

- Organischen Chemie, Bd. II, S. 190, Verlag Chemie, Weinheim 1960. b) H. E. Zaugg und W. B. Martin, α -Amidoalkylations at Carbon, *Org. React.* **14**, 52 (1956). c) H. E. Zaugg, *Synthesis* 1970, 49.
- 2 D. Matthies, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **119**, 1507 (1979) und dort zit. Lit.
 - 3 H. Wassermann, G. M. Clark und P. C. Turley, Recent Aspects of Cyclopropanone Chemistry, in "Topics in Current Chemistry", Bd. 47, S. 73, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1974.
 - 4 P. Lindberg, R. Bergman und B. Wickberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 946.
 - 5 a) P. Lindberg, R. Bergman und B. Wickberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, 684. b) Thesis P. Lindberg, Lund (Schweden) 1977.
 - 6 Wir danken Prof. B. Wickberg (Lund, Schweden) für wertvolle Hinweise.
 - 7 D. Matthies, Studien über Acylimine, vorgetragen auf der Vortragsveranstaltung der Dtsch. Pharm. Ges., Freiburg 1981.
 - 8 *Org. Synth.* **57**, 102 (1977).
 - 9 H. Erlenmeyer, P. Bitterli und E. Sorkin, *Helv. Chim. Acta* **31**, 466 (1948).

[Ph 626]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 608–616 (1983)

Nichtsteroidale Entzündungshemmer, 11. Mitt.¹⁾

Antiphlogistische Pyrazolderivate, III

Helmut Biere*, Irmgard Böttcher und Joachim-Friedrich Kapp

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, Müllerstraße 170–178, 1000 Berlin 65

Eingegangen am 2. Juni 1982

Ergänzend zu kürzlich beschriebenen Pyrazol-Derivaten^{1,2)} wurden neue Strukturvarianten der klinischen Prüfverbindung **1f** (Pirazolac) mit verändertem Substitutionsmuster in den Positionen 4 und 5 am Pyrazolring synthetisiert. Die in Entzündungsmodellen (Ratte) erhaltenen Testresultate werden diskutiert und die Struktur-Aktivitätsbeziehung erörtert.

Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, XI¹⁾: Antiphlogistic Pyrazole Derivatives, III

In addition to the pyrazole derivatives of the clinical test compound **1f** (Pirazolac) which were described recently^{1,2)}, novel structural variants were synthesized, which are characterized by varied substitution patterns at positions 4 and 5 of the pyrazole ring. The results of an investigation of these compounds in inflammation models (rat) and structure-activity relationships are discussed.

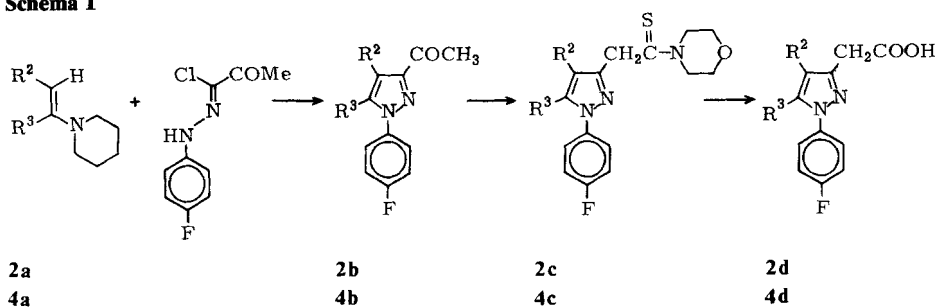
Die Struktur des Nichtsteroidalen Entzündungshemmers Pirazolac²⁾ (**1f**, Schema 3) war Ausgangspunkt von weiteren Untersuchungen mit der Fragestellung, welchen Einfluß konstitutionelle Veränderungen am Grundgerüst der 1,4-Diphenylpyrazol-3-essigsäure auf die antiphlogistische Wirkung ausüben würden. Während in der vorausgehenden Mitt.¹⁾ über Variationen der 3-Essig-

säure-Seitenkette berichtet wurde, befassen wir uns nun mit Verbindungen, die entweder a) in Position 4 am Pyrazolring einen anderen Substituenten (Alkyl, Aryl, Aralkyl) tragen oder b) in Position 5 zusätzlich substituiert sind.

Chemie

Zur Darstellung der Verbindungen **2d** und **4d** wurde die Synthesesequenz des Schema 1 benutzt. Aus N-Propenylpiperidin³⁾ und 1-Chlor-1-(4-fluorphenylhydrazono)-2-propanon²⁾ wurde nach Fusco et al.⁴⁾ das Acetyl-pyrazol **2b** regioselektiv aufgebaut, das nach Willgerodt-Reaktion und anschließender Hydrolyse die Pyrazolessigsäure **2d** ergab. Das analog ^{3a)} aus 4-Chlorbenzylmethylketon und Piperidin erhaltene N-[1-(4-Chlorphenyl)-2-propenyl]-piperidin wurde als Ausgangsmaterial für die Synthese von **4b-4d** verwendet.

Schema 1



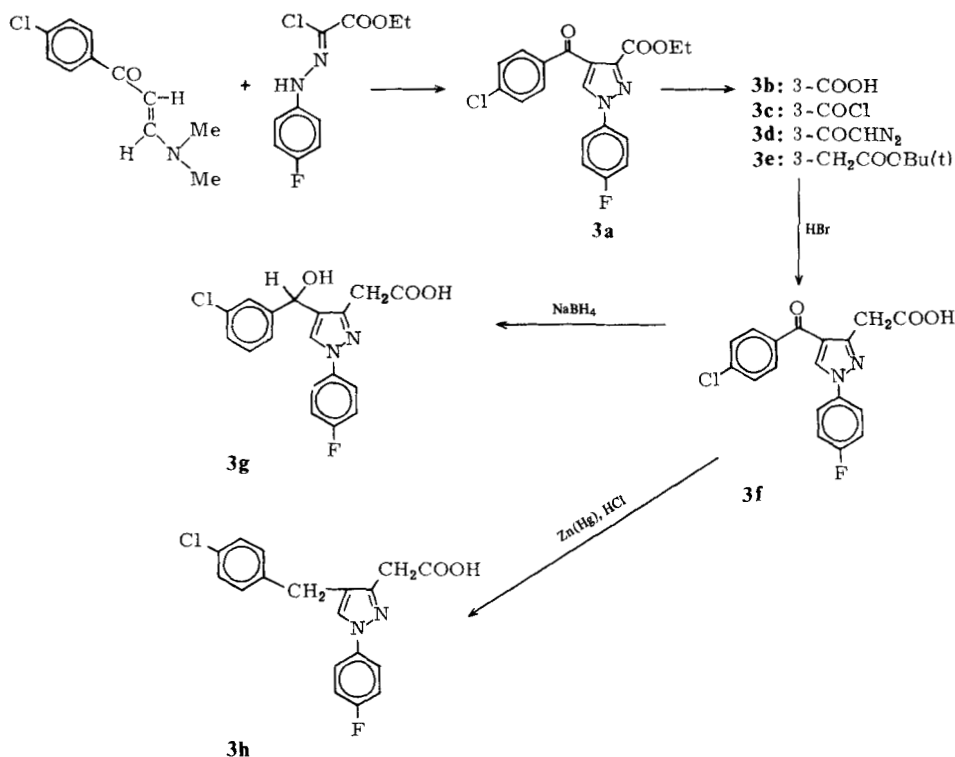
2a-d: (R² = Me, R³ = H) 4a-d: (R² = Cl-C₆H₄, R³ = Me)

Die Verbindungen **3f**, **g**, **h** wurden nach dem Schema 2 dargestellt. Das literaturbekannte vinyloge Amid 1-(4-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on⁵⁾, das von uns auf einfachere Weise aus 4-Chloracetophenon und Bis(dimethylamino)-tert.butoxymethan erhalten wurde, reagierte analog den Enaminen mit dem 2-Chlor-2-(4-fluorphenylhydrazono)-essigsäure-ethylester²⁾ zu dem 4-Benzoylpyrazol **3a**. Mit Hilfe der Arndt-Eistert-Reaktion (analog⁶⁾) wurde über das Diazoketon **3d** der tert. Butylester **3e** erhalten, der im Zweiphasensystem CH₂-Cl₂/wäßrige HBr glatt zur 4-Benzoylpyrazol-3-essigsäure **3f** gespalten werden konnte.

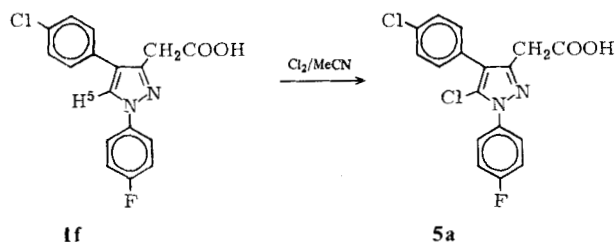
Durch Reduktion des Na-salzes von **3f** mit überschüssigem Natriumborhydrid in Dioxan wurde **3g** in hoher Ausbeute erhalten. Mittels Clemmensen-Reduktion konnte aus der Ketosäure **3f** in ca. 50 % Ausbeute die 4-Chlorbenzylpyrazolessigsäure **3h** dargestellt werden.

Das 5-Chlorpyrazolderivat **5a** wurde direkt aus der Säure **1f** durch Behandlung mit Chlor in Acetonitrillösung erhalten (Schema 3). Die Position des eingeführten Cl-Substituenten ergab sich durch indirekten Beweis aus dem ¹H-NMR-Spektrum, in dem kein Signal für das sonst deutlich abgesetzte Pyrazol-proton in Position 5 [**1f**, (DMSO-D₆): δ =

Schema 2



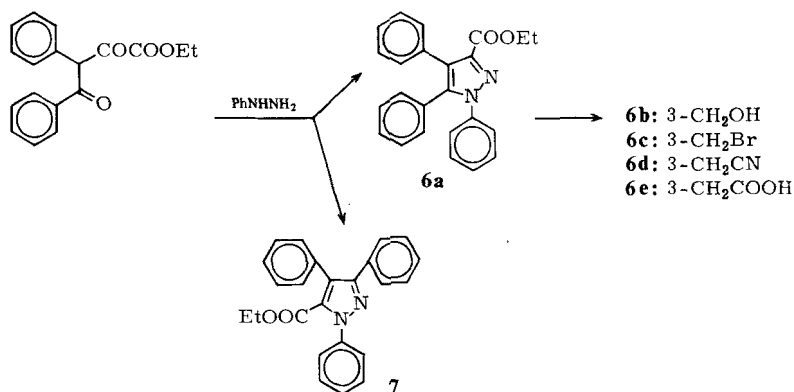
Schema 3



8.7 ppm (s, 1H, Pyrazol-H-5)] zu erkennen war, während das Singulett für die Methylenprotonen der 3-Essigsäure-Seitenkette [5a: δ = 3.75 ppm (s, 2H, 3-CH₂-COOH)] sowohl in der Lage als auch der Integration unverändert war.

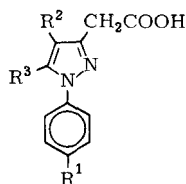
Die Darstellung der 1.4.5-Triphenylpyrazol-3-essigsäure (6e) erfolgte nach Schema 4 aus dem Ester 6a über die angegebenen Zwischenstufen. Die literaturbekannte Synthese⁷⁾ des Ausgangsmaterials 6a aus Desylglyoxylsäure-ethylester mit Phenylhydrazin lieferte erwartungsgemäß ein Isomerengemisch von 6a und 1.3.4-Triphenylpyrazol-5-carbonsäure-ethylester (7), das chromatographisch aufgetrennt werden konnte. Die Zuordnung der

Schema 4



Struktur erfolgte aus den ¹H-NMR-Spektren beider Isomere, wobei die Signale der 5-COOCH₂CH₃-Protonen (in **7**) bei höheren Feldstärken als die der 3-COOCH₂CH₃ liegen.

Tab. 1: Substituierte Pyrazol-3-essigsäuren



Nr.	R ¹	R ²	R ³	Schmp. ^o (Krist. aus)	a) Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.:				
							C	H	Cl	F	N
Pirazolac ²⁾ 1f	F	4-Cl-Ph	H								
2d	F	Me	H	120–121 (PhMe)	69.9	C ₁₂ H ₁₁ FN ₂ O ₂ (234.2)	61.5 61.2	4.73 4.79		8.1 8.1	12.0 11.9
3f	F	4-ClPhCO	H	183–185 (PhMe)	63	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O ₃ (358.8)			9.9 9.9	5.3 5.2	7.8 7.7
3g	F	4-Cl-Ph-CHOH	H	73–75 (CCl ₄ -Benzin)	91	C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃ (360.8)			9.8 9.8	5.3 5.0	7.8 7.9
3h	F	4-ClPhCH ₂	H	138–140 (CCl ₄)	50.3	C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O ₂ (344.8)			10.3 10.3	5.5 5.7	8.1 8.0
4d	F	4-ClPh	Me	191–193 (MeOH)	28	C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O ₂ (344.8)			10.3 10.0	5.5 5.8	8.1 8.4
5a	F	4-ClPh	Cl	192–195 (MeCN)	83.6	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ O ₂ (365.2)			19.4 19.3	5.2 5.3	7.7 7.8
6e	H	Ph	Ph	215–216 (MeOH)	50	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ (354.4)	78.0 78.2	5.12 5.26			7.9 7.7

a) Ausb. der letzten Stufe

Tab. 2: Primärpharmakologische Daten der Pyrazol-derivate

Nr.	Carrag.-Ödem-Test		Adj.-Arthr.-Test	
	Dosis [mg/kg]	Hemmung in % nach 3 h	Dosis [mg/kg]	Hemmung in %
Pirazolac				
1f	3	39		
(Vergleich)	15	55	4 x 10	45
	75	61	4 x 30	59
2d	15	0		
	75	0	4 x 50	11
3f	15	0		
	75	0	4 x 50	20
3g			4 x 50	22
3h	15	0		
	75	0	4 x 50	7
4d	15	0		
	75	0		
5a	15	3		
	75	17	4 x 30	6
6e	15	0		
	75	0		

Pharmakologische Ergebnisse und Struktur-Aktivitätsbeziehung

Tab. 2 enthält die primärpharmakologischen Testergebnisse zur Entzündungshemmung durch die beschriebenen Pyrazol-3-essigsäuren, wie sie im Carrageenin-Ödem-Test⁸⁾ sowie dem Adjuvans-Arthritis-Modell⁹⁾ an der Ratte erhoben wurden. Zum Vergleich wurden die Werte der Stammverbindung **1f** mit aufgenommen.

Trotz der in den Verbindungen **2d–6e** gegenüber **1f** geringfügig erscheinenden Strukturveränderungen am Pyrazolsystem (die Substituenten in Position 1 und 3 blieben erhalten) ergaben sich drastische Wirksamkeitsverluste in den Entzündungsmodellen: Weder der Ersatz des 4-Chlorphenyl-Substituenten durch 4-Chlorbenzoyl (**3f**) oder 4-Chlorbenzyl (**3h**) noch durch 4-Methyl (**2d**) ergab befriedigende Wirksamkeit; überraschenderweise führte auch der Einbau eines zusätzlichen Substituenten in Position 5 des Pyrazols [5-Methyl (**4d**), 5-Cl (**5a**), 5-Ph (**6e**)] zu inaktiven Verbindungen. Ob hierbei eher sterische als elektronische Substituenteneffekte bzw. unterschiedliche Verteilungskoeffizienten der Verbindungen eine entscheidende Rolle spielen, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Untersuchungen dazu für ausgewählte Kollektive von Verbindungen laufen.

Für die ausgezeichnete technische Mitarbeit danken wir Frau I. Pissarczyk sowie den Herren H. Hübner, R. Russe und W. Seelen.

Experimenteller Teil

Bezüglich der Details zu Testmodellen, benutzten Geräten und Adsorbentien s.¹⁾ Wenn nichts anderes vermerkt ist, wurden ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃, IR-Spektren in getemperten KBr-Tabletten, UV-Spektren in Methanol aufgenommen.

[1-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-3-pyrazolyl]-methylketon (**2b**) (Schema 1)

Eine Lösung von 4.21 g (27 mmol) N-Propenyl-piperidin (gc-Gehalt 80 %; dargestellt nach³⁾) in 15 ml Chloroform wurde mit 3.7 ml Triethylamin und 5.37 g (25 mmol) 1-Chlor-1-(4-fluorphenylhydrazono)-2-propanon²⁾ in 20 ml Chloroform versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wurde die Lösung mit 50 ml Chloroform verdünnt und mit 15 ml 2 N-HCl, anschließend mit 15 ml Kochsalzlösung sowie 20 ml Wasser gewaschen. Das nach Einengen zurückbleibende organische Material wurde in 50 ml Dioxan gelöst, mit 20 ml 2 N-HCl versetzt und 8 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren des Dioxan wurde mit 70 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Hydrogencarbonatlösung gewaschen und das rohe Pyrazol aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.2 g (58.7 %). Schmp. 96–97°. C₁₂H₁₁FN₂O (218.2) Ber. F 8.7 N 12.8 Gef. F 8.8 N 12.9. ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.43 (s, 3H, ArCH₃); 2.7 (s, 3H, COCH₃). IR: 1670 cm⁻¹ (CO).

4-[1-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-3-pyrazolylthioacetyl]-morpholin (**2c**)

4.6 g (21 mmol) Keton **2b** wurden mit 0.87 g (0.27 mmol) Schwefel und 9 ml Morpholin vermischt und 4 h auf 135° (Badtemp.) erhitzt. Nach Eingießen der Reaktionslösung in 300 ml Eiswasser wurde 30 min gerührt, dann der Niederschlag mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Aufschlännen in Diethylether und Absaugen wurde das Thiomorpholid aus Dioxan kristallisiert. Ausb. 4.7 g (70 %); Schmp. 149–151°. C₁₆H₁₈FN₃OS (319.4) Ber. F 5.9 N 13.2 S 10.0 Gef. F 6.3 N 13.1 S 10.3.

1-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-3-pyrazolessigsäure (**2d**)

Eine Mischung von 4.5 g (14 mmol) Thiomorpholid **2c**, 10 ml Dimethylsulfoxid, 5.6 g (140 mmol) Natriumhydroxid und 20 ml Wasser wurde 2 h auf 120° erhitzt, dann in 200 ml Eiswasser gegossen und mit Salzsäure gefällt. Die Säure **2d** wurde aus Toluol kristallisiert. Ausb. 2.29 g (Tab. 1). UV: 263 nm (3.2).

Analog den Verfahren **2b–2d** (s. Schema 2) wurde Verbindung **4d** dargestellt mit den Zwischenstufen:

[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-5-methyl-3-pyrazolyl]-methylketon (**4b**): aus N-[1-(4-Chlorphenyl)-2-propenyl]-piperidin, dargestellt analog^{3a)}. Ausb. 30 %; Schmp. 154–155° (EtOH); C₁₈H₁₄ClFN₂O (328.8) Ber. Cl 10.8 F 5.8 N 8.5 Gef. Cl 11.0 F 6.0 N 8.8.

4-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-5-methyl-3-pyrazolylthioacetyl]-morpholin (**4c**), als Rohprodukt (Ausb. 90 %, Schmp. 153–156°); C₂₂H₂₁ClFN₃OS (430.0) weiterverarbeitet zu

4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-5-methyl-pyrazol-3-essigsäure (**4d**) (Tab. 1).

4-(4-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbonsäure-ethylester (3a) (Schema 2)

Dargestellt analog Vorschrift **2b** aus 1-(4-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on⁵⁾ und 2-Chlor-2-(4-fluor-phenylhydrazono)-essigsäure-ethylester²⁾. Ausb. 51.4 %; Schmp. 143–144° (Cyclohexan). $C_{19}H_{14}ClFN_2O_3$ (372.8) Ber. Cl 9.5 F 5.1 N 7.5 Gef. Cl 9.7 F 5.1 N 7.7. UV: 262 nm (3.5). 1H -NMR: δ (ppm) = 8.3 (s, 1H, Pyrazol-H-5).

1-(4-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on

51.0 g (0.33 mol) 4-Chloracetophenon und 115 g (~0.66 mol) Bis(dimethylamino)-tert.butoxy-methan wurden 2 h bei einer Badtemp. von 130–160° erhitzt, wobei langsam über eine Vigreux-Kolonne das entstandene tert. Butanol abdestilliert wurde. Nach Abkühlen wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Ethanol/Cyclohexan kristallisiert. Ausb. 63.9 g (92 %); Schmp. 85–86°⁵⁾.

4-(4-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbonsäure (3b) wurde durch Hydrolyse mit NaOH aus **3a** erhalten. Ausb. 92.6 %; Schmp. 225–226° (MeOH); $C_{17}H_{10}ClFN_2O_3$ (344.7) Ber. Cl 10.3 F 5.5 N 8.1 Gef. Cl 10.1 F 5.5 N 8.1.

4-(4-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-carbonsäurechlorid (3c)

34.5 g (0.1 mol) **3b** wurden in 250 ml Chloroform mit 119 g (1 mol) Thionylchlorid gekocht, bis eine klare Lösung entstand (ca. 3 h). Nach Abkühlen wurde abdestilliert, der Rückstand aus Dichlormethan unter Zusatz von Benzin kristallisiert. Ausb. 34 g (93.7 %); Schmp. 144–146°; $C_{17}H_9Cl_2FN_2O_2$ (363.2).

4-(4-Chlorbenzoyl)-3-diazoacetyl-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol (3d)

5.95 g (16.4 mmol) Säurechlorid **3c** in je 50 ml Dimethoxyethan/Diethylether wurden mit überschüssiger Diazomethan-Lösung in Ether versetzt und 3–4 d bei 0° stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diethylether aufgeschlämmt, der Rückstand abgesaugt und mit Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Ausb. 4.8 g (79.2 %); Schmp. 157–159°; $C_{18}H_{10}ClFN_4O_2$ (368.8). 1H -NMR (DMSO- D_6): δ (ppm) = 6.7 (s, 1H, COCH-N₂). IR: 2110 cm^{-1} (COCHN₂).

4-(4-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure-tert. butylester (3e)

Eine Lösung von 29.1 g (79 mmol) Diazoketon **3d** in 1.3 l tert. Butanol wurde mit 19 ml N-Ethylmorpholin versetzt und unter Bestrahlung mit einer 500 Watt-Lampe (Osram Nitraphot BR) erhitzt, wobei 7 ml Silberbenzoatlösung (110 mg Silberbenzoat/ml N-Ethylmorpholin) zugetropft wurden. Nach Beendigung der Gasentwicklung (ca. 1 h) wurde mit Aktivkohle versetzt, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Lösen des Rückstandes in Chloroform, Waschen der organischen Phase mit Wasser und 1 N-CH₃COOH, Einengen und Kristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff/Cyclohexan wurden 25 g (76.2 %) **3e** erhalten; Schmp. 128–131°. $C_{22}H_{20}ClFN_2O_3$ (414.9) Ber. Cl 8.5 F 4.6 N 6.8 Gef. Cl 9.0 F 4.3 N 6.9.

4-(4-Chlorbenzoyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure (3f)

Eine Lösung von 4.2 g (10 mmol) Butylester **3e** in 40 ml Dichlormethan wurde bei 0° mit 40 ml 63proz. Bromwasserstoffsäure 2 h gerührt. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wurde diese in 400 ml Eiswasser gegossen und die Säure mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen und Einengen der organischen Phase wurde der Rückstand aus Toluol kristallisiert. Ausb. 2.26 g (Tab. 1). UV: 254 (3.3); 275 (3.2); 291 nm (3.1).

4-(4-Chlor- α -hydroxy-benzyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure (3g)

Eine Suspension von **3f**-Na in 150 ml Dioxan [dargestellt aus 3.6 g (10 mmol) **3f** und 595 mg NaOCH₃ in 120 ml Methanol] wurde bei Raumtemp. portionsweise mit 1.5 g Natriumborhydrid versetzt und 3 h gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand in Eiswasser verrührt und mit 2 N-HCl angesäuert. **3g** wurde mit Toluol extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und eingengt. Nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff/Benzin wurden 3.3 g erhalten (Tab. 1). ¹H-NMR: δ (ppm) = 5.78 (s, 1H, Ar-CHOH-Ar).

4-(4-Chlorbenzyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure (3h)

Zu einer Mischung von amalgamiertem Zink [dargestellt aus 10 g Zinkstaub, 0.5 g Quecksilber(II)-chlorid; 0.5 ml konz. Salzsäure; 10 ml Wasser. Nach 5 min Rühren wurde dekantiert] in 5 ml Wasser und 25 ml konz. Salzsäure wurden 2.7 g (7.5 mmol) Ketosäure **3f** zugefügt und zunächst 1.5 h auf 100°, nach Zugabe von 15 ml Dioxan weitere 2 h erhitzt. Dann wurde erneut 1 g amalgamiertes Zink zugegeben und weitere 1.5 h bei 100° gehalten. Nach Abkühlen wurde vom Rückstand abfiltriert und dieser mit Dioxan nachgewaschen, dann das Dioxan-Wasser-Filtrat eingengt und mit Toluol extrahiert. Die mit Wasser gewaschene organische Phase wurde mit 2 N-NaOH extrahiert und aus dieser durch Zusatz von Salzsäure **3h** gefällt und aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert. Ausb. 1.3 g (Tab. 1). ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.77 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), Ar CH₂-Ar' und Ar' CH₂COOH.

5-Chlor-4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol-3-essigsäure (5a) (Schema 3)

Eine 40° warme Lösung von 5.95 g (18 mmol) Säure **1f** in 120 ml Acetonitril wurde mit 13 ml einer (durch Einleiten von Chlor in Acetonitril; 4 g Cl₂/30 ml CH₃CN) Chlorlösung [entspr. 1.73 g (22 mmol)] versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wurde aus Methanol kristallisiert. Ausb. 5.48 g (Tab. 1). UV: 252 nm (3.3); ¹H-NMR: (DMSO-D₆): δ (ppm) = 3.75 (s, 2H, 3-CH₂-COOH).

Synthese der Triphenylpyrazol-derivate 6 (Schema 4)

Umsetzung von Desylglyoxylsäure-ethylester mit Phenylhydrazin⁷⁾ in Ethanol ergab ein Isomeren-gemisch, das chromatographisch an Kieselgel mit Toluol aufgetrennt wurde:

1.4.5-Triphenylpyrazol-3-carbonsäure-ethylester (6a)⁷⁾

Schmp. 157–158° (EtOH); Ausb. 16 %; C₂₄H₂₀N₂O₂ (368.4); UV: 225 (3.5); 261 (3.1); 274 nm (3.0); IR: 1725 cm⁻¹ (COOEt); ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH₂-OCO); 4.32 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₃-CH₂-OCO).

1.3.4-Triphenylpyrazol-5-carbonsäure-ethylester (7)

Schmp. 113–114° (EtOH); C₂₄H₂₀N₂O₂ (368.4) Ber. N 7.6 Gef. N 7.6 UV: 221 (3.5); 277 nm (3.1); IR: 1725 cm⁻¹ (COOEt); ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.9 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH₂-OCO); 4.0 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₃-CH₂-O-CO). Rf (**6a**): 0.3 nach DC auf Kieselgel (Merck) mit Toluol/Ethylacetat = 10:1. Rf (**7**): 0.5.

Der Seitenkettenaufbau an **6a** erfolgte analog den Verfahren in ²⁾:

(1.4.5-Triphenyl-3-pyrazolyl)-methanol (6b)

Reduktion des Esters **6a** mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol. Das Rohprodukt wurde weiter zu **6c** verarbeitet. Eine aus Methanol kristallisierte Probe schmolz bei 239–240°. C₂₂H₁₈N₂O (326.4) Ber. N 8.6 Gef. N 8.8.

3-Brommethyl-1.4.5-triphenyl-pyrazol (6c)

Rohprodukt **6b** wurde mit 63proz. Bromwasserstoffsäure 2.5 h bei 110°, dann 70 h bei Raumtemp. gerührt. Ausb.: quantitativ; Schmp. 178–179° (Acetonitril); $C_{22}H_{17}BrN_2$ (389.3) Ber. Br 20.5 N 7.2 Gef. Br 20.9 N 7.0.

1.4.5-Triphenyl-pyrazol-3-acetonitril (6d)

6c wurde mit KCN und katalyt. Mengen Dibenzo-18-Krone-6 in Acetonitril 6 h bei 100° erhitzt. **6d** wurde als Rohprodukt weiterverarbeitet zu **6e**. Eine aus Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 158–160°. $C_{23}H_{17}N_3$ (355.4). IR: 2250 cm^{-1} (CN).

1.4.5-Triphenyl-pyrazol-3-essigsäure (6e)

Aus Rohprodukt **6d** durch Verseifung mit Natronlauge/Dimethylsulfoxid. Ausb. 50 % über beide Stufen (Tab. 1).

Literatur

- 1 10. Mitt.: Antiphlogistische Pyrazolderivate, II: H. Biere, I. Böttcher und J.-F. Kapp, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 588 (1983).
- 2 Antiphlogistische Pyrazolessigsäuren, I: H. Biere, E. Schröder, H. Ahrens, J.-F. Kapp und I. Böttcher, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 17, 27 (1982).
- 3 a) C. Mannich und H. Davidsen, Chem. Ber. 69, 2106 (1936).
b) G. Opitz, H. Hellmann und H. W. Schubert, Justus Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959).
c) J. Sauer und H. Prah, Chem. Ber. 102, 1917 (1969).
- 4 R. Fusco, G. Bianchetti und D. Pocar, Gazz. Chim. Ital. 91, 1233 (1961).
- 5 a) N. K. Kochetkov, M. G. Ivanova und A. N. Nesmeyanov; Izv. Akad. Nauk SSSR 1956, 676; C. A. 51, 1830b (1957);
b) H. Junek und G. Stolz; Monatsh. Chem. 101, 1234 (1970).
- 6 M. S. Newman und P. F. Beal III, J. Am. Chem. Soc. 72, 5163 (1950).
- 7 a) W. Borsche und H. Hahn, Justus Liebigs Ann. Chem. 537, 219 (1939).
b) A. Bischler, Chem. Ber. 26, 1888 (1893).
- 8 Ch. A. Winter, E. A. Risley und G. W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962).
- 9 B. B. Newbould, Br. J. Pharmacol. 21, 127 (1963).

[Ph 627]