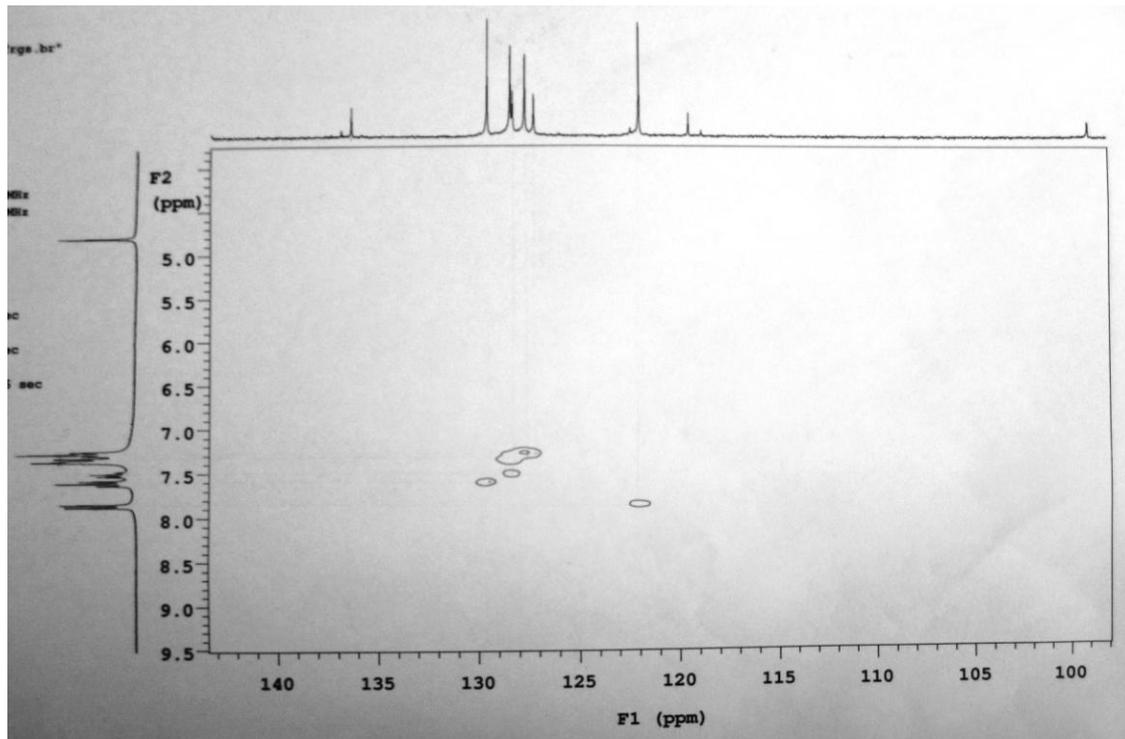
^{13}C -RMN 6-amino-3-(trifluometil)-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2c**)
(DMSO-*d*6)



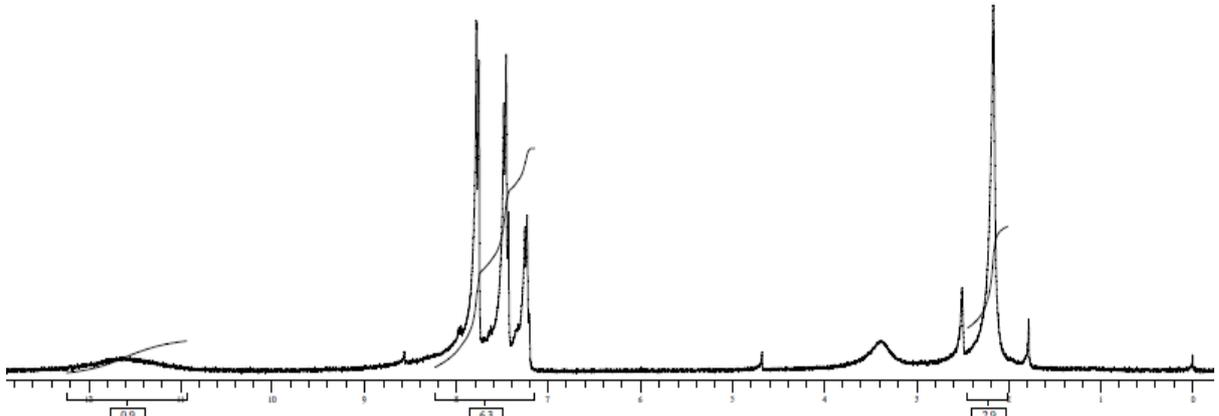
IV 6-amino-3-(trifluometil)-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2c**)



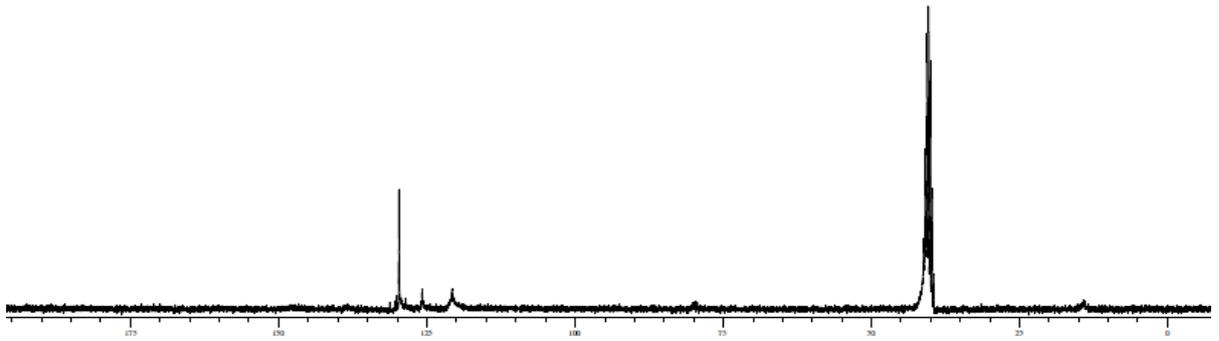
Sobreposição IVs 1-fenil-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (**1c**, em preto) e 6-amino-3-(trifluometil)-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2c**, em vermelho)



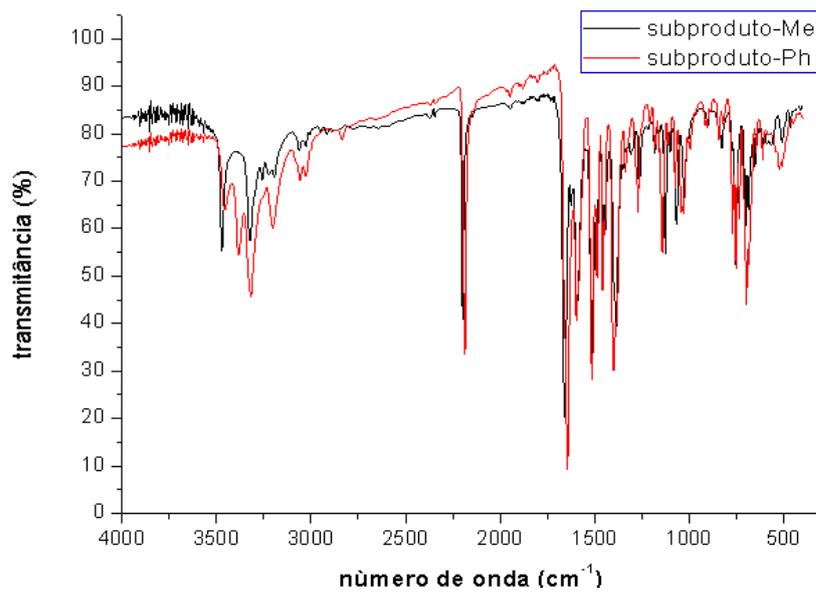
Espectro HMQC 6-amino-3-(trifluometil)-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrila (**2c**) (DMSO-*d*₆)



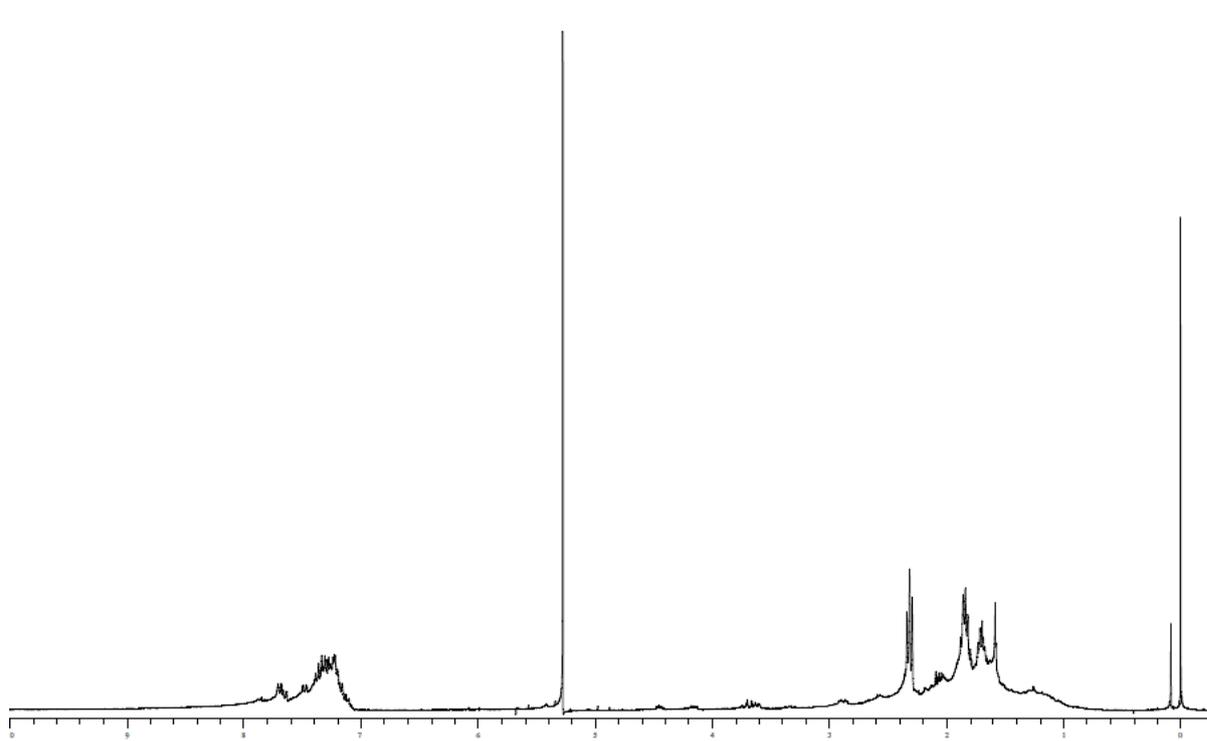
^1H -RMN SUBPRODUTO (formado na preparação de **2a**) (DMSO- d_6)



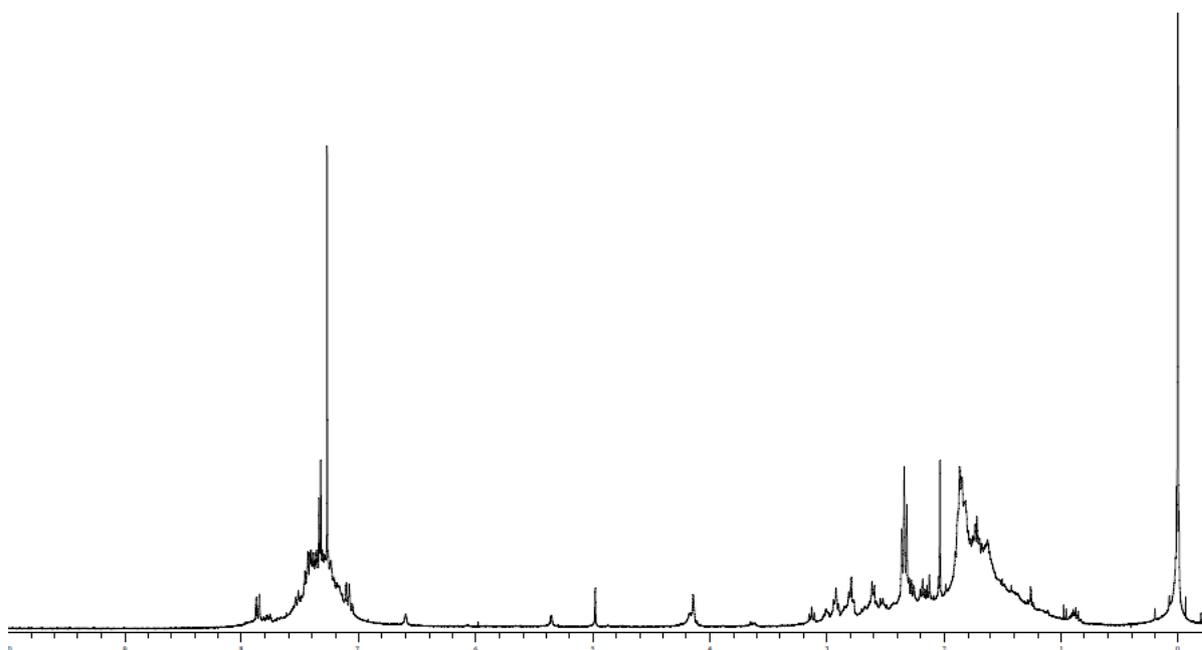
^{13}C -RMN SUBPRODUTO (formado na preparação de **2a**) (DMSO- d_6)



IV SUBPRODUTOS SOBREPSTOS (Me= formado na reação de **2a**; Ph= na reação de **2b**)



¹H-RMN FRIEDLÄNDER MÉTODO A: 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-c]pirazol-5-carbonitrila (**2a**) + cicloexanona (bruto) (CDCl₃)



¹H-RMN FRIEDLÄNDER MÉTODO B: 6-amino-3-metil-1,4-difenil-1,4-diidropirano[2,3-c]pirazol-5-carbonitrila (**2a**) + cicloexanona (bruto) (CDCl₃)