



universität
wien

DIPLOMARBEIT

TITEL

SYNTHESE HALOGENIERTER 1-PHEYLCHROMENO

[2,3-*c*] PYRAZOL-4(*1H*)-ONE

zur Erlangung des akademischen Grades

Magister/a Pharmaciae (Mag. pharm.)

an der Fakultät für Lebenswissenschaften

der Universität Wien

Verfasser/in: Giselle Batezila

Matrikelnummer: 0549096

Studienrichtung: Pharmazie (A449)

Begutachter: ao. Univ.-Prof. Dr.techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer

Wien, im Oktober 2010

Ich widme
meinen Kindern
meinen Brüdern Lionel und Hervé Wella
meiner Schwester Laure- Diane Wella
meinen Cousins und Cousinen und
Echo du Ciel

diese Arbeit als Vorbild.

Sprüche 2:6

Denn der HERR gibt Weisheit, aus seinem Munde komme Erkenntnis und Verstand.

Die Bibel

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden in der Zeit von März 2009 bis Oktober 2009 am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien durchgeführt.

Zuerst danke ich meinem Gott durch Jesus Christus, für den ich lebe und ohne dessen Gnade und Odem ich diese Arbeit nicht zu Ende bringen konnte.

Mein Dank gilt

Herrn Ao.Univ.- Prof. Dr.techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer,

bei dem ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken möchte für seine zuvorkommende und fachliche Betreuung, seine väterliche Aufmerksamkeit, sein hoch persönliches Engagement und natürlich für die Aufnahme und Interpretation der zahlreichen NMR-Spektren.

Mein Dank gilt

Dipl.-Ing.(FH) Ferdinand Fuchs

für die großartige Unterstützung bei der Durchführung der Synthesen, die Hilfsbereitschaft und die erfreuliche Zusammenarbeit.

Dank gilt auch Mag.Barbara Datterl, Mag.Birgit Bornawicz und meinen Kollegen am Department für die Hilfestellung während meiner praktischen Arbeit.

Weiterer Dank gilt

Herrn Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr. Norbert Haider für die Unterstützung im Rahmen der
EDV

Herrn Mag. Johannes Theiner (Mikroanalytisches Labor der Universität Wien) für
die Durchführung der Elementaranalysen sowie Herrn Ing. Peter Unteregger
(Fakultät für Chemie der Universität Wien) und Herrn Dr. Leopold Jirovetz für die
Aufnahme der Massenspektren.

Mein besonderer Dank gilt

**meinem Vater Mag. Emery Wella Ghenda und
meiner Mutter Bsc. Béatrice Tshote Wembo,**

die mich während des gesamten Studiums finanziell und seelisch unterstützt haben.

Mein spezieller Dank gilt

meinem Ehemann **Gerry Batezila**, der an mich geglaubt hat und mir die volle
Unterstützung in allen Situationen geschenkt hat.

Mein herzlicher Dank gilt

meiner Gemeinde „nouvelle Jérusalem“ und dem Pastor **Gomes Epanga** für den
Beistand, die unendliche Ermutigung und die seelische und geistliche Betreuung
während meines Studiums.

INHALTSVERZEICHNIS:

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	6
1.1	Bedeutung von Pyrazolen und Pyrazolonen in der Pharmazie	6
1.2	Kondensierte Pyrazole	8
1.3	Xanthon- Analoga	9
1.4	Bedeutung der Fluorverbindungen in der pharmazeutischen Chemie	10
1.5	Problemstellung	12
2	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	13
2.1	Synthese der 4-Aroylpyrazolone 2a-b, 5a, 8a-b	13
2.2	Synthese der Tricylen 3a-b, 6a, 9a-b	15
1	EXPERIMENTELLER TEIL	18
2	LITERATURVERZEICHNIS	33
3	ANHANG	35
5.1	Spektren	35
5.2	Zusammenfassung	36
5.3	Lebenslauf	37

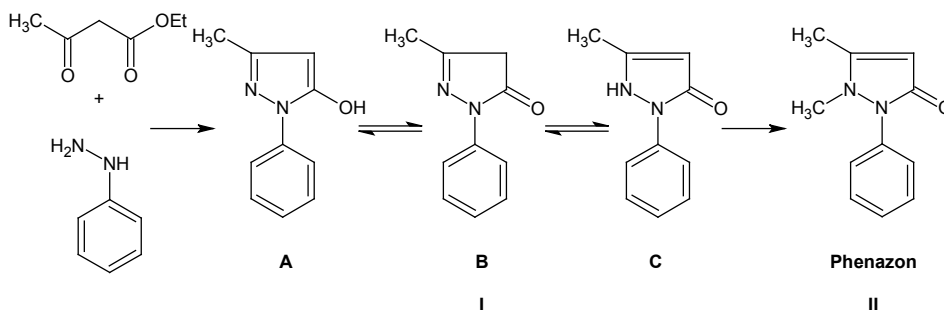
1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese kondensierter Pyrazol-Derivate, die als Strukturanaloga von Xanthonen betrachtet werden können. Deshalb soll zum Beginn ein kurzer Überblick über die Bedeutung des Pyrazol- Systems in der pharmazeutischen Chemie gegeben werden.

1.1 Bedeutung von Pyrazolen und Pyrazolonen in der Pharmazie

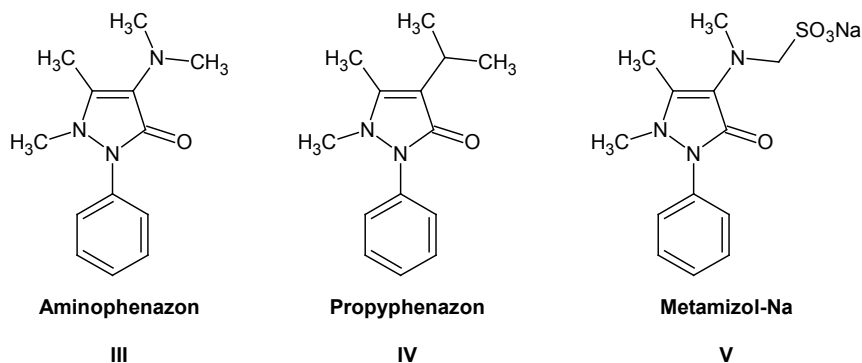
Seit vielen Jahren besitzen Pyrazol-Derivate eine besondere Stellung in der pharmazeutischen Chemie. Im Jahre 1883 wurde erstmals der Ringschluss zum Pyrazolon I durch Kondensation von Phenylhydrazin und Acetessigsäureethylester durchgeführt¹. Anschließende N-Methylierung lieferte das schwach analgetische Phenazon² (Antipyrin®) (II). Das Pyrazolon I ist tautomeriefähig und kann – in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wie etwa Lösungsmittel, Temperatur, pH-Wert – als OH- (A), CH- (B) und NH-Isomer (C) auftreten (Schema 1).

Schema 1



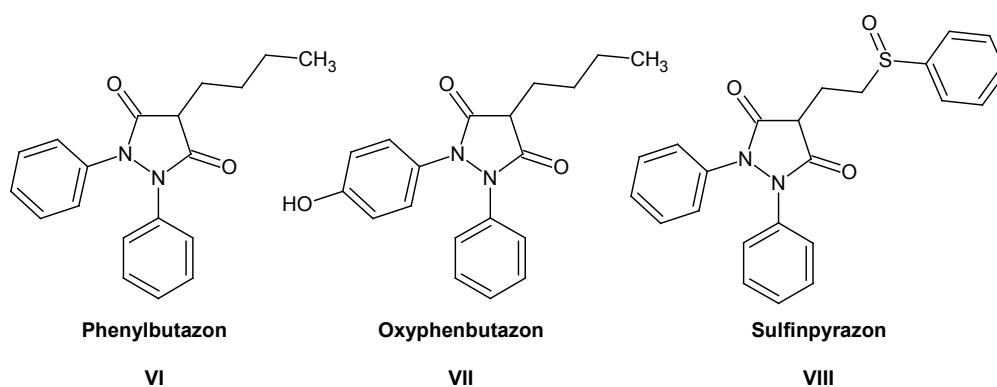
Derivate des Phenazons, die durch Substitution in Position 4 des Pyrazol-Ringes mit dazugehörigen Resten erhalten werden, weisen neben der analgetischen auch antiphlogistische bzw. antipyretische Eigenschaften auf, wofür Aminophenazon³ (Pyramidon®) (III), Propyphenazon⁴ (IV) und Metamizol- Na^5 (V) (Novalgin®), welches zusätzlich noch eine spasmolytische Wirkung besitzt (Schema 2).

Schema 2



Eine besondere Klasse von Pyrazol-basierten Wirkstoffen sind 3,5-Pyrazolidindione, die sich durch analgetische und antipyretische Eigenschaften auszeichnen. Als Vertreter dieser Klasse sind Phenylbutazon⁶ (Ambene[®]) (VI) und dessen aktiver Metabolit Oxyphenbutazon⁷ (Tanderil[®]) (VII) aufzuzählen. Sulfinpyrazon⁸ (Anturano[®]) (VIII) wirkt urikosurisch und wird als Therapie bei Arthritis eingesetzt. Bei der Nachbehandlung von Herzinfarkten ist Sulfinpyrazon als Thrombozytenaggregationshemmer einzusetzen (Schema 3).

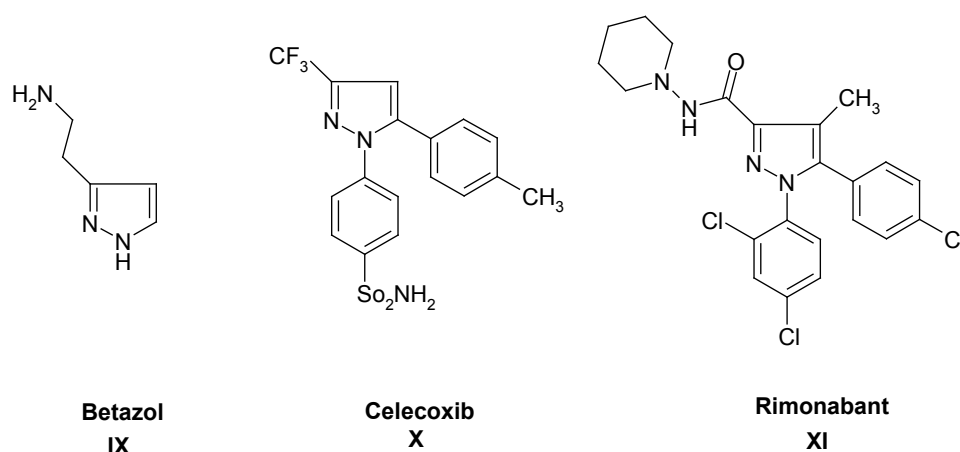
Schema 3



Das Pyrazol-Analogon von Histamin Betazol⁹ (Betoptina[®]) (IX) wird als Diagnostikum der Magensaftsekretion angewendet. Als neuer Wirkstoff aus der Familie der Pyrazol-Derivate wirkt der selektive COX-2 Hemmer Celecoxib¹⁰

(Celebrex[®]) (**X**) antiphlogistisch und besitzt als Strukturelemente einen Trifluormethyl-Substituenten am Pyrazol C-3 sowie eine Sulfonamid-Teilstruktur in p-Position des *N*-Phenyl-Ringes. Er wurde jedoch aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, wie erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko, im Oktober 2004 vom Markt genommen. Rimonabant¹¹ (Acomplia[®]) (**XI**) (Schema 4) ist ein Cannabinoid-Rezeptor-Antagonist, der bei Adipositas eingesetzt wird. Der Arzneistoff Rimonabant wurde im Oktober 2006 zugelassen. Aufgrund der Häufung psychischer Funktionsstörung (Suizidalität) entschloss sich die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) im Oktober 2008 nach einer intensiven Diskussion um das Nutzen-Risiko-Verhältnis den Appetitzügler ruhen zu lassen. Bis dahin wird von weiteren Verordnungen des Medikaments abgeraten.

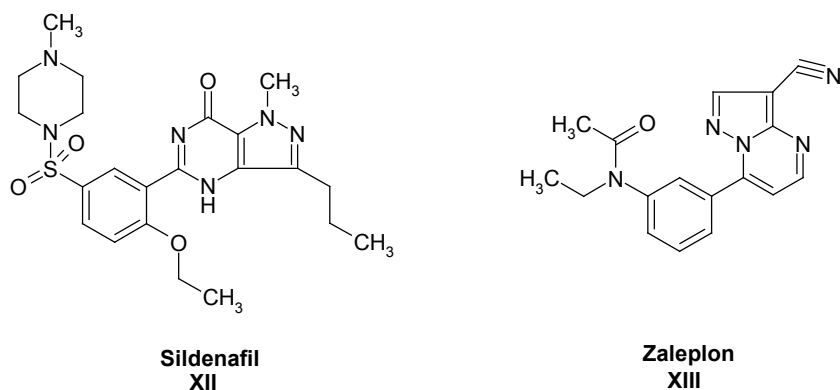
Schema 4



1.2 Kondensierte Pyrazole

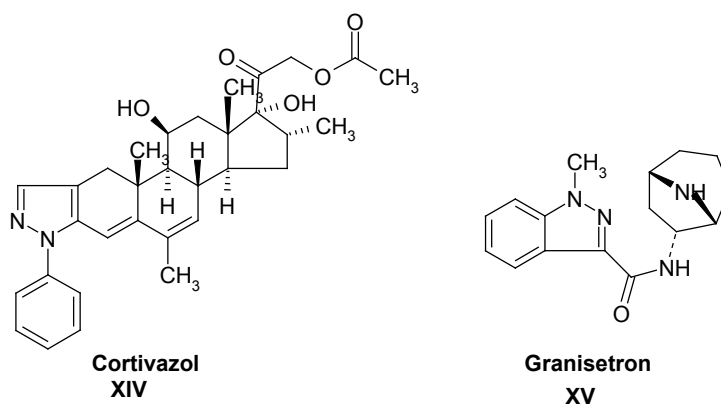
Kondensierte heterocyclische Systeme mit Pyrazol-Teilstruktur finden sich in unterschiedlichsten Wirkstoffklassen. Vertreter sind das zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzte Sildenafil¹² (Viagra[®]) (**XII**) – ein Inhibitor der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase 5 (PDE5) – welches auf einem Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-Grundkörper beruht, oder das Hypnotikum Zaleplon¹³ (Sonata[®]) (**XIII**), das auf einem Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-System basiert (Schema 5).

Schema 5



Als weitere Beispiele für kondensierte Pyrazole können das Glucocorticoid Cortivazol¹⁴ (Altim[®]) (**XIV**) (ein Pyrazolo[4',3':2,3]pregnan) sowie der Serotonin-Rezeptor (5-HT₃) Antagonist Granisetron¹⁵ (Kytril[®]) (**XV**) (Indazol-System) genannt werden (Schema 6).

Schema 6

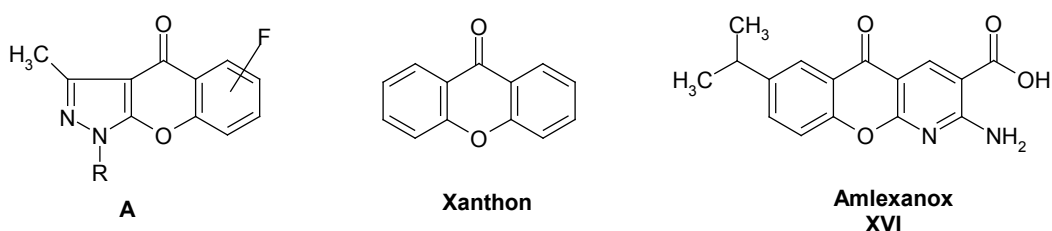


1.3 Xanthon- Analoga

Die im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit hergestellten Zielverbindungen **A** (Schema 7) können als heterocyclische Analoga des Xanthons aufgefaßt werden. Solche Verbindungen weisen zum Teil interessante biologische Aktivitäten auf, als Beispiel sei der bereits auf dem Markt befindliche Arzneistoff Amlexanox^{16,17} (**XVI**)

erwähnt (Schema 7). Letzterer beruht auf einem 5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridin-5-on System, in dem ein Benzolring des Xanthons durch einen Pyridinring ersetzt ist. Amlexanox wird aufgrund seiner antiallergischen und antiinflammatorischen Eigenschaften zur Behandlung von Rhinitis allergica, Aphten und Mundschleimhautulzera, Ashtma bronchiale und Konjunktivitis eingesetzt. Die antiallergische Wirkung basiert auf der Hemmung der Freisetzung von Mediatoren und Blockade der Effekte der SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis). Es wurde auch anhand von Tiermodellen nachgewiesen, dass Amlexanox die IgE-vermittelte PCA (passive cutaneous anaphylaxis) und die Histaminfreisetzung aus Mastzellen wie Cromoglicinsäure unterdrückt¹⁸.

Schema 7: Zielverbindungen A – Xanthon - Amlexanox



1.4 Bedeutung der Fluorverbindungen in der pharmazeutischen Chemie

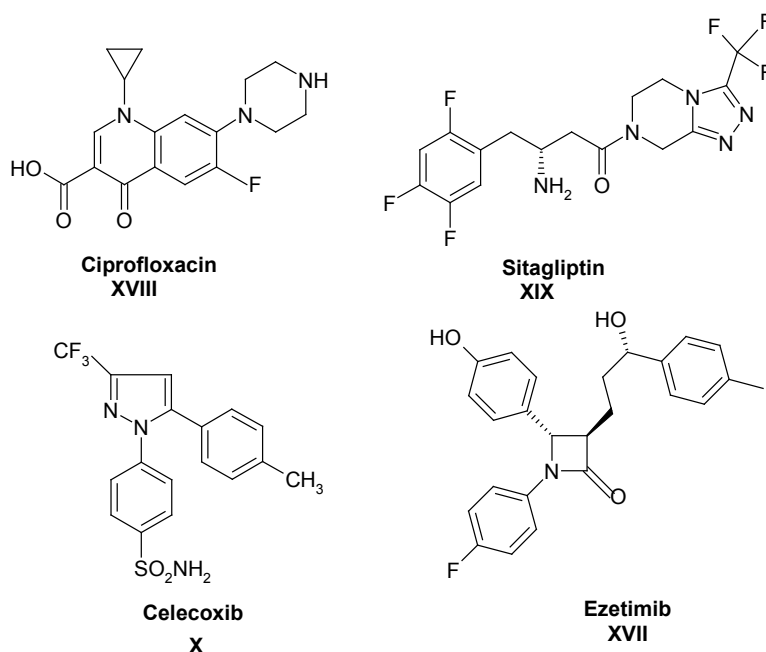
Fluorverbindungen haben aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften eine große Bedeutung in der pharmazeutischen Chemie^{19,20}. Das Fluoratom hat sowohl Einfluss auf die Membrandurchgängigkeit und die Abbaugeschwindigkeit, als auch die Rezeptorbindung fluorhaltiger Arzneistoffmoleküle. Aufgrund der Eigenschaften des ¹⁹F-Kernes sind fluorhaltige, biologisch aktive Moleküle besonders leicht NMR-spektroskopisch zu untersuchen und zu verfolgen, was z.B. einen großen Vorteil bei Metabolismus- Studien, besonders bei Rezeptorbindungsstudien, darstellt.

Fluoratome verbessern die Stoffwechselstabilität der Zellen und können erhebliche Wirkungen auf die Bindungsaffinität in Protein- Ligand Komplex besitzen. Sie reduzieren die Plasmabindung der Proteine, was zu einer Erhöhung der Zellpenetration kommt. Als Beispiel werden Cholesterin- Resorptionshemmer

Ezetimib¹⁹(Ezetrol[®]) (XVII) und der Gyrasehemmer, Ciprofloxacin¹⁹ (Agyr[®]) (XVIII), welcher zur Therapie antibakterieller Krankheiten eingesetzt wird, genannt. Celecoxib (Celebrex[®]) (X) ist ein antiphlogistisch wirkender selektiver COX2-Hemmer, der als Strukturelemente einen Trifluormethyl-Substituenten am Pyrazol C-3 sowie eine Sulfonamid-Teilstruktur in p-Position des *N*-Phenyl-Ringes aufweist. Celecoxib hat eine Plasmahalbwertszeit von 200 h, die nach dem Austausch des Fluors durch eine Methylgruppe auf 3.5 h gesenkt wird¹⁹. Laut Untersuchungen treten polare Interaktionen zwischen CF- Gruppen des Liganden und Carbonylgruppen des Rezeptorproteins auf, welche für die Verstärkung der Bindungsfähigkeit verantwortlich ist.

Fluoratome haben eine hohe Lipophilie, die verantwortlich für die Bindungsfähigkeit an Rezeptoren ist und für eine Verbesserung der Membrandurchgängigkeit sorgt. Als Beispiel ist Sitagliptin²⁰ (Januvia[®]) (XIX) zu nennen, dessen Wirkung auf der Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase 4 beruht. Dieses baut das Hormon Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) ab und regt die Freisetzung des blutzuckersenkenden Hormons Insulin an (Schema 8)

Schema 8

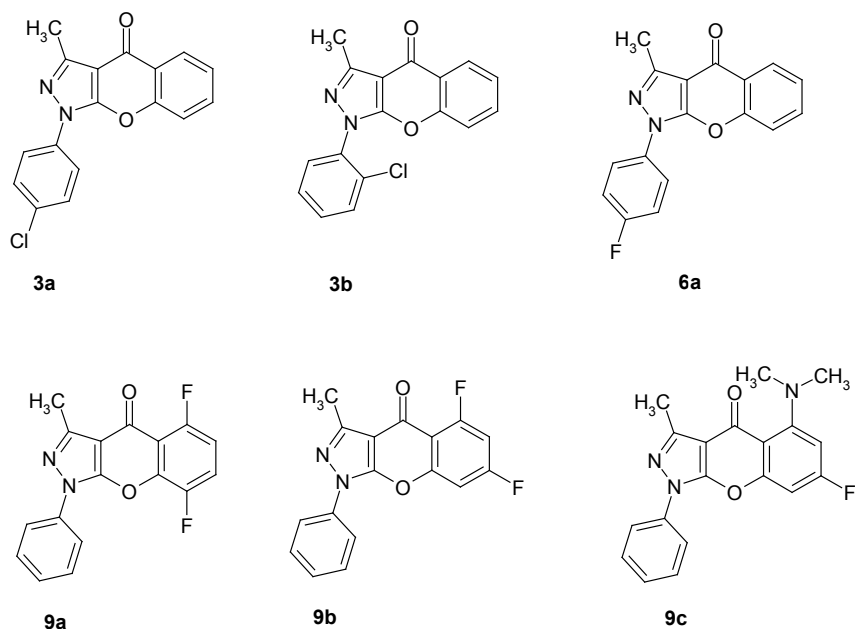


1.5 Problemstellung

Im Rahmen eines Projektes welches auf die Synthese neuer halogenierter kondensierter Systeme mit Pyrazol- Partialstruktur abzielt, sollten in der vorliegenden Diplomarbeit Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one vom Typ **A** hergestellt werden (Schema 7). Solche Verbindungen können als heterocyclische Analoga des Xanthons betrachtet werden. Konkret handelt es sich bei den Zielverbindungen um die im nachfolgenden Schema 9 angegebenen Chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one vom Typ **3**, **6** und **9**.

Die Herstellung dieser kondensierten Systeme sollte - ähnlich wie in Lit.²⁰ beschrieben – ablaufen: Umsetzung der Pyrazolone **1a-b**, **4a** und **7a-b** mit den ortho-Halogenarylcarbonsäurechloriden **10**, **11** bzw. **12** unter den Bedingungen der „Jensen Reaktion“ (Ca(OH)₂ und Dioxan). Die anschließende Cyclisierung²¹ der nach letzterer Reaktion zu erwartenden 4-Aroylopyrazolone **2a-b**, **5a** und **8a-b** unter basischen Bedingungen (NaH/DMF bzw. K₂CO₃/DMF bzw. K₂CO₃/Acetonitril) sollte schließlich zu den Zielverbindungen zu **3a-b**, **6a** bzw. **9a-c** führen.

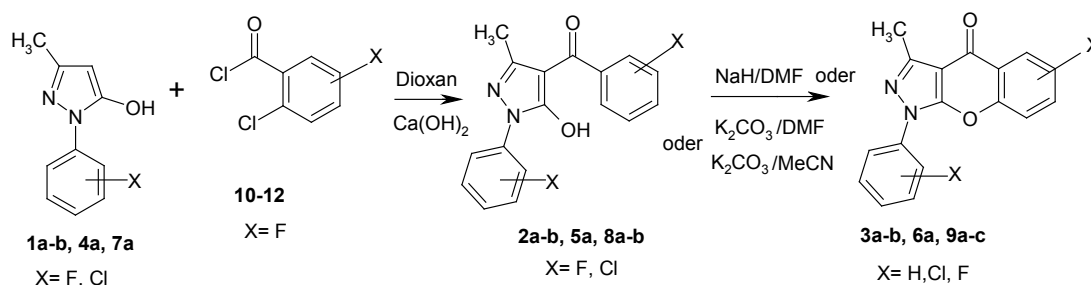
Schema 9



2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE

Schema 10 zeigt das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Synthesekonzept zur Herstellung der oben erwähnten Zielverbindungen. Die Pyrazolone **1a-b**, **4a** bzw. **7a-b** werden mit den ortho-Halogenarylcarsäurechloriden **10**, **11**, **12** (Schema 11-13) unter den Bedingungen der "Jensen Reaktion" ($\text{Ca}(\text{OH})_2$ und Dioxan) umgesetzt. Anschließend werden die dabei entstandenen 4-Aroylpyrazol-5-ole **2a-b**, **5a**, **8a-b** unter basischen Bedingungen (NaH/DMF bzw. $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ bzw. $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Acetonitril}$) zu den gewünschten tricyclischen Zielverbindungen **3a-b**, **6a**, **9a-c** cyclisiert.

Schema 10



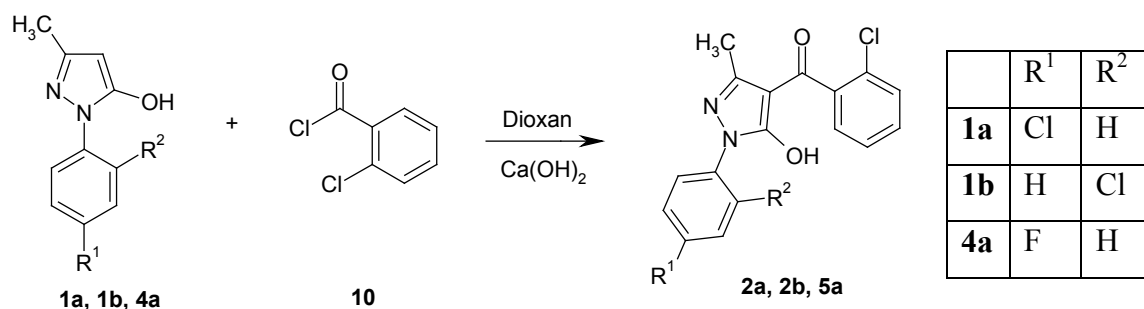
2.1 Synthese der 4-Aroylpyrazolone **2a-b**, **5a**, **8a-b**

Die Methode der Wahl um eine Aroyl- bzw Acyl- Funktion in Position 4 eines N-substituierten Pyrazolons einzuführen ist die Acylierungsreaktion nach Jensen: Dabei wird das Pyrazolon (hier ein 1-Aryl-2-pyrazolin-5-on bzw. - laut IUPAC - 2-aryl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on) mit einem Carbonsäurechlorid unter Ausschuss von Luftfeuchtigkeit in trockenem 1,4-Dioxan und in Gegenwart von Calciumhydroxid umgesetzt²⁰.

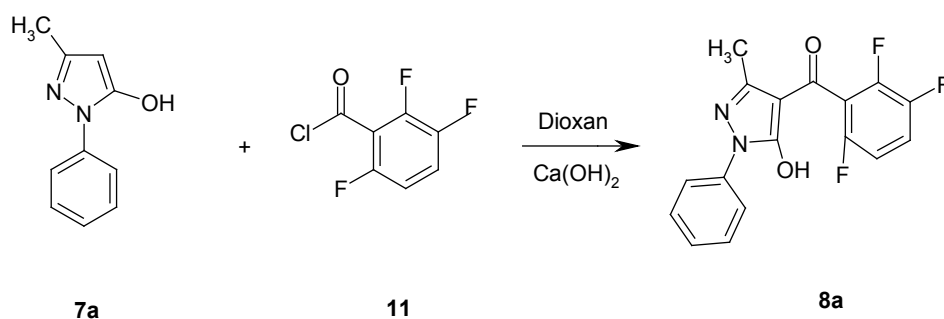
Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden konkret die Pyrazolone **1a**, **1b**, **4a**, **7a** mit den ortho-Halogencarbonsäurechloriden **10**, **11**, **12** in trockenem 1,4-Dioxan in Gegenwart von Calciumhydroxid unter Ausschuss von Luftfeuchtigkeit umgesetzt (Schema 11-13). Die Isolierung des gewünschten Reaktionsproduktes erwies sich

meist als sehr einfach, da nach Behandlung des Reaktionsgemisches mit 2N HCl und Wasser das gewünschte Produkt jeweils als fester Niederschlag ausfiel und somit via Filtration leicht isoliert werden konnte. Einfaches Umkristallisieren aus Ethanol oder Ethanol/Wasser lieferte dann die 4-Aroylpyrazolone in zufriedenstellender Reinheit. Die gewünschten Ketone **2a**, **5a**, **8a-b** wurden auf diese Art in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten. Lediglich bei der Synthese von **2b** trat ein Problem auf: Hier fiel bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Zugabe von HCl/H₂O kein festes Reaktionsprodukt aus. Demzufolge wurde das wässrig- organische Reaktionsgemisch mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Entfernen der Lösungsmittel ein zäher, klebriger Rückstand erhalten. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte das Aroylpyrazolon **2b** zwar nicht analysenrein erhalten werden, die Reinheit erwies sich jedoch als ausreichend, um **2b** erfolgreich zu **3b** zu cyclisieren.

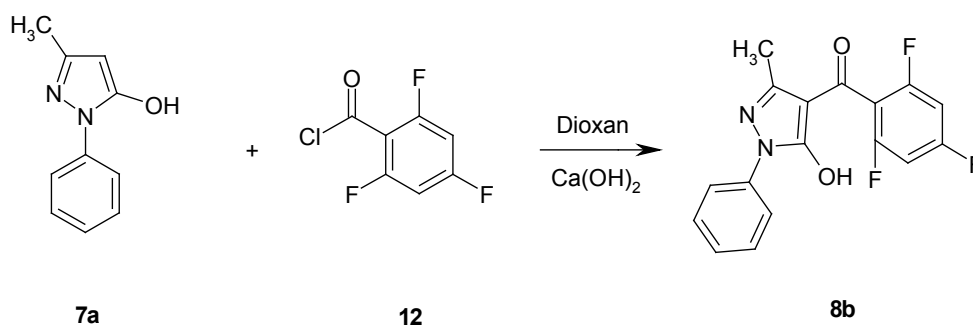
Schema 11 - Synthese der 4-Aroylpyrazolone **2a**, **2b**, **5a**



Schema 12 - Synthese des 4-Aroylpyrazolons **8a**



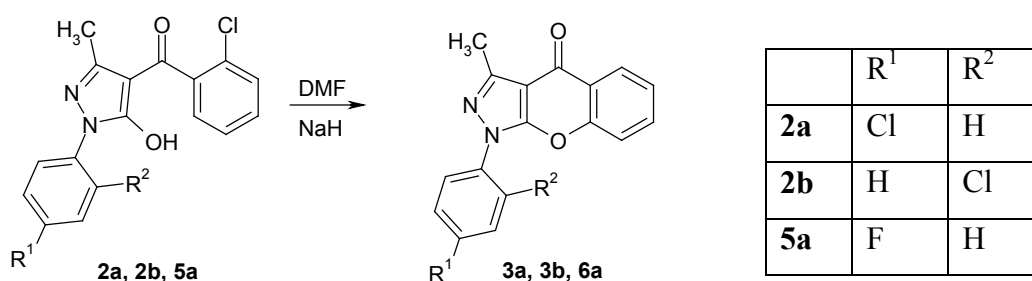
Schema 13 - Synthese des 4-Aroylpyrazolons 8b



2.2 Synthese der Tricyclen 3a-b, 6a, 9a-b

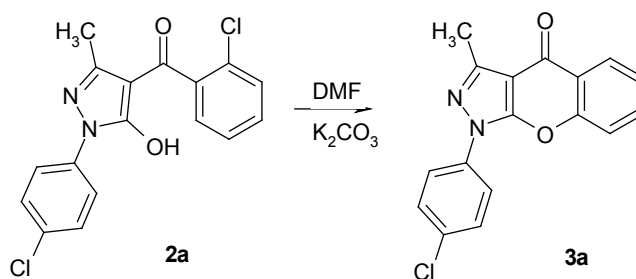
Zur Herstellung der Zielverbindungen wurden die erhaltenen 4-Aroylpyrazolone **2a-b**, **5a**, **8a-b** unter Rückflussbedingungen mit NaH/DMF bzw. K₂CO₃/DMF oder K₂CO₃/Acetonitril cyclisiert (Schema 14-17)²¹.

Schema 14 – Synthese der Tricyclen 3a, 3b, 6a

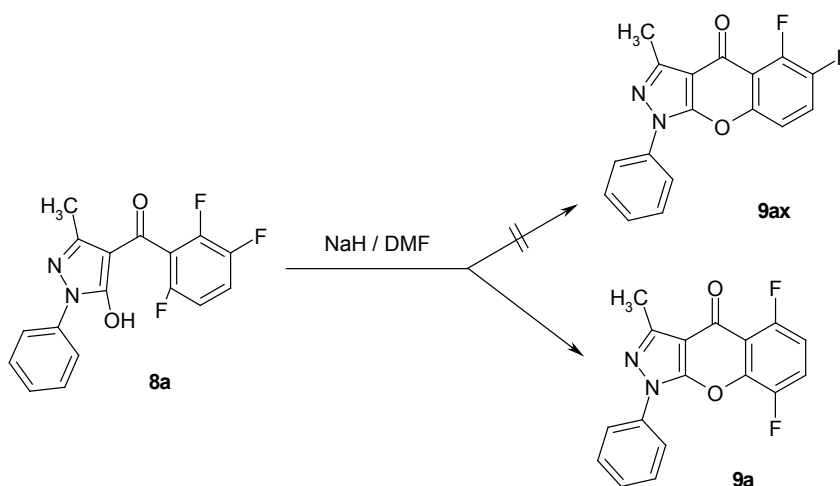


Die Cyclisierung von **2a-b**, **5a** zu den Zielverbindungen **3a-b**, **6a** erfolgte durch Behandlung mit NaH in absolutem DMF (analog Lit²¹). Die Verbindungen **3b** und **6a** wurden in guten Ausbeuten erhalten, während die Ausbeute von **3a** nur 33% betrug. Daher wurde zur Cyclisierung von **2a** eine andere Reaktionsführung ausprobiert. Die starke Base NaH wurde durch die mildere Base K₂CO₃ ersetzt, wodurch eine zufrieden stellende Ausbeute an Tricyclus **3a** (77%) erzielt werden konnte (Schema 15). Die Reinheit wurde durch die CHN-Analyse und NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigt.

Schema 15 - Synthese des Tricyclus 3a durch K₂CO₃

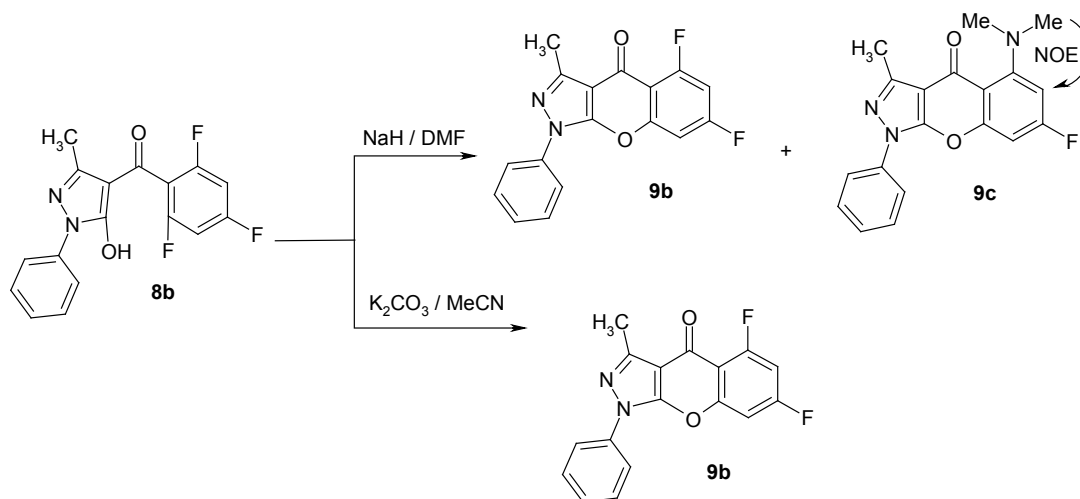


Die Ringschlussreaktion von Verbindung **8a** (Schema 16) kann im Prinzip zu zwei verschiedenen, möglichen Cyclisierungsprodukten führen, nämlich zur 5,8-Difluoroverbindung **9a** bzw zur 5,6-Difluoroverbindung **9ax**. Schon die chromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigte jedoch, dass nur eines der beiden möglichen Produkte entstanden war. Die eindeutige Zuordnung der Struktur des Cyclisierungsprodukts erfolgte über die NMR-Spektren – diese wiesen eindeutig darauf hin, daß es sich beim isolierten Produkt um **9a** (5,8-Difluoroverbindung) handelte. Daraus läßt sich schließen, dass hinsichtlich der intramolekularen nucleophilen Substitutionsreaktion in Verbindung **8a** das Fluoratom in Position 2 des Phenylrings offensichtlich reaktiver ist als jenes in der Position 6. Die Reinheit von **9a** wurde weiters mittels CHN- Analyse überprüft.



Schema 16 - Synthese des Tricyclus 9a

Ein interessantes Phänomen wurde bei der Cyclisierung von **8b** beobachtet (Schema 17). Bei Durchführung der Ringschlussreaktion durch Behandlung von **8b** mit NaH/DMF wurde ein Gemisch aus zwei Reaktionsprodukten erhalten. Eingehende NMR-Untersuchungen zeigten, dass es sich um das Zielprodukt **9b** und die 5-Dimethylaminoverbindung **9c** handelt. Die Bildung des Letzteren kann durch - eine unerwartete - Reaktion von **8b** (bzw. **9b**) mit DMF erklärt werden. Bei Vermeidung von DMF als Lösungsmittel und Durchführung der Cyclisierung im Reaktionssystem K_2CO_3 /Acetonitril wurde schließlich das gewünschte **9b** als einziges Produkt erhalten. Die Reinheit von **9b** wurde mittels CHN- Analyse bewiesen und die Struktur bzw. Identität von Verbindung **9c** mittels NMR-Experimenten (NOE auf H-6 nach Einstrahlung auf NCH_3 , siehe Schema 17) bzw. hrMS bestätigt.



Schema 17 - Synthese der Tricyclen **9b und **9c****

1 EXPERIMENTELLER TEIL

Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Massenspektren: Shimadzu QP 5000 (EI, 70 eV), Direkteinlass.

Hochaufgelöste Massenspektren: Finnigan MAT 8230 (EI, 70 eV).

NMR-Spektren: ^1H and ^{13}C NMR Spektren wurden in Varian UnityPlus 300 Spektrometer (299.95 MHz für ^1H , 75.43 MHz für ^{13}C) oder Bruker Avance 500 Spektrometer (500.13 MHz für ^1H , 125.77 MHz für ^{13}C) aufgenommen. Die chemische Verschiebung wird in δ -Werten 7.26 ppm (^1H in CDCl_3), 2.49 ppm (^1H in $\text{DMSO}-d_6$), 77.0 ppm (^{13}C in CDCl_3), und 39.5 ppm (^{13}C in $\text{DMSO}-d_6$) bezogen auf TMS angegeben.

^{15}N NMR (50.68 MHz, Referenz gegen externes Nitromethan) und ^{19}F NMR Spektren (470.56 MHz, absolute Referenz via Ξ Ratio) wurden auf einem Bruker Avance 500 Spektrometer mit einer unmittelbaren Breitbanderkennung aufgenommen. Die Spektren wurden bei 25 °C aufgenommen.

Infrarotspektren: Perkin-Elmer FTIR 1605 Spectrophotometer (KBr-Preßlinge).

Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie: Merck DC-Metallfolien, Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ neutral (Typ E), Schichtdicke 0.2 mm; Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm.

Präparative Schicht-Chromatographie: Merck PSC-Fertigplatten, Aluminiumoxid 60 F₂₅₄, 20×20 cm, Schichtdicke 1.5 mm. Die Extraktion des absorbierten Materials erfolgte mit Ethylacetat.

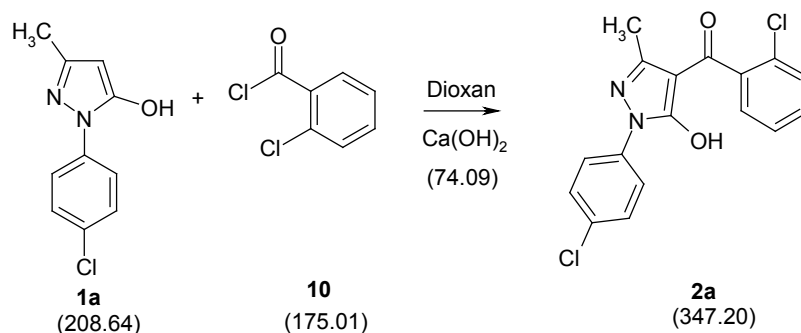
Sonstiges:

Schmelzpunkte: Reichert–Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert).

CHN-Analysen: 'Mikrolabor' (Mikroanalytisches Laboratorium, Universität Wien).

Alle verwendeten Chemikalien, Lösungsmittel und Reagenzien wurden von der Firma Sigma-Aldrich bezogen und falls nicht anders angegeben ohne weitere Reinigung verwendet.

(2-Chlorophenyl)[1-(4-chlorophenyl)-5-hydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]methanon (2a)



Zu einer Mischung aus 2.086 g (10 mmol) Pyrazolon **1a** und 1.482 g (20 mmol) Ca(OH)_2 in 30 ml Dioxan werden innerhalb von 5 min 1.750 g (10 mmol) 2-Chlorobenzoylchlorid in 20 ml Dioxan unter Rühren zugetropft. Anschließend wird die Mischung 2 h lang unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 40 ml 2N HCl zugesetzt und 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 ml Wasser gegossen und 30 min gerührt. Danach wird das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol-Wasser 1:1 umkristallisiert.

Ausbeute : 3.1 g (88 %), farblose Kristalle, mp 141-142°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

9.22 (s, 1H, OH), 7.83 (m, 2H, N-Ph H 2,6), 7.50 (m, dd, 1H, Ph H3), 7.46 (m, 1H, Ph H4), 7.41 (m, 1H, Ph H5), 7.36 (1H, m, CPh H-6), 1.84 (3H, s, 3-Me).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : δ (ppm)

190.2 (C=O), 160.4 (C-OH), 148.7 (C3, $^2J(\text{C3}, 3\text{-Me}) = 6.9$ Hz), 137.3 (Ph C1), 135.7 (N-Ph C1), 132.3 (N-Ph C4), 131.4 (Ph C4), 130.5 (Ph C2), 130.1 (Ph C3), 129.3 (N-Ph C 3,5), 127.1 (Ph- C5), 127.9 (Ph C6), 121.8 (N-Ph C 2,6), 104.6 (N- Ph C-4, $^3J(\text{C4}, 3\text{Me})=2.7$ Hz), 13.8 (3-Me, $^1J=129.0$ Hz).

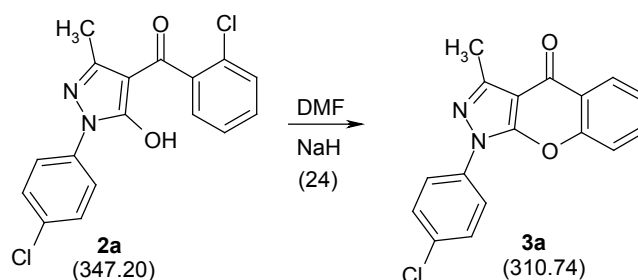
^{15}N -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) : δ (ppm) -192.1 (N-1), -101.3 (N-2).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1625 (C=O).

MS (m/z, %): 346 (M^+ , 28), 311 (100), 234 (17), 138 (77).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₂ (347.20): C, 58.81; H, 3.48; N, 8.07. Gefunden: C, 58.80; H, 3.34; N, 8.01.

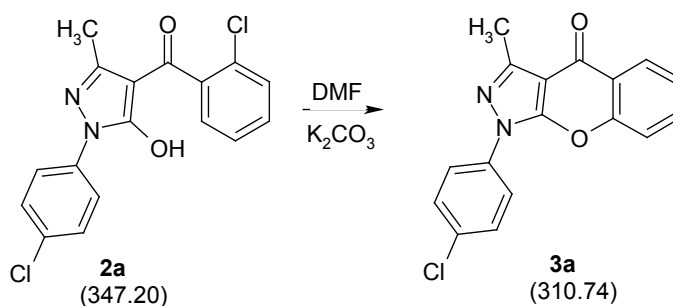
1-(4-Chlorophenyl)-3-methylchromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-on (3a)



Zu 272 mg Produkt **2a** (0.8 mmol) gelöst in 4ml wasserfreiem DMF werden 50 mg (1.2 mmol) NaH Suspension (60% in Mineral Öl) in 2.5 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss bei 150°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (12 mbar) entfernt und das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit 2N HCl angesäuert. Die wässrige Lösung wird 3 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethanol/ Wasser 1:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 84 mg (33%), braune Kristalle, mp 202-205°C

Alternativ kann die Cyclisierung von **2a** mit K₂CO₃ in DMF durchgeführt werden



Zu 272 mg Produkt **2a** (0.8 mmol, gelöst in 4 ml wasserfreiem DMF) werden 221 mg (1.6 mmol) K₂CO₃ in 2.5 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss bei 150°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (12mbar) entfernt, der Rückstand 1h mit Wasser gerührt, dann filtriert und mit Wasser und Petrolether gewaschen und anschließend aus Ethanol/ Wasser 1:1 umkristallisiert

Ausbeute : 193 mg (77%), braune Kristalle, mp 202-205°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

8.36 (1H, d, Ph H-5), 7.86 (2H, m, Ph H-2,6), 7.71 (1H, m, H-7), 7.52 (1H, m, Ph H-8), 7.51 (2H, m, N-Ph H-3,5), 7.46 (1H, m, Ph H-6), 2.69 (3H, s, 3-Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ppm)

173.5 (C=O), 154.5 (C-8a), 153.0 (Ph C-9a), 148.5 (C-3, ²J(C3,3-Me)=7.1 Hz), 135.6 (N-Ph C-1), 133.9 (Ph C-7), 132.9 (N-Ph C-4), 129.6 (N-Ph C-3,5), 126.9 (Ph C-5), 125.4 (Ph C-6), 123.4 (Ph C-4a), 122.2 (N-Ph C-2,6), 117.6 (Ph C-8), 105.1 (C-3a, ³J(C3a,3Me)=2.7 Hz), 14.1 (3-Me, ¹J=129.3 Hz).

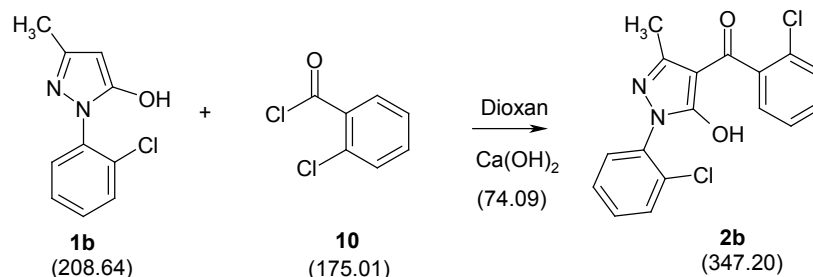
¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50 MHz) : δ (ppm) -194.9 (N-1), -96.8 (N-2).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1670 (C=O).

MS (m/z, %): 310/312 (M⁺, 3/1), 243 (17), 141 (27), 69 (99), 43 (100).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₁ClN₂O₂ · 0.4 H₂O: C, 64.22; H, 3.74; N, 8.81. Gefunden: C, 64.29; H, 3.38; N, 8.85.

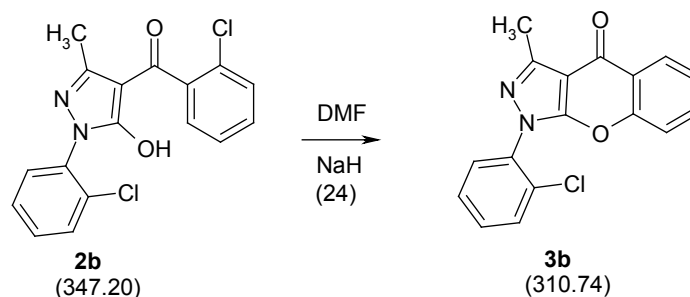
(2- Chlorophenyl)[1-(2-chlorophenyl)-5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]methanon (2b)



Zu einer Mischung aus 2.086 g (10 mmol) Pyrazolon **1b** und 1.482 g (20 mmol) Ca(OH)₂ in 30 ml Dioxan werden innerhalb von 5 min 1.8 g (10 mmol) 2-Chlorobenzoylchlorid in 20 ml Dioxan unter Rühren zugetropft. Anschließend wird die Mischung 2 h lang unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 40 ml 2N HCl zugesetzt und 15 min gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 200 ml Wasser gegossen und 30 Min gerührt. Die wässrige Lösung wird 3 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2 mal mit NaHCO₃ und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Reaktionsgemisch ist zähflüssig. Es wird eine Säulenchromatographie durchgeführt, wobei Ethylacetat das Laufmittel ist. Danach wird die Reinheit mittels DC überprüft.

Ausbeute: 823 mg (23.7 %), zähflüssige braune Substanz

1-(2-Chlorophenyl)-3-methylchromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-on (**3b**)



Zu 247 mg Produkt **2b** (0.7 mmol) gelöst in 3.5 ml wasserfreiem DMF werden 50 mg (1.2 mmol) NaH Suspension (60% in Mineral Öl) in 2.2 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss bei 150°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (12 mbar) entfernt. Der Rückstand wird 1 h mit Wasser gerührt, dann abfiltriert und mit Wasser und Petrolether gewaschen und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 113 mg (51 %), farblose Kristalle, mp 209-212°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

8.36 (1H, d, Ph H-5), 7.66 (1H, m, Ph H-7), 7.61 (1H, d, N-Ph H-3), 7.56 (1H, d, N-Ph H-6), 7.50 (1H, m, N-Ph H-4), 7.49 (1H, m, N-Ph H-5), 7.44 (1H, m, Ph H-6), 7.41 (1H, m, Ph H-8), 2.71 (3H, Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)

173.7 (C=O), 154.6 (C-8a), 154.4 (Ph C-9a), 148.5 (C-3, ²J(C3,3-Me)=7.1 Hz), 133.8 (N-Ph C-1), 133.7 (Ph C-7), 131.8 (N-Ph C-2), 131.0 (N-Ph C-4), 130.6 (N-Ph C-3), 129.4 (N-Ph C-6), 127.8 (N-Ph C-5), 126.9 (Ph C-5), 125.1 (Ph C-6), 123.4 (Ph C-4a), 117.6 (Ph C-8), 104.0 (C-3a ³J(C3a,3Me)=2.7 Hz), 14.2 (3-Me, ¹J=129.3 Hz).

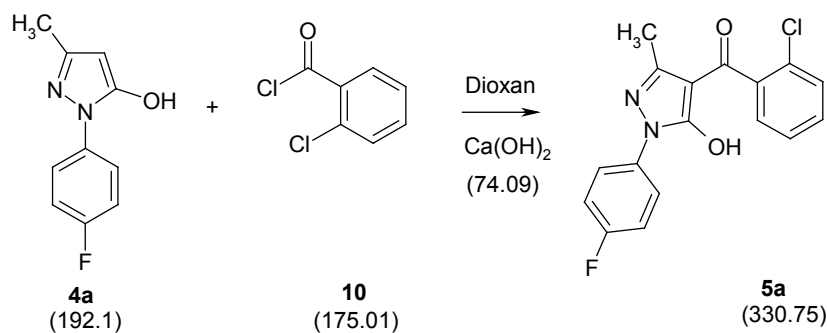
¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) -200.1 (N-1), -91.6 (N-2).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1662 (C=O).

MS (m/z, %): 310 (M⁺, 2.5), 270 (3), 236 (8.5), 42 (100).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₁ClN₂O₂ · 0.4 H₂O: C, 64.22; H, 3.74; N, 8.81. Gefunden: C, 64.31; H, 3.40; N, 8.99.

(2-Chlorophenyl)[1-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]methanon (5a)



Zu einer Mischung aus 505 mg (2.6 mmol) Pyrazolon **4a** und 402 mg (5.2 mmol) Ca(OH)₂ in 12 ml Dioxan werden innerhalb von 5 min 462 mg (2.6 mmol) 2-Chlorobenzoylchlorid in 7.8 ml Dioxan unter Rühren zugetropft. Anschließend wird die Mischung 2 h lang unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10 ml 2N HCl zugesetzt und 15 min gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 50 ml Wasser gegossen und 30 min gerührt. Danach wird das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser 1:1 umkristallisiert.

Ausbeute : 146 mg (59 %), farblose Kristalle, mp 122-124°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

8.78 (1H, br s, OH), 7.83 (2H, m, N-Ph H-2,6), 7.49 (1H, m, Ph H-3), 7.46 (1H, m, Ph H-4), 7.41 (1H, m, Ph H-5), 7.36 (1H, m, Ph H-6), 7.16 (2H, m, N Ph H-3,5), 1.84 (3H, s, 3-Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ppm)

190.5 (C=O), 159.9 (pyraz C-5), 148.6 (pyraz C-3, ²J(C3,3Me)=6.9 Hz), 137.6 (Ph C-1), 133.2 (NPh C-1, ⁴J(C1,F4)=3.0 Hz), 131.4 (Ph C-4), 130.4 (Ph C-2), 130.0 (Ph C-3), 127.8 (Ph C-6), 127.1 (Ph C-5), 122.7 (NPh C-2,6, ³J(C,F4)=8.4 Hz), 116.0 (N Ph C-3,5, ²J(C,F4)=23.0 Hz), 104.4 (pyraz C-4, ³J(C4,3Me)=2.7 Hz), 13.7 (3-Me, ¹J=129.0 Hz).

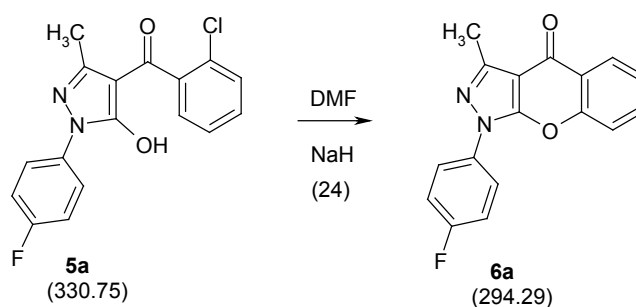
¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50 MHz) : δ (ppm) -192.1 (N-1), -101.1 (N-2).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1624 (C=O).

MS (m/z, %): 330/332 (M⁺, 45/16), 296 (20), 295 (M⁺-Cl, 100), 218 (32).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₂ClFN₂O₂ · 0.4 H₂O: C, 61.73; H, 3.66; N, 8.47. Gefunden: C, 61.71; H, 3.47; N, 8.46.

1-(4-Fluorophenyl)-3-methylchromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-on (6a)



Zu 322 mg Produkt **5a** (0.97 mmol) gelöst in 4.5 ml wasserfreiem DMF werden 54 mg (1.2 mmol) NaH Suspension (60% in Mineral Öl) in 2.3 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss bei 150°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (12

mbar) entfernt. Der Rückstand wird 1h mit Wasser gerührt, dann abfiltriert und mit Wasser und Petrolether gewaschen und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 126 mg (44 %), weiße Kristalle, mp 182-184°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.35 (1H, m, Ph H-5), 7.85 (2H, m, N Ph H-2,6), 7.70 (1H, m, Ph H-7), 7.51 (1H, m, Ph H-8), 7.45 (1H, m, Ph H-6), 7.24 (2H, m, N Ph H-3,5), 2.69 (3H, s, 3-Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ppm)

173.5 (C=O), 161.4 (Ph F-4, ¹J(C4,F4)=247.9 Hz), 154.5 (Ph C-8a), 152.9 (Ph C-9a), 148.3 (C-3, ²J(C3,3-Me)=7.1 Hz), 133.8 (Ph C-7), 133.2 (N Ph C-1, ⁴J(C1,F4)=2.8 Hz), 126.9 (Ph C-5), 125.3 (Ph C-6), 123.4 (Ph C-4a), 123.2 (Ph C-2,6, ³J(C2,F4)=8.5 Hz), 117.6 (Ph C-8), 116.3 (N Ph C-3,5, ²J(C3,F4)=23.0 Hz), 104.9 (C-3a ³J(C3a,3Me)=2.7 Hz), 14.1 (3-Me, ¹J=129.3 Hz).

¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50 MHz) : δ (ppm) -195.1 (N-1), -96.0 (N-2).

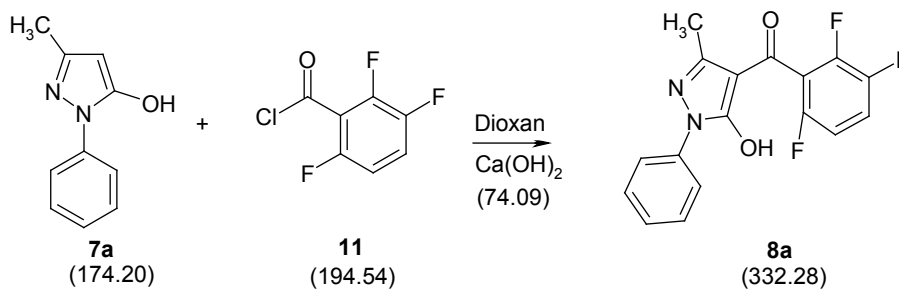
¹⁹F-NMR (CDCl₃, 470 MHz) : δ (ppm) -113.7 (Ph F-4).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1672 (C=O).

MS (m/z, %): 294 (M⁺, 40), 293 (M⁺-1, 23), 120 (27), 109 (31), 95 (99), 74 (97), 69 (100).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₁FN₂O₂ · 0.4 H₂O: C, 68.54; H, 3.86; N, 9.40. Gefunden: C, 68.61; H, 3.57; N, 9.39.

5-Hydroxy-3 methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(2,3,6-trifluorophenyl) methanon (8a)



398 mg (2.25 mmol) Pyrazolon **7a** und 340 mg (4.5 mmol) Ca(OH)₂ werden eingewogen, in 10 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und auf 60°C erhitzt. Zu der Mischung werden innerhalb von 5 min 680 mg (3.38 mmol) 2,3,6-Trifluorobenzoylchlorid langsam unter Rühren zugetropft. Anschließend wird die Mischung 2 h lang unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine eiskalte 2N HCl im Überschuss zugesetzt und 1 h gerührt. Das Produkt wird abgesaugt, 3 mal mit kaltem H₂O und 2 mal mit wenig eiskaltem Ethanol gewaschen. Die Umkristallisation erfolgt aus wenig Ethanol. Danach wird wieder abgesaugt und 3 mal mit eiskaltem H₂O und 2 mal mit eiskaltem Ethanol gewaschen. Das Produkt wird über Nacht im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 531 mg (71 %), hellbraune Pulver, mp 157-158°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

9.57 (1H, br s, OH), 7.83 (2H, m, NPh H-2,6), 7.49 (2H, m, NPh H-3,5), 7.34 (1H, m, NPh H-4), 7.31 (1H, m, CPh H-4, ³J(H4,F3)=9.4 Hz, ³J(H4,H5)=9.3 Hz, ⁴J(H4,F2)=8.6 Hz, ⁴J(H4,F6)=5.0 Hz), 7.00 (1H, m, CPh H-5, ³J(H5,H4)=9.3 Hz, ³J(H5,F6)=7.9 Hz, ⁴J(H5,F3)=3.4 Hz, ⁵J(H5,F2)=2.0 Hz), 2.00 (3H, s, 3-Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ppm)

182.4 (C=O), 159.5 (pyraz C-5), 154.1 (CPh C-6, ¹J(C6,F6)=248.7 Hz), 148.1 (pyraz C-3, ²J(C3,3Me)=6.9 Hz), 147.1 (CPh C-3, ¹J(C3,F3)=248.3 Hz, ²J(C3,F2)=12.5 Hz, ⁴J(C3,F6)=4.0 Hz), 146.9 (CPh C-2, ¹J(C2,F2)=254.5 Hz, ²J(C2,F3)=15.7 Hz, ³J(C2,F6)=8.1 Hz), 136.7 (NPh C-1), 129.2 (NPh C-3,5), 127.3 (NPh C-4), 121.2 (NPh C-2,6), 119.1 (CPh C-4), 118.0 (CPh C-1, ²J(C1,F)=23.9 and 17.8 Hz), 111.8 (CPh C-5, ²J(C5,F6)=23.8 Hz, ³J(C5,F3)=6.1 Hz, ⁴J(C5,F2)=4.2 Hz), 105.3 (pyraz C-4, ³J(C4,3Me)=2.7 Hz), 13.3 (3-Me, ¹J=129.0 Hz).

¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50 MHz) : δ (ppm) –190.0 (pyraz N-1), –100.3 (pyraz N-2).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ (ppm)

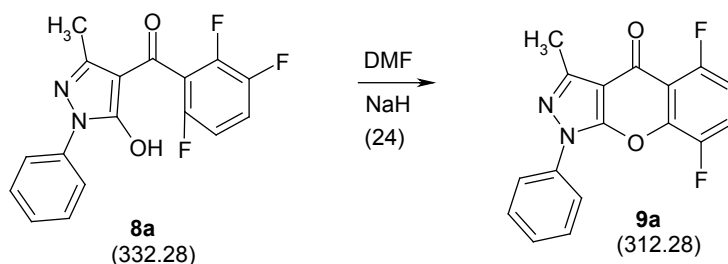
–140.4 (m, CPh F-3, ³J(F3,F2)=21.7 Hz), ⁵J(F3,F6)=15.5 Hz, ³J(F3,H4)=9.4 Hz, ⁴J(F3,H5)=3.4 Hz), –136.0 (m, CPh F -2, ³J(F2,F3)=21.7 Hz, ⁴J(F2,H4)=8.6 Hz, ⁵J(F2,H5)=1.8 Hz), – 118.3 (m, CPh F-6, ⁵J(F6,F3)=15.5 Hz, ³J(F6,H5)=7.9 Hz, ⁴J(F6,H4)=5.0 Hz).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1635 (C=O).

MS (m/z , %): 333 ($M^+ + 1$, 19), 332 (M^+ , 100), 313 (33), 201 (19), 200 (57), 159 (49), 91 (47), 77 (59), 67 (26).

Anal. berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60.79; H, 3.42; N, 8.34. Gefunden: C, 60.74; H, 3.19; N, 8.34.

5,8-Difluoro-3-methyl-1-phenylchromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-on (**9a**)



Zu 250 mg Produkt **8a** (0.75 mmol) gelöst in 4 ml wasserfreiem DMF werden 45 mg (1.125 mmol) NaH Suspension (60% in Mineral Öl) in 2.1 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss bei 150°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (12 mbar) entfernt. Der Rückstand wird 1h mit Wasser gerührt, dann filtriert und mit Wasser und Petrolether gewaschen und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 205 mg (87 %), weiße Kristalle, mp 155-157°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)

7.90 (2H, m, N Ph H-2,6), 7.54 (2H, m, N Ph H-3,5), 7.45 (1H, ddd, Ph H-7, $^3J(\text{H}7, \text{H}6)=9.1$ Hz, $^3J(\text{H}7, \text{F}8)=9.5$ Hz, $^4J(\text{H}7, \text{H}5)=4.3$ Hz), 7.39 (1H, m, N Ph H-4), 7.06 (1H, ddd, Ph H-6, $^3J(\text{H}6, \text{F}5)=10.2$ Hz, $^3J(\text{H}6, \text{H}7)=9.1$ Hz, $^4J(\text{H}6, \text{F}8)=3.7$ Hz), 2.67 (3H, s, 3-Me).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm)

171.2 (C=O), 157.3 (C-5, $^1J(\text{C}5, \text{F}5)=262.4$ Hz, $^2J(\text{C}5, \text{H}6)=5.3$ Hz, $^3J(\text{C}5, \text{H}7)=11.8$ Hz, $^4J(\text{C}5, \text{F}8)=3.1$ Hz), 151.5 (Ph C-9a), 148.4 (C-3, $^2J(\text{C}3, 3\text{-Me})=7.2$ Hz), 147.2 (Ph C-8, $^1J(\text{C}8, \text{F}8)=249.4$ Hz, $^2J(\text{C}8, \text{H}7)=5.9$ Hz, $^3J(\text{C}8, \text{H}6)=11.2$ Hz, $^4J(\text{C}8, \text{F}5)=4.3$ Hz), 143.7 (Ph C8a, $^2J(\text{C}8a, \text{F}8)=13.0$ Hz, $^3J(\text{C}8a, \text{F}5)=4.3$ Hz, $^3J(\text{C}8a, \text{H}7)=5.9$ Hz,

$^4J(\text{C8a,H6})=1.6$ Hz), 136.8 (N Ph C-1), 129.5 (N Ph C-3,5), 127.5 (N Ph C-4), 120.7 (N Ph C-2,6), 119.8 (C-7, $^1J(\text{C7,H7})=167.1$ Hz, $^2J(\text{C7,F8})=19.0$ Hz, $^3J(\text{C7,H5})=10.3$ Hz), 114.9 (C-4a, $^2J(\text{C4a,F5})=11.3$ Hz, $^3J(\text{C4a,F8})=1.2$ Hz, $^3J(\text{C4a,H6})=5.3$ Hz), 112.1 (C-6, $^1J(\text{C6,H6})=168.2$ Hz, $^2J(\text{C6,F5})=23.9$ Hz, $^2J(\text{C6,H7})=0.8$ Hz, $^3J(\text{C6,F8})=6.1$ Hz), 105.4 (C-3a, $^3J(\text{C3a,3Me})=2.8$ Hz), 14.1 (3-Me, $^1J=129.5$ Hz).

$^{15}\text{N-NMR}$ (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) -192.7 (N-1), -94.9 (N-2).

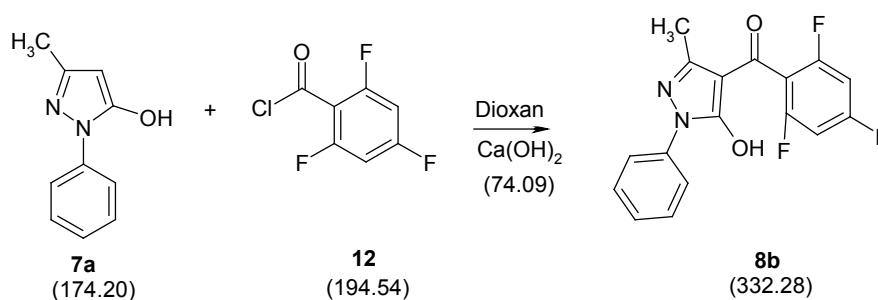
$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl₃, 470 MHz): δ (ppm) -136.7 (F-8, $^3J(\text{F8,H7})=9.5$ Hz, $^4J(\text{F8,H6})=3.7$ Hz, $^5J(\text{F8,H5})=17.7$ Hz), -115.9 (F -5, $^3J(\text{F5,H6})=10.2$ Hz, $^4J(\text{F5,H7})=4.3$ Hz, $^5J(\text{F5,F8})=17.7$ Hz).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1676 (C=O).

MS (m/z, %): 313 (M⁺+1, 12), 312 (M⁺, 68), 311 (M⁺-1, 41), 155 (37), 91 (40), 77 (100), 51 (54).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₀F₂N₂O₂: C, 65.39; H, 3.23; N, 8.97. Gefunden: C, 65.01; H, 3.27; N, 8.92.

5-Hydroxy-3(methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(2,4,6-trifluorophenyl) methanon (**8b**)



395 mg (2.25 mmol) Pyrazolon **7a** und 336 mg (4.5 mmol) Ca(OH)₂ werden eingewogen, mit 10 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und auf 60°C erhitzt. Zu der Mischung werden innerhalb von 5 min 662 mg (3.38 mmol) 2,4,6-Trifluorobenzoylchlorid langsam unter Rühren zugetropft. Anschließend wird die Mischung 2 h lang unter Rückfluss und Feuchtheitsausschluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine eiskalte 2N HCl im Überschuss zugesetzt und 1 h gerührt. Das Produkt wird abgesaugt, 3 mal mit kaltem H₂O und 2 mal mit

wenig eiskaltem Ethanol gewaschen. Die Umkristallisation erfolgt aus wenig Ethanol. Danach wird wieder abgesaugt und 3 mal mit eiskaltem H₂O und 2 mal mit eiskaltem Ethanol gewaschen. Das Produkt wird über Nacht im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 526 mg (71 %), weißer Pulver, mp 160°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

9.40 (1H, br s, OH), 7.82 (2H, m, NPh H-2,6), 7.47 (2H, m, NPh H-3,5), 7.32 (1H, m, NPh H-4), 6.80 (1H, m, CPh H-3,5, ³J(H3,F2)=7.5 Hz, ³J(H3,F4)=8.5 Hz), 2.01 (3H, s, 3-Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ppm)

182.6 (C=O), 163.9 (CPh C-4, ¹J(C4,F4)=254.2 Hz, ³(C4,F2,6)=14.9 Hz), 159.7 (CPh C-2,6 ¹J(C,F)=253.1 Hz, ³J(C,F)=14.9 and 10.0 Hz), 159.6 (pyraz C-5), 148.1 (pyraz C-3, ²J(C3,3Me)=6.9 Hz), 136.8 (NPh C-1), 129.2 (NPh C-3,5), 127.2 (NPh C-4), 121.1 (NPh C-2,6), 113.2 (CPh C-1, ²J(C1,F2,6)=22.1 Hz, ⁴J(C1,F4)=4.4 Hz), 105.5 (pyraz C-4, ³J(C4,3Me)=2.7 Hz), 101.1 (CPh C-3,5, ²J(C,F)=26.0 Hz, ⁴J(C;F)=3.8 Hz), 13.3 (3-Me, ¹J=128.7 Hz).

¹⁵N-NMR (CDCl₃, 50 MHz) : δ (ppm) -190.2 (pyraz N-1), -100.5 (pyraz N-2).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -109.7 (m, CPh F-2,6, ³J(F2,H3)=7.5 Hz, ⁴J(F2/6,F4)=7.5 Hz), -102.8 (m, CPh F -4, ³J(F4,H3/5)=8.5 Hz, ⁴J(F4,F2/6)=7.5 Hz).

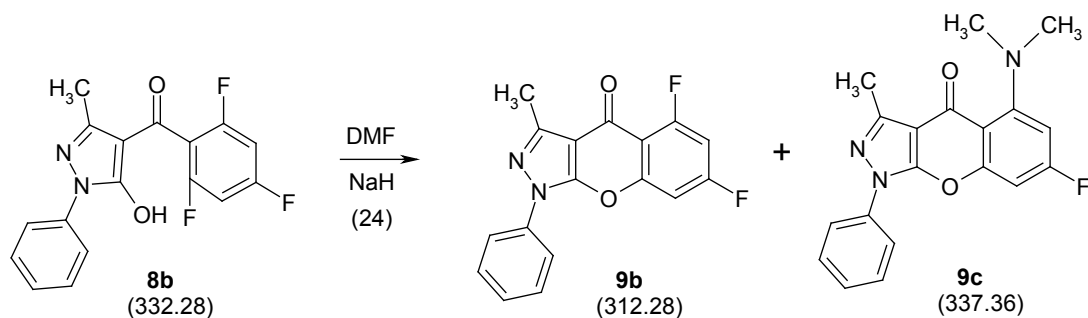
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1640 (C=O).

MS (m/z, %): 333 (M⁺+1, 11), 332 (M⁺, 56), 201 (16), 200 (99), 159 (100), 132 (47), 131 (27), 91 (78), 77 (63), 67 (32), 51 (41).

Anal. berechnet für C₁₇H₁₂F₂N₂O₂ · 0.1 H₂O: C, 61.12; H, 3.38; N, 8.39.

Gefunden: C, 60.96; H, 3.12; N, 8.46.

5,7-Difluoro-3-methyl-1-phenylchromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-on (9b) und 5-(Dimethylamino)-7-fluoro-3-methyl-1-phenylchromeno [2,3-*c*] pyrazol-4(1*H*)-on (9c)



Zu 250 mg Produkt **8b** (0.75 mmol) gelöst in 4 ml wasserfreiem DMF werden 45 mg (1.125 mmol) NaH Suspension (60% in Mineral Öl) in 2.4 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss bei 150°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (12 mbar) entfernt. Der Rückstand wird 1 h mit Wasser gerührt, dann filtriert, der Rückstand mit Wasser und Petrolether gewaschen und anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Es resultieren 211 mg (ca. 90 %) eines - laut NMR Spektrum 2:1 Gemisches aus **9b** und **9c**, welches via Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluens: Petrolether/Ethylacetat 2:1) möglichst vollständig getrennt wurde.

Verbindung **9c**: mp 148–149 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

7.83 (2H, m, Ph H-2,6), 7.52 (2H, m, Ph H-3,5), 7.36 (1H, m, Ph H-4), 6.65 (1H, dd, H-8, ³J(H8,F7)=8.7 Hz, ⁴J(H8,H6)=2.5 Hz), 6.58 (1H, dd, H-6, ³J(H6,F7)=11.8 Hz, ⁴J(H6,H8)=2.5 Hz), 2.97 (6H, s, NMe₂), 2.66 (3H, s, 3-Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)

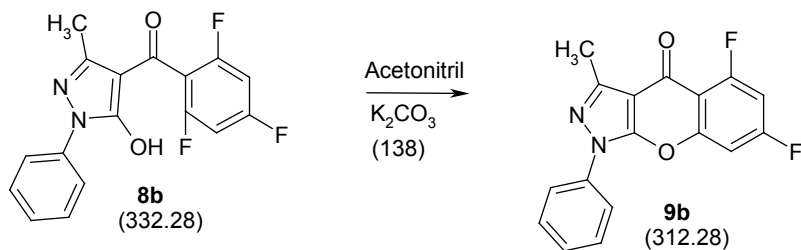
172.6 (C=O), 165.0 (C-7, ¹J(C7,F7)=251.2 Hz), 159.2 (C8a, ³J(C8a,F7)=16.4 Hz), 156.2 (C-5, ³J(C5,F7)=12.4 Hz), 151.7 (C-9a), 148.1 (C-3, ²J(C3,3-Me)=7.1 Hz), 137.1 (Ph C-1), 127.1 (Ph C-4), 129.4 (Ph C-3,5), 120.9 (Ph C-2,6), 110.9 (C-4a, ⁴J(C4a,F7)=2.7 Hz), 100.6 (C-6, ²J(C6,F7)=23.3 Hz), 95.9 (C-8, ²J(C8,F7)=26.8 Hz), 105.4 (C-3a, ³J(C3a,3Me)=2.7 Hz), 44.7 (NMe₂, ¹J=136.8 Hz, ³J(CH₃,CH₃)=4.1 Hz), 14.0 (3-Me, ¹J=129.1 Hz).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1678 (C=O).

MS (m/z, %): 337 (M⁺, 33), 91 (21), 77 (100), 69 (30), 51 (61).

(Anal. berechnet für C₁₉H₁₇FN₃O₂: HRMS(ESI): (MH⁺) 338.1312. Gefunden: 338.1305

Um **9b** als alleiniges Produkt zu erhalten, wird die Cyclisierung von **8b** mit K₂CO₃ in Acetonitril durchgeführt.



Zu 250 mg Produkt **8b** (0.75 mmol) gelöst in 4 ml wasserfreiem Acetonitril werden 207 mg (1.5 mmol) K₂CO₃ in 5 ml wasserfreiem Acetonitril zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss bei 82°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird 1 h mit 4 ml Wasser gerührt, dann filtriert und mit Wasser gewaschen und anschließend aus wenig Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 189 mg (81 %), weiße Kristalle, mp 178-180°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

7.81 (2H, m, N Ph H-2,6), 7.54 (2H, m, N Ph H-3,5), 7.41 (1H, m, N Ph H-4), 7.07 (1H, ddd, H-8, ³J(H8,F7)=8.7 Hz, ⁴J(H8,F6)=2.4 Hz, ⁵J(H8,F5)=1.8 Hz), 6.88 (1H, ddd, H-6, ³J(H6,F5)=10.8 Hz, ³J(H6,F7)=8.7 Hz, ⁴J(H6,H8)=2.4 Hz), 2.66 (3H, s, 3-Me).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ppm)

171.3 (C=O), 164.6 (C-7, ¹J(C7,F7)=255.7 Hz, ²J(C7,H6)=6.0 Hz, ²J(C7,H8)=6.0 Hz, ³J(C7,F5)=15.1 Hz), 163.1 (C-5, ¹J(C5,F5)=267.9 Hz, ²J(C5,H6)=6.2 Hz, ³J(C5,F7)=14.8 Hz), 156.5 (C8a, ²J(C8a,H8)=5.1 Hz, ³J(C8a,F5)=6.1 Hz, ³J(C8a,F7)=15.4 Hz), 152.0 (Ph C-9a), 148.4 (C-3, ²J(C3,3-Me)=7.2 Hz), 136.7 (Ph C-1), 129.5 (N Ph C-3,5), 127.7 (N Ph C-4), 121.4 (NPh C-2,6), 110.9 (C-4a, ²J(C4a,F5)=9.9 Hz, ³J(C4a,H6)=4.4 Hz, ³J(C4a,H8)=4.4 Hz, ⁴J(C4a,H7)=3.7 Hz), 105.3 (C-3a, ³J(C3a,3Me)=2.7 Hz), 102.4 (C-6, ¹J(C6,H6)=169.3 Hz, ²J(C6,F5)=25.3 Hz, ²J(C6,F7)=25.3 Hz, ³J(C6,H8)=4.4 Hz), 101.4 (C-8, ¹J(C8,H8)=169.3 Hz, ²J(C8,F7)=25.9 Hz, ³J(C8,H6)=4.4 Hz, ⁴J(C8,F5)=4.5 Hz), 14.0 (3-Me, ¹J=129.4 Hz).

^{15}N -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) -193.2 (N-1), -95.1 (N-2).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 470 MHz): δ (ppm) -105.1 (F-5, $^3J(\text{F5},\text{H6})=10.8$ Hz, $^4J(\text{F5},\text{F7})=12.1$ Hz, $^5J(\text{F5},\text{H8})=1.8$ Hz), 100.1 (F -7, $^3J(\text{F7},\text{H6})=8.7$ Hz, $^3J(\text{F7},\text{H8})=8.7$ Hz, $^4J(\text{F7},\text{F5})=12.1$ Hz).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1679 (C=O).

MS (m/z, %): 313 (M^++1 , 20), 312 (M^+ , 100), 311 (M^+-1 , 68), 156 (15), 91 (19), 77 (31), 51 (15).

Anal. berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 65.39; H, 3.23; N, 8.97. Gefunden: C, 65.39; H, 2.90; N, 8.89.

2 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ L. Knorr, *Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin*, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1884, **17**, 2032.
- ² H. Auterhoff, J. Knabe und H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1999, S. 358.
- ³ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kromer und M. Schaefer-Kortnig, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001, S. 240.
- ⁴ A. Kleemann und J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999, S. 1190.
- ⁵ A. Kleemann und J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999, S. 1507.
- ⁶ A. Kleemann und J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999, S. 1423.
- ⁷ A. Kleemann und J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999, S. 1787.
- ⁸ A. Kleemann und J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999, S. 220.
- ⁹ T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, D. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Underson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang und P. C. Isakson, *Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib)*, J. Med. Chem., 1997, **40**, 1347–1365 .
- ¹⁰ A. Klement, Österreichische Apothekerzeitung, 2006, **60**, 997.
- ¹¹ A. Kleemann und J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart- New York, 1999, S.1725.

- ¹² E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kromer und M. Schaefer-Kortnig, *Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001, S. 201.
- ¹³ A. Kleemann und J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, 3rd Edition, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1999, S.512.
- ¹⁴ H. -J. Roth und H. Fenner, *Arzneistoffe: Struktur – Bioreaktivität – Wirkungsbezogene Eigenschaften*, 3. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2001, S. 551.
- ¹⁵ A. Kleemann und J. Engel, B. Kutscher und D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 4th ed., Thieme, Stuttgart, 2001, 91.
- ¹⁶ J. Bell, *Amlexanox for the treatment of recurrent aphthous ulcers*, Clin. Drug Invest., 2005, **25**, 555–556 und dort zitierte Literatur.
- ¹⁷ M. Okada, H. Tokumitsu, Y. Kubota und R. Kobayashi, *Interaction of S100 proteins with the antiallergic drugs, olopatadine, amlexanox, and cromolyn: identification of putative drug binding sites on S100 A1 protein*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, **292**, 1023–1030 und dort zitierte Literatur.
- ¹⁸ H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander und M. Stahl, *Fluorine in Medicinal Chemistry*, ChemBioChem, 2004, **5**, 637–642; und dort zitierte Literatur.
- ¹⁹ W. K. Hagmann, *The many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry*, J. Med. Chem., 2008, **51**, 4359–4369, und dort zitierte Literatur.
- ²⁰ B. S. Jensen, *Synthesis of 1-Phenyl- 3- methyl- 4- acyl-5 pyrazolons*, Acta chem. Scand., 1959, **13**, 1668–1670.
- ²¹ G. A. Eller, A. W. Haring, B. Datterl, M. Zwettler, W. Holzer, *Tri- and Tetracyclic Heteroaromatic Systems – Synthesis of Novel Benzo-, Benzothieno- and Thieno-Fused Pyrano[2,3-c]pyrazol-4(1H)-ones*, Heterocycles, 2007, **71**, 87–104.

3 ANHANG

5.1 Spektren

2a

3a

3b

5a

6a

8a

8b

9a

9b

9c

5.2 Zusammenfassung

Im Rahmen eines Projektes welches auf die Synthese neuer halogenierter, kondensierter Systeme mit Pyrazol-Partialstruktur abzielt, wurden in der vorliegenden Diplomarbeit Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one vom Typ **A** hergestellt. Solche Verbindungen können als heterocyclische Analoga des Xanthons betrachtet werden.

Die Herstellung dieser kondensierten Systeme wurde - ähnlich wie in Lit.²⁰ beschrieben – abgelaufen: Umsetzung der Pyrazolone **1a-b**, **4a** und **7a-b** mit den ortho-Halogenarylcarbonsäurechloriden **10**, **11** bzw. **12** unter den Bedingungen der „Jensen Reaktion“ (Ca(OH)₂ und Dioxan). Die anschließende Cyclisierung²¹ der nach letzterer Reaktion zu erwartenden 4-Aroylopyrazolone **2a-b**, **5a** und **8a-b** unter basischen Bedingungen (NaH/DMF bzw. K₂CO₃/DMF bzw. K₂CO₃/Acetonitril) führte schließlich zu den Zielverbindungen **3a-b**, **6a** bzw. **9a-c**.

Alle neuen Verbindungen wurden mittels spektroskopischer Methoden (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁵N-NMR, ¹⁹F-NMR, MS, IR) eingehend charakterisiert und ihre Identität mittels CHN-Analyse bzw. hochauflösender Massenspektrometrie bestätigt

5.3 Lebenslauf

Batezila, Giselle geb. Esambo Obonga Wella

Ruthnergasse 56-60/1/15

1210 WIEN

Persönliche Daten

Geburtsdatum, -ort 24.07.1979, Kinshasa-DR Kongo

Staatsangehörigkeit Deutschland

Familienstand Verheiratet mit Gerry Batezila

Eltern Bsc.Béatrice Tshote Wembo

Mag. Emery Wella Ghenda

Laure- Diane Wella

Geschwister Lionel Wella

Hervé Wella

Studium

03.2006 – Pharmaziestudium an der Universität Wien

voraussichtlich 10.2010

10.2001 – 09.2005 Pharmaziestudium an der Universität Frankfurt am Main

- Famulatur bei der Hirsch Apotheke, Frankfurt am Main

09.1999 – 06.2001 Studienkolleg an der Universität Hannover

Abschluss: Feststellungsprüfungszeugnis

Schulbildung

01.1999 – 06.1999	Deutscher Sprachkurs an der TU Clausthal Abschluss: Mittelstufe II Zeugnis
1991 – 1997	Gymnasium mit den Schwerpunkten Biologie – Chemie in Kinshasa (D.R Kongo) Abschluss: Diplome d'État (Abitur)
1985 – 1991	Grundschule in Kinshasa Abschluss: Certificat de l'école primaire