



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Pyrazole mit 2-Pyridinyl-Substituenten“

verfasst von

Fatemeh Keramati

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, im November 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

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

*In loving memory of my grandmother*

I would like to express my sincerest gratitude to Univ. Prof. Dr. Wolfgang Holzer for giving me the opportunity to work on this thesis, for his continuous encouragement, patience, enthusiasm, and immense knowledge. His continuous guidance helped me all the time through the work and writing of this thesis. Without his guidance and persistent help this thesis would not have been possible.

I would also like to thank the other professors and colleagues working at the department of Drug and Natural Product Synthesis, especially Prof. Dr. Norbert Haider, for his guidance in using software programs and the others for creating such a pleasant atmosphere during my work.

I owe my deepest gratitude to my family, especially my parents for their unconditional support, both financially and emotionally throughout my studies. In particular, the patience and understanding shown by my mum, dad and brothers during my study years is greatly appreciated. My deepest appreciation goes also to my husband Dr. Ali Ramezani, who has been extraordinarily tolerant and supportive throughout my study years. His support, encouragement, suggestions and comments were invaluable.

Last but not least, I am particularly grateful for the assistance given by my dearest friends Gabriella Berger in editing this thesis and Mag. Maryam Amiri for her constructive feedbacks.

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                               |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....</b>                                                 | <b>1-8</b>   |
| 1.1. PYRAZOLE IN DER PHARMAZEUTISCHEN CHEMIE .....                                            | 1            |
| 1.2. BEDEUTUNG UND ANWENDUNGSGEBIETE VON CHELATOREN .....                                     | 2            |
| 1.3. BEDEUTUNG VON CHELATOREN IN DER MEDIZIN.....                                             | 3            |
| 1.3.1. Chelating Agent für die Behandlung der Metall-Vergiftung.....                          | 3            |
| 1.3.2. Chelatkomplexbildner in der Nuklearmedizin.....                                        | 5            |
| 1.3.3. Chemotherapeutika .....                                                                | 7            |
| 1.3.4. Freie Radikale .....                                                                   | 7            |
| 1.4. PROBLEMSTELLUNG.....                                                                     | 8            |
| <b>2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....</b>                                                          | <b>9-17</b>  |
| 2.1. SYNTHESWEG.....                                                                          | 9            |
| 2.2. SYNTHESE VON 1,3-BIS(PYRIDIN-2-YL)PROPAN-1,3-DION .....                                  | 9            |
| 2.3. SYNTHESE VON 2,2',2''-(1H-PYRAZOL-1,3,5-TRIYL)TRIPYRIDIN .....                           | 10           |
| 2.4. SYNTHESE VON 2,2',2''-(4-BROMO-1H-PYRAZOL-1,3,5-TRIYL)TRIPYRIDIN .....                   | 11           |
| 2.5. SYNTHESE VON 2,2',2''-(4-iodo-1H-PYRAZOL-1,3,5-TRIYL)TRIPYRIDIN .....                    | 11           |
| 2.6. SYNTHESE VON 2,2',2'',2'''-(1H-PYRAZOL-1,3,4,5-TETRAYL)TETRAPYRIDIN .....                | 12           |
| 2.6.1. Versuche zur Suzuki-Kupplung-Reaktion.....                                             | 13           |
| 2.6.2. Versuche zur Herstellung von (1,3,5-Tri(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronsäure ..... | 16           |
| <b>3. EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>                                                          | <b>18-22</b> |
| 3.1. GERÄTEDATEN .....                                                                        | 18           |
| 3.2. SYNTHESE VON 1,3-BIS(PYRIDIN-2-YL)PROPAN-1,3-DION .....                                  | 19           |
| 3.3. SYNTHESE VON 2,2',2''-(1H-PYRAZOL-1,3,5-TRIYL)TRIPYRIDIN .....                           | 19           |
| 3.4. SYNTHESE VON 2,2',2''-(4-BROMO-1H-PYRAZOL-1,3,5-TRIYL)TRIPYRIDIN .....                   | 20           |
| 3.5. SYNTHESE VON 2,2',2''-(4-iodo-1H-PYRAZOL-1,3,5-TRIYL)TRIPYRIDIN .....                    | 21           |
| <b>4. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                                          | <b>23-25</b> |
| <b>5. ANHANG .....</b>                                                                        | <b>26-43</b> |
| 5.1. SPEKTREN.....                                                                            | 26           |
| 5.2. ZUSAMMENFASSUNG .....                                                                    | 42           |
| 5.3. LEBENSLAUF .....                                                                         | 43           |

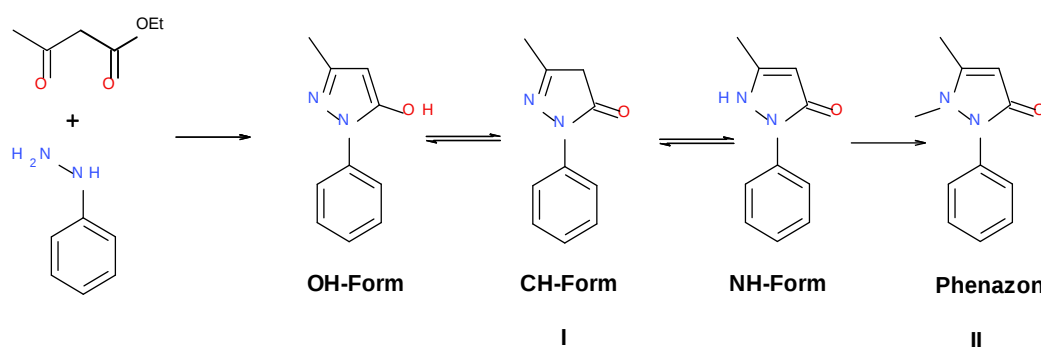
# 1. Einleitung und Problemstellung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden Synthesen von Pyrazolen mit 2-Pyridinyl-Substituenten als potentielle Komplexbildner entwickelt. Deshalb soll nun ein kurzer Überblick über die besondere Stellung des Pyrazol-Systems in der pharmazeutischen Chemie und die Bedeutung von Komplexbildnern gegeben werden.

## 1.1. Pyrazole in der pharmazeutischen Chemie

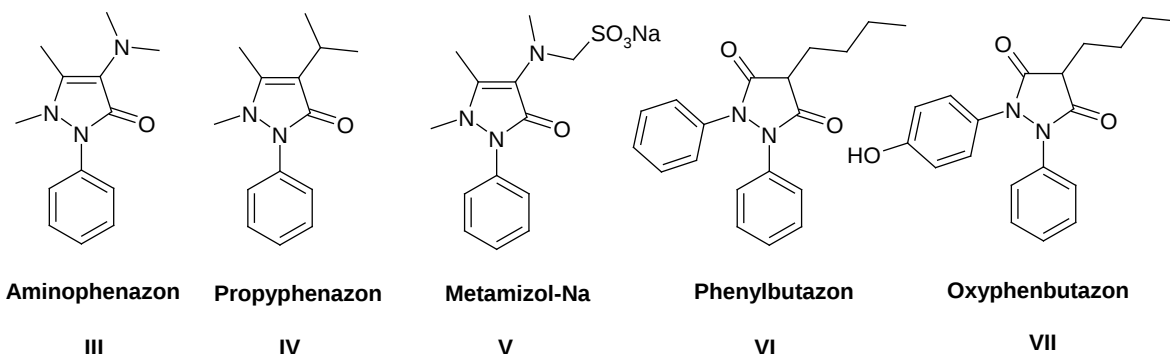
Chemisch betrachtet sind Pyrazole Strukturisomere des Imidazols<sup>1</sup>. Die am häufigsten verwendete Methode zur Synthese von Pyrazolderivaten ist die Cyclisierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Hydrazinderivaten. Bereits 1883 publizierte der Chemiker Ludwig Knorr eine Synthese dieser Art, nämlich die Umsetzung von Acetessigsäureethylester mit Phenylhydrazin. Dabei entstand 1-Phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on (**I**)<sup>2</sup>, welches nach anschließender *N*-Methylierung das analgetisch und antipyretisch wirksame Phenazon (**II**) ergab (**Schema 1**), das unter dem Namen Antipyrin® als eines der ersten synthetischen Arzneimittel auf den Markt gebracht wurde<sup>3</sup>.

**Schema 1**



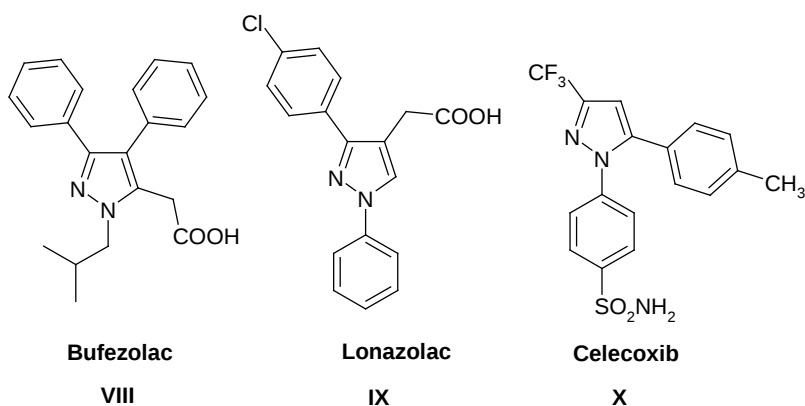
Von großer pharmazeutischer Bedeutung sind Derivate des Phenazons, eine Gruppe von Analgetika, zu denen Aminophenazon (**III**) (Pyramidon®), Propyphenazon (**IV**), sowie Metamizol (**V**) (Novalgin®) gehören. Die Einführung einer Carbonylgruppe an Position 3 führt zu Pyrazolin-3,5-dionen wie Phenylbutazon (**VI**) und seinem aktiven Metaboliten Oxyphenbutazon (**VII**). Letztere Substanzen werden als Antirheumatika verwendet<sup>4</sup>.

## Schema 2



Auch die NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) wie zum Beispiel Bufeazolac (**VIII**)<sup>5</sup>, Lonazolac (**IX**)<sup>6</sup> und Trifezolac besitzen als Grundkörper das Pyrazolgerüst, ebenso wie der COX-2 Hemmer Celecoxib (**X**) (Celebrex®)<sup>7</sup>, der als Grundkörper einen aromatischen Pyrazolring und neben einer Sulfonamid -Teilstruktur auch einen Trifluormethyl-Substituenten an Position 3 des Pyrazols besitzt<sup>8</sup>.

## Schema 3



## 1.2. Bedeutung und Anwendungsgebiete von Chelatoren

Das Wort „Chelat“ ist abgeleitet von dem griechischen Wort ‘Chele’, das „Kralle“ bedeutet (wie die von Hunden oder Katzen). Das Konzept der Chelatbildung basiert auf der Beobachtung, dass, wenn Substanzen wie z.B. Ethylendiamin-Tetra-Essigsäure (EDTA) in Kontakt mit bestimmten positiv geladenen Metallen wie Blei, Eisen, Kupfer, Magnesium und Zink kommen, diese das Metallatom krallen- oder zangenförmig binden (daher „Chele“ oder Kralle)<sup>9</sup>. Der Ligand (Chelator) ist also mehrzählig und besetzt mindestens zwei Koordinationsstellen des Zentralatoms. Dazu muss er mehrere freie Elektronenpaare besitzen, die mit dem Zentralatom eine koordinative Bindung

eingehen. Das Metallatom stellt für letztere keine Elektronen zur Verfügung, diese stammen ausschließlich vom Liganden.

Chelatoren werden bei der Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln, Düngemitteln, als Wasserenthärter sowie in kommerziellen Produkten wie Shampoos und Konservierungsstoffen verwendet. In der Medizin kommen Chelatoren bei der Schwermetall-Entgiftung zum Einsatz. Weiters bei bildgebenden Verfahren im Bereich der Nuklearmedizin und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) sowie in der diagnostischen Chemie bei der Bestimmung reaktiver oxidativer Spezies (ROS), bei Messungen der intrazellulären Calcium- Zink-Ionen und bei der Bestimmung des Eisengehaltes<sup>10</sup>.

Metallchelat-Verbindungen werden als Komponenten von Düngemitteln eingesetzt, welche das Lösungsverhalten von essentiellen ‚Mikronährstoffen‘ wie Mangan, Eisen, Zink, Kupfer usw. verbessern und deren vorzeitiges Ausfallen in Form von unlöslichen Salzen hintanhalten sollen<sup>11</sup>.

Ein weiteres Anwendungsgebiet von Chelatoren ist jene als Wasserenthärter. Wasserenthärtung ist die Entfernung (oder Maskierung) von Calcium und Magnesium-Kationen. Das resultierende weiche Wasser erhöht die Waschwirkung von Detergentien und reduziert die Kalkablagerungen. Neben der Wasserenthärtung durch Ionenaustauscherharze werden auch Chelatoren wie z.B. EDTA oder Zitronensäure<sup>12</sup> als Waschmittelzusätze eingesetzt.

### **1.3. Bedeutung von Chelatoren in der Medizin**

Im Bereich der Medizin kommen Chelatoren vor allem in folgenden Bereichen zum Einsatz:

- (a) als Antidot bei Metallintoxikation,
- (b) bei nicht-invasiver diagnostischer Medizin als Vehikel für den Transport von Radionukliden wie z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  in der Nuklearmedizin und in letzter Zeit als paramagnetischer Agent - primär  $\text{Gd}^{3+}$  bei der MRT,
- (c) als Targeting-Mittel in der Strahlentherapie, insbesondere wenn sie an Makromoleküle wie z.B. monoklonale Antikörper gebunden sind,
- (d) als antimikrobielle Mittel, Anti-Malariamittel, Virustatika, Zytostatika und Antiparasitika,
- (e) bei Untersuchungen der Chemie freier Radikale<sup>10</sup>.

#### **1.3.1 Chelating Agent für die Behandlung der Metall-Vergiftung**

Die Vergiftung mit potentiell toxischen Metallen stellt ein weit verbreitetes Problem in den meisten Ländern dar. Tatsächlich sind einige Metalle wie Kupfer, Nickel, Zink, Eisen und Magnesium in niedrigen Dosierungen unentbehrliche Elemente für mehrere biologische Prozesse im Organismus.

Sie dienen als Cofaktoren in enzymatischen Prozessen oder funktionellen Gruppen von Eiweißen (z.B. Eisen in Hämoglobin). Erhöht sich jedoch deren Konzentration, treten Metallvergiftungen auf. Andere Metalle wie Blei, Cadmium, Quecksilber oder Aluminium können sofort zu einer Schwermetallvergiftung führen, sobald diese in geringen Mengen aufgenommen werden. Die Ursachen der Schwermetallvergiftung sind recht vielfältig. In der Medizin werden insbesondere verschiedene Ursachenkomplexe unterschieden<sup>13</sup>.

Schwermetallvergiftungen sind nicht nur eine eigenständige Gesundheitsschädigung, sondern rufen weitere Erkrankungen hervor, die aus den Vergiftungserscheinungen heraus entstehen können. Metallintoxikationen können eine Reihe physiologischer Prozesse beeinträchtigen, unter anderem führen sie zu Störungen des Zentralnervensystems, Hämatopoese und Leber- und Nierenfunktionsstörungen<sup>13</sup>.

Chelatkomplexbildner kommen bei der Behandlung von Metallintoxikationen zum Einsatz. Verglichen mit endogenen Ionen sind sie in der Lage Metalle mit höherer Affinität zu binden und daraus einen hydrophilen Komplex zu bilden, um die Elimination zu erleichtern. Erfolgreiche Chelatisierung der giftigen Metalle ist von Art und Eigenschaften des Metalls und des Chelatbildners (z.B. ionischer Durchmesser, Ringgröße und Verformbarkeit, Härte /Weichheit von Elektronendonatoren und -akzeptoren) als auch von anderen Faktoren (z.B. Art der Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Stoffwechsel, usw.) abhängig<sup>13, 14</sup>.

Die wichtigsten Komplexbildner zur Behandlung von Metallintoxikationen sind Dimercaprol, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) und Dimercaptopropion-sulfonat (DMPS), D-Penicillamin und Deferoxamin<sup>13</sup>.

Dimercaprol (2,3-Dimercaptopropanol), auch bekannt als ‚British Anti-Lewisite‘ (BAL), ist ein Dithiolchelatbildner mit hoher Affinität zu "Schwefel-suchenden" Metallen wie Quecksilber und Arsen. Wesentliche Nachteile der klinischen Anwendung von BAL sind wie folgt: seine geringe therapeutische Breite, seine Tendenz zur Umverteilung von Arsen und Quecksilber im Gehirn und in den Hoden, die Applikationsart (schmerzhafte intramuskuläre Injektion) und sein unangenehmer Geruch. BAL wird als Antidot gegen Arsen, Quecksilber und Blei verwendet (in Kombination mit EDTA), eine Wirksamkeit scheint aber auch bei der Behandlung von Antimon-, Wismut-, Chrom-, Quecksilber-, Gold- und Nickel-Vergiftungen gegeben zu sein<sup>13,15</sup>.

Der Durchbruch bei der Entwicklung der Chelationstherapie kam nach der Einführung von EDTA, welche primär bei der Blei-Vergiftung verwendet wurde. EDTA ist eine synthetische Aminosäure, die Komplexe mit mehreren Metallen wie Chrom, Eisen, Quecksilber, Kupfer, Blei, Zink, Aluminium, Mangan, Calcium und Magnesium bilden kann. Allerdings ist der Wert von EDTA als ein klinisches

‚Chelating-Agent‘ bei Metallvergiftungen aufgrund der Notwendigkeit einer langsamen, intravenösen Verabreichung, die geringe intestinale Aufnahme und der hohen Stabilitätskonstante mit essentiellen Metallen etwas vermindert<sup>13, 16</sup>.

In den frühen achtziger Jahren begann die Anwendung von DMSA und DMPS gegen Arsen- und Bleivergiftungen. Im Gegensatz zu BAL zeigten diese neueren Komplexbildner mehrere Vorteile wie eine signifikant geringere Toxizität nach oraler oder intravenöser Verabreichung. DMSA und DMPS sind neben Blei und Quecksilber auch effektiv gegen mehrere zweiwertige Metalle sowie gegen einige Organometall-Verbindungen<sup>17, 18</sup>.

D-Penicillamin (3,3-Dimethylcystein) bildet wasserlösliche Komplexe mit Quecksilber, Blei, Kupfer und Eisen, die durch den Urin ausgeschieden werden. Dieser Chelator wird auch zur Behandlung von Cystinurie verwendet, da es mit Cystein ein gemischtes Disulfid ergibt, welches besser wasserlöslich ist als Cystin, wodurch die Bildung von Cystinsteinen gehemmt wird. D-Penicillamin wird oral verabreicht, hat aber auch ernsthafte Nebenwirkungen wie Glomerulonephritis, allergische Reaktionen wie Fieber, Hautausschläge, Leukopenie und Thrombozytopenie<sup>13, 19</sup>.

Deferoxamin ist eine höhermolekulare Verbindung mit drei Hydroxamsäuregruppen, das aufgrund seiner hohen Affinität zu  $\text{Fe}^{3+}$  bei Eisenvergiftung und Hämochromatose (Eisenspeicher-Krankheit) eingesetzt wird<sup>20</sup>. Es bildet Chelatkomplexe mit Ferritin, Hämosiderin und in geringerem Ausmaß mit Transferrin. Dagegen zeigt Deferoxamin keine Affinität zu Eisen-Ionen in Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom. Deferoxamin zeigt niedrige Affinität zu  $\text{Fe}^{2+}$  und eine sehr niedrige Affinität zu  $\text{Ca}^{2+}$ . Der Komplex mit  $\text{Fe}^{3+}$  (Ferrioxamin) ist sehr stabil und wasserlöslich und wird über die Nieren ausgeschieden. Deferoxamin kann auch bei  $\text{Al}^{3+}$ - Vergiftungen verwendet werden<sup>13</sup>.

### 1.3.2 Chelatkomplexbildner in der Nuklearmedizin

Die Anwendung von Radioisotopen der anorganischen Elemente in der Nuklearmedizin, sowohl diagnostisch als auch therapeutisch, ist fast seit der Entdeckung der Radioaktivität von Interesse. In den 1930-iger Jahren wurde sowohl die Entwicklung von Radionukliden mit möglichen medizinischen Anwendungen mittels  $^{32}\text{P}$ ,  $^{131}\text{I}$  und  $^{99}\text{Sr}$  als auch die ersten Studien an Menschen mit Leukämie, Schilddrüsen-, und Knochenerkrankungen durchgeführt. Seit den frühen Studien sind viele diagnostische und einige therapeutische Radiopharmaka entwickelt worden. Diagnostische nuklearmedizinische Bildgebung erfordert den Einsatz von durchdringender Strahlung von Radionukliden, die entweder Gammastrahlen oder Annihilationsphotonen von Positronen-Emission emittieren. Strahlentherapie benötigt Teilchenemission von Alpha- oder Beta-Zerfall, sodass die Energie des Zerfalls über einen relativ kurzen Bereich (z. B. Krebszellen) abgeschieden ist. Die Entwicklung des  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generators in den späten 1950ern führte zur Vorherrschaft von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in

der diagnostischen Nuklearmedizin und war der Einstieg in den Bereich der radioaktiven Bildgebung und therapeutischen Radiopharmaka<sup>21</sup>.

<sup>99m</sup>Tc ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit (6.02h) der emittierten Gammastrahlung mit einer Energie von 140 keV und seiner Fähigkeit, sich an viele aktive Biomoleküle anzulagern, das am meisten verwendete Radiometall in der diagnostischen Medizin<sup>22</sup>. <sup>99m</sup>Tc entsteht beim Zerfall von <sup>99</sup>Molybdän unter Aussendung von  $\beta$ -Strahlung.

In der Praxis ist Molybdän nicht als Element, sondern in Form des Salzes ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ) in der  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Phase fest fixiert. Dieses Gemisch dient als Ausgangsstoff für die Technetium-Gewinnung. Nach der Elution entsteht nicht elementares Technetium, sondern das Pertechnetat-Ion  $\text{TcO}_4^-$ , welches mit verschiedenen Reduktionsmitteln und in Gegenwart eines Chelatbildners in geeignete Radiopharmaka mit Tc (V), Tc (VI), Tc (III) oder Tc (I) übergeführt werden kann<sup>23</sup>. Radiopharmazeutika werden nach dem Mechanismus ihrer Verteilung im Organismus in zwei Klassen eingeteilt:

1. Verbindungen, die sich aufgrund ihrer chemischen und/oder physikalischen Eigenschaften in bestimmten Organen verteilen können. Als Regel kann man festhalten, dass kationische Komplexe (z.B. Tc-Sestamibi, Tc-Tetrofosmin) eine gewisse Affinität zum Herzen zeigen, unpolare Neutralkomplexe (z.B. Tc-HMPAO, Tc-Bicisate) die Blut-/Hirn-Schranke überwinden können und anionische Komplexe (z.B. Tc-Pentetate, Tc-MAG<sub>3</sub>) für die Diagnostik der Niere verwendet werden.
2. Als zweite Klasse kommt die Pharmakophore Gruppe - hier der Technetiumkomplex - die kovalent mit einem Antikörper verknüpft wird. In diesem Fall muss der Chelatligand sowohl ein Metallion binden, als auch eine spezifische Einheit für die Bindung an einen biologischen Rezeptor besitzen - sog. "Bifunctional Chelators" (BFCs) oder "Bifunctional Chelating Agents" (BCAs)<sup>24</sup>.

**Tabelle 1.3.2.1** Technetiumkomplexe in der Radiodiagnostik<sup>24</sup>.

| Präparat                      | Handelsname                 | Anwendung                              |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Tc-99m</b> Bicisat         | Neurolite®                  | Imaging der Hirndurchblutung           |
| <b>Tc-99m</b> Disofenin       | Hepatolite®                 | Leber- und Gallenimaging               |
| <b>Tc-99m</b> Exametazin      | Ceretec®                    | Imaging der Hirndurchblutung           |
| <b>Tc-99m</b> Glucoceptat     | Glucoscan®                  | Nierenimaging                          |
| <b>Tc-99m</b> Lidofenin       | Technescan® HIDA            | Leber- und Gallenimaging               |
| <b>Tc-99m</b> Mertiatid       | Technescan® MAG3            | Nierenimaging                          |
| <b>Tc-99m</b> Oxidronat       | Osteoscan® HDP              | Knochenimaging                         |
| <b>Tc-99m</b> Pentetat (DTPA) | Techneplex®,<br>Technescan® | Nieren- und Nierenfunktionsimaging     |
| <b>Tc-99m</b> Sestamibi       | Cardiolite®<br>Miraluma®    | Herzmuskelimaging<br>Brustkrebsimaging |
| <b>Tc-99m</b> Succimer        | DMSA                        | Nierenimaging                          |
| <b>Tc-99m</b> Teboroxim       | Cardiotec®                  | Herzmuskelimaging                      |
| <b>Tc-99m</b> Tetrofosmin     | Myoview®                    | Herzmuskelimaging                      |

**Tabelle 1.3.2.2** Technetiumkomplex mit bifunktionellen Chelatliganden<sup>24</sup>.

| Präparat                  | Handelsname | Anwendung                                                        |
|---------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Tc-99m</b> Apcitid     | AcuTect®    | Synthetisches Peptid zum Screening von Thrombosen                |
| <b>Tc-99m</b> Arcitumomab | CEA-Scan®   | Monoklonaler Antikörper zum Screening von Dick- und Enddarmkrebs |
| <b>Tc-99m</b> Depreotid   | Neotect®    | Screening von neuroendokrinen Tumoren der Lunge                  |

### 1.3.3 Chemotherapeutika

Zwei Fakten bei der Entwicklung von Anti-Virus- und Anti-Tumor-Wirkstoffen sind die berichtete Abwesenheit von Kupfer in virus-spezifischen Enzymen und der niedrige Gehalt an essentiellen Spurenelementen in Tumoren im Vergleich zum umgebenden gesunden Gewebe. Die Erkenntnis, dass die Hemmung der intrazellulären Metallenzyme durch Komplexbildner zu verwertbarer antiviraler und zytotoxischer Chemotherapie führen könnte, hat sehr viele Untersuchungen ausgelöst<sup>10</sup>.

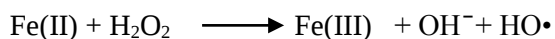
In vielen Fällen sind die Studien auf präklinische Untersuchungen beschränkt. In ein paar Fällen jedoch wurden die Komplexbildner zur Bekämpfung von Infektionen beim Menschen angewendet. An erster Stelle kam die Anwendung von 5-Methyl-8-hydroxychinolin bei Cholera und die Anwendung von Chloroquin als Amöbizid. In den letzten Jahren hat die Anwendung von Hydroxychinolin-Derivaten und Eisen-III-selektiven Komplexbildnern bei der Chemotherapie von Malaria eine Sonderstellung eingenommen. Die Anti-Malaria-Wirkung beruht nicht nur auf Eisenmangel, sondern auch auf die Entfernung von Eisen aus dem Hämazoin, was zur Erzeugung freier Radikale und zum Tod der Parasiten führt<sup>10</sup>.

### 1.3.4 Freie Radikale

Sauerstoff-Radikale und andere aktivierte Sauerstoffspezies werden manchmal gemeinsam als reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bezeichnet und spielen bei einer Vielzahl von biologischen Prozessen eine wichtige Rolle. Sie sind jedoch auch an Gewebeverletzungen und am Verlauf verschiedener Krankheiten beteiligt. ROS sind sowohl bei der Entstehung verschiedener Krankheiten wie Krebs, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Arteriosklerose als auch beim Alterungsprozess involviert. Eine erhöhte Radikalbildung ist vielleicht jener Mechanismus, durch den viele Xenobiotika wie Paraquat, Ethanol, Tetrachlorkohlenstoff usw. Toxizität ausüben<sup>10</sup>.

Der Zusammenhang zwischen freien Radikalen und katalytischen Metallionen bei menschlichen Erkrankungen sind im Detail untersucht worden. Untersuchungen von Metallionen und

Komplexbildnern in der Chemie der ROS sind jahrelang untersucht worden. Eine breite Vielfalt von Themen wurde untersucht, die von der Bildung des Hydroxyl-Radikals in neutraler Lösung durch die Reduktion von Wasserstoff-Peroxid durch Chelat-Eisen berichtet, wie in der folgenden Gleichung zu sehen ist:

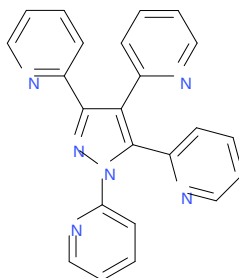


Die Gleichung ist bekannt als Fenton-Reaktion<sup>10</sup>. Einige Antioxidantien wie z.B. Tee-Flavonoide komplexieren Eisen und Kupfer, um ihre Teilnahme an der Fenton-Reaktion zu verhindern und damit den Zellen einen Schutz gegen eine Metall-katalysierte Bildung von freien Radikalen zu bieten<sup>25</sup>.

## 1.4 Problemstellung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit sollten Untersuchungen zur Synthese von 2-Pyridinyl-substituierten Pyrazolen des unten angeführten Typs durchgeführt werden. Konkret handelt es sich bei dem Zielsystem um das 2,2',2'',2'''-(1*H*-Pyrazol-1,3,4,5-tetrayl)tetrapyridin (**Schema 4**), welches einen potentiellen Chelatkomplexbildner darstellt.

### Schema 4



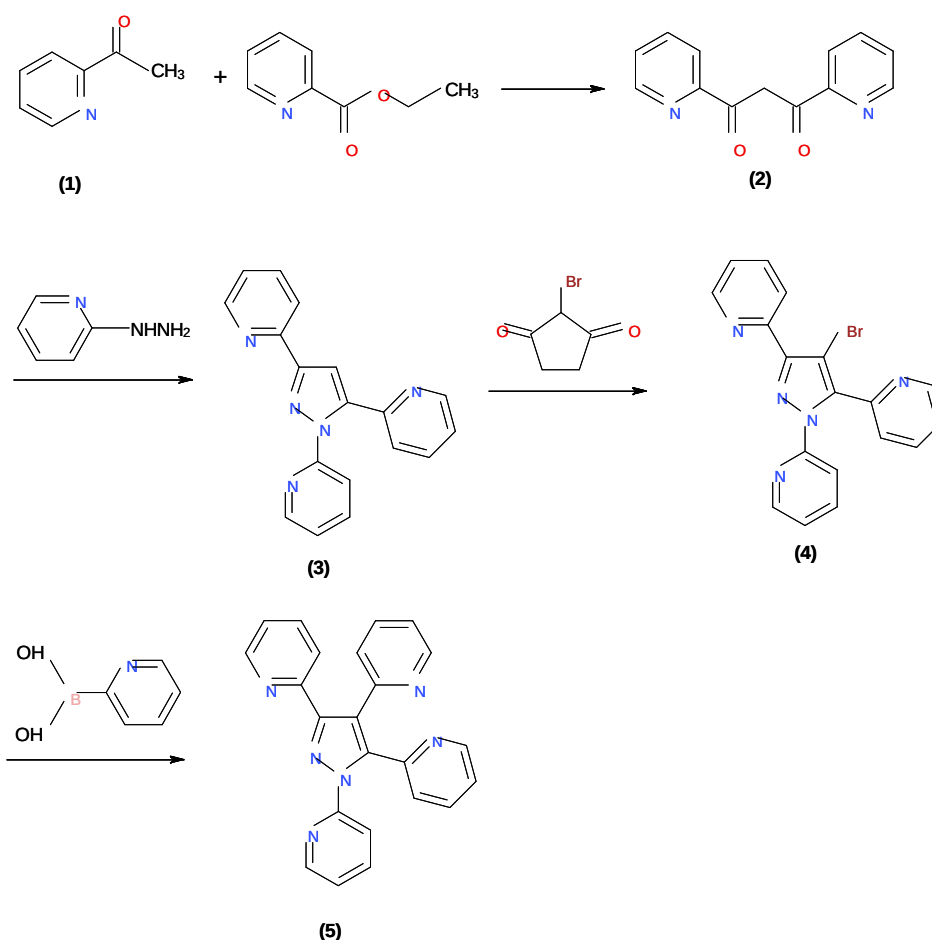
2,2',2'',2'''-(1*H*-Pyrazol-1,3,4,5-tetrayl)tetrapyridin

## 2. Eigene Untersuchungen

### 2.1 Syntheseweg

In **Schema 5** ist der geplante Syntheseweg zur Herstellung der Zielstruktur **(5)** abgebildet. Als Ausgangsverbindungen sollten 2-Acetylpyridin **(1)** und Ethylpicolinat fungieren, welche zum entsprechenden  $\beta$ -Diketon **(2)** kondensiert werden sollten. Im nächsten Reaktionsschritt erfolgt die Umsetzung von  $\beta$ -Diketon **(2)** mit 2-Hydrazinopyridin und nachfolgendem Pyrazolringschluss zum 1,3,5-trisubstituierten Pyrazol-Derivat **(3)**. Letzteres sollte in der freien 4-Position am Pyrazolring bromiert werden und das resultierende 4-Brompyrazol **(4)** im Rahmen einer Suzuki-Miyaura Reaktion mit 2-Pyridinylboronsäure zum Zielprodukt **(5)** gekuppelt werden.

**Schema 5**

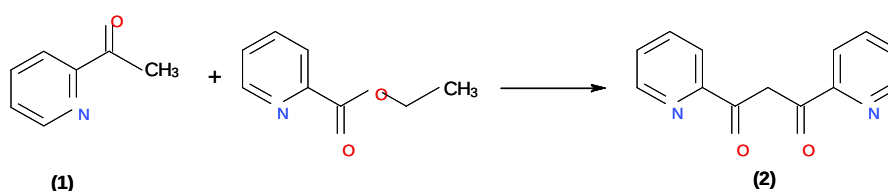


### 2.2. Synthese von 1,3-Bis(pyridin-2-yl)propan-1,3-dion (2)

$\beta$ -Ketoester sind multifunktionale Reagenzien mit elektrophilen und nukleophilen Stellen, welche daher vorteilhafte Ausgangssubstanzen zur Synthese einer Vielzahl von Molekülen darstellen. Für ihre Herstellung sind viele unterschiedliche Verfahren entwickelt worden<sup>26</sup>. Das bekannteste Verfahren zur Synthese von  $\beta$ -Ketoestern ist die sogenannte „Claisen-Kondensation“, bei der Esterenolate mit

Ester-Gruppen in einer Additions-Eliminationsreaktion reagieren, um  $\beta$ -Ketoester zu ergeben. Es gibt zahlreiche mögliche Variationen der klassischen Claisen-Kondensation, wie z.B. die „gekreuzte Claisen-Kondensation“ zwischen zwei verschiedenen Estern oder auch die „intramolekulare Claisen-Kondensation“, die zu zyklischen Verbindungen führen. Darüber hinaus können Ketone wie beispielsweise das hier angewandte 2-Acetylpyridin (**1**) an einer Claisen-Kondensation teilnehmen. Bei derartigen Ketonen sind die H-Atome in  $\alpha$ -Stellung zur C=O-Gruppe saurer als die der korrespondierenden Ester, weshalb sie früher deprotoniert werden können<sup>27</sup>. Laut Literatur<sup>28</sup> werden 2-Acetylpyridin (**1**) und Ethylpicolinat mit einer starken Base (NaH) im wasserfreien Medium (THF) erhitzt, wobei via Kondensationsreaktion das  $\beta$ -Diketon (**2**) entsteht.

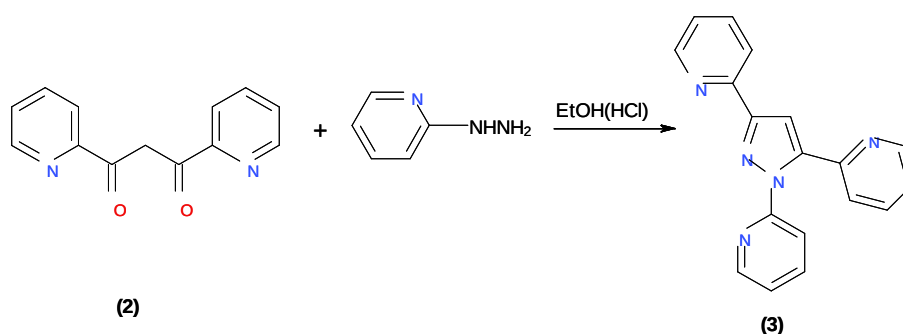
**Schema 6**



### 2.3. Synthese von 2,2',2''-(1*H*-Pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (**3**)

Beim  $\beta$ -Diketon (**2**) handelt es sich um ein typisches 1,3-Dielektrophil. Letzteres ergibt – wie aus vielen Beispielen aus der Literatur bekannt ist – mit substituierten Hydrazinen 1,3,5-trisubstituierte Pyrazole. Da es sich bei (**2**) um eine symmetrische Verbindung handelt, kann bei der Reaktion mit 2-Hydrazinopyridin nur ein einziges Reaktionsprodukt entstehen. Die Bildung eines Gemisches aus Strukturisomeren ist nur bei Verwendung unsymmetrischer  $\beta$ -Diketone möglich. Die Reaktion lieferte - unter üblichen Reaktionsbedingungen – das Pyrazol-Derivat (**3**) nach säulenchromatographischer Reinigung in zufriedenstellender Ausbeute (69%).

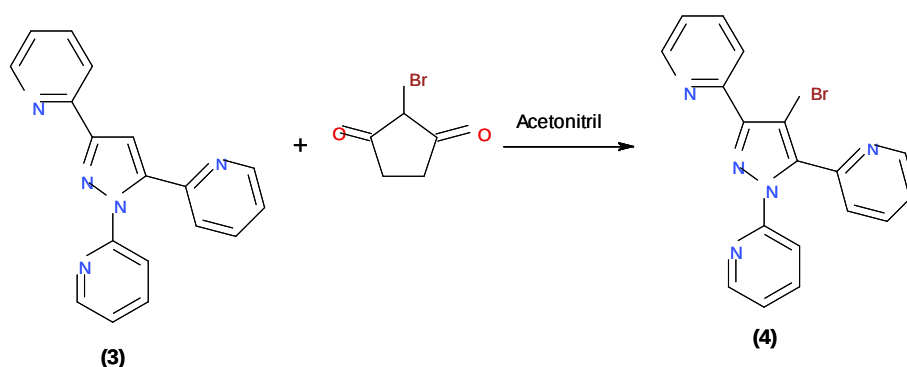
**Schema 7**



## 2.4. Synthese von 2,2',2''-(4-Bromo-1H-pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (4)

Die 4-Stellung des Pyrazolsystems zeichnet sich durch eine hohe Elektronendichte aus<sup>29</sup>, welche sich auch in den kleinen <sup>13</sup>C-chemischen Verschiebungen des Pyrazol C-4 Kernes manifestiert. Diese beträgt in Verbindung (3) nur 108.1 ppm (in CDCl<sub>3</sub>-Lösung). Aufgrund dieser Tatsache gehen elektrophile Substitutionsreaktionen in 4-Position dieses heteroaromatischen Systems sehr leicht vonstatten. Auch bei der Bromierung handelt es sich um eine Reaktion solchen Typs, die auf verschiedene Arten durchgeführt werden kann. So kann z. B. Br<sub>2</sub> als Bromierungsreagenz dienen, aber auch der Einsatz anderer Brom-Quellen wie N-Bromsuccinimid (NBS) oder N-Bromphthalimid ist möglich. In vorliegendem Fall wurde unter ‚Standard‘-Reaktionsbedingungen (NBS, Acetonitril) bromiert und das gewünschte 4-Brompyrazol (4) in zufriedenstellender Ausbeute erhalten. Eine – sehr unwahrscheinliche - Bromierung an den Pyridinsystemen konnte nicht beobachtet werden.

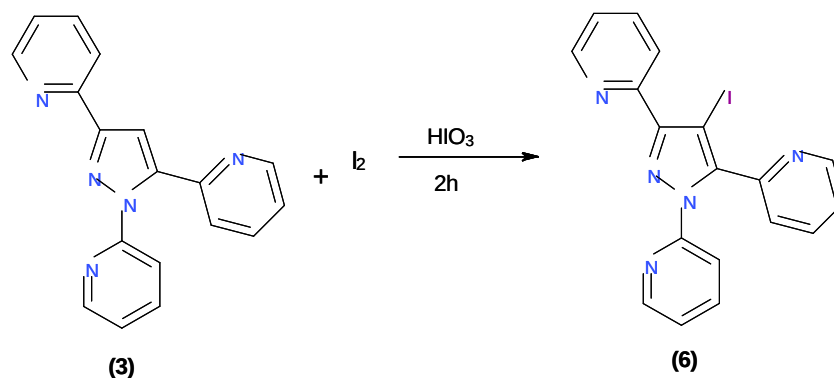
Schema 8



## 2.5. Synthese von 2,2',2''-(4-Iodo-1H-pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (6)

Es wurde auch das entsprechende 4-Jod-Derivat (4) hergestellt. Zu diesem Zweck wurde Verbindung (2) im System I<sub>2</sub>/Iodsäure/Eisessig unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Jodpyrazol (4) in sehr guter Ausbeute (86%) erhalten, letzteres war als alternatives Ausgangsprodukt für die nachfolgende Suzuki-Reaktion bzw. als Precursor für mögliche Sonogashira Reaktionen mit terminalen Acetylenen von Interesse.

## Schema 9

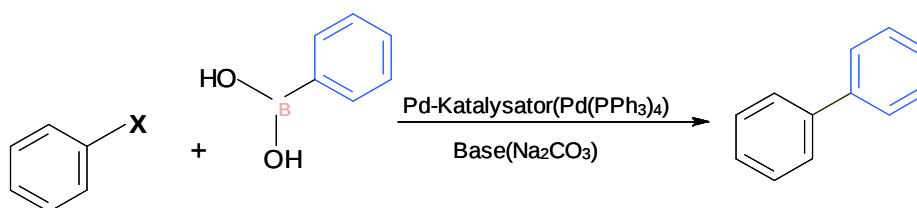


## 2.6. Synthese von 2,2',2'',2'''-(1H-Pyrazol-1,3,4,5-tetrayl)tetrapyridin

In der letzten Synthesestufe sollte das Zielprodukt (5) durch Suzuki-Reaktion von (4) mittels 2-Pyridinylboronsäure hergestellt werden.

Die Suzuki-Kupplung ist eine wichtige Reaktion in der organischen Chemie zur Verknüpfung von C-C-Bindungen durch eine Kreuzkupplung, wobei meist Diaryle hergestellt werden. Dabei wird Arylhalogenid mit Aryl- oder Vinylboronsäuren unter Palladiumkatalyse in Gegenwart einer Base umgesetzt. Diese Reaktion wurde erst 1979 von Akira Suzuki und Norio Miyaura entdeckt<sup>30</sup>. Für ihre Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung erhielten der US-Forscher Richard Heck und die beiden Japaner Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki den Nobelpreis für Chemie im Jahre 2010.

## Schema 10



Die bei der Suzuki-Kupplung verwendete Base wird äquivalent zur Bildung des Boronates verbraucht. Bor fungiert hier als Lewis-Säure. Es bildet sich eine tetravalente Bor-Verbindung. Ein zweites Äquivalent der Base wird zur Bildung eines Organopalladium-Komplexes verbraucht. Da die Pd-O-Bindung elektrophiler als Pd-Br-Bindung ist, wird eine elektrophile Transmetallierung erleichtert<sup>31</sup>. Bei der Suzuki-Kupplung zeigten Halogenaromaten folgende Reaktivität als Abgangsgruppe X - Iod > Triflate > Brom >> Chlor<sup>32</sup>.

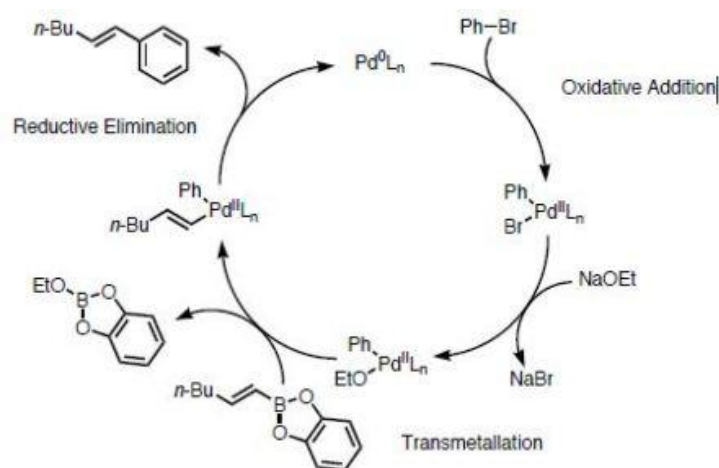


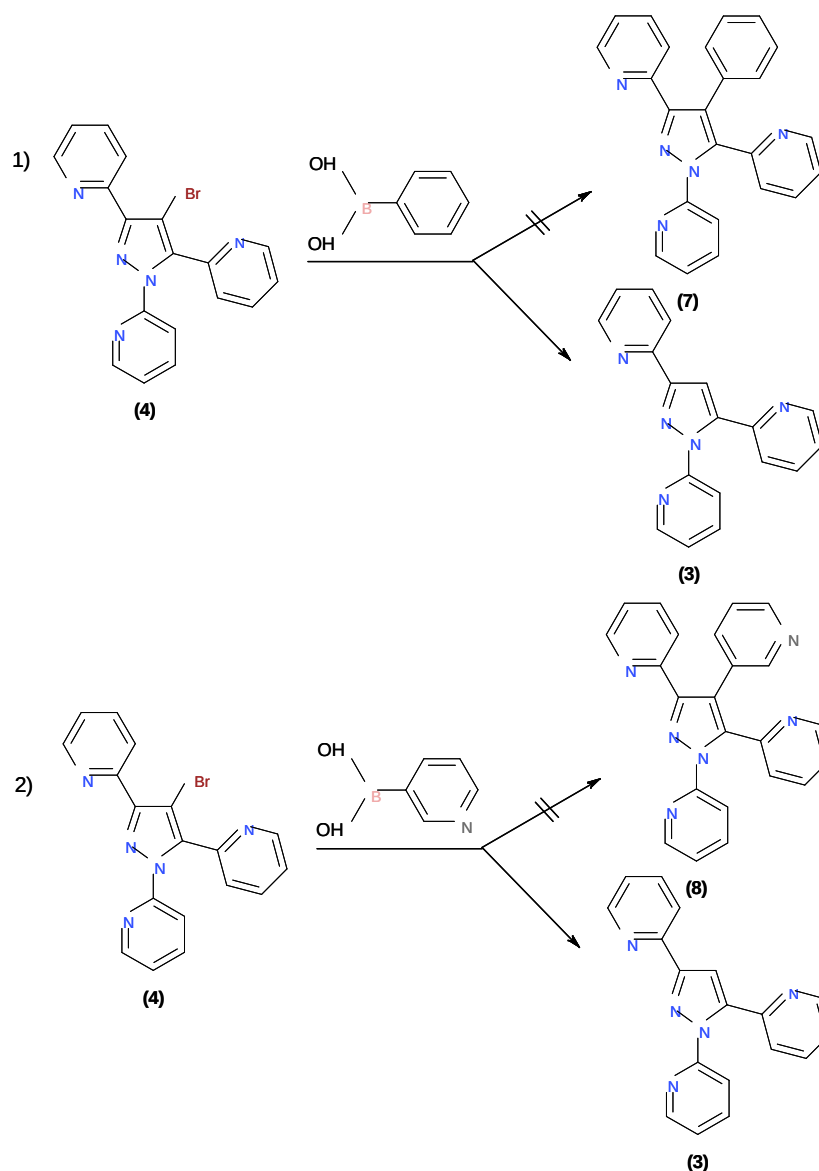
Abb. 3. Mechanismus der Suzuki-Kupplung-Reaktion (Base: NaOEt)<sup>33</sup>

In den letzten Jahren sind enorme Fortschritte bei der Entdeckung von weiteren aktiven Katalysatoren für die Suzuki-Reaktion beschrieben worden. Die wohl wichtigste verbleibende Herausforderung ist die Entwicklung einer universellen Methode zur Kreuzkupplung der Substrate, die Stickstoff-Heterocyclen enthalten<sup>34</sup>.

### 2.6.1 Versuche zur Suzuki-Kupplung-Reaktion

Um auszutesten, ob das Brompyrazol (**4**) ein geeigneter Reaktand bei Suzuki-Reaktionen darstellt, wurde zunächst mit der billigen und ‚unproblematischen‘ Phenylboronsäure unter den unten aufgelisteten Bedingungen umgesetzt. Dabei wurde jedoch festgestellt, dass ein großer Teil des Ausgangsmaterials debromiert. Auch die Reaktion von (**4**) mit 3-Pyridinylboronsäure führte nicht zum gewünschten Zielprodukt (**8**), sondern zur Debromo-Verbindung (**3**) (**Schema 11**).

## Schema 11



Die Reaktion wurde unter folgenden Reaktionsbedingungen durchgeführt:

1) Zu einer Lösung von Bromopyrazol **(4)** in Dioxan wurde unter wasserfreier Atmosphäre Phenylboronsäure hinzugefügt. Als Katalysator wurde  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  verwendet. Die Mischung wurde wasserfrei 24 Stunden erhitzt und danach festgestellt, dass der Großteil des Ausgangsmaterials debromiert wurde. Bei Verwendung von 3-Pyridinylboronsäure unter ähnlichen Bedingungen wurde ebenfalls hauptsächlich Debromierung von **(4)** beobachtet.

2) Die Reaktion wurde unter Mikrowellen-Bedingungen durchgeführt. Dabei wurde Bromopyrazol und Phenylboronsäure in wasserfreiem DMF gelöst und als Katalysator wurde  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  dazugegeben. Dieses Gemisch wurde unter Argon-Atmosphäre im Mikrowellen-Reaktionsgefäß

hergestellt, letzteres mittels eines Septums verschlossen und im Mikrowellen-Reaktor bei 100° C (800 W) erhitzt. Nach 90 Minuten wurde die Probe aufgearbeitet und mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: EtOAc). Ein großer Teil des Ausgangsmaterials war wiederum debromiert.

3) Der Versuch in der Mikrowelle wurde mit Bromopyrazol und 3-Pyridinylboronsäure in Dioxan-Wasser wiederholt. In einem Rund-Kolben wurde Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3-Pyridinylboronsäure und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und in einem zweiten Kolben Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 3-Pyridinylboronsäure zur Reaktion gebracht. Beide Kolben wurden eine Stunde bei 100°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach der Extraktion und Säulenchromatographie zur Reinigung zeigt sich, dass ein Großteil des Ausgangsmaterials debromiert war.

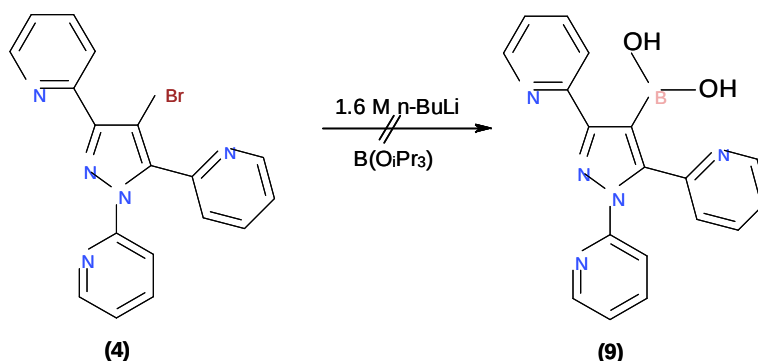
4) Die oben erwähnten Bedingungen in der Mikrowelle wurden ebenfalls im alternativen Lösungsmittel DMF untersucht und eine entsprechende Mischung bei 150°C für 30 Minuten erhitzt. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Resultat. Eine Übersicht über die angewandten Bedingungen wird in Tabelle 2.6.2.1 angezeigt.

**Tabelle: 2.6.2.1:** Angewandete Bedingungen bei der Suzuki-Kupplung

| Substrat | Reaktionsbedingungen                                            | Temperatur | Reagenzien                                                                                       | Ergebnis                |
|----------|-----------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 4        | Inert Atmosphäre,<br>Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 24h   | 100°C      | Phenylboronsäure KPO <sub>4</sub> ,<br>KBr, Dioxan                                               | Debromo-<br>Verbindung  |
| 4        | Inert Atmosphäre,<br>Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 24h   | 100°C      | 3-Pyridinylboronsäure<br>KPO <sub>4</sub> , KBr, Dioxan                                          | Keine<br>Transformation |
| 4        | Inert Atmosphäre,<br>Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 90min | 100° C     | Phenylboronsäure<br>Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF                                        | Debromo-<br>Verbindung  |
| 4        | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 1h                         | 100°C      | 3-Pyridinylboronsäure<br>Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan-H <sub>2</sub> O               | Debromo-<br>Verbindung  |
| 4        | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 1h                         | 100°C      | 3-Pyridinylboronsäure<br>Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan-H <sub>2</sub> O               | Debromo-<br>Verbindung  |
| 4        | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 30min                      | 150°C      | 3-Pyridinylboronsäure<br>Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF                                   | Debromo-<br>Verbindung  |
| 4        | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 30min                      | 150°C      | 3-Pyridinylboronsäure<br>Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF | Debromo-<br>Verbindung  |

## 2.6.2. Versuche zur Herstellung von (1,3,5-Tri(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronsäure

Schema 12

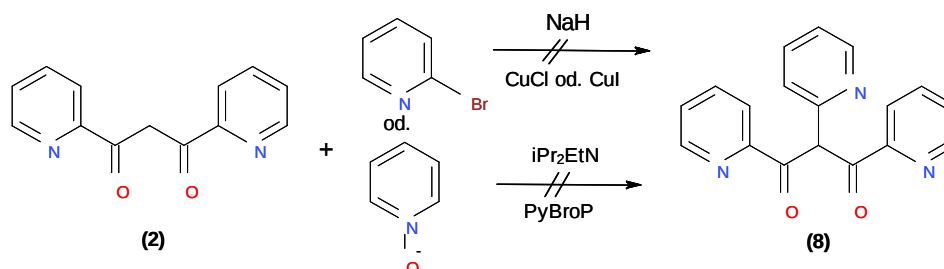


Da der letzte Syntheseschritt nicht erfolgreich verlaufen war, wurde versucht, den finalen Schritt der ins Auge gefassten Synthesestrategie umzukehren. Hierbei wurde geplant, die entsprechende Pyrazol-4-yl-boronsäure (9) mit dem geeigneten Arylhalogenid (2-Brompyridin, Brombenzol) umzusetzen. Die Reaktion von (4) mit n-Butyllithium (Halogen-Metall-Austausch) und anschließender Umsetzung mit Borsäureisopropylester führte jedoch nicht zur gewünschten Boronsäure (9).

Dabei wurde in einem Rundkolben - ausgestattet mit Thermometer, Magnetrührer und Septum - eine Lösung von Verbindung (4) in THF und 1.6M n-Butyllithium in n-Hexan unter Argonatmosphäre addiert. Die Reaktion wurde unter Kühlung mittels Trockeneis/Aceton Bad durchgeführt (-78 °C). Nach Zusatz von Trisisopropylborat wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Nach der Extraktion und Reinigung zeigte die Analyse des Produktes, dass ein Großteil des Ausgangsmaterials debromiert worden war.

Aufgrund der nicht erfolgreichen Versuche zur Suzuki-Cross-Coupling wurde ein neuer Syntheseweg (Schema 13) untersucht:

Schema 13



Zu einem Gemisch aus Verbindung (2) und Bromopyridin in DMF wurden NaH und CuCl zugesetzt. Die Mischung wurde 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die dünnschichtchromatographische

Untersuchung des Reaktionsverlaufes zeigte, dass keine Umsetzung zu **(8)** erfolgte. Die Reaktion wurde in Toluol noch einmal durchgeführt und das Resultat war ebenfalls negativ.

Statt mit Bromopyridin wurde die Reaktion auch mit Pyridin-N-oxid als Reagenz durchgeführt. Als Lösungsmittel wurden Dichloromethan bzw. THF verwendet. Diisopropylethylamin ( $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ ) und Bromo-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBroP) wurde zur Mischung zugesetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Da es zu keiner Umsetzung kam, musste dieser Syntheseweg ebenfalls verworfen werden.

### 3. EXPERIMENTELLER TEIL

#### 3.1. Gerätedaten

Aufnahme der Spektren:

Massenspektren:

Shimadzu QP 5000 (EI, 70eV), Direkteinlass

Finnigan LCQ Deca mit HPLC-Pumpe Shimadzu LC-10AT (Flussrate 0.05 ml/min)

Hochaufgelöste Massenspektren:

Finnigan MAT 8230 (ESI, 70eV)

$^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren:

Bruker Avance 400 (400 MHz für  $^1\text{H}$ , 100 MHz für  $^{13}\text{C}$ ), bei 25 °C. Bruker Avance 500

(500.13 MHz für  $^1\text{H}$ , 125.77 MHz für  $^{13}\text{C}$ ), bei 25 °C. Die Lösungsmittelsignale wurden als interner Standard verwendet, der mit  $\delta$  7.26 ppm ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) bzw.  $\delta$  2.49 ppm ( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ) und  $\delta$  77.0 ppm ( $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) bzw.  $\delta$  39.5 ppm ( $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ) auf TMS bezogen wurde. Die chemische Verschiebung wird durch die  $\delta$ -Werte angegeben.

$^{15}\text{N}$ -NMR Spektren:

Bruker Avance 400 (40 MHz) bzw. Bruker Avance 500 (50.69 MHz für  $^{15}\text{N}$ ), Referenz: externes Nitromethan.

Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie:

Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 F254, Schichtdicke 0.2 mm

Säulenchromatographie

**Sonstiges:**

Schmelzpunkte:

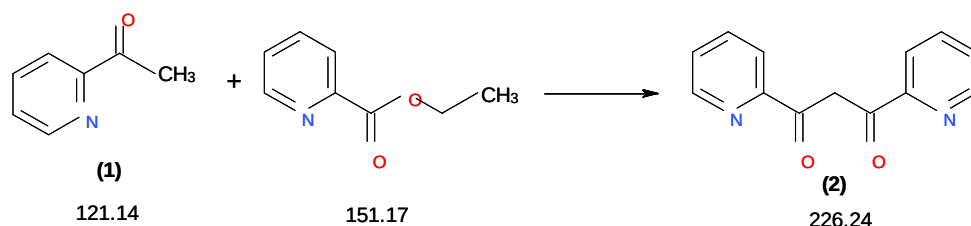
Reichert-Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert)

CHN-Analysen:

Mikroanalytisches Laboratorium, Universität Wien

Es fand keine Optimierung der Ausbeuten der durchgeführten Synthesen statt.

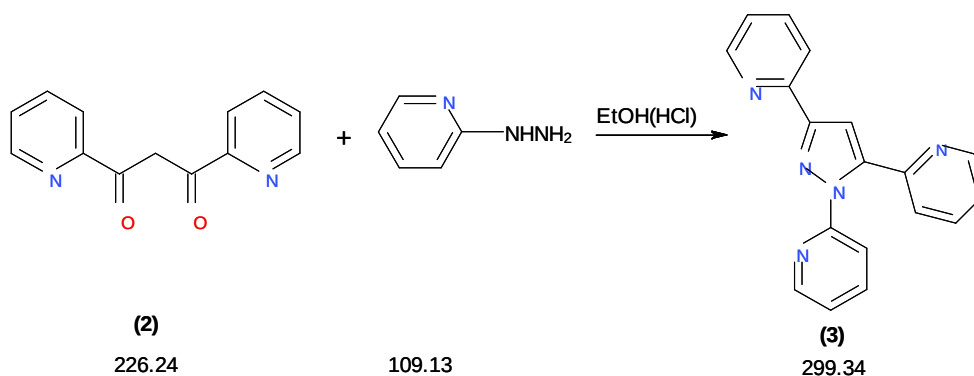
### 3.2. Synthese von 1,3-Bis(pyridin-2-yl)propan-1,3-dion (2)



1g NaH (60% ige Dispersion in Paraffinöl, 25 mmol) wurde vorsichtig zu einer Lösung von 2.5 g (20.65 mmol) 2-Acetylpyridin **(1)** in 100 ml wasserfreiem THF gegeben. Nach Zugabe der entsprechenden Menge an Ethylpicolinat (3.12 g, 20.65 mmol) wurde das Gemisch intensiv bei 60°C für 20 Stunden gerührt. Bei Verdickung des Gemisches wurden bei Bedarf weitere Portionen an THF zugegeben. Das Lösungsmittel wurde schließlich unter vermindertem Druck entfernt und zum resultierenden Feststoff wurde eine 1:5-Mischung aus Eisessig und Wasser zugegeben bis es leicht sauer reagierte. Der verbleibende Feststoff **(2)** wurde filtriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 2.82 g (60%) hellgrauer Feststoff (84% der Literatursausbeute), Fp 100°C (Lit.<sup>28</sup> 100–101°C).

### 3.3. Synthese von 2,2',2''-(1H-pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (3)



2.26 g 1,3-Bis(2-pyridyl)-1,3-propandion (10 mmol) **(2)** wurde in einer Portion zu einer Lösung von 1.1 g 2-Hydrazinopyridin (10 mmol) in 40 ml angesäuertem EtOH (enthält 0.6 ml 37% HCl) zugegeben. Die Lösung wurde bei 60°C für 2 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und zum resultierenden Feststoff wurde 20 ml Wasser und gesättigte NaHCO<sub>3</sub> zugegeben bis es basisch reagierte. Die flüssige Masse wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung von Ethylacetat unter reduziertem Druck wurde das Produkt **(3)** mittels Säulenchromatographie (Eluent: EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 2.081 g (69 %) hellgelber Feststoff, Fp 88-89°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 8.66 (m, 1H, 3-Pyrid H-6), 8.45 (m, 1H, 5-Pyrid H-6), 8.26 (m, 1H, 1-Pyrid H-6), 8.12 (m, 1H, 3-Pyrid H-3), 7.82 (m, 1H, 1-Pyrid H-4), 7.77 (m, 1H, 1-Pyrid H-3), 7.74 (m, 1H, 3-Pyrid H-4), 7.71 (m, 1H, 5-Pyrid H-4), 7.54 (m, 1H, 5-Pyrid H-3), 7.37 (s, 1H, H-4), 7.24 (m, 1H, 3-Pyrid H-5), 7.21 (m, 1H, 1-Pyrid H-5), 7.19 (m, 1H, 5-Pyrid H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ (ppm) 152.8 (1-Pyrid C-2), 152.6 (C-3), 151.6 (3-Pyrid C-2), 150.1 (5-Pyrid C-2), 149.4 (3-Pyrid C-6), 149.1 (5-Pyrid C-6), 147.9 (1-Pyrid C-6), 144.1 (C-5), 138.2 (1-Pyrid C-4), 136.5 (3-Pyrid C-4), 136.3 (5-Pyrid C-4), 123.3 (5-Pyrid C-3), 122.9 (3-Pyrid C-5), 122.6 (5-Pyrid C-5), 122.5 (1-Pyrid C-5), 120.4 (3-Pyrid C-3), 118.8 (1-Pyrid C-3), 108.1 (C-4).

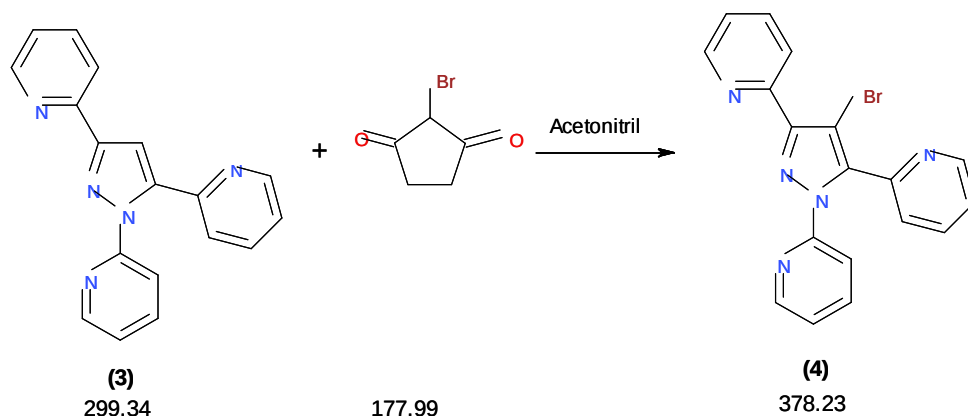
**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40MHz): δ (ppm) -70.2 (5-Pyrid N-1), -77.8 (3-Pyrid N-1), -85.4 (1-Pyrid N-1).

**MS** m/z (%): 299 (M<sup>+</sup>, 50), 298 (M<sup>+</sup>-1, 100), 270 (14), 221 (24), 78 (28).

**hrMS** m/z berechnet für [M+H]<sup>+</sup> [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 300.1244. Gefunden: 300.1247.

Anal. berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub> (299.33): C 72.23; H 4.38; N 23.40. Gefunden: C 72.24; H 4.18; N 23.23.

### 3.4. Synthese von 2,2',2''-(4-Bromo-1H-pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (4)



1.076 g (3.6 mmol) 2,2',2''-(1H-pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (**3**) und 0.89 g (5 mmol) N-Bromosuccinimid wurden in 12 ml Acetonitril gelöst und für 2 Stunden bei 82°C erhitzt. Acetonitril wurde unter reduziertem Druck entfernt und zur festen Masse wurde portionweise eine Mischung von Ethylacetat und 1N NaOH (60 ml + 40 ml) addiert bis sie gelöst war. Die organische Phase wurde separat mit 60 ml 1N NaOH extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit 80 ml H<sub>2</sub>O und 80

ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Ethylacetat wurde unter vermindertem Druck evaporiert.

Ausbeute: 0.912 g (67 %) dunkelgelbes Öl, Fp 42°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 8.79 (m, 1H, 3-Pyrid H-6), 8.52 (m, 1H, 5-Pyrid H-6), 8.10 (m, 1H, 1-Pyrid H-6), 8.08 (m, 1H, 3-Pyrid H-3), 7.88 (m, 1H, 1-Pyrid H-3), 7.82 (m, 1H, 5-Pyrid H-4), 7.80 (m, 2H, 1-Pyrid H-4, 3-Pyrid H-4), 7.72 (m, 1H, 5-Pyrid H-3), 7.32 (m, 1H, 3-Pyrid H-5), 7.28 (m, 1H, 5-Pyrid H-5), 7.16 (m, 1H, 1-Pyrid H-5).

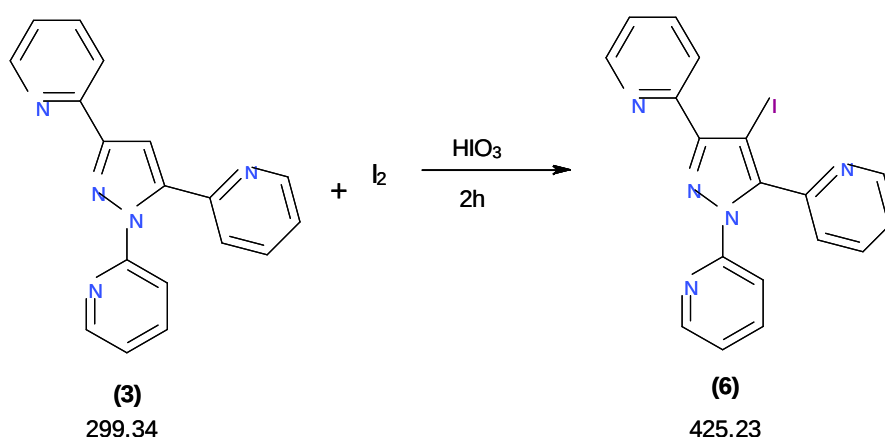
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ (ppm) 152.2 (1-Pyrid C-2), 150.8 (3-Pyrid C-2), 149.5 (3-Pyrid C-6), 149.4 (5-Pyrid C-6), 149.1 (C-3, 5-Pyrid C-2), 147.6 (1-Pyrid C-6), 141.8 (C-5), 138.4 (1-Pyrid C-4), 136.5 (3-Pyrid C-4), 136.2 (5-Pyrid C-4), 125.5 (5-Pyrid C-3), 123.18 (3-Pyrid C-5), 123.13 (5-Pyrid C-5), 123.07 (3-Pyrid C-3), 122.5 (1-Pyrid C-5), 117.7 (1-Pyrid C-3), 96.7 (C-4).

**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40MHz): δ (ppm) -66.6 (5-Pyrid N-1), -73.8 (3-Pyrid N-1), -87.5 (1-Pyrid N-1).

**MS** m/z (%): 377/379 (M<sup>+</sup>, 33/24), 376/378 (M<sup>+</sup>-1, 47/44), 298 (30), 270 (32), 78 (100), 69 (60), 57 (32), 55 (41), 51 (73).

**hrMS** m/z berechnet für [M+H]<sup>+</sup> [C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 378.0349. Gefunden: 378.0356.

### 3.5. Synthese von 2,2',2''-(4-Iodo-1H-pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (**6**)



0.6 g (0.3 mmol) HIO<sub>3</sub> wurde zu einer Lösung von 0.36 g (0.125 mmol) 2,2',2''-(1H-pyrazol-1,3,5-triyl)tripyridin (**3**) in 5 ml Eisessig gegeben. Nach Rühren für 10 Minuten wurde 0.306 g (1.2 mmol) I<sub>2</sub> zugegeben und die resultierende Mischung wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde kalte, wässrige Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung tropfenweise addiert, bis die dunkel rotbraune Farbe verschwand (wurde gelb). Die Lösung wurde dann dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 0.440 g (86 %) hellgelbe Kristalle, Fp 113 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ (ppm) 8.77 (m, 1H, 3-Pyrid H-6), 8.54 (m, 1H, 5-Pyrid H-6), 8.08 (m, 1H, 1-Pyrid H-6), 8.05 (m, 1H, 3-Pyrid H-3), 7.85 (m, 1H, 1-Pyrid H-3), 7.81 (m, 1H, 5-Pyrid H-4), 7.79 (m, 1H, 3-Pyrid H-4), 7.78 (m, 1H, 1-Pyrid H-4), 7.68 (m, 1H, 5-Pyrid H-3), 7.31 (m, 1H, 3-Pyrid H-5), 7.28 (m, 1H, 5-Pyrid H-5), 7.13 (m, 1H, 1-Pyrid H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ (ppm) 152.0 (1-Pyrid C-2), 151.7 (C-3), 151.4 (3-Pyrid C-2), 150.3 (5-Pyrid C-2), 149.4 (5-Pyrid C-6), 149.3 (3-Pyrid C-6), 147.5 (1-Pyrid C-6), 145.1 (C-5), 138.3 (1-Pyrid C-4), 136.3 (3-Pyrid C-4), 136.1 (5-Pyrid C-4), 125.9 (5-Pyrid C-3), 123.15 (3-Pyrid C-5), 123.12 (5-Pyrid C-5), 123.09 (3-Pyrid C-3), 122.4 (1-Pyrid C-5), 117.4 (1-Pyrid C-3), 64.3 (C-4).

**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40MHz): δ (ppm) -66.4 (5-Pyrid N-1), -71.2 (3-Pyrid N-1), -87.9 (1-Pyrid N-1).

**MS** m/z (%): 425 (M<sup>+</sup>, 44), 424 (22), 298 (18), 270 (42), 220 (20), 81 (38), 78 (85), 69 (100), 57 (26), 51 (50), 43 (30).

**hrMS** m/z berechnet für [M+H]<sup>+</sup> [C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 426.0210. Gefunden: 426.0191.

Anal. berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>I (425.23): C 50.84; H 2.84; N 16.47. Gefunden: C 50.80; H 2.67; N 16.27.

## 4. Literaturverzeichnis

1. H. P. T. Ammon [Hrsg.], *‘Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch’*, de Gruyter, Berlin – New York, 2004, 9. Auflage, S.1256.
2. H. Auterhoff, J. Knabe und H.-D. Höltje, *‘Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie’*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1999, 14. Auflage, S. 360.
3. G. Ehrhart, H. Ruschig, *‘Arzneimittel – Entwicklung Wirkung Darstellung’*, Verlag Chemie, Weinheim, 1972, Bd. **1**, S. 148-150; und dort zitierte Literatur.
4. Lit. [2], S. 360.
5. K. Kirschke in *‘Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie’*, E. Schaumann, Ed., Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1994, Bd. **E8b**, S. 405.
6. A. Kleemann und J. Engel, *‘Pharmaceutical Substances’*, Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1999, 3rd Edition, S. 1109.
7. E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kromer und M. Schaefer-Kortnig, *‘Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Toxikologie’*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001, 8. Auflage, S. 238.
8. 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, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 1347.
9. R. Shangi. *‘What’s up with Chelates’*, *J. Curr. Sci.* 2000, **78**, 1286-1290.
10. R. A. Bulman, *‘Chelating Agents and the Regulation of Metal Ions’*, *Metall-Based Drugs*, 1994, **1**, 87-107.
11. J. Roger Hart *‘Ethylenediaminetetraacetic Acid and Related Chelating Agents’* in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
12. L. P. Seed, I. Paragaru und G.S. Shelp, *‘Washing appliance with dedicated Water-Softener’*, *PCT Int. Appl.*, WO 2011094852 A1 20110811, 2011.
13. M. S. Sinicropi, D. Amantea, A. Caruso und C. Saturnino, *‘Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning’*, *Arch. Toxicol.*, 2010, **84**, 501–520.
14. O. Andersen und J. Aaseth, *‘Molecular mechanisms of in vivo metal chelation: implications for clinical treatment of metal intoxications’*, *Environ Health Perspect.*, 2002, **110**, 887–890.
15. H. Mückter, B. Liebl, F. X. Reichl, G. Hunder, U. Walther und B. Fichtl, *‘Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote?’*, *Hum. Exp. Toxicol.*, 1997, **16**, 460–465.
16. J. J. Powell, T. J. Burden, S. M. GreenWeld, P. D. Taylor und R. P. H. Thompson, *‘Urinary excretion of essential metal following intravenous calcium disodium edentate: an estimate of free zinc and zinc status in man’*, *J. Inorg. Biochem.* 1999, **75**, 159–165.

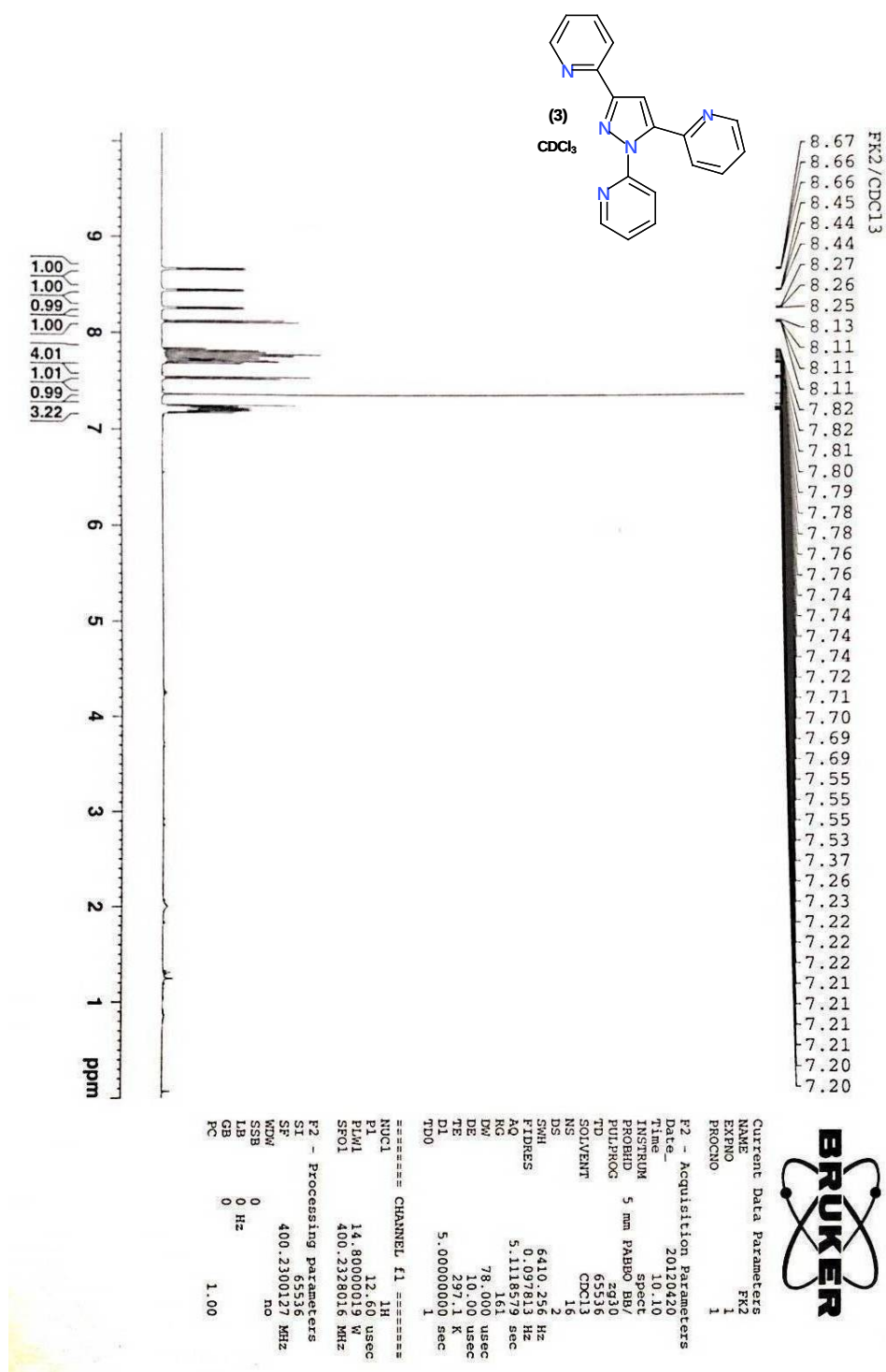
17. O. Andersen, 'Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication', 1999, Chem. Rev., **99**, 2683–2710.
18. K. Kalia und S.J.S. Flora, 'Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning', 2005, J. Occup. Health, **47**, 1–21.
19. M. Shannon, J. Graef und F. H. Lovejoy 'Efficacy and toxicity of D-penicillamine in low level lead poisoning', 1998, J. Pediatr. **112**, 799–804.
20. K. Cheney, C. Gumbiner und B. Benson 'Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine', 1995, Clin. Toxicol. **33**, 61–66.
21. C. Alerie, D. W. Demoin, T. J. Hoffman und S. S. Jurisson, 'Inorganic chemistry in nuclear imaging and radiotherapy: current and future directions', Radiochimica Acta, 2012, **100**, 653-667.
22. J. Emsley, 'Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements', Oxford University Press, New York, 2001, 1. Auflage, S. 422-425.
23. H. Schicha und O. Schobe, 'Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung', Schatauerverlag, Stuttgart, 2013, 7. Auflage, S. 39-66.
24. E. Riedel, R. Alsfasser, C. Janiac und T. M. Klapötke, H. J. Meyer, 'Moderne Anorganische Chemie', de Gruyter, Berlin, 2007, 3. Auflage, S. 857- 858.
25. R. R. Watson, 'Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population: An Evidence-Based Approach', Academic Press, San Diego, 2011, 2. Auflage, S. 377.
26. S. Benetti, R. Romagnoli, C. De Risi, G. Spalluto und V. Zanirato, 'Mastering  $\beta$ -Ketoesters', Chem. Rev., 1995, **95**, 1065-1114.
27. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore und K. Peter, 'Organische Chemie', Wiley-VCH, Weinheim, 2004, 4. Auflage, 1218-1222
28. P. C. Junk, 'Synthesis of the Diketones *o*-dppdH and *p*-dppdH', Eur. J. Inorg. Chem. 2009, **6**, 744-751.
29. J. Elguero in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', A. R. Katritzky und C. W. Reed, Eds., Pergamon Press, Oxford, 1984, S. 167-303.
30. N. Miyaura, K. Yamada und A. Suzuki, 'A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides', Tetrahedron Letters, 1979, **20**, 3437 – 3440
31. A. Suzuki und N. Miyaura, 'Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds', Chem. Rev., 1995, **95**, 2457-2483.
32. A. Suzuki, 'Organoboron compounds in new synthetic reactions', Pure & Appl. Chem. 1985, **57**, 1749–1758.

33. N. Miyaura und A. Suzuki, '*Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst*', J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 866–867.
34. N. Kudo, M. Perseghini und G. C. Fu, '*A versatile method for Suzuki cross-coupling reactions of Nitrogen Heterocycles*', Angew. Chem. Int. Ed. 2006, **45**, 1282-1284.

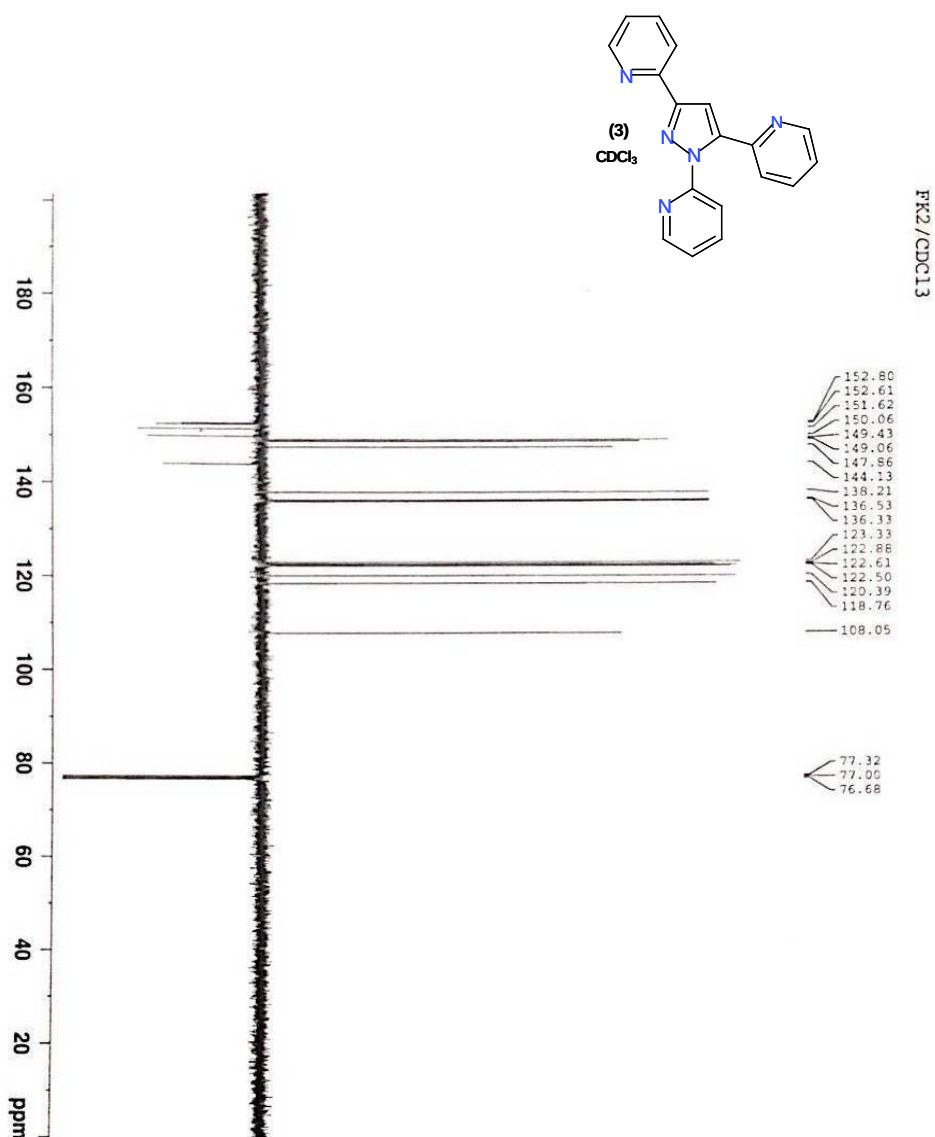
## **5. ANHANG**

### **5.1. Spektren**

Tafel 3.1



Tafel 3.2



**BRUKER**

Current Data Parameters

|        |     |
|--------|-----|
| NAME   | FK2 |
| EXPNO  | 2   |
| PROCNO | 1   |

F2 - Acquisition Parameters

|         |                   |
|---------|-------------------|
| Date_   | 20120420          |
| Time    | 10.18             |
| INSTRUM | spect             |
| PROBHD  | 5 mm PABBO BB/    |
| PULPROG | zgpg30            |
| TD      | 131072            |
| SOLVENT | CDCl <sub>3</sub> |
| NS      | 127               |
| DS      | 4                 |
| SWH     | 22058.828 Hz      |
| FIDRES  | 0.168295 Hz       |
| AQ      | 2.971025 sec      |
| RG      | 320               |
| DG      | 22.820 usec       |
| DE      | 10.00 usec        |
| TE      | 297.1 K           |
| CNCT2   | 145.000000        |
| CNCT11  | 1.000000          |
| D1      | 2.0000000 sec     |
| D20     | 0.0068955 sec     |
| TD0     | 1                 |

===== CHANNEL f1 =====

|      |                 |
|------|-----------------|
| NUC1 | <sup>13</sup> C |
| P1   | 9.00 usec       |
| P2   | 18.00 usec      |
| PLW1 | 64.0000000 W    |
| SFO1 | 100.6483803 MHz |

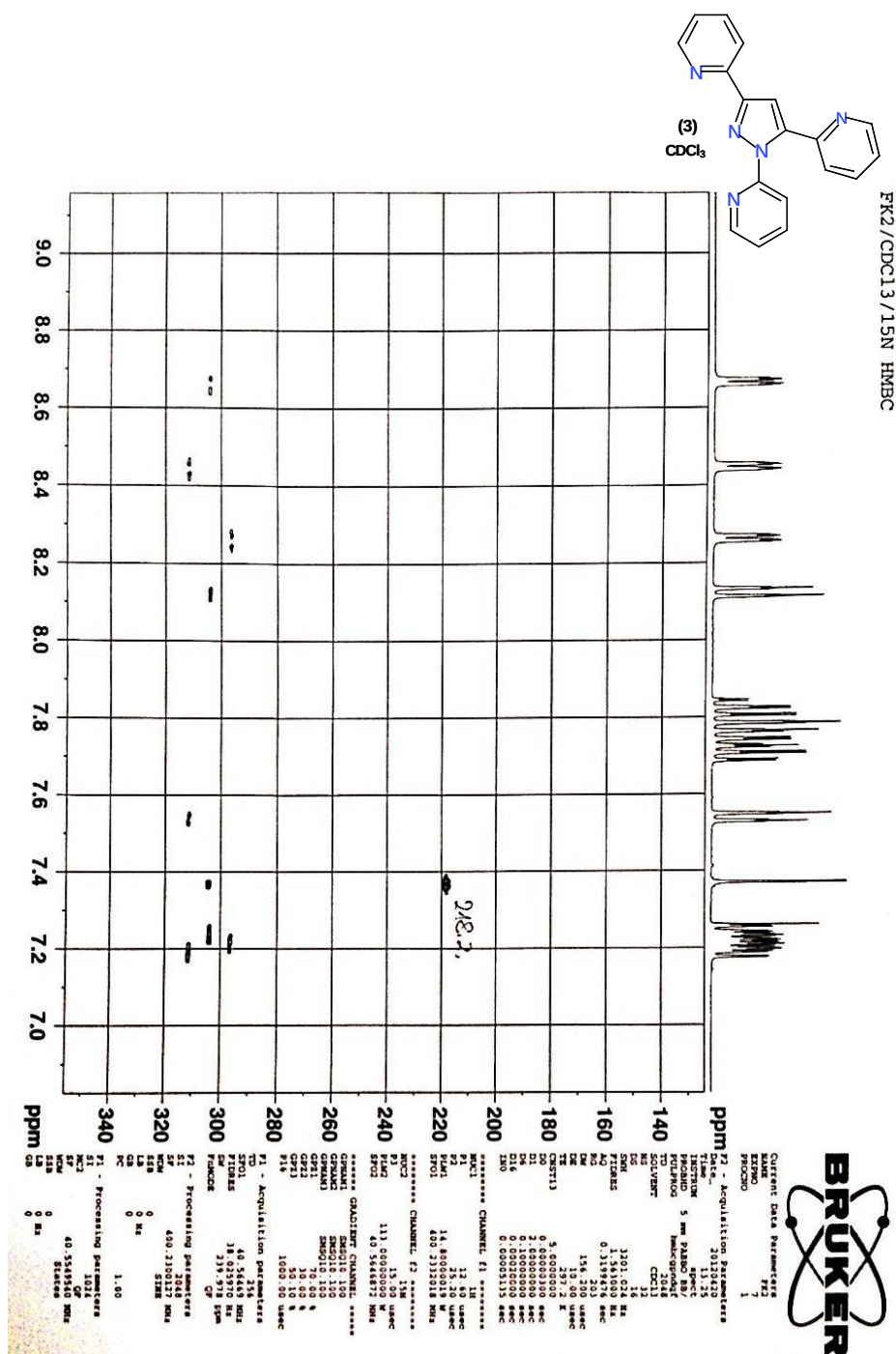
===== CHANNEL f2 =====

|         |                |
|---------|----------------|
| CPDPRG2 | waltz16        |
| NUC2    | <sup>1</sup> H |
| PCPD2   | 90.00 usec     |
| PLW2    | 14.8000019 W   |
| PLW12   | 0.2908001 W    |
| SFO2    | 400.232018 MHz |

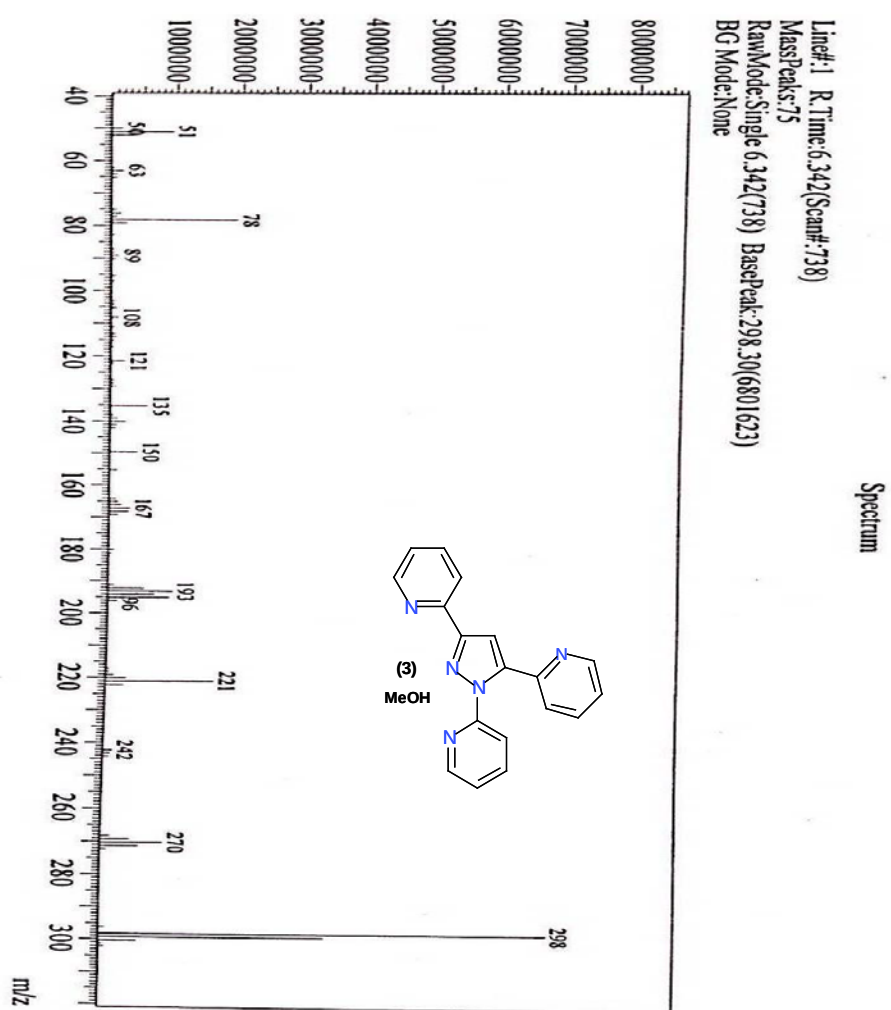
F2 - Processing parameters

|     |                 |
|-----|-----------------|
| SI  | 65536           |
| SF  | 100.6379216 MHz |
| WDW | EM              |
| SSB | 0               |
| LB  | 1.00 Hz         |
| GB  | 0               |
| PC  | 1.40            |

Tafel 3.3



Tafel 3.4



Tafel 3.5

# MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

## Analysis Info

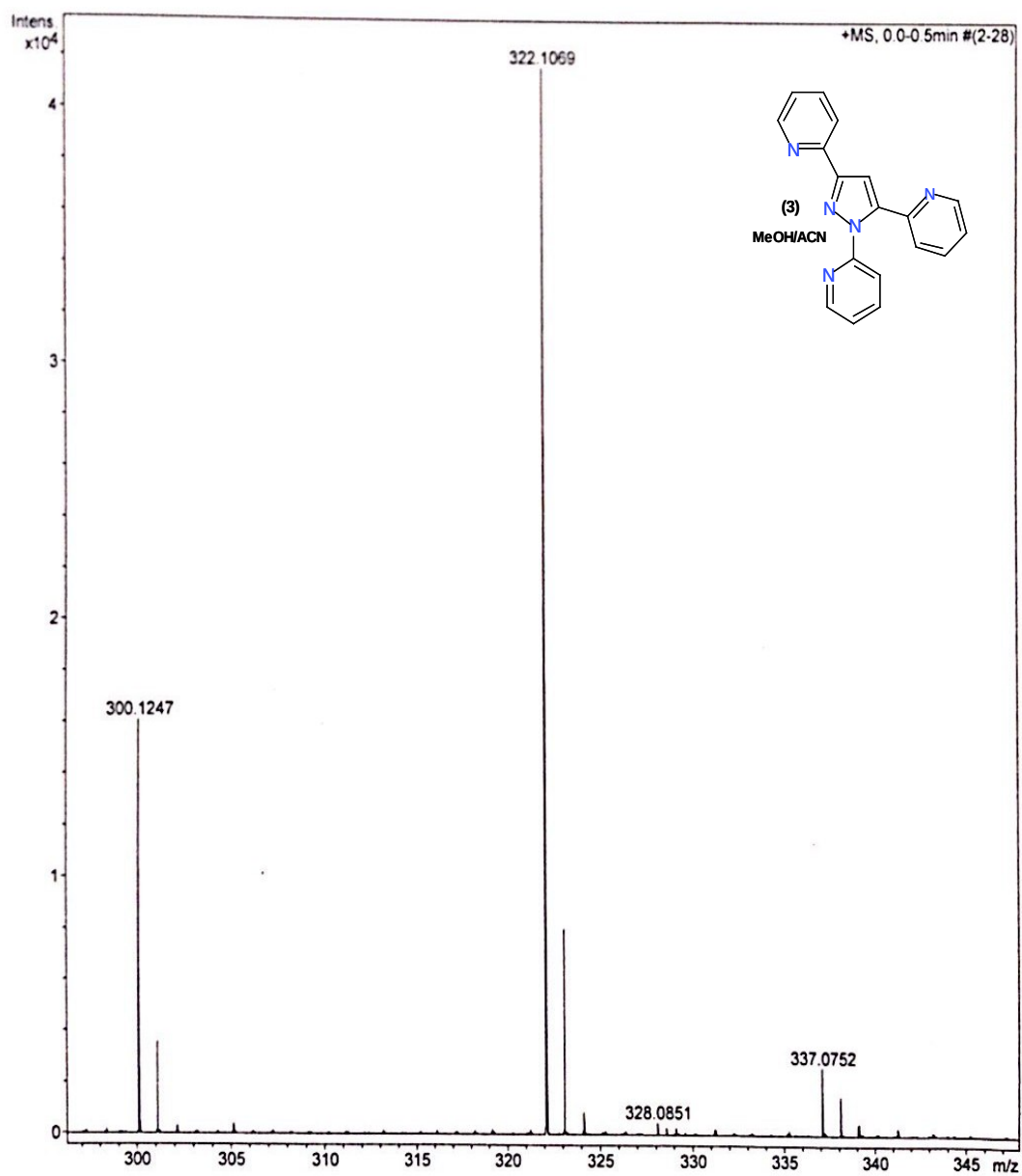
Analysis Name D:\Data\MS\_MessService\38543000001.d  
 Method tune\_low\_testpos.m  
 Sample Name FK2  
 Auftraggeber/Com Keramati/Pharm.

Acquisition Date 6/25/2012 8:10:59 AM

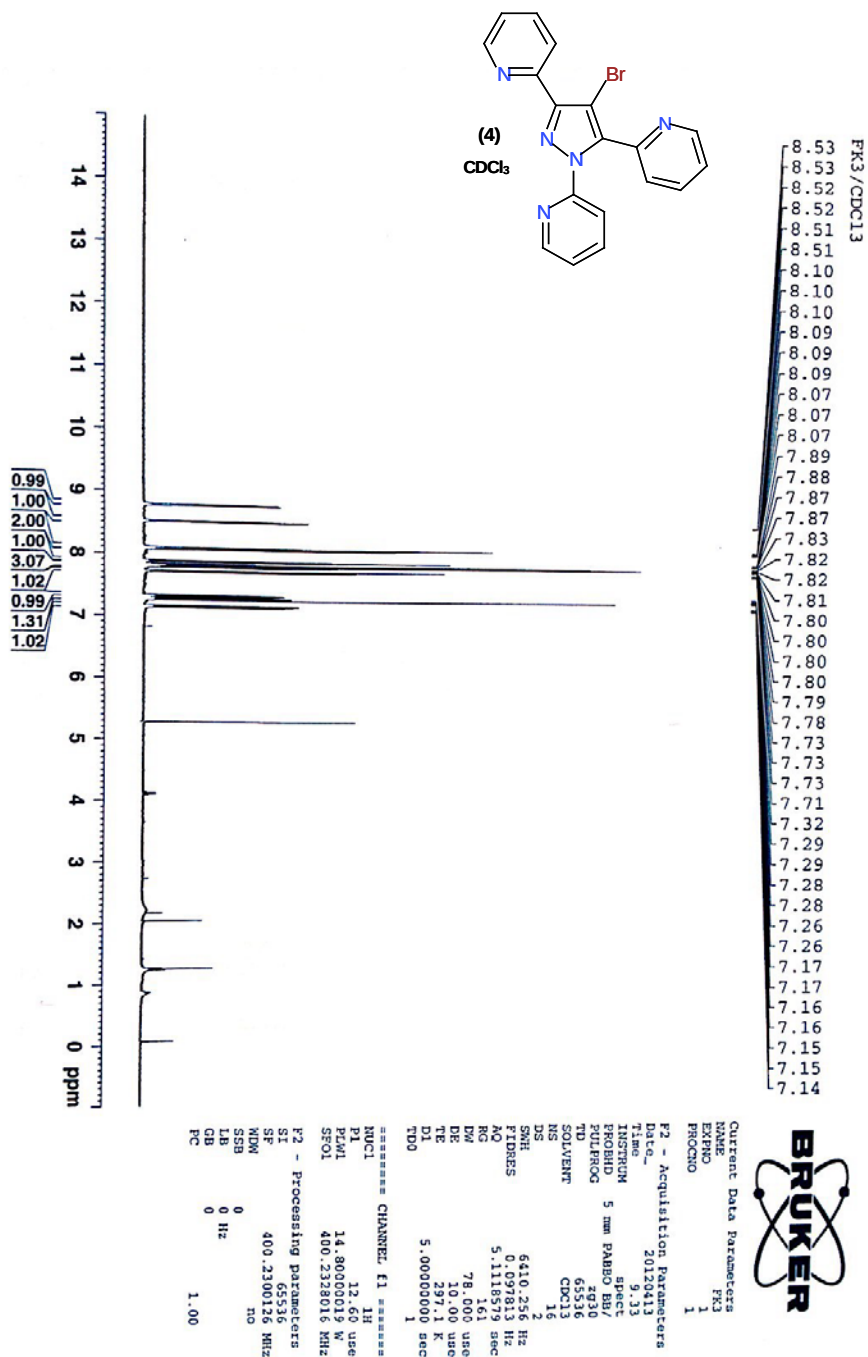
Operator phu  
 Instrument maXis

+/- 5 ppm

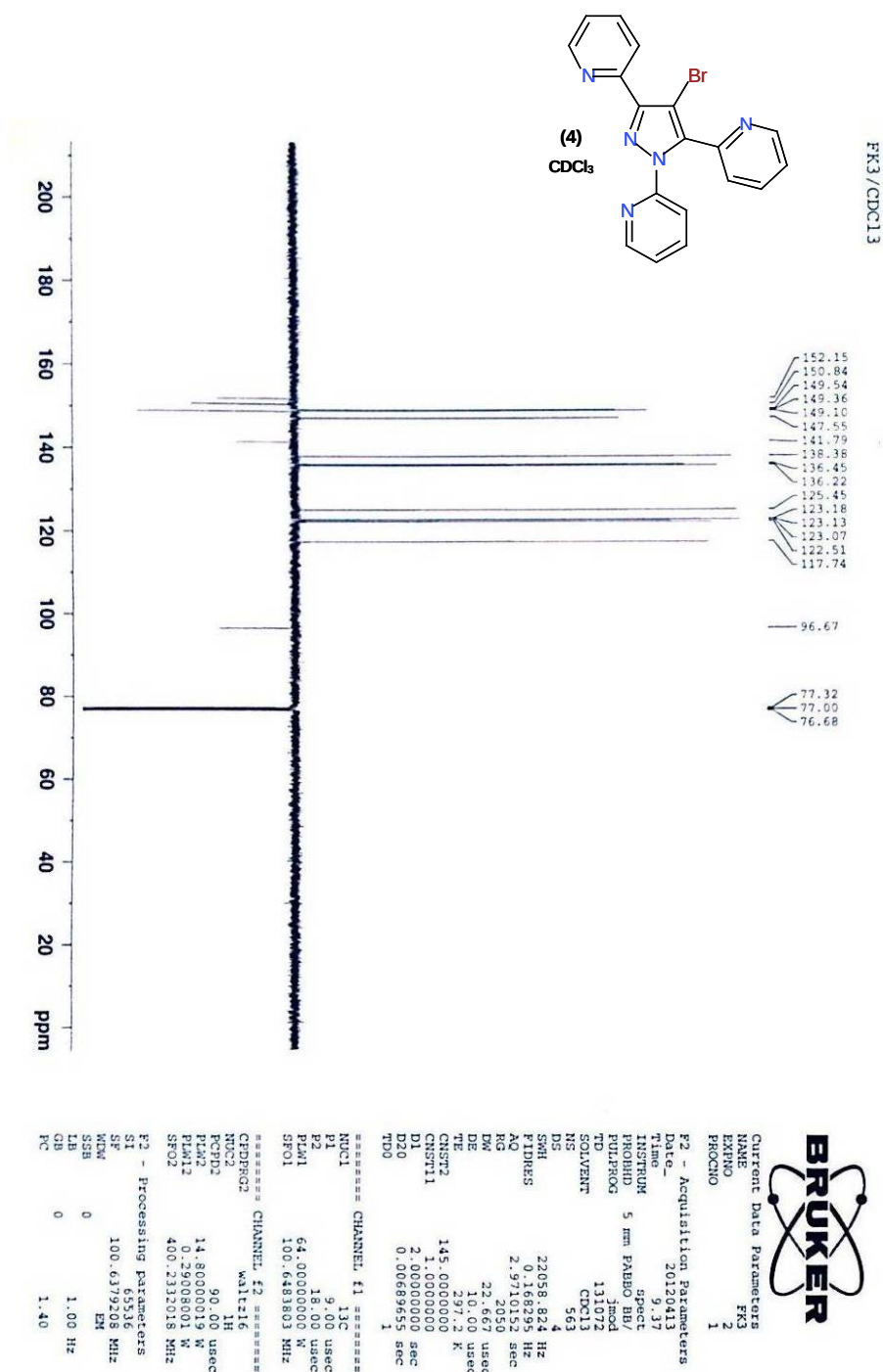
MeOH/ACN



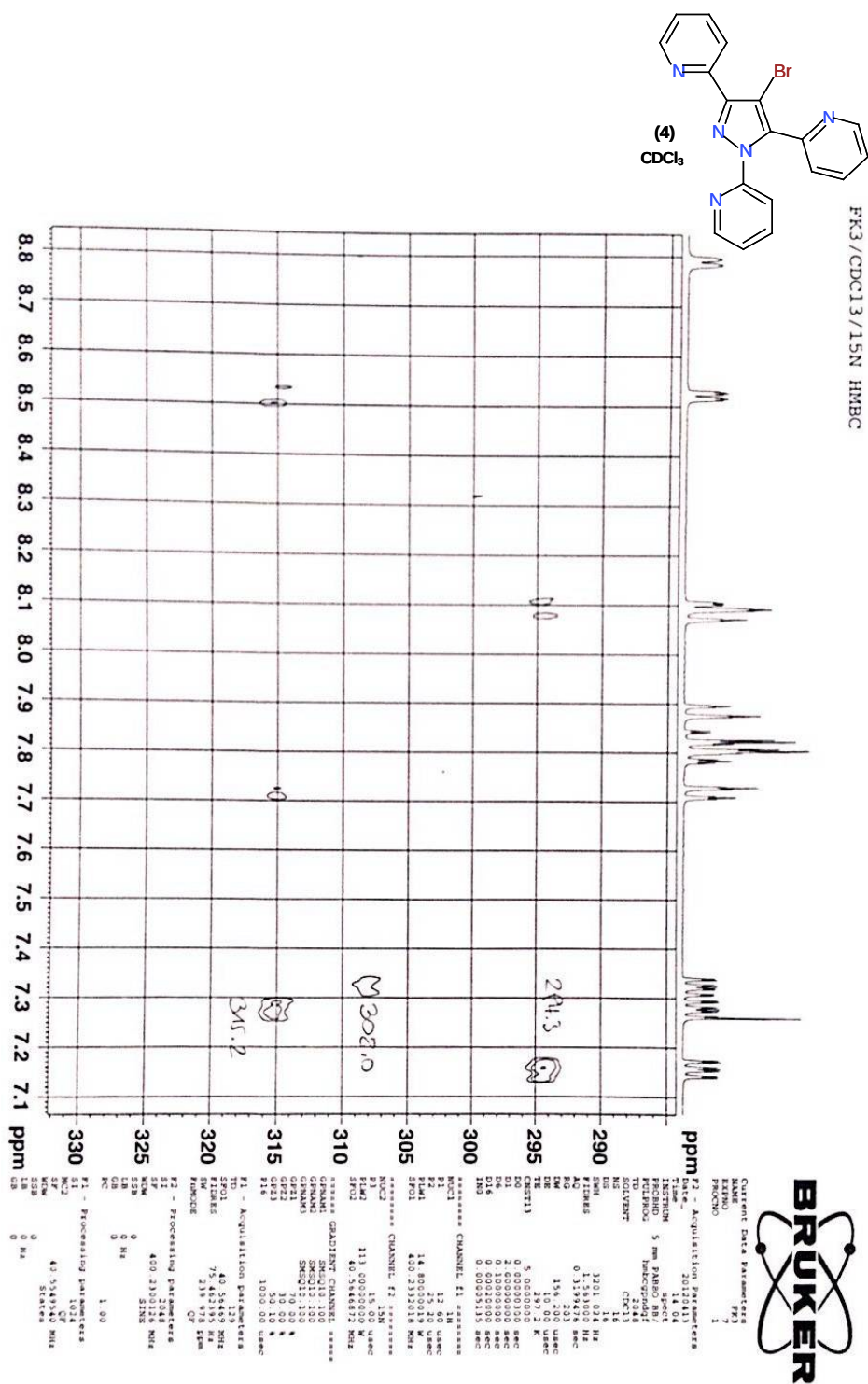
Tafel 4.1



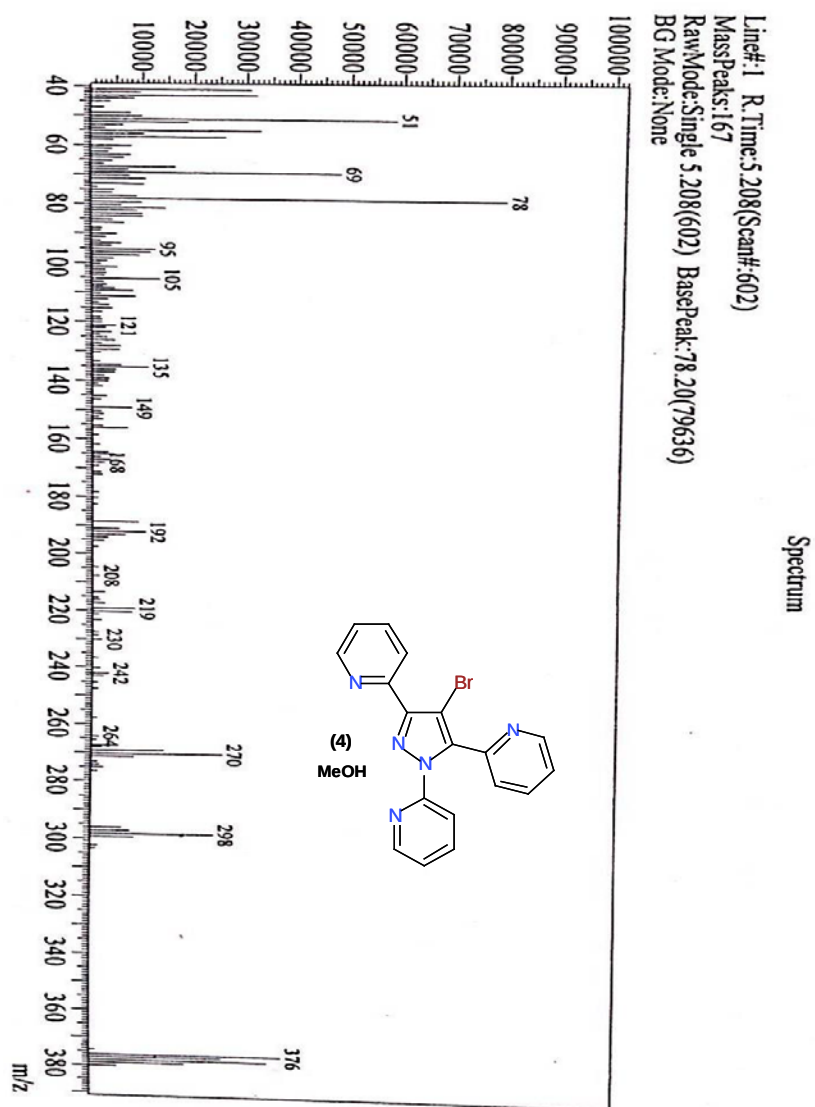
Tafel 4.2



Tafel 4.3



Tafel 4.4



Tafel 4.5

# MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

## Analysis Info

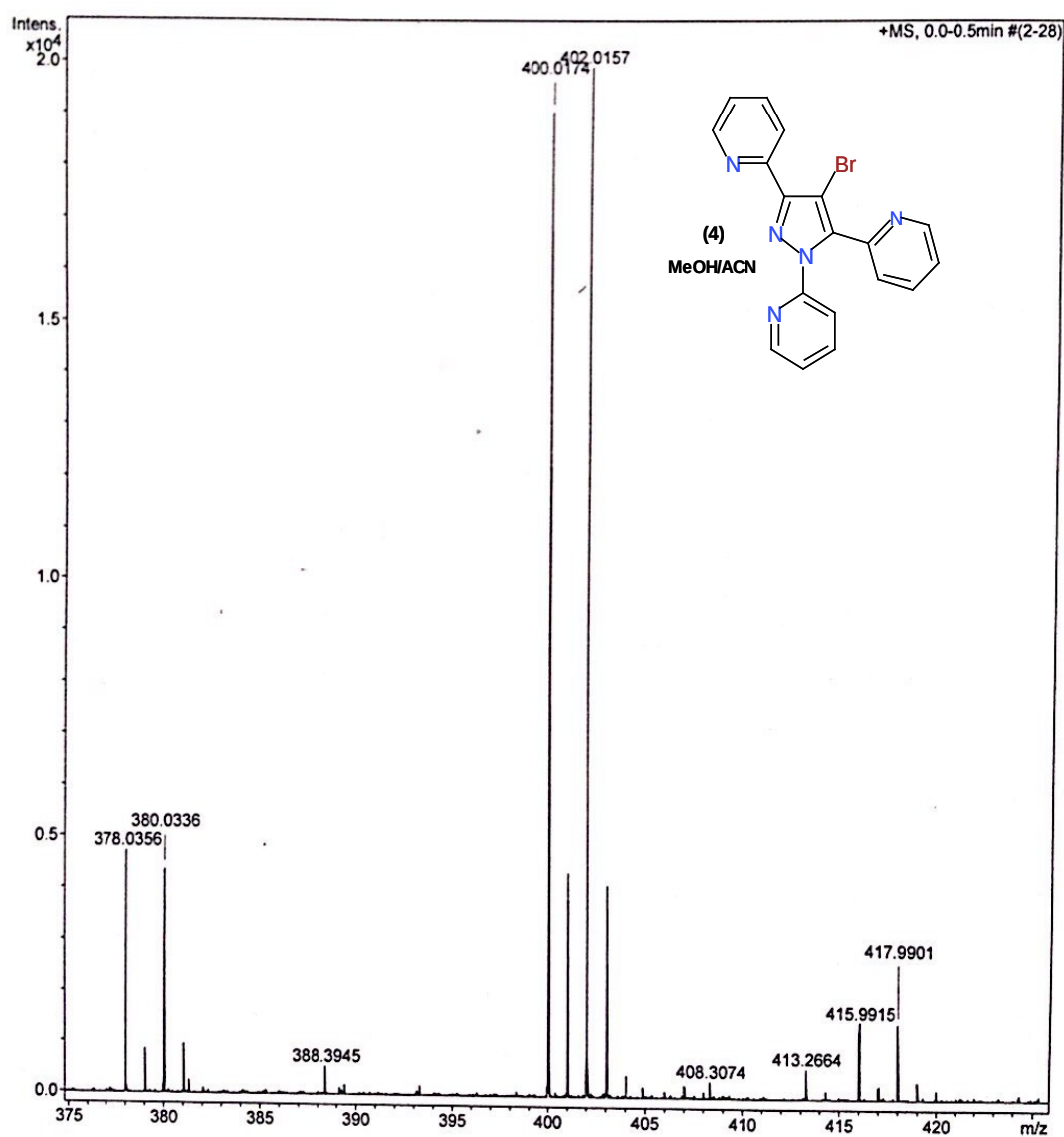
Analysis Name D:\Data\MS\_MessService\38544000001.d  
Method tune\_low\_testpos.m  
Sample Name FK3  
Auftraggeber/Com Keramati/Pharm.

Acquisition Date 6/25/2012 8:24:31 AM

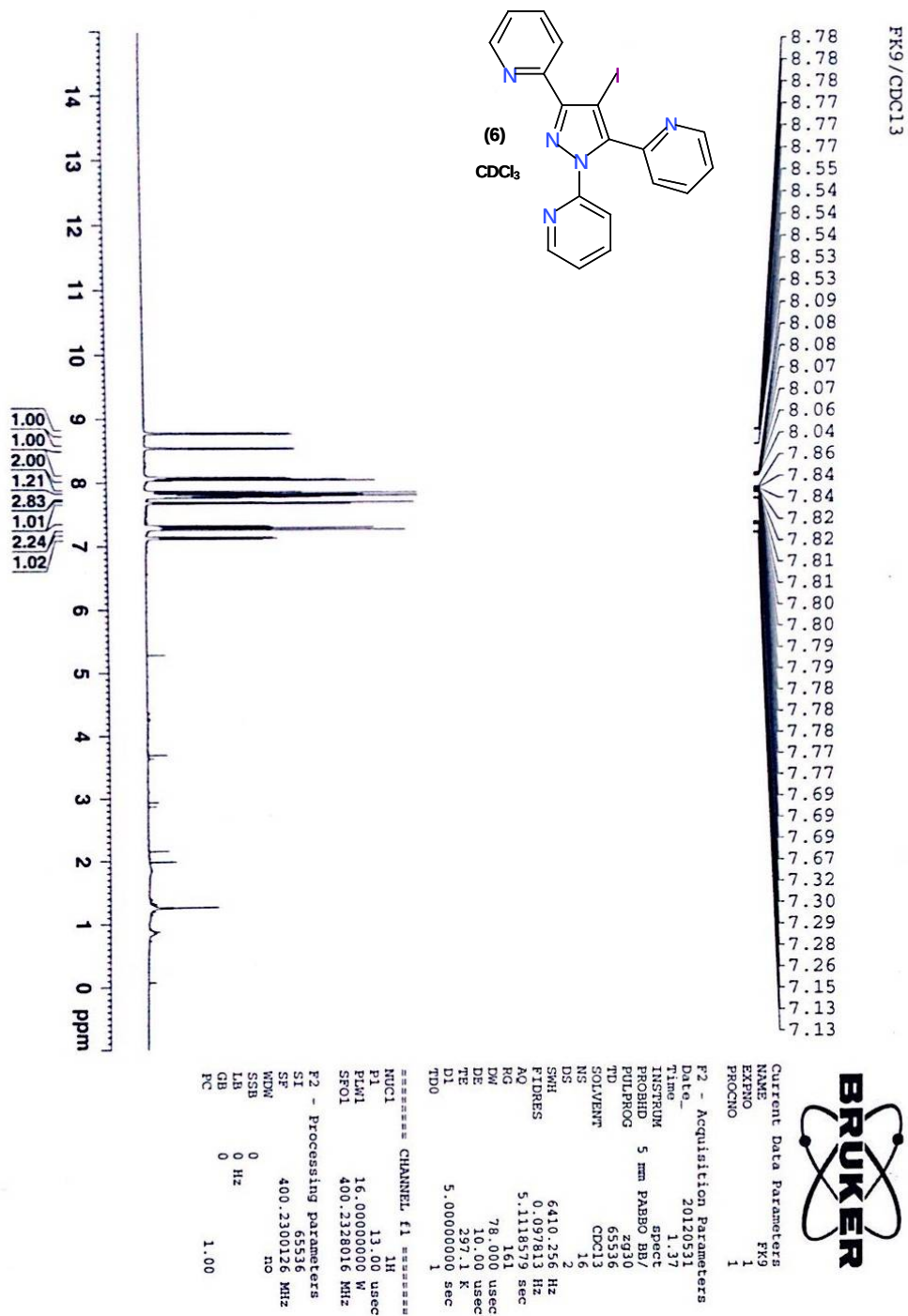
Operator phu  
Instrument maXis

+/- 5 ppm

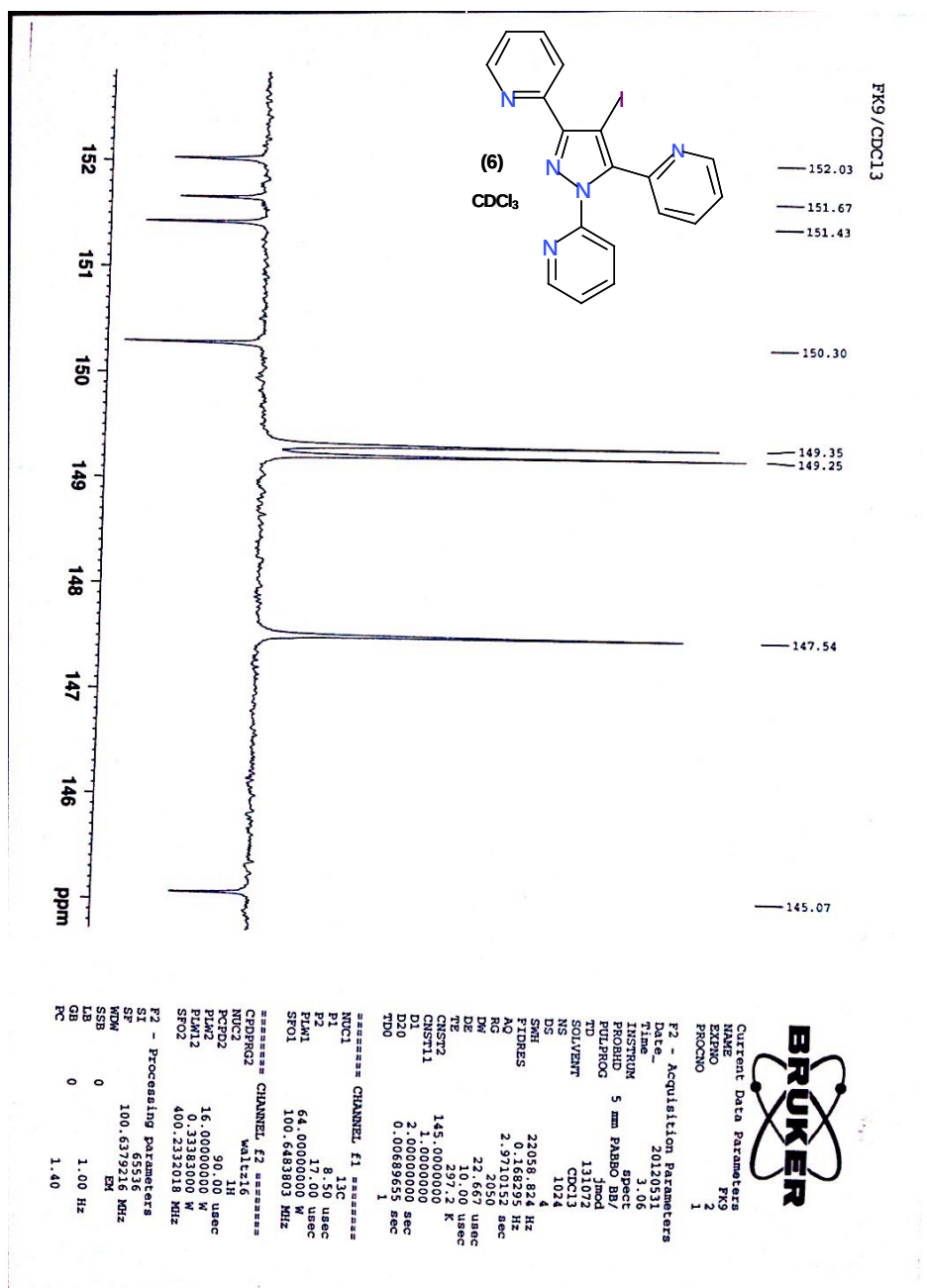
MeOH/ACN



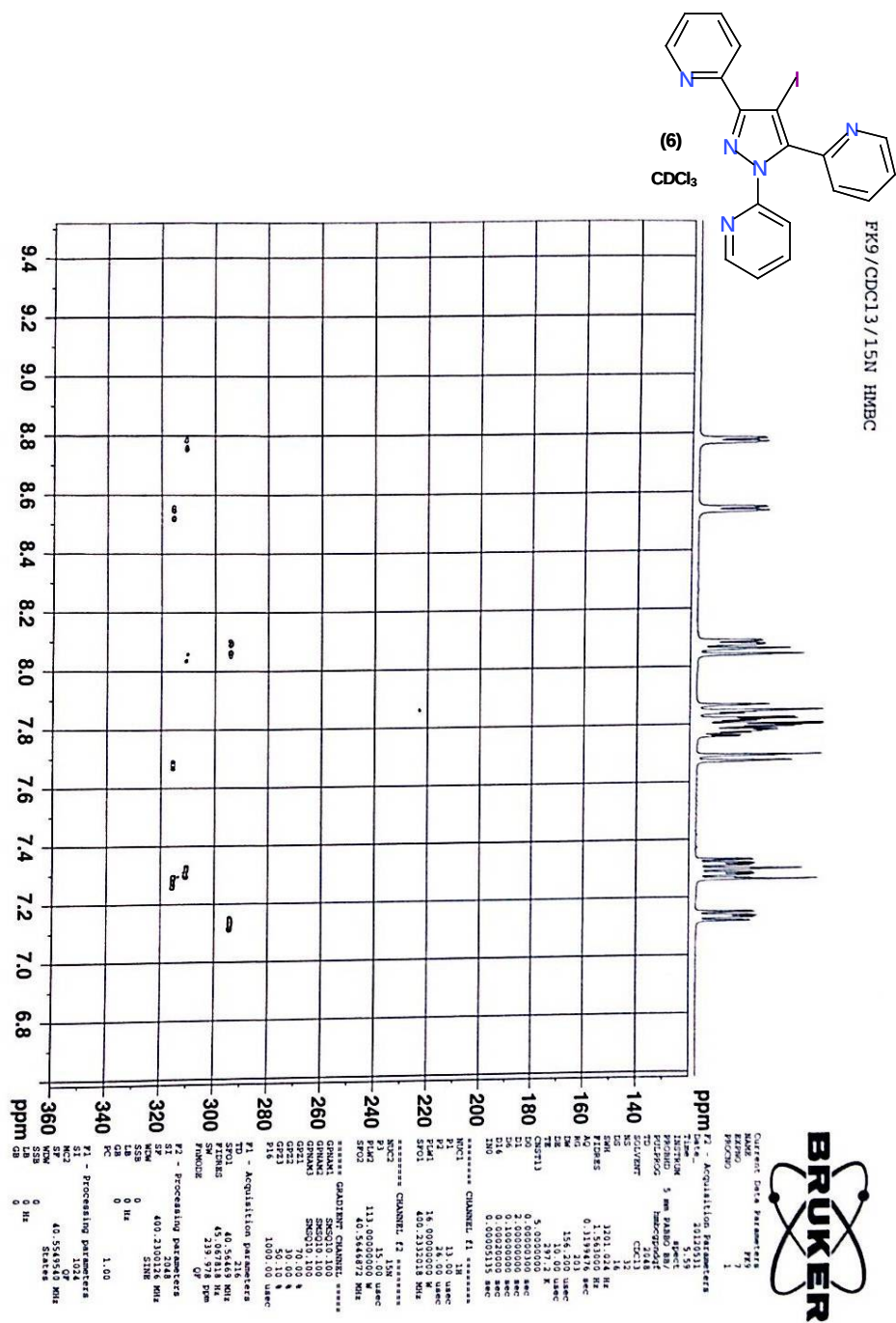
Tafel 6.1



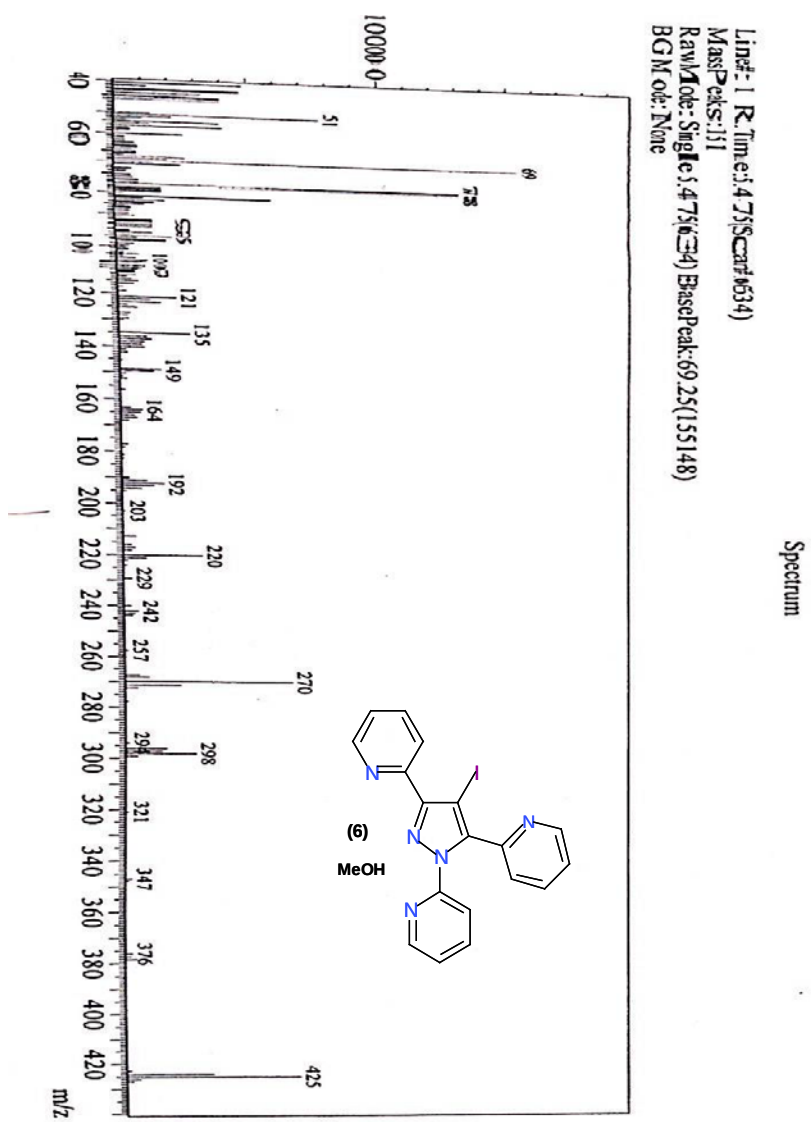
Tafel 6.2



Tafel 6.3



Tafel 6.4



Tafel 6.5

# MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

## Analysis Info

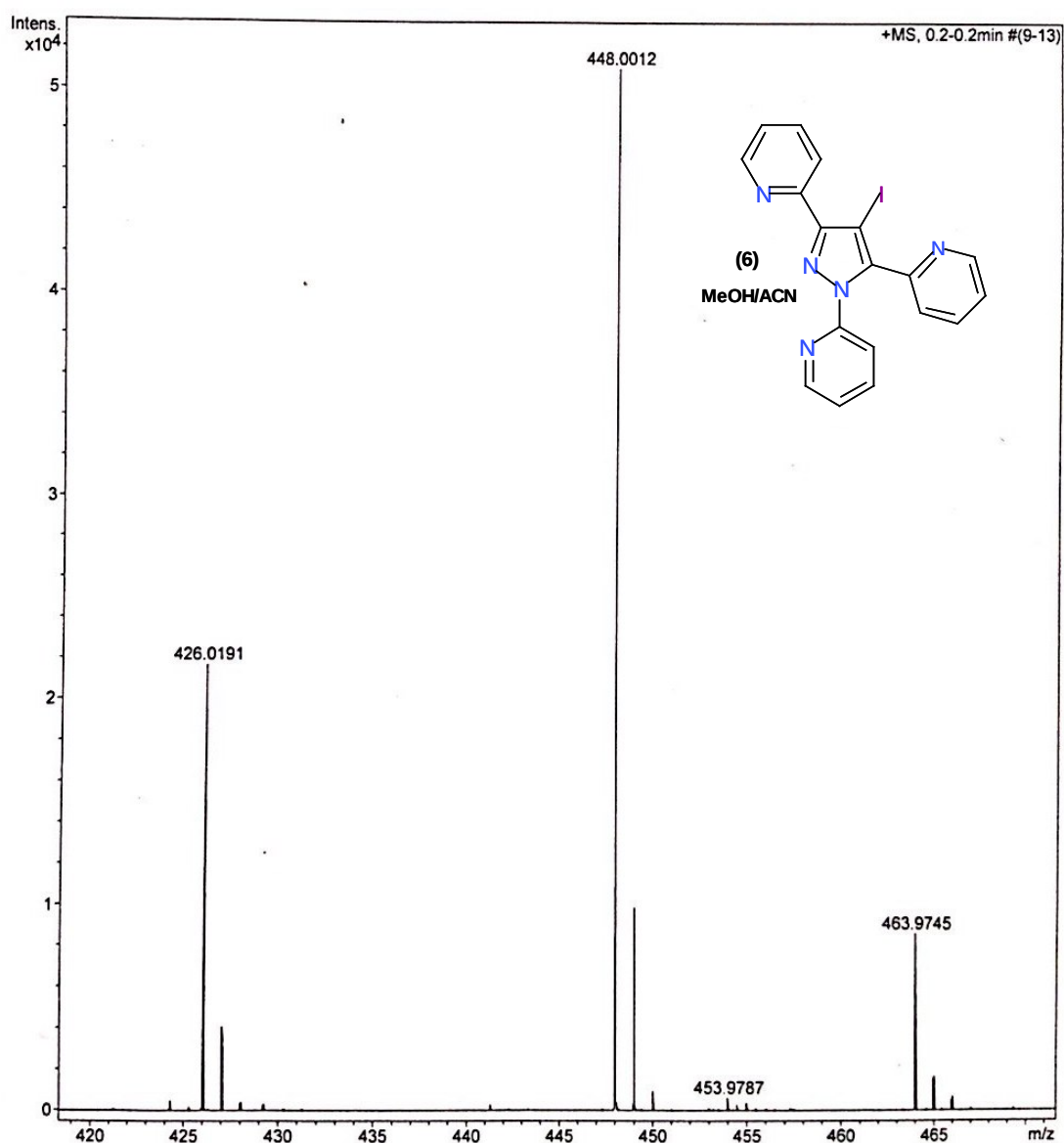
Analysis Name D:\Data\MS\_MessService\38576000001.d  
 Method tune\_Low\_Pos\_05\_12.m  
 Sample Name FK9  
 Auftraggeber/Com Keramati/pharm

Acquisition Date 7/3/2012 4:19:07 PM

Operator phu  
 Instrument maXis

+/- 5ppm

MeOH/ACN



## 5.2. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden Untersuchungen zur Synthese von 2-Pyridinyl-substituierten Pyrazolen vorgenommen und zwar die Synthese des 2,2',2''-(1H-pyrazole-1,3,5-triyl)tripyridin (**2**) und dessen bromierte und iodierte Folgeprodukte (**3**) und (**4**). Mit Hilfe dieser ins Auge gefassten Synthesesequenz konnte jedoch die letzte Reaktionsstufe zu Verbindung (**6**) nicht durchgeführt werden.

Alle neuen Verbindungen wurden mittels spektroskopischer bzw. mikroanalytischer Methoden ( $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^{15}\text{N}$ -NMR, MS, HRMS, CHN-Analyse) charakterisiert.

### 5.3. Lebenslauf

Name: Fatemeh Keramati

Geburtsdatum und Ort: 24.03.1984, Behshahr, Iran

Wohnort: Forsthausgasse 10/A1/18, 1200-Wien

Eltern: Mag. Safarali Keramati  
Robabeh Majidi

Geschwister: Mag. Omid Keramati, geb. 1982  
Mag. Mohsen Keramati, geb.1985

#### **Ausbildung:**

Seit Oktober 2005 Universität Wien, Masterstudium Pharmazie  
(*voraussichtliche Studienabschluss 2013*)

Okt. 2004-Jul. 2005 Vorstudienlehrgang an der Universität Wien

2002 - 2003 Bachelorstudium Elektrotechnik, Azad Universität, Tehran

1998 - 2002 Realgymnasium, Tehran

1995 - 1997 International School, Singapore

1990 - 1995 Volksschule, Tehran