

## Herstellung von Antipyrylpropionsäure

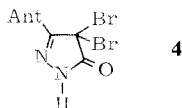
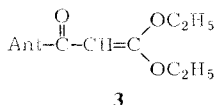
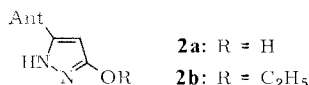
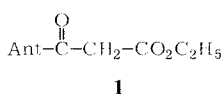
Hans-Dietrich Stachel\* und Gerhard Papenberg

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, D 8000 München 2

Eingegangen am 17. März 1980

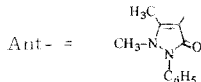
In der neueren Patentliteratur wird die starke analgetische und antipyretische Wirkung von einfach substituierten Phenylpropionsäuren erwähnt<sup>1)</sup>. Dies veranlaßt uns, über die Herstellung von Antipyrylpropionsäure zu berichten<sup>2)</sup>.

Als Ausgangssubstanz eignet sich das Antipyrylpyrazolon **2a**, das aus Antipyroylessigester **1**<sup>3)</sup> und Hydrazin in guter Ausbeute hergestellt wird.



**5:** R = H

**6:** R = CH<sub>3</sub>



Zur Formulierung der tautomeriefähigen Verbindung **2a** ist von Interesse, daß das aus Antipyrylketenacetal **3**<sup>3)</sup> und Hydrazin erhältliche Ethoxypyrazol **2b** in Methanol ein fast deckungsgleiches UV-Spektrum gibt. Demnach ist damit zu rechnen, daß in polaren Lösungsmitteln **2a** im wesentlichen als Hydroxypyrazol vorliegt. Zu der gleichen Schlußfolgerung führt der Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen **2** mit Signalen für jeweils ein Vinylproton. Aufgrund der chemischen Verschiebung dieser Absorptionen geben wir, entsprechend früheren Erfahrungen an nicht prototropiefähigen Pyrazolen<sup>3)</sup>, der Formulierung als 3-Hydroxy- bzw. Ethoxypyrazol **2a/b** den Vorzug vor derjenigen als 5-Hydroxy- bzw. Ethoxypyrazol.

Die Überführung von **2a** in die Acetylen-carbonsäure **5** erfolgt in Anlehnung an die Methode von *Carpino*<sup>4)</sup>. Zwischenprodukt ist das isolierbare Dibromid **4**, das mit wäßrigem Alkali zu **5** umgesetzt wird. Der Methylester **6** wird mit Diazomethan erhalten. Frühere Versuche, **5** durch Carboxylierung von 4-Ethynylantipyrin zu erhalten, verliefen ergebnislos<sup>5)</sup>.

## Experimenteller Teil

### 5-Antipyryl-3-hydroxypyrazol (**2a**)

A. 3,0 g (10 mmol) Antipyrölessigester (**1**)<sup>3)</sup> und 0,80 g (16 mmol) Hydrazinhydrat in 7 ml Ethanol werden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten erhält man ein gelbliches Kristallpulver. Zers. bei 295° (DMF). Ausb. 85 % d. Th.

B. 3,0 g **2b** werden mit 20 ml HBr/Eisessig (gesättigt) und 10 ml Wasser 8 h auf 85° (Badtemp.) erhitzt. Die Lösung wird mit Eiswasser versetzt und neutralisiert. Ausb. 52 % d. Th.

IR (KBr): 3380 (NH), 3100–2100 (OH), 1645, 1630 (C=O/C=N), 1595 (Aromat), 1565, 1535 cm<sup>-1</sup> (C=C). – UV (Methanol):  $\lambda$  max = 233, 288 nm. – <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10.5 (breit, OH, NH), 7.2–7.6 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). – C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (270.3) Ber. C 62.2 H 5.22 N 20.7 Gef. C 62.0 H 5.08 N 21.0.

### 5-Antipyryl-3-ethoxypyrazol (**2b**)

3,3 g (10 mmol) Antipyröylketenacetal **3**<sup>3)</sup> werden mit 0,60 g (12 mmol) Hydrazinhydrat in 8 ml Ethanol 15 min unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser eingetragen. Farblose Kristalle (Ethanol) vom Schmp. 193–194°. Ausb. 48 % d. Th. – IR (KBr): 3320 (NH), 1653 (C=O), 1615 (C=N), 1595 (Aromat), 1550 cm<sup>-1</sup> (C=C). – UV (Methanol):  $\lambda$  max = 233, 288 nm. – <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  (ppm) = 11.65 (breit, NH), 7.2–7.6 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.35 (t, 3H). – C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (298.4) Ber. C 64.4 H 6.08 N 18.8 Gef. C 64.4 H 5.93 N 18.3.

### 3-Antipyryl-4,4-dibrom-2-pyrazolin-5-on (**4**)

Zu 8,1 g (30 mmol) **2a** in 40 ml Eisessig tropft man 10 g Brom (30 mmol) in 30 ml Eisessig. Der dabei auftretende Niederschlag (Hydrobromid der monobromierten Verbindung) wird von Zeit zu Zeit durch Wasserzusatz in Lösung gebracht; dies ist gegen Ende der Reaktion nicht mehr möglich. Man fällt das Produkt durch Zusatz von Eiswasser und rührt noch kurze Zeit. Gelbliche, leicht zersetzliche Substanz. Ausb. 55 % d. Th. (Rohprodukt). – IR (KBr): 3220, 1732, 1670 cm<sup>-1</sup>. – C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (428.1) Ber. C 39.3 H 2.83 Br 37.3 N 13.1 Gef. C 39.8 H 3.20 Br 35.2 N 13.3.

### Antipyrylpropionsäure (**5**)

4,3 g frisch hergestelltes **4** werden unter Eiskühlung in kleinen Anteilen in 60 ml 3,5proz. Natronlauge eingetragen. Man rührt zunächst 1 h unter Eiskühlung, dann 1 weitere h bei Raumtemp., neutralisiert anschließend (kongosauer) und vervollständigt durch Zusatz von Eiswasser die Fällung. Gelbliche Kristalle (Methanol) vom Schmp. 160–162°. Ausb. 40 % d. Th. – IR (KBr): 3100–2290 (OH), 2210 (C≡C), 1670 (C=O), 1580, 1560 cm<sup>-1</sup> (Aromat, C=C). – UV (Methanol):  $\lambda$  max = 234, 297 nm. – C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (256.3) Ber. C 65.6 H 4.72 N 10.9 Gef. C 65.5 H 4.80 N 10.9.

### Antipyrylpropionsäuremethylester (**6**)

Aus der Säure **5** und überschüssiger etherischer Diazomethanlösung unter Zusatz von Methanol. Der Abdampfückstand wird mit 10proz. Sodalösung gewaschen. Farblose Kristalle (verd. Methanol) vom Schmp. 153°. Ausb. 80 % d. Th. – IR. (KBr): 2200 (C≡C), 1708, 1665 (C=O), 1555 cm<sup>-1</sup> (C=C). – UV (Methanol):  $\lambda$  max = 228, 304 nm. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.15–7.60 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). – C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 66.7 H 5.22 N 10.4 Gef. C 66.5 H 5.21 N 10.4.

## Literatur

- 1 Schweiz. Pat. Nr. 611 591 (Int. Cl.: C 07C-63/60), William H. Rorer Inc., Fort Washington, USA; zit. nach: Pharm. Ind. 41, 1186 (1979).
- 2 Teilergebnis der Dissertation G. Papenberg, München 1971.
- 3 H.-D. Stachel und G. Papenberg, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 4 L. A. Carpino, P. H. Terry und S. D. Thatte. J. Chem. Soc. 31, 2867 (1966).
- 5 Dissertation H. J. Meyer, Karlsruhe 1968.

[KPh 178]

## Buchbesprechung

**Europäisches Arzneibuch, Band III, Kommentar** von H. Böhme und K. Hartke, zahlr. Abb. und Tab., XVI, 964 S., Preis DM 168,00, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart; Govi-Verlag GmbH, Frankfurt 1979.

Der vorliegende Kommentar zu Band III der Ph. Eur. entspricht im Aufbau den bewährten Vorläufern, deren 1. Auflage in dieser Zeitschrift [310, 79 (1977)] eingehend gewürdigt wurde. Auch dieser Band macht den Eindruck außerordentlich sorgfältiger Bearbeitung. Er ist unter Mitwirkung von 25 Wissenschaftlern entstanden und wirkt trotzdem wie aus einem Guß. Das Werk stellt eine hervorragende Gemeinschaftsleistung dar. Durch den vorliegenden Band wird ein Standardwerk komplettiert, das in Konzeption und Ausführung ohne Beispiel ist.

J. Knabe, Saarbrücken

[B 936]

© Verlag Chemie, GmbH D-6940 Weinheim, 1980 – Printed in West Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. J. Knabe, D-6600 Saarbrücken, Fachbereich 14 der Universität des Saarlandes. Fachrichtung 14.2, Pharmazeutische Chemie. – Anzeigenleitung: H. Both, verantwortlich für den Anzeigenteil: H. Schwöbel, D-6940 Weinheim – Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer: Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), D-6940 Weinheim, Postfach 1260/1280 – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, 8000 München 2, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. – Satz: Hans Richarz, Publikationsservice, Sankt Augustin. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U. S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.