



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Untersuchungen zur Reaktivität von 1-(2-Pyridinyl)-2-pyrazolin-5-onen“

Verfasser

Stefan Deibl

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt.
Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt.
Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuerin / Betreuer:

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

Wissen lenkt von Wissen ab, wissen Sie!

Thomas Bernhard, Frost

Danksagung:

Den experimentellen Teil dieser Arbeit verrichtete ich am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien, von Oktober 2010 bis Februar 2011. Hier gilt mein besonderer Dank Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer für die Ermöglichung dieser Arbeit, die Aufnahme der NMR-Spektren und die motivierenden Worte. Ebenso möchte ich mich bei Mag. Barbara Datterl für die Führung durch den praktischen Teil und die große Hilfestellung beim Verfassen dieser Arbeit bedanken.

Weiters danke ich Herrn ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Norbert Haider für die EDV-Unterstützung, Herrn Dr. Leopold Jirovetz für die Massenspektrenaufnahme, Herrn Mag. Johannes Theiner vom Mikroanalytischen Labor der Universität Wien für die Elementaranalysen und Herrn Ing. Peter Unteregger für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren.

Einen wichtigen Anteil am erfolgreichen Gelingen dieses Studiums haben auch diejenigen Studienkollegen, die zu guten Freunden wurden. Thomas Mitteregger, Melanie Loser und Thomas Arzt, der in unzähligen Gesprächen so manche Standpunkte relativierte, möchte ich gern namentlich erwähnen.

Besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Pharmaziestudium ermöglicht haben und mir die Chance gaben mich voll auf dieses zu konzentrieren. Danke! Auch gebührt meinen Brüdern Jakob und Johannes mein größter Dank. Außerdem möchte ich mich bei meiner Cousine Barbara Strommer bedanken, die mir vor allem den Beginn des Studiums durch ihre Erfahrung erleichtert hat. Dank auch an meine Großeltern für das stete Interesse und die Unterstützung während meines Studiums.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Gudrun Lang für die großartige Unterstützung und den grenzenlosen Rückhalt ganz besonders bedanken.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	- 4 -
1.1 Pyrazolone und Pyrazole in der pharmazeutischen Chemie	- 4 -
1.1.1 Phenazon und Phenazon-ähnliche Wirkstoffe	- 4 -
1.1.2 Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate	- 6 -
1.1.3 Pyrazole als Einringssysteme	- 6 -
1.1.4 Weitere nicht-kondensierte Pyrazole	- 7 -
1.1.5 Kondensierte Pyrazole	- 9 -
1.1.6 Pyrazole in der Veterinärmedizin und Agrochemie	- 11 -
1.2 Problemstellung	- 13 -
2. Eigene Untersuchungen zu den Synthesen	- 15 -
2.1 Synthese von 5-Hydroxy-1-pyridin-2-yl-1<i>H</i>-pyrazol-4-carbonsäureethylester (1) ...	15 -
2.2 Synthese von 3-Methyl-1-pyridin-2-yl-1<i>H</i>-pyrazol-5-ol (3)	- 15 -
2.3 Synthese von (4<i>Z</i>)-4-[(Dimethylamino)methylen]-5-methyl-2-pyridin-2-yl-2,4- dihydro-3<i>H</i>-pyrazol-3-on (4)	- 16 -
2.4 Methylierung von 3 am Pyrazol N-2 – Synthese von 3a	- 17 -
2.5 Synthese der Aldehyde 5	- 17 -
2.6 Veretherungen mit Trimethylsilyldiazomethan	- 18 -
2.7 Darstellung des Oxims 8 und <i>O</i>-Methyloxims 9	- 19 -
3. Experimenteller Teil	- 21 -
4. Literaturverzeichnis	- 33 -
5. Anhang	- 37 -
5.1 Spektren	- 37 -
5.2 Zusammenfassung	- 65 -
5.3 Lebenslauf	- 66 -

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Pyrazolone und Pyrazole in der pharmazeutischen Chemie

Die folgende Arbeit möchte einen Beitrag zur Untersuchung der Chemie und Reaktivität von 1-(2-Pyridinyl)-2-pyrazolin-5-onen leisten. Am Anfang scheint es daher passend, einen kurzen Überblick über die in der Pharmazie und Medizin wichtigen Pyrazole zu geben.

Schon vorweg sei gesagt, dass der im pharmazeutischen und medizinischen Sprachgebrauch verwendete Terminus „Pyrazolon“ eigentlich nicht ganz korrekt ist und als Abkürzung des zutreffenden Begriffs Pyrazolinon gesehen werden muss.^{1,2}

1.1.1 Phenazon und Phenazon-ähnliche Wirkstoffe

Die Geschichte der Pyrazolone begann schon 1883 als Knorr Acetessigsäureethylester mit Phenylhydrazin zum 3-Methyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on **I** kondensierte, welches abhängig vom Lösungsmittel in unterschiedlichen tautomeren Formen vorliegen kann (Abbildung 1). Die Synthese war in der Absicht geschehen, chininähnliche Chinolinderivate zu erhalten.^{3,4,5}

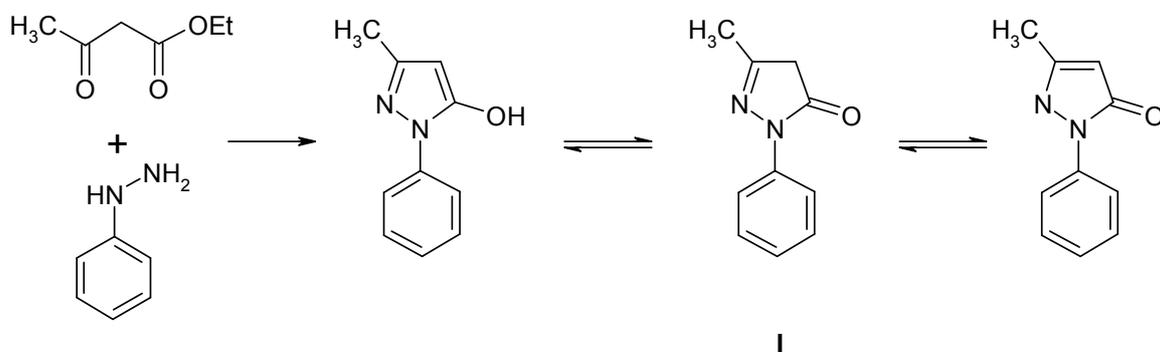


Abbildung 1

Durch anschließende Methylierung des Stickstoffs in Position 2 – zum Beispiel durch Schmelzen in Dimethylsulfat – konnte Phenazon **II**, einer der frühesten synthetischen Wirkstoffe, gewonnen werden. Dieser wurde aufgrund seiner analgetischen und antipyretischen Wirkung 1888 als Antipyrin[®] zugelassen. Es besitzt eine auffallend gute Wasserlöslichkeit, die durch die Ausbildung einer zwitterionischen Betain-Struktur bedingt ist. Da das C4-Atom des Phenazons leicht elektrophil substituierbar ist, konnten so einige weitere Vertreter mit gesteigerter analgetischer, antipyretischer und auch antiphlogistischer Wirkung

erzielt werden.^{6,7} 1896 konnte so Aminophenazon **III** (2,3-Dimethyl-4-dimethylamino-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on) gewonnen werden, das als Pyramidon[®] zu häufiger Anwendung gelangte, bis es 1978 wegen Verdacht auf potentielle karzinogene Wirkung vom Markt genommen wurde. Ramifenazon **IV** trägt statt zwei einzelner Methylgruppen am Stickstoff eine Isopropylgruppe (Abbildung 2).⁸

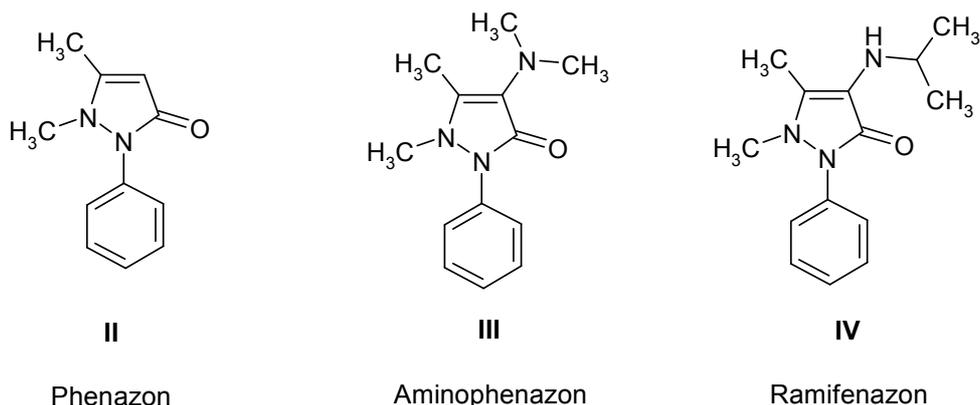


Abbildung 2

Weitere Vertreter sind Propyphenazon **V**, ein Isopropylphenazon, das mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden die kürzeste dieser Gruppe besitzt, Piperylon **VI** und Metamizol **VII** (Novalgin[®]). Dieses ist aufgrund eines Methansulfonsäure-Restes als Salz gut wasserlöslich und kann so intravenös bei starken Schmerzen appliziert werden. Einer zusätzlichen spasmolytischen Wirkung ist es zu verdanken, dass Metamizol auch bei Koliken Einsatz findet. Neben der Agranulozytose, die als schwerste Nebenwirkung bei den Pyrazolonen auftreten kann, besteht bei zu rascher i.v. Applikation von Metamizol die Gefahr eines Schocks (Abbildung 3).^{9,10,11}

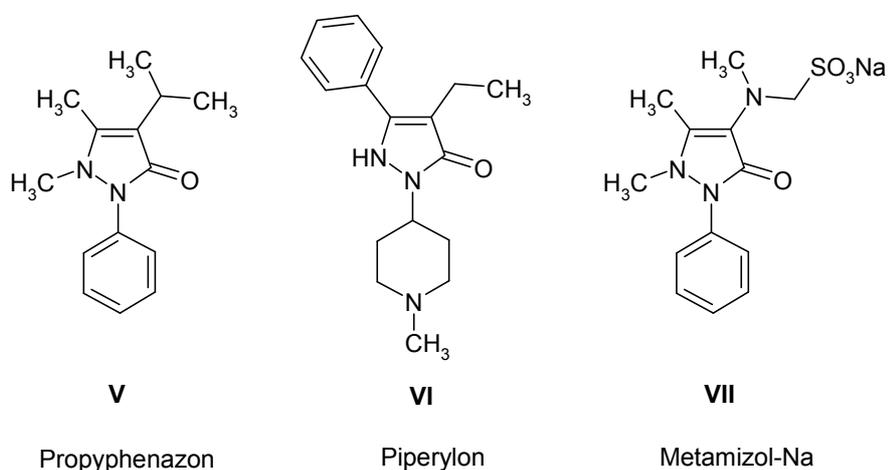


Abbildung 3

1.1.2 Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate

Zu dieser Gruppe von analgetisch, antipyretisch und antirheumatisch wirksamen Substanzen gehört das Phenylbutazon **VIII** (Ambene[®]), das sowohl oral gegeben werden kann (lange Halbwertszeit von bis zu 75 Stunden), als auch als Natriumsalz injiziert wird. Es wurde ursprünglich als Lösungsvermittler für Aminophenazon verwendet. Die Nebenwirkungen sind schwerer und häufiger als bei Metamizol und so wurde die Indikation auf akuten Gichtanfall und Morbus Bechterew eingeschränkt und 2009 die Zulassung aufgehoben.^{12,13,14}

Das Oxyphenbutazon **IX** ist ein wirksamer Metabolit des Phenylbutazons.

Weiters zählt das sauer reagierende Sulfinpyrazon **X** zu dieser Gruppe. Es findet in der Gichttherapie und bei Thrombozytenfunktionsstörungen Anwendung und kann sowohl oral als auch i.v. gegeben werden (Abbildung 4).¹⁵

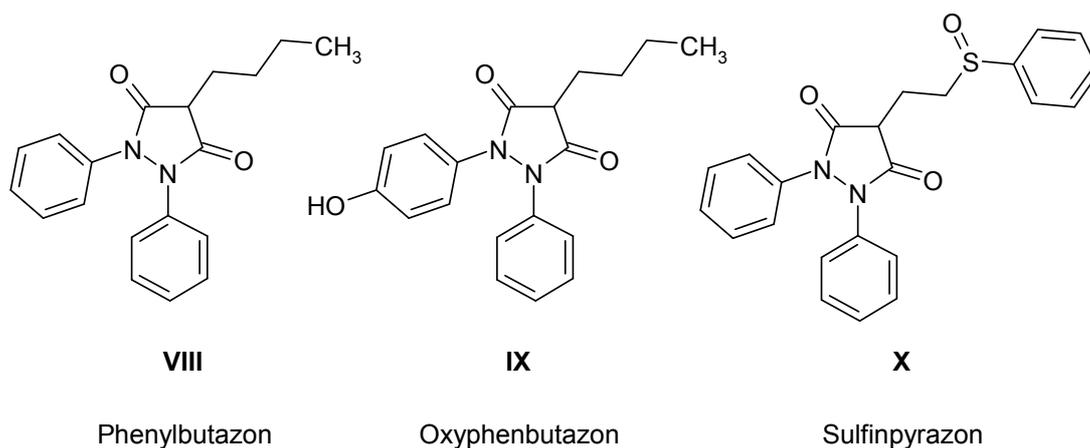


Abbildung 4

1.1.3 Pyrazole als Einringsysteme

Dem Histamin **XI** nahe verwandt ist Betazol **XII**, das zur Magensaftsekretionsdiagnostik verwendet wird. Betazol besitzt zwar histaminäquivalenten sekretionsfördernden Charakter, die bronchokonstriktorisches und vasodilatorisches Eigenschaften von Histamin sind aber abgeschwächt.¹⁶

Auch der Alkoholdehydrogenase-Inhibitor Fomepizol **XIII**, der als Antizol[®] erhältlich ist, gehört zu dieser Gruppe (Abbildung 5). Einsatz findet es bei Methanolvergiftungen zur Unterdrückung der Biotransformation. Die Toxizität von Methanol beruht auf der Oxidation mittels Alkoholdehydrogenase zu Formaldehyd, welches weiter über die Aldehydoxidase zur Ameisensäure umgewandelt wird. Fomepizol hat gegenüber Ethanol, das ebenso bei

Methanolvergiftungen gegeben wird, den Vorteil, dass keine Alkoholblutspiegelbestimmung notwendig ist.¹⁷

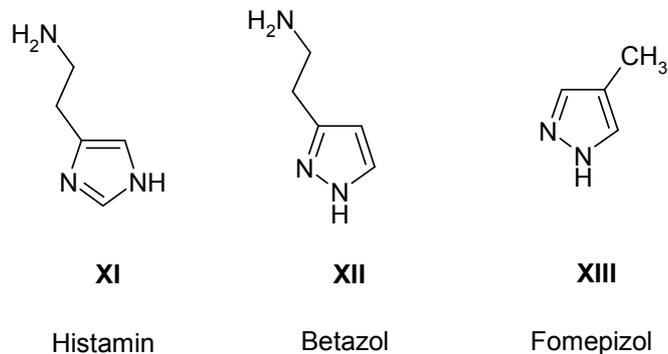
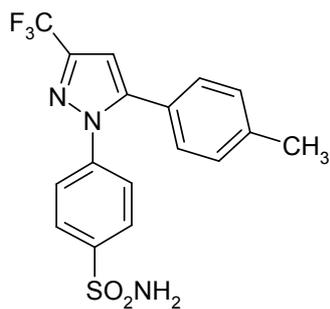


Abbildung 5

1.1.4 Weitere nicht-kondensierte Pyrazole

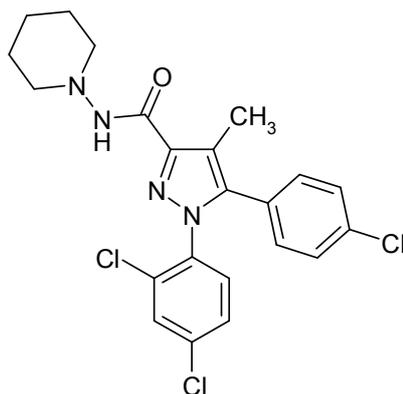
Das Sulfonamidderivat Celecoxib **XIV** (Celebrex[®]) gehört zur Gruppe der COX-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika (Coxibe). Es ist der einzige Vertreter mit einer Pyrazol-Teilstruktur.¹⁸ Da die Coxibe im starken Verdacht stehen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt oder Schlaganfall, zu erhöhen, ist die Anwendung im Gegensatz zu den nicht selektiven NSAIDs auf degenerative Gelenkerkrankungen und rheumatoide Arthritis beschränkt.¹⁹

Rimonabant **XV** (Acomplia[®]) war der erste selektive CB₁-Rezeptor-Antagonist (Abbildung 6). Cannabinoid-1-Rezeptoren befinden sich vor allem im Gehirn, aber auch im Gastrointestinaltrakt und im Fettgewebe. Ursprünglich zur Raucherentwöhnung entwickelt, wurde es 2006 in Österreich zur Adipositasbehandlung zugelassen.^{20,21} Bereits 2008 wurde die Zulassung zurückgezogen, da psychiatrische Störungen, wie schwere Depressionen, Angst und Schlafstörungen in der Rimonabantgruppe doppelt so häufig auftraten wie in der Placebogruppe.²²



XIV

Celecoxib



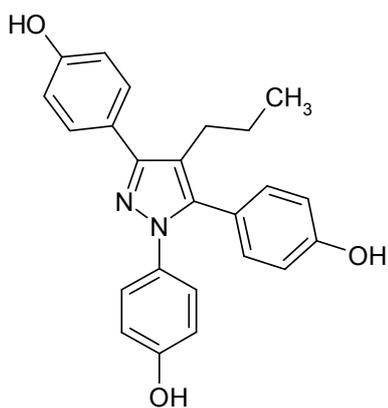
XV

Rimonabant

Abbildung 6

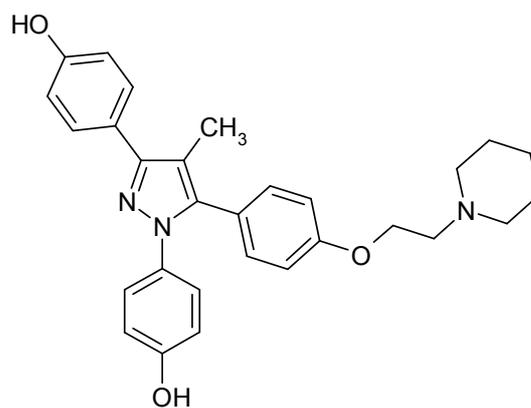
Eine neue Gruppe von potentiellen Wirkstoffen stellen die Propylpyrazoltriole da. Ihre Wirkung zeigen sie selektiv am Estrogenrezeptor- α , wobei es interessanterweise sowohl selektive Agonisten, als auch Antagonisten gibt. Der stärkste Agonist dieser Gruppe ist Propylpyrazoltriol (PPT) **XVI**.

Durch Einführung einer basischen Seitenkette können Antagonisten erhalten werden. Methylpiperidionopyrazol (MPP) **XVII** stellt einen Vertreter dieser Antagonisten dar (Abbildung 7).²³



XVI

Propylpyrazoltriol (PPT)



XVII

Methylpiperidionopyrazol (MPP)

Abbildung 7

1.1.5 Kondensierte Pyrazole

Einige von ihrer Wirkung her ganz unterschiedliche und zum Teil auch sehr bedeutende Arzneistoffe in der Pharmazie und Medizin haben ein kondensiertes Pyrazolsystem in ihrer Grundstruktur.

Das Hypoxanthin (**XVIII**)- Analogon Allopurinol **XIX** (Zyloric[®]) wird als Gichttherapeutikum eingesetzt. Zur medikamentösen Behandlung der Gicht werden einerseits Urikosurika angewandt, welche die Ausscheidung der Harnsäure in die Niere fördern, und andererseits Urikostatika, die ihrerseits Harnsäurebildung verringern. Allopurinol ist das derzeit einzige erhältliche Urikostatikum. In niedriger Konzentration hemmt es die Xanthinoxidase kompetitiv, in höherer Konzentration nicht-kompetitiv. Nach der Resorption wird Allopurinol zum lang wirksamen Metaboliten Oxipurinol **XX** oxidiert (Abbildung 8).^{24,25}

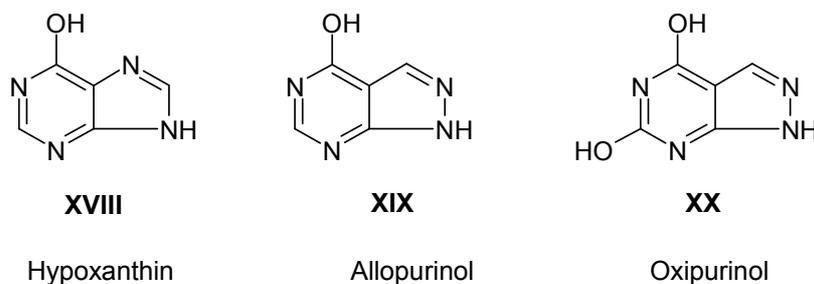


Abbildung 8

Einen besonders wichtigen Vertreter der kondensierten Pyrazole stellt Sildenafil **XXI** (Viagra[®]) dar. Es hemmt die Phosphodiesterase-5 und ermöglicht so über die Verstärkung der relaxierenden Wirkung des Stickstoffmonoxides eine natürliche Erektionsreaktion auf einen sexuellen Reiz. Für Patienten, die Nitrate oder NO-Donatoren einnehmen, ist Sildenafil aber streng kontraindiziert. Weiters kann Sildenafil auch zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie eingesetzt werden.^{26,27}

Ebenfalls zur Therapie der pulmonalen Hypertonie soll der neue Wirkstoff Riociguat **XXII** zur Anwendung gelangen (Abbildung 9). Es ist der erste Wirkstoff einer neuartigen Klasse von gefäßerweiternden Arzneistoffen, den Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase. Im Moment befindet sich der Wirkstoff noch in Phase 3 der klinischen Prüfung.²⁸

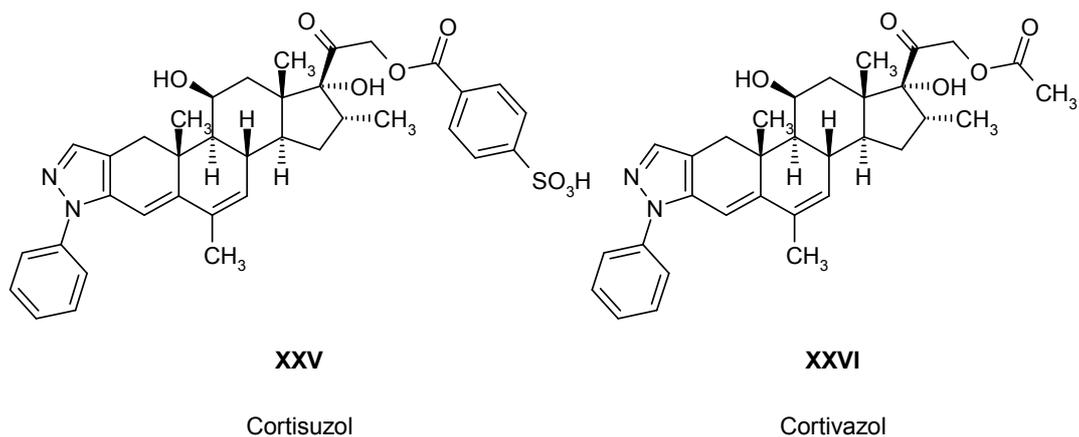


Abbildung 11

Stanozolol **XXVII** ist ein Steroid-Anabolikum, das oral wirksam ist und im Vergleich zum Methyltestosteron eine 10fach stärkere muskulotrope Wirkung aufweist (Abbildung 12). Missbräuchliche Anwendung findet es vor allem bei Sportlern, um gesteigerten Muskelaufbau zu gewährleisten.^{35, 36}

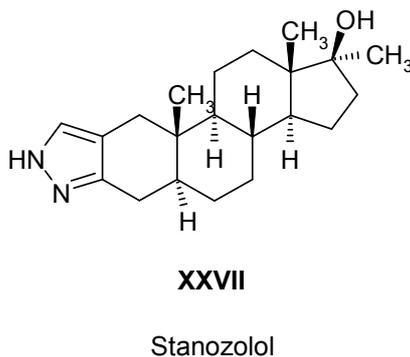


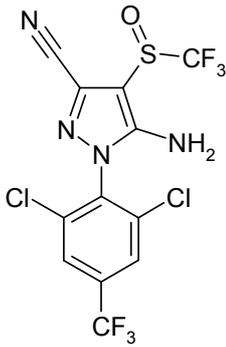
Abbildung 12

1.1.6 Pyrazole in der Veterinärmedizin und Agrochemie

Um die Liste der Bedeutungen und Anwendungen von Pyrazolen und Pyrazolonen abzuschließen, soll hier noch kurz auf ihre Anwendung als Insektizide, Akarizide, Fungizide und Herbizide hingewiesen werden.

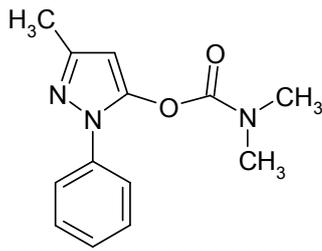
Fipronil **XXVIII** (Frontline[®]) wird zur Prophylaxe und Therapie gegen Zecken und Flöhe bei Hunden und Katzen eingesetzt.^{37, 38}

Als Beispiele für Insektizide können Pyrolan **XXIX** und Isolan **XXX** herangezogen werden (Abbildung 13).^{39,40}



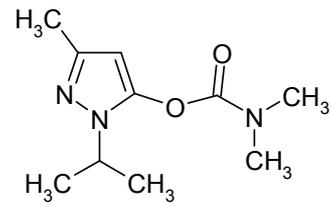
XXVIII

Fipronil



XXIX

Pyrolan

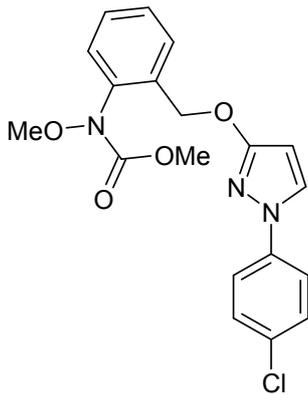


XXX

Isolan

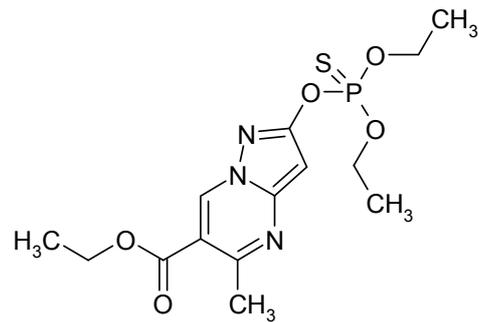
Abbildung 13

Als Fungizide in der Landwirtschaft gibt es zum Beispiel Pyraclostrobin **XXXI** und das Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin Pyrazophos **XXXII** (Abbildung 14).⁴¹



XXXI

Pyraclostrobin



XXXII

Pyrazophos

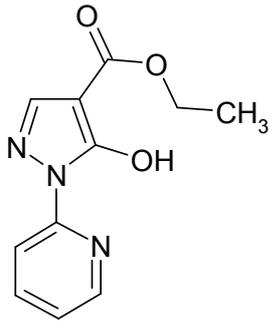
Abbildung 14

1.2 Problemstellung

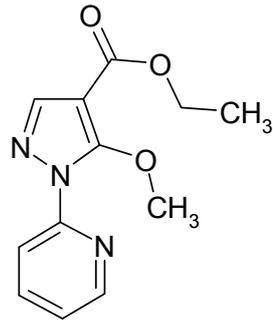
Ziel dieser Diplomarbeit war es, neue Verbindungen mit 1-(2-Pyridinyl)-2-pyrazolin-5-on-Teilstruktur zu synthetisieren, um so Erkenntnisse über die Reaktivität eben dieser Teilstruktur zu erhalten.

Es galt auch der Frage nachzugehen, ob Reaktionen, die bei 2-Pyrazolin-5-onen mit einer Phenylgruppe in Position 1 gut funktionieren, auch auf analoge Verbindungen mit 1-(2-Pyridinyl)-Rest übertragbar sind, oder ob Reaktionen dieser 1-(2-Pyridinyl)-2-pyrazolin-5-one anders ablaufen.

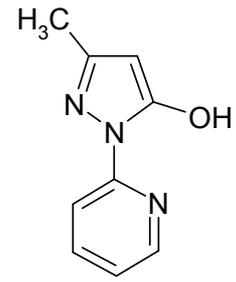
Eine wichtige Zielverbindung stellte 5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd **5a** dar (Abbildung 15). Letzterer war als Schlüsselverbindung für weiterführende Synthesen von erheblichem Interesse. Außerdem sollte das komplexe Tautomerieverhalten dieser Verbindung mit ihren zahlreichen Möglichkeiten für H-Verbrückungen NMR-spektroskopisch untersucht werden. Aus dem Aldehyd **5a** sollten auch das Oxim **8** und das *O*-Methyloxim **9** synthetisiert und ihr Tautomerieverhalten untersucht werden. Weiters wurde der Aldehyd **5a** auch als Ausgangssubstanz für eine *O*-Methylierung in Position 5 genutzt (Abbildung 15). In Abbildung 15 sind die im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit ins Auge gefassten Zielverbindungen wiedergegeben.



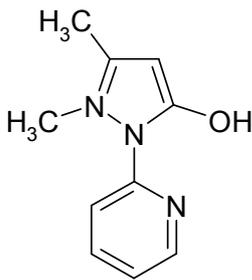
1



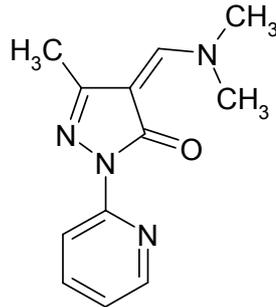
2



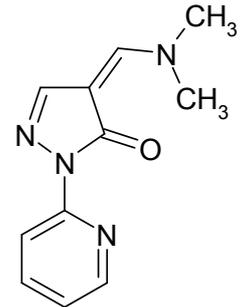
3



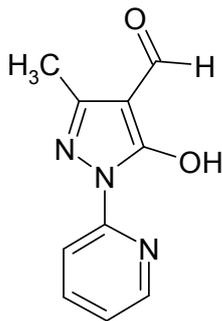
3a



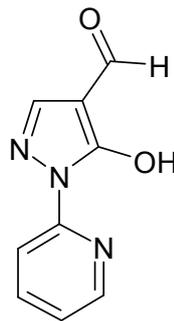
4



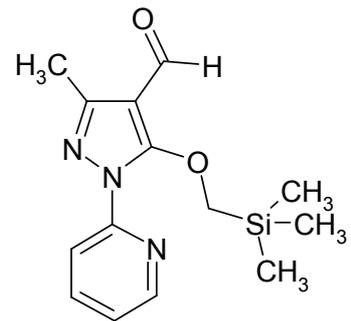
4a



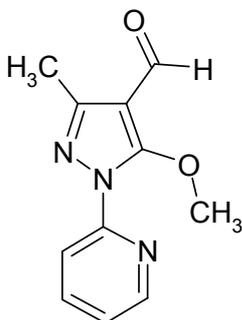
5a



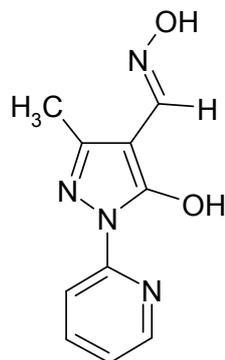
5b



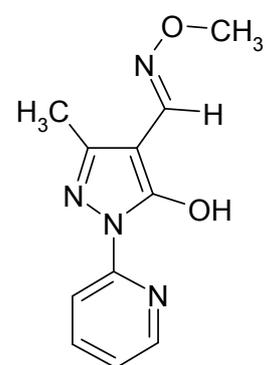
6



7



8



9

Abbildung 15 – Ausgangsverbindung **3** sowie erreichte Zielverbindungen

2. Eigene Untersuchungen zu den Synthesen

2.1 Synthese von 5-Hydroxy-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester (1)

Die Ausgangsverbindung **1**, 5-Hydroxy-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester, wurde analog einer bekannten Vorschrift⁴² synthetisiert. Dazu wurden äquimolare Mengen 2-Hydrazinopyridin, Ethoxymethylenmalonsäurediethylester und Kaliumcarbonat erhitzt und schließlich das gewünschte Reaktionsprodukt **1** in zufriedenstellender Ausbeute und Reinheit erhalten (Abbildung 16).

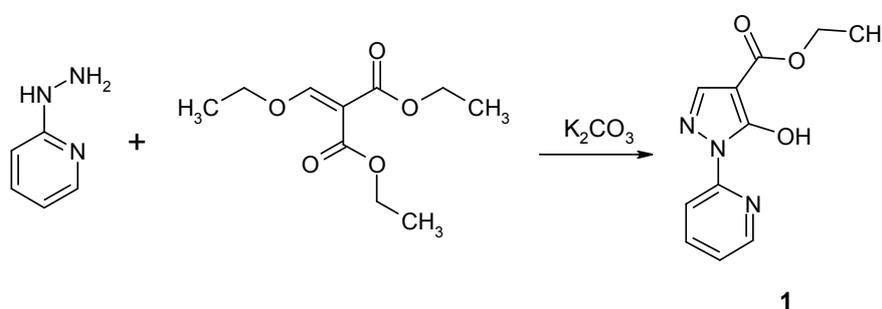


Abbildung 16 – Synthese von 5-Hydroxy-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester (1)

2.2 Synthese von 3-Methyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-5-ol (3)

In einem ersten Schritt wurde die Verbindung **3**, 3-Methyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-5-ol, nach einer literaturbekannten Methode hergestellt.⁴³ Für diese Kondensationsreaktion wurde 2-Hydrazinopyridin in Eisessig gelöst und mit einer äquimolaren Menge Acetessigsäureethylester erhitzt (Abbildung 17). Es konnte auf diese Weise eine recht gute Ausbeute an **3** erhalten werden. Beim Versuch, diese Reaktion ohne Eisessig als Lösungsmittel durchzuführen, konnte das gewünschte Produkt nicht gewonnen werden.

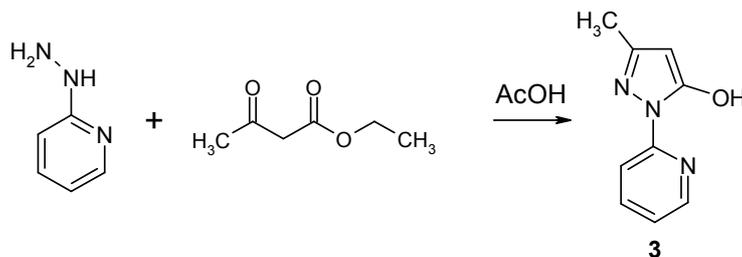


Abbildung 17 – Synthese von 3-Methyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-5-ol (3)

2.3 Synthese von (4Z)-4-[(Dimethylamino)methylen]-5-methyl-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (4)

Ausgehend von der Verbindung **3** konnte durch Reaktion mit einer äquimolaren Menge *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal – unter Verwendung von siedendem Toluol als Lösungsmittel – das Kondensationsprodukt **4** erhalten werden (Abbildung 18).⁴⁴ Die Bildung von **4** erfolgt aufgrund der C-H Acidität des Pyrazolons **3** in 4-Position des heterocyclischen Ringes, die Reaktivität von **3** unterscheidet sich hier nicht von der des 1-Phenyl-Analogons 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on. Verbindung **4** stellte die Ausgangsverbindung für die Synthese des Aldehyds **5a** (Abbildung 15) dar. Es soll erwähnt werden, dass **4** ausschließlich in der (4Z)-Konfiguration erhalten wurde. Diese Zuordnung gründet sich auf einen NOE zwischen 3-Me (δ 2.21 ppm) und Alken-H (δ 7.00 ppm) (Abbildung 18, links unten) sowie auf die vicinalen ¹³C,¹H-Kopplungskonstanten ³*J*(C5,=CH) = 4.1 Hz (,cis'-Kopplung) sowie ³*J*(C3,=CH) = 8.5 Hz (,trans'-Kopplung) (Abbildung 18, rechts unten).

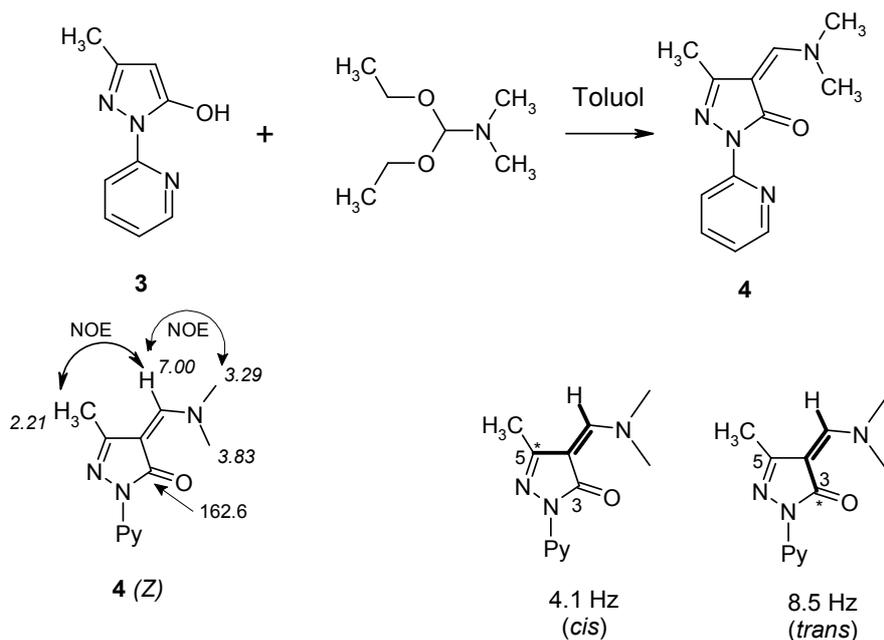
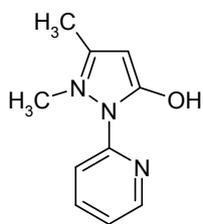


Abbildung 18 – Synthese und Struktursicherung von (4Z)-4-[(Dimethylamino)methylen]-5-methyl-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (**4**)

2.4 Methylierung von **3** am Pyrazol N-2 – Synthese von **3a**

Auf zwei Wegen sollte versucht werden, die Verbindung **3a** (Abbildung 19) herzustellen. Im ersten Versuch wurde die Verbindung **3** laut einer in der Literatur beschriebenen Methode⁴⁵ mit Dimethylsulfat auf 110°C erwärmt. Diese Umsetzung war allerdings erfolglos.

Im zweiten Anlauf wurde Pyrazolon **3** mit Methyl-4-toluolsulfonat in trockenem Xylol zur Reaktion gebracht.⁴⁶ Auf diese Art und Weise konnte eine geringfügige Umsetzung zum Methylierungsprodukt **3a** erzielt werden (Abbildung 19). Da jedoch nur kleine Mengen an **3a** für NMR spektroskopische Untersuchungen benötigt wurden, wurde auf eine Optimierung des Verfahrens verzichtet. Für eine Herstellung in größerem Maßstab und mit vertretbaren Ausbeuten ist die Methode in der vorliegenden Form jedoch nicht geeignet.



3a

Abbildung 19 – 1,5-Dimethyl-2-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3(2H)-on

2.5 Synthese der Aldehyde **5**

Da die Verbindungen vom Typ **5** einen wichtigen Stellenwert in dieser Arbeit einnehmen, wurden auch mehrere Wege zur Synthese dieser Schlüsselverbindungen untersucht.

Zuerst sollte der Aldehyd **5c** *via* Vilsmeier-Reaktion (1 Äquivalent DMF / 1.2 Äquivalent Phosphoroxychlorid) gewonnen werden.⁴⁷ Weder führte diese noch die selbige Reaktion mit einem zweifachen Überschuss an Phosphoroxychlorid zu Verbindung **5c** (Abbildung 20).

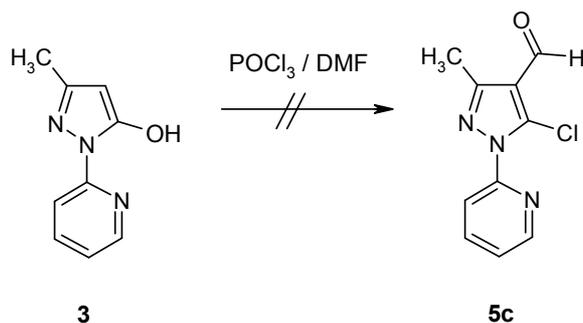


Abbildung 20

Im Gegensatz dazu konnte der Aldehyd **5a** über die Hydrolyse der Verbindung **4** gewonnen werden (Abbildung 21).

Zunächst wurden zwei saure Hydrolyseversuche unternommen: Der erste erfolgte mittels 2N HCl in Methanol bei Rückflusstemperatur. Beim zweiten Weg wurde auf das Lösungsmittel verzichtet und mit 0.5N HCl bei Raumtemperatur gerührt.⁴⁸ Beide Versuche führten nicht zur gewünschten Verbindung **5a**.

Der Aldehyd **5a** konnte jedoch durch eine basische Hydrolyse in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Dazu wurde ein in der Literatur beschriebenes, unter basischen Bedingungen ablaufendes Hydrolyseverfahren herangezogen.⁴⁹ Die Verbindung **4** wurde in 2 N NaOH aufgenommen und das Gemisch auf 80 °C erhitzt. Der Aldehyd **5a** konnte dann durch Ansäuern der Reaktionslösung mit 2 N H₂SO₄ gewonnen werden.

Auf dieselbe Art und Weise konnte auch der Aldehyd **5b** hergestellt werden (Abbildung 21).

Die geplanten Untersuchungen des erwarteten, komplexen Tautomerieverhaltens von **5a** erwiesen sich jedoch als nicht durchführbar, da bei **5a** in verschiedenen Lösungsmitteln sehr starke Linienverbreiterungen vieler Resonanzlinien zu beobachten sind, was auf ein ausgeprägtes dynamisches Verhalten mit Austauschgeschwindigkeiten im Bereich der NMR-Zeitskala hinweist.

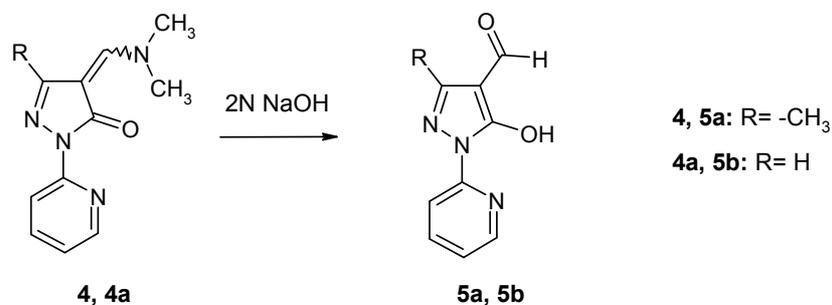


Abbildung 21 – Synthese der Aldehyde **5a** und **5b**

2.6 Veretherungen mit Trimethylsilyldiazomethan

Ziel war es, die Hydroxygruppe in Position 5 der Verbindungen **1** und **5a** in die jeweiligen Methoxygruppen umzuwandeln um ‚fixierte‘ OH-Tautomere (blocked forms) für Tautomerieuntersuchungen zu gewinnen. Die Methylierungsreaktion wurde hier in Anlehnung an eine literaturbekannte Arbeitsvorschrift durchgeführt.⁵⁰

Die Ausgangssubstanz **1** wurde, gelöst in Methanol, mit Trimethylsilyldiazomethan zum entsprechenden Methylether **2** umgesetzt (Abbildung 22). Die Abspaltung der Trimethylsilyl-Funktion erfolgte hier spontan unter den Reaktions- bzw. Aufarbeitungsbedingungen.

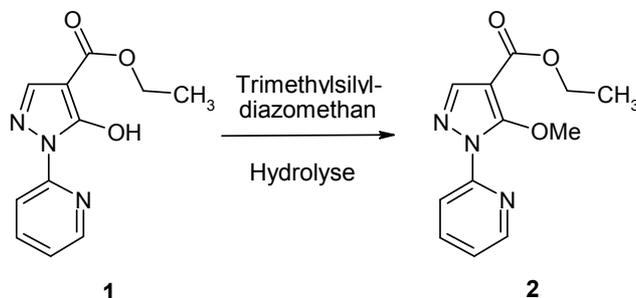


Abbildung 22 – Veretherung von **1** mit Trimethylsilyldiazomethan

Um auch die Verbindung **5a** in den Methylether überführen zu können musste erst ein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden, da der Aldehyd in Methanol nur sehr schwer löslich war. Die Reaktion wurde schließlich in Tetrahydrofuran durchgeführt. Mittels Säulenchromatographie wurden zwei Produkte – nämlich die Verbindungen **6** und **7** – isoliert (Abbildung 23). Im Gegensatz zur Methylierung von **1** (Abbildung 22) erfolgt hier unter den Reaktions- bzw. Aufarbeitungsbedingungen offensichtlich keine vollständige Umwandlung des primären Reaktionsproduktes **6** in das entsprechende *O*-Methylderivat **7**.

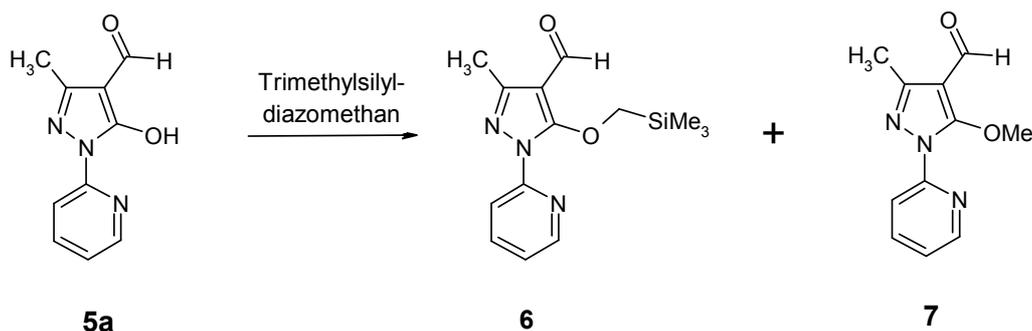


Abbildung 23 – Veretherung von **5a** mit Trimethylsilyldiazomethan

2.7 Darstellung des Oxims **8** und *O*-Methyloxims **9**

Ausgehend vom Aldehyd **5a** konnte nach dem Erhitzen mit einer 1.1 molaren Menge Hydroxylaminhydrochlorid bzw. *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid in Anwesenheit einer

äquimolaren Menge Pyridin in Ethanol das Oxim **8** bzw. das *O*-Methyloxim **9** gewonnen werden (Abbildung 24). Während das Oxim **8** nach dem Abkühlen direkt aus der Reaktionslösung ausfiel konnte das *O*-Methyloxim **9** erst nach Einengen des Reaktionsgemisches und anschließender Aufreinigung mittels Säulenchromatographie gewonnen werden. NMR-Spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass sowohl **8** als auch **9** in der (*E*)-form vorliegen. Dieser Befund stützt sich vor allem auf NOEs zwischen OH- und Iminyl-Proton (**8**) bzw. OCH₃ und Iminyl-H (**9**) (Abbildung 24). Es ist zu bemerken, dass die Signale in den NMR-Spektren von **8** und **9** (in DMSO-*d*₆) teilweise markante Linienverbreiterungen aufweisen was wiederum auf ein ausgeprägtes dynamisches Verhalten in Lösung hinweist. In apolaren Lösungsmitteln sind **8** und **9** (ebenso wie die Stammverbindung **5a**, siehe oben) sehr schlecht bzw. nicht löslich.

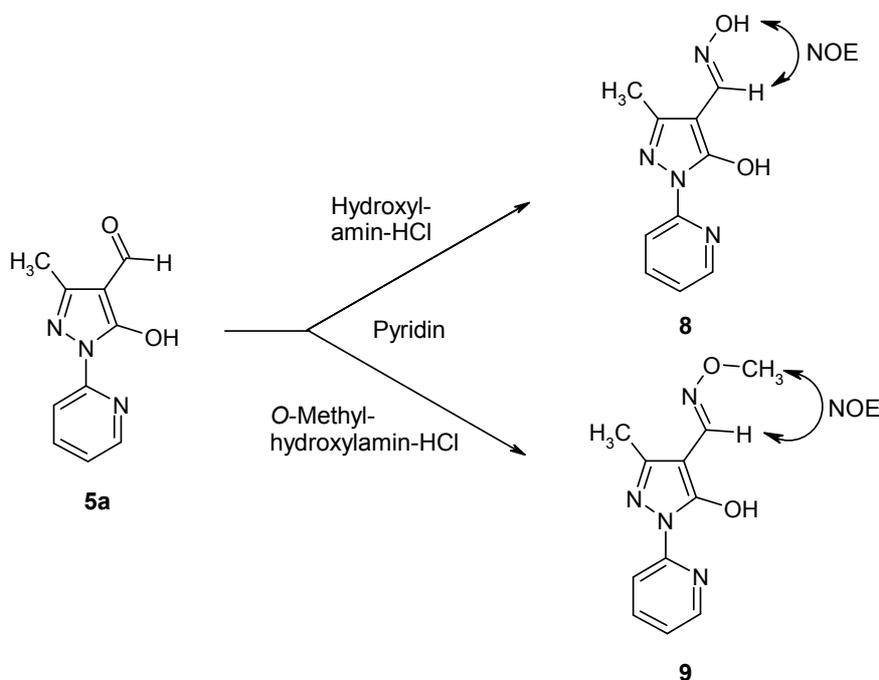


Abbildung 24 – Synthese des Oxims **8** und Methyloxims **9**

3. Experimenteller Teil

Die Aufnahme der Spektren erfolgte auf folgenden Geräten:

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

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

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker Avance DPX-200 (200.13 MHz für ¹H), Varian UnityPlus 300 (299.95 MHz für ¹H und 75.43 MHz für ¹³C), Bruker Avance 500 (500.13 MHz für ¹H, 125.77 MHz für ¹³C). Die chemische Verschiebung wird in δ-Werten bezogen auf TMS angegeben. Das Lösungsmittelsignal wurde als innerer Standard verwendet, der mit δ 7.26 ppm (¹H, CDCl₃) bzw. δ 2.49 ppm (¹H, DMSO-*d*₆) und δ 77.0 ppm (¹³C, CDCl₃) bzw. δ 39.5 ppm (¹³C, DMSO-*d*₆) auf TMS bezogen wurde. Die Spektren wurden bei 25 °C aufgenommen.

¹⁵N-NMR-Spektren: Bruker Avance 500 (50.69 MHz für ¹⁵N-NMR). Die Referenzierung erfolgte gegenüber externem Nitromethan, Aufnahmetemperatur 25 °C.

Infrarotspektren: Perkin-Elmer FT-IR Spektrophotometer Spectrum 1000 (KBr-Pressling).

Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie:

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

Sonstige Identitätsnachweise:

CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium, Universität Wien.

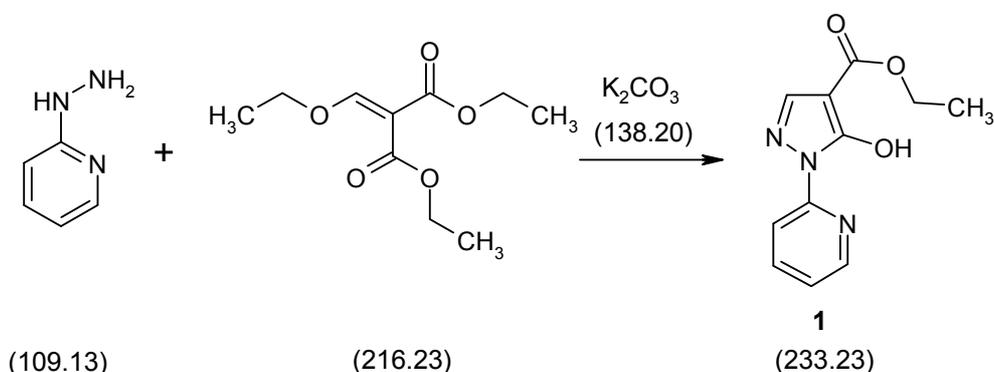
Schmelzpunkte: Reichert-Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert).

Die Ausbeuten der folgenden Synthesen wurden nicht optimiert.

Bei den **NMR-Daten** steht die Abkürzung „py“ für -pyridin-2-yl.

Systematische Namen entsprechend den Empfehlungen der IUPAC wurden mit ACD/Name⁵¹ generiert, manuell überprüft und übersetzt.

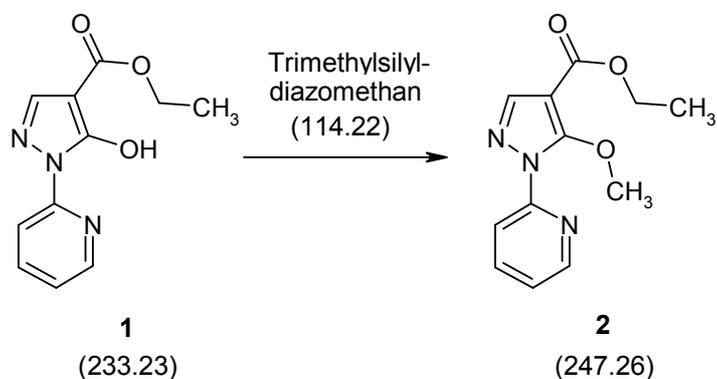
5-Hydroxy-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (1)⁴²



Zu einer Lösung von 1.09 g (10 mmol) 2-Hydrazinopyridin in 50 ml H₂O werden 1.38 g (10 mmol) K₂CO₃ zugegeben. Unter Rühren werden 2.16 g (10 mmol) Ethoxymethylenmalonsäurediethylester langsam zugetropft. Das Gemisch wird 3h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 3 × mit je 30 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit 2N HCl angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit H₂O gewaschen, bis dieses neutral reagiert, und danach getrocknet.

Ausbeute: 1.10 g (47%) gelbliche Kristalle, Fp: 145–146°C (Lit. Fp: 144–145°C)⁴².

5-Methoxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazole-4-carbonsäureethylester (2)



1.6 ml Trimethylsilyldiazomethan (2.0 M Lösung in Hexan, 3.2 mmol) werden über einen Zeitraum von 10 Minuten, unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (Trockenrohr), zu einer Suspension von 233 mg (1 mmol) 5-Hydroxy-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester **1** in 5 ml EtOAc und 16 ml MeOH zugetropft. Danach wird 15 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/PE 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 88 mg (36%) hellgelbes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.58 (m, 1H, py H-6), 7.96 (s, 1H, H-3), 7.84 (m, 1H, py H-4), 7.65 (m, 1H, py H-3), 7.30 (m, 1H, py H-5), 4.32 (q, 2H, OCH₂, ³*J* = 7.2 Hz), 4.22 (s, 3H, OMe), 1.37 (t, 3H, Me, ³*J* = 7.2 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.1 (C=O, ³*J*(CO,CH₂) = 3.2 Hz), 156.4 (C-5), 150.5 (py C-2), 148.8 (py C-6, ¹*J* = 181.2 Hz, ²*J*(C-6,H-5) = 3.5 Hz, ³*J*(C-6,H-4) = 7.6 Hz), 142.4 (C-3, ¹*J* = 192.1 Hz), 138.3 (py C-4, ¹*J* = 165.8 Hz, ³*J*(C-4,H-6) = 6.7 Hz), 122.8 (py C-5, ¹*J* = 165.2 Hz, ²*J*(C-5,H-4) = 1.0 Hz, ³*J*(C-5,H-6) = 8.2 Hz, ³*J*(C-5,H-3) = 6.4 Hz), 117.6 (py C-3, ¹*J* = 170.0 Hz, ³*J*(C-3,H-5) = 6.9 Hz), 101.5 (C-4, ²*J*(C-4,H-3) = 8.7 Hz), 63.4 (OMe, ¹*J* = 147.8 Hz), 60.2 (OCH₂, ¹*J* = 147.4 Hz, ²*J*(CH₂,CH₃) = 4.5 Hz), 14.3 (Me, ¹*J* = 127.0 Hz, ²*J*(CH₃,CH₂) = 2.6 Hz).

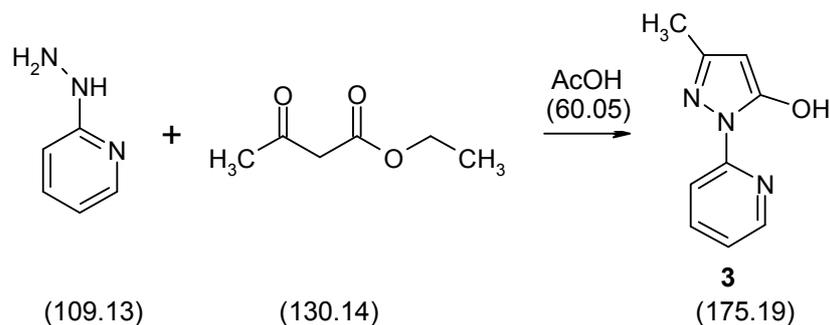
¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -169.7 (N-1) -96.5 (N-2), -87.5 (py N).

MS (m/z, %): 247 (M⁺, 11), 218 (17), 202 (25), 92 (16), 79 (45), 78 (100), 53 (50), 52 (23), 51 (55).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2978 (OH), 1717 (CHO).

HRMS: Berechnet für C₁₂H₁₃N₃O₃: 247.0956. Gefunden: 247.0959.

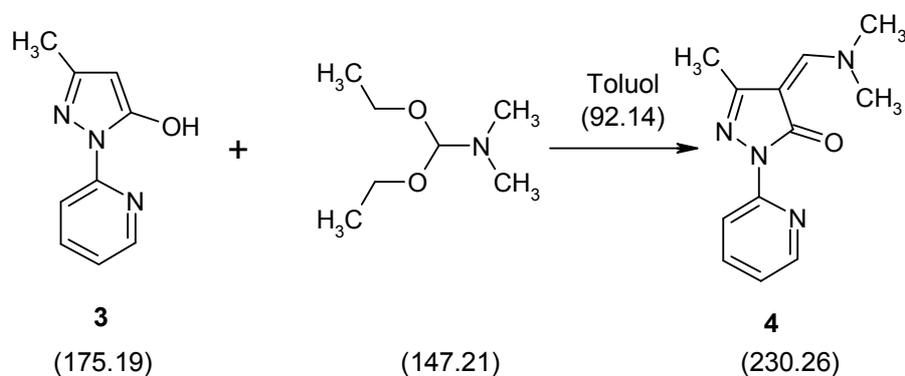
3-Methyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-5-ol (**3**)⁴³



Einer Lösung von 3.030 g (28 mmol) 2-Hydrazinopyridin in 29 ml konz. AcOH werden unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (Trockenrohr) 3.750 g (28 mmol) Acetessigsäureethylester zugegeben. Das Gemisch wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung eingedampft und im Exsiccator getrocknet. Danach wird die Substanz in H₂O aufgenommen und 4 × mit EtOAc ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden zuerst mit H₂O, dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und danach mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft.

Ausbeute: 4.215g (80%) gelbliche Kristalle, Fp: 106°C (Lit. Fp: 109°C)⁴³.

(4*Z*)-4-[(Dimethylamino)methylen]-5-methyl-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on (**4**)⁴⁴

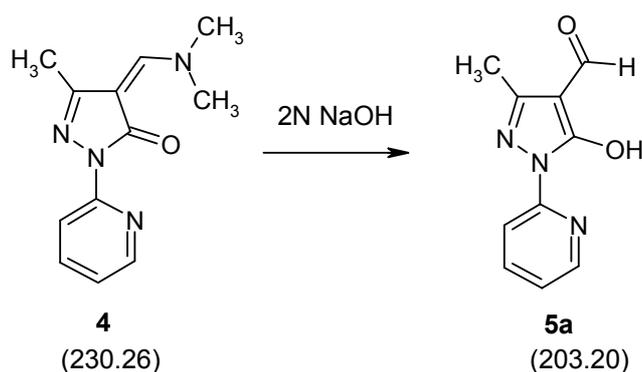


3.389g (17.5 mmol) DMFDEA und 4.043g (17.5 mmol) 3-Methyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazol-5-ol **3** werden in 115 ml Toluol suspendiert. Es wird 3 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und

danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Die ausgefallenen violett-rötlichen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Toluol gewaschen.

Ausbeute: 3.310 g (78%) violett- rötliche Kristalle, Fp: 180°C (Lit. Fp: 180°C)⁴⁴.

5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (5a)



Eine Lösung von 430 mg (1.9 mmol) (4Z)-4-[(Dimethylamino)methylen]-5-methyl-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on **4** in 19 ml 2N NaOH wird 4 h auf ungefähr 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 2N H₂SO₄ auf pH 6–7 eingestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Anschließend wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 369 mg (97%) gelbliche Kristalle, Fp: 210–212°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12-7 (very broad, 1H, OH), 9.85 (s, 1H, CHO), 8.40 (m, 1H, py H-6), 7.98 (m, 1H, py H-4), 7.91 (m, 1H, py H-3), 7.27 (m, 1H, py H-5), 2.47 (s, 3H, 3-Me).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 182.6 (CHO, ¹J(CHO) = 172.1 Hz), 161.8 (OH, ³J(C-5,CHO) = 1.2 Hz, 1.2 Hz *), 153.0 (py C-2), 152.4 (C-3, ²J(C-3,3-Me) = 7.2 Hz*, ³J(C-3,CHO) = 5.1 Hz*), 144.3 (py C-6), 141.0 (py C-4, ¹J(py C-4,py H-4) = 165.5 Hz, ³J(py C-4,py H-6) = 6.5 Hz), 120.5 (py C-5, ¹J(py C-5,py H-5) = 167.9Hz, ²J(py C-5,py H-6) = 6.7 Hz, ³J(py C-5,py H-3) = 6.7 Hz), 112.6 (py C-3, ¹J(py C-3,py H-3) = 173.6 Hz, ³J(py C-3,py

H-5) = 6.8 Hz), 104.9 (C-4, $^2J(\text{C-4,CHO}) = 23.5$ Hz, $^3J(\text{C-4,3-Me}) = 2.4$ Hz, 2.3 Hz*), 14.5 (3-Me, $^1J(\text{3-Me}) = 128.9$ Hz), * via INEPTLR2D⁵².

¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -115.7 (N-2), -142.0 (py N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.55 (s, 1H, CHO), 8.40 (d, 1H, py H-6), 8.27 (d, 1H, py H-3), 8.10 (dt, 1H, py H-4), 7.32 (t, 1H, py H-5), 6.01 (very broad, OH), 2.37 (s, 3H, 3-Me).

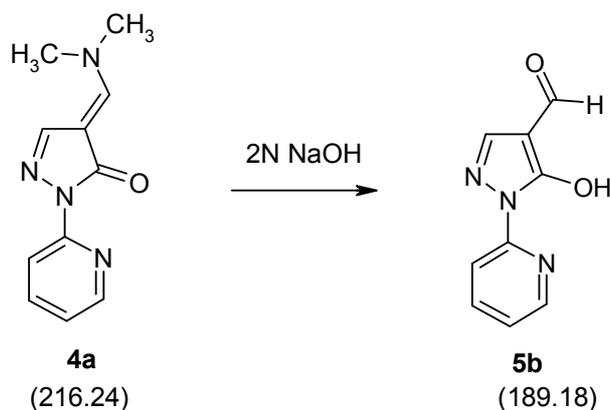
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 181.9 (CHO, $^1J(\text{CHO}) = 168.5$ Hz), 164.2 (C-5), 152.2 (C-3, $^2J(\text{C-3,3-Me}) = 6.9$ Hz, $^3J(\text{C-3,CHO}) = 6.1$ Hz), 147.4 (py C-2, $^3J(\text{py C-2,py H-4}) = 9.9$ Hz, $^3J(\text{py C-2,py H-6}) = 9.9$ Hz), 143.8 (py C-6, $^1J(\text{py C-6,py H-6}) = 184.7$ Hz, $^2J(\text{py C-6,py H-5}) = 4.1$ Hz, $^3J(\text{py C-6,py H-4}) = 7.3$ Hz), 141.9 (py C-4, $^1J(\text{py C-4,py H-4}) = 167.1$ Hz, $^3J(\text{py C-4,py H-6}) = 68$ Hz), 119.7 (py C-5, $^1J(\text{py C-5,py H-5}) = 170.1$ Hz, $^2J(\text{py C-5,py H-6}) = 6.8$ Hz, $^3J(\text{py C-5,py H-3}) = 6.8$ Hz), 112.3 (py C-3, $^1J(\text{py C-3,py H-3}) = 174.7$ Hz, $^3J(\text{py C-3,py H-5}) = 6.8$ Hz), 103.6 (C-4, $^2J(\text{C-4,CHO}) = 22.7$ Hz, $^3J(\text{C-4,3-Me}) = 2.3$ Hz), 13.4 (3-Me, $^1J(\text{3-Me}) = 129.5$ Hz).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1648 (CHO).

MS (m/z, %): 203 (M⁺, 54), 175 (23), 160 (22), 147 (28), 134 (100), 129 (31), 121 (37), 111 (28), 98 (22), 97 (52), 95 (33), 87 (20), 85 (41), 84 (26), 83 (74), 82 (25), 81 (54), 79 (56), 78 (29), 73 (63), 71 (58), 70 (27), 69 (98), 68 (21), 67 (43), 60 (48), 57 (89), 56 (26), 55 (83), 52 (22), 43 (69), 41 (59), 39 (22).

Anal. berechnet für C₁₀H₉N₃O₂ (203.20): C, 59.11; H, 4.46; N, 20.68. Gefunden: C, 58.99; H, 4.29; N, 20.34.

5-Hydroxy-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (5b)



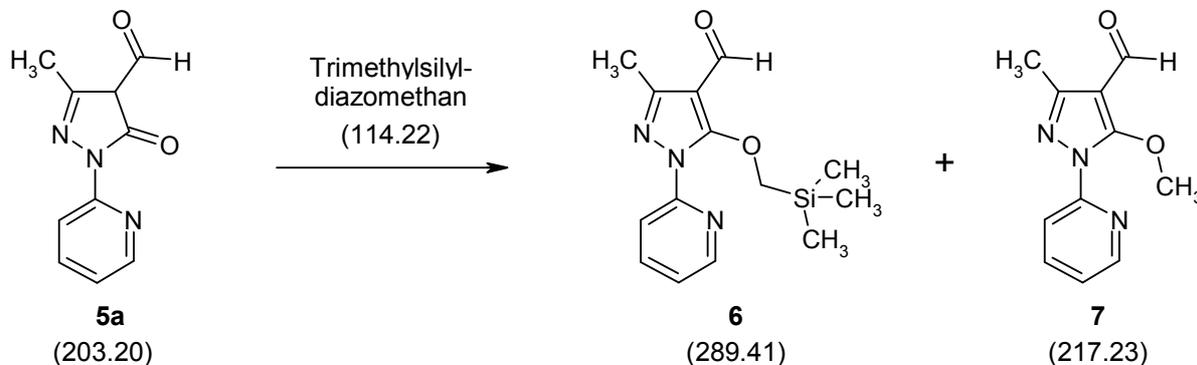
100 mg (0.48mmol) (4*E*)-4-[(Dimethylamnio)methylen]-2-pyridin-2-yl-2,4dihydro-3*H*-pyrazol-3-on **4a** werden in 4.4 ml 2N NaOH gelöst und 4h auf 70–80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 2N H₂SO₄ angesäuert bis das Produkt ausfällt. Anschließend werden die Kristalle aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 38 mg (42%) gelbe Kristalle.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.17 (s, 1H, CHO), 8.32 (m, 1H, py H-6), 8.16 (s, 1H, H-3), 7.76 (m, 1H, py H-4), 7.52 (m, 1H, py H-3), 7.06 (m, 1H, py H-5).

MS (m/z, %): 189 (M⁺, 9), 160 (20), 134 (33), 79 (100), 78 (39), 69 (57), 68 (24), 67 (32), 57 (24), 55 (41), 53 (38), 52 (78), 51 (56), 43 (26), 41 (44).

3-Methyl-1-(2-pyridinyl)-5-[(trimethylsilyl)methoxy]-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (6) und 5-Methoxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (7)



1.6 ml Trimethylsilyldiazomethan (2.0 M Lösung in Hexan, 3.2 mmol) werden über einen Zeitraum von 10 Minuten, unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (Trockenrohr), zu einer Lösung von 203 mg (1 mmol) 5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd **5** in 150 ml THF zugetropft. Danach wird 15 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt und im Anschluss daran 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Die säulenchromatographische Trennung des Rückstandes (EtOAc/PE 2:1) liefert zwei Festsubstanzen, wobei Verbindung **6** schneller eluiert wird.

Ausbeute: **6**: 81 mg (28%) rötliche Kristalle, Fp: 48–49°C.

7: 61 mg (28%) farblose Kristalle, Fp: 60–61°C.

Analysendaten für 3-Methyl-1-(2-pyridinyl)-5-[(trimethylsilyl)methoxy]-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (**6**):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.98 (s, 1H, CHO), 8.57 (m, 1H, py H-6), 7.82 (m, 1H, py H-4, ³J(py H-4,py H-5) = 7.5 Hz, ⁴J(py H-4,py H-6) = 1.9 Hz), 7.62 (m, 1H, py H-3, ³J(py H-3,py H-4) = 8.1 Hz, ⁴J(py H-3,py H-5) = 1.0 Hz, ⁵J(py H-3,py H-6) = 0.8 Hz), 7.28 (m, 1H, py H-5, ³J(py H-5,py H-6) = 4.9 Hz), 4.20 (s, 2H, CH₂), 2.50 (s, 3H, 3-Me), 0.08 (s, 9H, Si-Me).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.1 (CHO, ¹J(CHO) = 172.8 Hz), 159.6 (C-5), 151.5 (C-3, ²J(C-3, 3-Me) = 7.0 Hz, ³J(C-3,CHO) = 3.8 Hz), 150.1 (py C-2), 148.9 (py C-6), 138.1 (py C-4), 122.6 (py C-5), 117.4 (py C-3), 108.1 (C-4, ²J(C-4,CHO) = 24.7 Hz, ³J(C-4,3-Me) = 2.3 Hz), 73.0 (OCH₂, ¹J(OCH₂) = 136.3 Hz, ³J(OCH₂,Me) = 2.3 Hz), 14.3 (3-Me, ¹J(3-Me) = 128.8 Hz), -3.4 (3C, SiMe, ¹J(SiMe) = 119.7 Hz).

¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -87.5 (py N), -100.4 (N-2).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1676 (CHO).

MS (m/z, %): 289 (M⁺, 1), 202 (35), 78 (71), 67 (28), 59 (100), 51 (36), 45 (21), 43 (23).

Anal. berechnet für C₁₄H₁₉N₃O₂Si (289.41): C, 58.10; H, 6.62; N, 14.52. Gefunden: C, 58.25; H, 6.42; N, 14.24.

Analysendaten für 5-Methoxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd (**7**):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.95 (s, 1H, CHO), 8.58 (ddd, 1H, py H-6), 7.85 (ddd, 1H, py H-4, ³J(py H-4,py H-5) = 7.5 Hz, ⁴J(py H-4,py H-6) = 1.9 Hz), 7.65 (ddd, 1H, py H-3, ³J(py H-3,py H-4) = 8.2 Hz, ⁴J(py H-3,py H-5) = 1.0 Hz, ⁵J(py H-3,py H-6) = 0.8 Hz), 7.29 (ddd, 1H, py H-5, ³J(py H-5,py H-6) = 4.9 Hz), 4.24 (s 3H, OMe), 2.50 (s, 3H, 3-Me).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.1 (CHO, ¹J(CHO) = 173.4 Hz), 157.4 (C-5), 151.6 (C-3, ³J(C-3,3-Me) = 7.0 Hz, ³J(C-3,CHO) = 3.2 Hz), 150.2 (py C-2), 148.9 (py C-6), 138.4 (py C-4), 122.7 (py C-5), 117.4 (py C-3), 108.2 (C-4, ²J(C-4,CHO) = 24.9 Hz, ³J(C-4,3-Me) = 2.3 Hz), 63.9 (OMe, ¹J(OMe) = 148.0 Hz), 14.1 (3-Me, ¹J(3-Me) = 128.9 Hz).

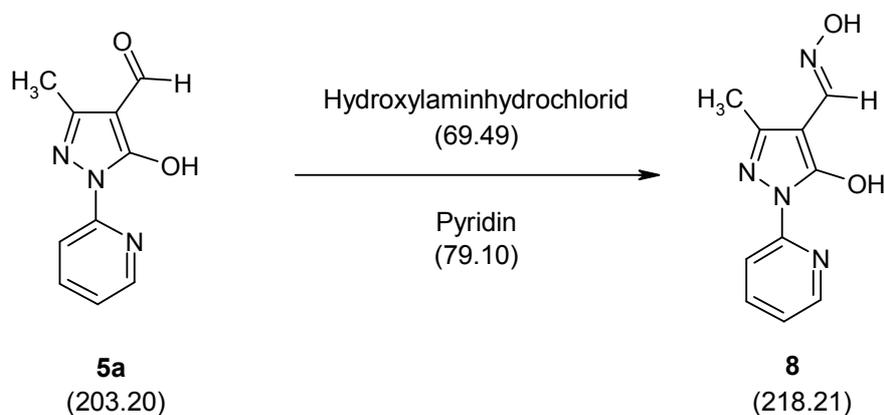
¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -88.7 (py N), -99.6 (N-2).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1650 (CHO).

MS (m/z, %): 217 (M⁺, 9), 83 (20), 80 (21), 79 (37), 78 (100), 71 (37), 70 (27), 69 (51), 68 (21), 67 (78), 57 (89), 56 (44), 55 (88), 53 (24), 52 (32), 51 (72), 43 (83), 42 (23), 41 (75).

Anal. berechnet für C₁₁H₁₁N₃O₂ (217.22): C, 60.82; H, 5.10; N, 19.34. Gefunden: C, 60.75; H, 4.93; N, 19.04.

5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehydoxim (8)



Zu einer Lösung von 300 mg (1.5 mmol) 5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd **5** in 100 ml EtOH werden 115 mg (1.7 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 119 mg (1.5 mmol) Pyridin gegeben. Das Gemisch wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen fallen rötliche Kristalle aus. Diese werden abgesaugt und mit EtOH gewaschen. Für analytische Zwecke werden kleine Mengen aus 1-Propanol umkristallisiert.

Ausbeute: 172 mg (54%) rötliche Kristalle, Fp: 207–209°C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10.64 (s, 1H, N-OH), 8.42 (m, 1H, py H-6), 8.27 (broad, 1H, py H-3), 7.94 (m, 1H, py H-4), 7.81 (s, 1H, CHN), 7.24 (1H, py H-5), 2.35 (s, 3H, 3-Me).

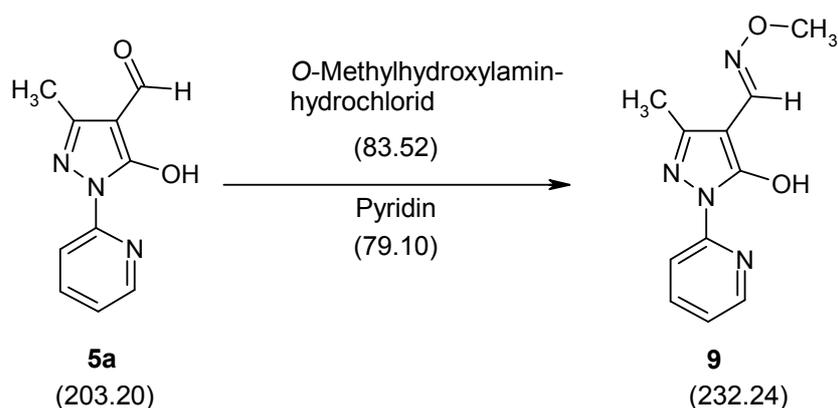
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 147.1 (py C-6), 146.5 (C-3), 140.9 (CHN), 139.3 (py C-4), 120.5 (py C-5), 111.5 (py C-3), 97.1 (C-4), 12.8 (3-Me).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2582 (OH), 1628 (C=N).

MS (m/z, %): 218 (M⁺, 20), 162 (40), 79 (100), 78 (48), 68 (54), 67 (35), 66 (31) 53 (38), 52 (65), 51 (40).

HRMS: Berechnet für C₁₀H₁₀N₄O₂Na: 241.0701. Gefunden: 241.0703.

5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd-*O*-methyloxim (**9**)



203 mg (1 mmol) 5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd **5** werden in 70 ml EtOH gelöst. Nach Zugabe von 92 mg (1.1 mmol) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid und 79 mg (1 mmol) Pyridin wird das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 10:2). Die erhaltenen Kristalle werden aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 211 mg (91%) gelbe Kristalle, Fp: 167–168°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.43 (m, 1H, py H-6), 8.09 (s, very broad, 1H, py H-3) 7.86 (s, 1H, CHN), 7.86 (m, 1H, py H-4), 7.13 (m, 1H, py H-5), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.26 (s, broad, 3H, 3-Me).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 161.3 (C-5), 150.5 (C-3), 147.9 (py C-2), 147.2 (py C-6), 143.1* (py C-4), 139.1* (CHN), 119.0 (py C-5), 112.3 (py C-3), 93.5 (C-4), 60.6 (OMe), 14.4 (broad, 3-Me), * nicht eindeutig unterscheidbar.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1641 (C=N).

MS (m/z, %): 232 (M^+ , 45), 134 (20), 79 (100), 78 (87), 69 (26), 67 (53), 66 (35), 53 (23), 52 (66), 51 (37).

HRMS: Berechnet für $C_{11}H_{12}N_4O_2Na$: 255.0856. Gefunden: 255.0861.

4. Literaturverzeichnis

- ¹ D. Steinhilber, M. Schubert- Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie – Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010, 355.
- ² H. Roth, H. Fenner, *Arzneistoffe – Struktur, Bioreaktivität, Wirkungsbezogene Eigenschaften*, 3. Auflage, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, 2000, 333.
- ³ L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883, **16**, 2597.
- ⁴ L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883, **17**, 2032.
- ⁵ H. Auterhoff, J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeut. Chemie*, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999, 360.
- ⁶ H. Auterhoff, J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeut. Chemie*, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999, 360.
- ⁷ H. Roth, H. Fenner, *Arzneistoffe – Struktur, Bioreaktivität, Wirkungsbezogene Eigenschaften*, 3. Auflage, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, 2000, 333.
- ⁸ M. O’Neil, P. Heckelmann, C. Koch, K. Roman, C. Kenny, M. D’Arecca, *The Merck Index*, 14. Auflage, Merck & Co. Inc., 2006, 1395.
- ⁹ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 251.
- ¹⁰ H. Auterhoff, J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeut. Chemie*, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999, 360.
- ¹¹ A. Kleemann, J. Engel, *Pharmazeutische Wirkstoffe – Synthesen, Patente, Anwendungen*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1982, 734.
- ¹² E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 252.
- ¹³ D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie – Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010, 353.
- ¹⁴ Tagesordnung BASG_Abstimmung_090416, www.basg.at/uploads/media/090416_Tagesordnung.pdf, 2009, 5.
- ¹⁵ B. Helwig, H. Helwig, *Moderne Arzneimittel*, 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1980, 110.
- ¹⁶ H. Auterhoff, J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeut. Chemie*, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999, 499.

-
- ¹⁷ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 1031.
- ¹⁸ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 248.
- ¹⁹ W. Blaschek, S. Ebel, E. Hackenthal, U. Holzgrabe, K. Keller, J. Reichling, V. Schulz, *Hagers Enzyklopädie – Der Arzneistoffe und Drogen*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2007, **4**, 130.
- ²⁰ H. Rang, M. Dale, J. Ritter, R. Flower, *Pharmacology*, 6. Auflage, Elsevier, 2007, 253.
- ²¹ A. Klement, *Österreichische Apothekerzeitung*, 2006, **60**, 977.
- ²² R. Schranz, *Österreichische Apothekerzeitung*, 2008, **24**, 1307.
- ²³ J. Katzenellenbogen, R. Muthyala, B. Katzenellenbogen, *Pure Appl. Chem.*, 2003, **75**, 2397
- ²⁴ D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie – Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010, 357.
- ²⁵ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 277.
- ²⁶ D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie – Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010, 260.
- ²⁷ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 558.
- ²⁸ H. Spreitzer, *Österreichische Apothekerzeitung*, 2009, **6**, 363.
- ²⁹ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 208.
- ³⁰ D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie – Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010, 107.
- ³¹ G. Kojda, M. Behne, D. Hafner, M. Wilhelm, *Pharmakologie/Toxikologie systematisch*, 2. Auflage, Uni-Med Verlag AG, 2002, 247.
- ³² E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 335.

-
- ³³ D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie – Targets, Arzneistoffe, Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010, 95.
- ³⁴ W. Blaschek, S. Ebel, E. Hackenthal, U. Holzgrabe, K. Keller, J. Reichling, V. Schulz, *Hagers Enzyklopädie – Der Arzneistoffe und Drogen*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2007, **5**, 228.
- ³⁵ W. Blaschek, S. Ebel, E. Hackenthal, U. Holzgrabe, K. Keller, J. Reichling, V. Schulz, *Hagers Enzyklopädie – Der Arzneistoffe und Drogen*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2007, **14**, 835.
- ³⁶ H. Ammon, C. Estler, H. Ganz, E. Haen, O. Hornstein, E. Kallenberger, K. Kovar, H. Kurz, U. Müller-Breitenkamp, E. Noack, H. Ruoff, E. Verspohl, *Arzneimittelneben- und wechselwirkungen*, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, 1120.
- ³⁷ H. Haberfeld, *Austria-Codex Fachinformation*, Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft M.B.H. Wien, 2010, **3**, 4631.
- ³⁸ Pharma Suisse, *Index Nominum – International Drug Directory*, 19. Auflage, MedPharm, 2008, 584.
- ³⁹ M. O’Neil, P. Heckelmann, C. Koch, K. Roman, C. Kenny, M. D’Arecca, *The Merck Index*, 14. Auflage, Merck & Co. Inc., 2006, 896.
- ⁴⁰ M. O’Neil, P. Heckelmann, C. Koch, K. Roman, C. Kenny, M. D’Arecca, *The Merck Index*, 14. Auflage, Merck & Co. Inc., 2006, 1376.
- ⁴¹ M. O’Neil, P. Heckelmann, C. Koch, K. Roman, C. Kenny, M. D’Arecca, *The Merck Index*, 14. Auflage, Merck & Co. Inc., 2006, 1368.
- ⁴² J. Frigola, A. Colombo, J. Pares, L. Martinez, R. Sagarra, R. Roser, *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, **24**, 435.
- ⁴³ H. Nakagawa, R. Ohyama, A. Kimata, T. Suzuki, N. Miyata, *Bioorg. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 5939.
- ⁴⁴ R. Gehring, M. Linding, H. Wroblowsky, H. Santel, R. Schmidt, W. Brandes, H. Strang, DE 3728278 (1989), *Chem. Abstr.*, 1989, **110**, 23881.
- ⁴⁵ I. Forbes, C. Johnson, G. Jones, J. Laudon, J. Nicholasa, M. Thompson, N. Upton, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2640.
- ⁴⁶ W. Holzer, C. Kautsch, C. Laggner, R. Claramunt, M. Pérez-Torrallba, I. Alkorta, J. Elguero, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 6791.
- ⁴⁷ T. Thaker, K. Surati, S. Oswal, R. Jadeja, V. Gupta, *Struct. Chem.*, 2007, **18**, 295.

-
- ⁴⁸ A. Horvath, I. Hermech, M. Pongor-Csaakvari, Z. Meszaros, J. Kökösi, G. Toth, A. Szöllösy, *Heterocycl. Chem.*, 1984, **21**, 219.
- ⁴⁹ M. Blankenbuehler, J. Selegue, *J. Organomet. Chem.*, 2002, **642**, 268.
- ⁵⁰ N. Irvine, D. Cooper, S. Thornburgh, *Magn. Reson. Chem.*, 2008, **46**, 436.
- ⁵¹ ACD Name, version 12.0. Advanced Chemistry Development, Inc.: Toronto, ON, Canada, 2010; www.acdlabs.com, accessed on 15.03.2011.
- ⁵² T. Jippo, O. Kamo, N. Nagayama, *J. Magn. Reson.*, 1986, **66**, 344.

5. Anhang

5.1 Spektren

Abb.2.1

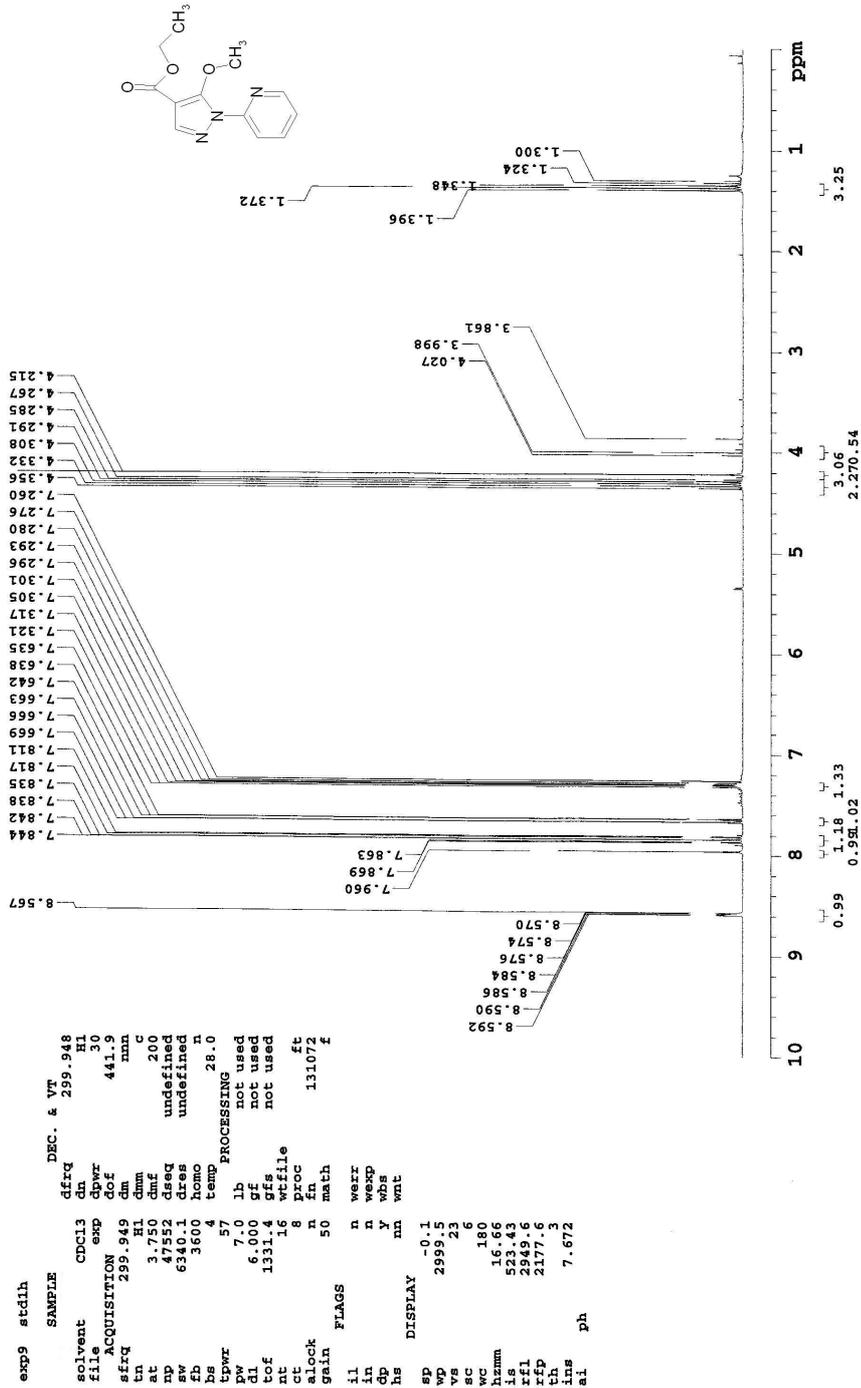
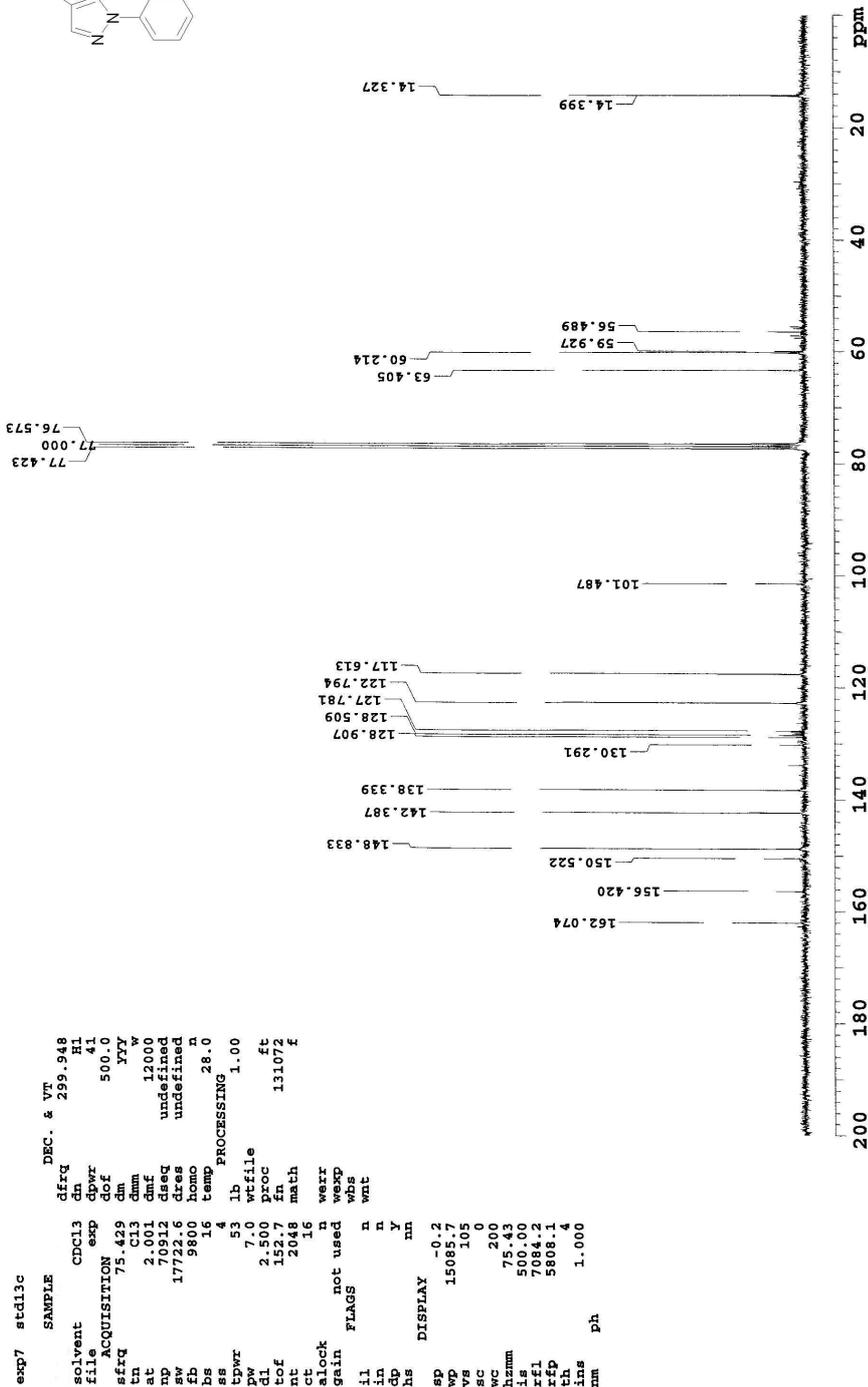
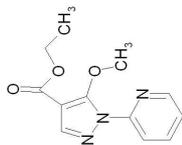


Abb.2.2



1-(2-Pyridinyl)-4-COOEt-5-OMe-pyrazol/CDC13
 15N HMBC

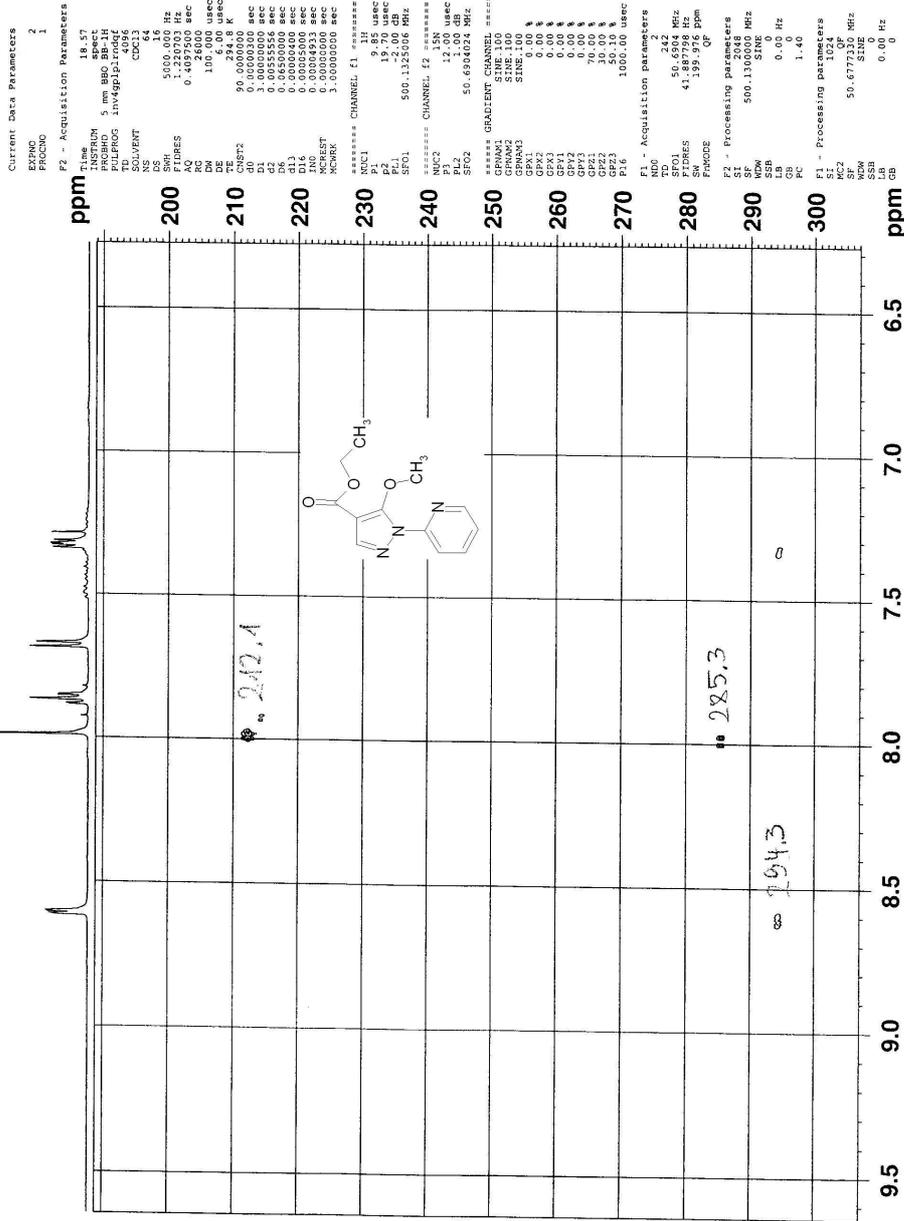
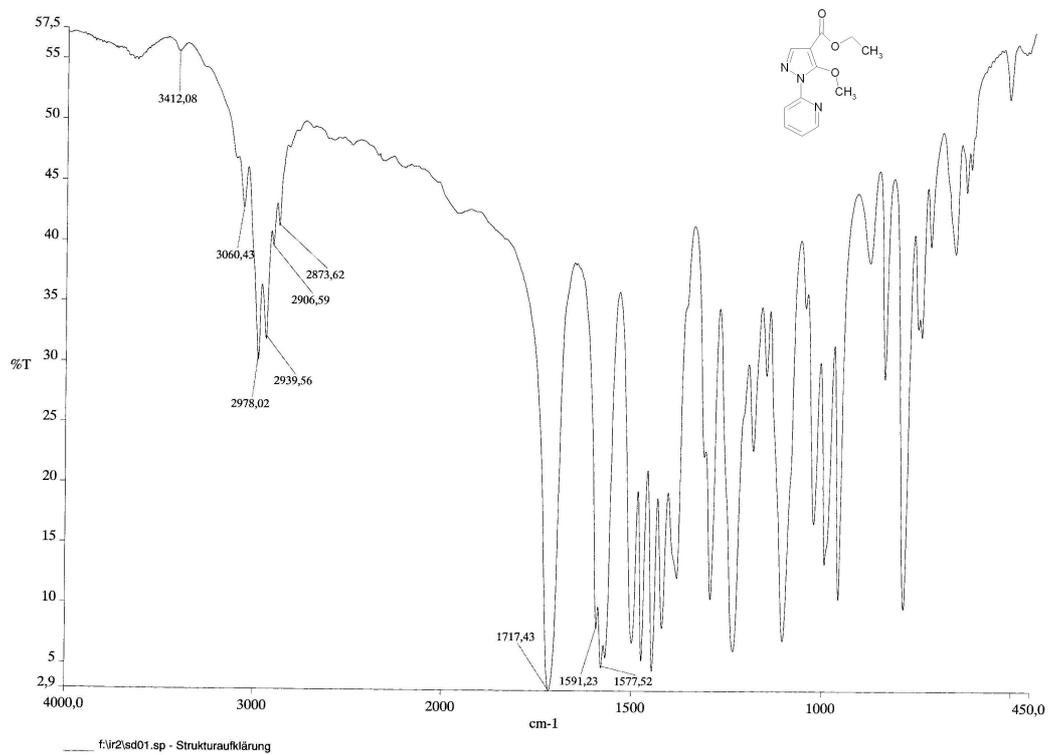


Abb.2.4



Line#:1 R.Time:1.125(Scan#:112)
MassPeaks:132
RawMode:Single 1.125(112) BasePeak:78.15(1994826)
BG Mode:None

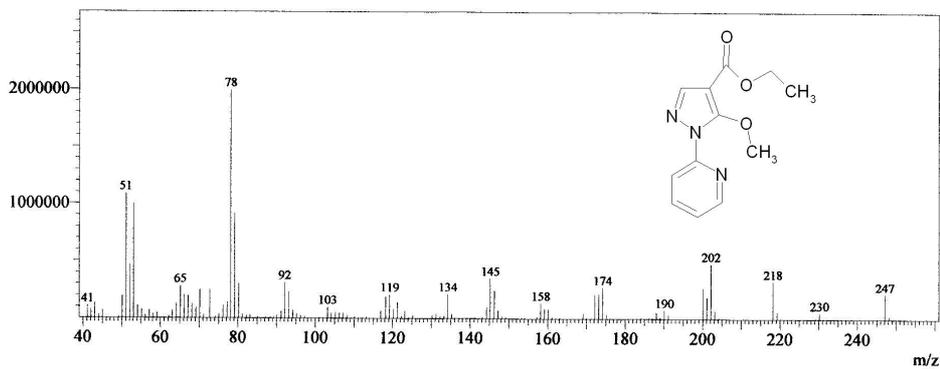
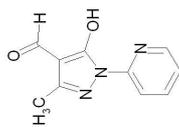


Abb. 5a.1



SD03 / CDC13 / 1H

9.847
8.406
8.396
7.995
7.991
7.977
7.974
7.963
7.959
7.919
7.902
7.286
7.284
7.276
7.273
7.272
7.269
7.260

2.472

```

NAME SD03
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20101116
Time 19.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 89326
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8992.806 Hz
FIDRES 0.100002 Hz
AQ 4.9999914 sec
RG 228.1
DW 55.600 usec
DE 6.00 usec
TE 293.9 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1337510 MHz
SI 65536
SF 500.1300132 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

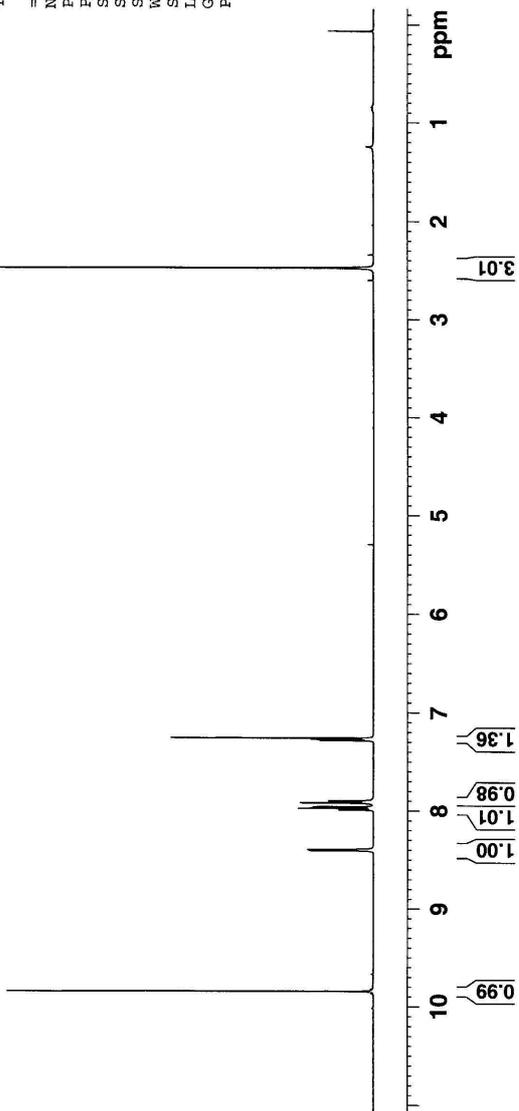


Abb.5a.2



```

NAME SD03
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20101116
Time 19.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG jmod
TD 111106
SOLVENT CDC13
NS 1024
DS 4
SWH 25062.656 Hz
FIDRES 0.222574 Hz
AQ 2.2166348 sec
RG 16384
DW 19.950 usec
DE 12.00 usec
TE 295.1 K
CNS1 165.0000000
CNS2 165.0000000
CNS11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00606061 sec
TD0 1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
P2 19.00 usec
PL1 3.80 dB
SFO1 125.7702390 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 0.50 dB
PL12 16.78 dB
SFO2 500.1340010 MHz
SI 32768
SF 125.7577934 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.40
    
```

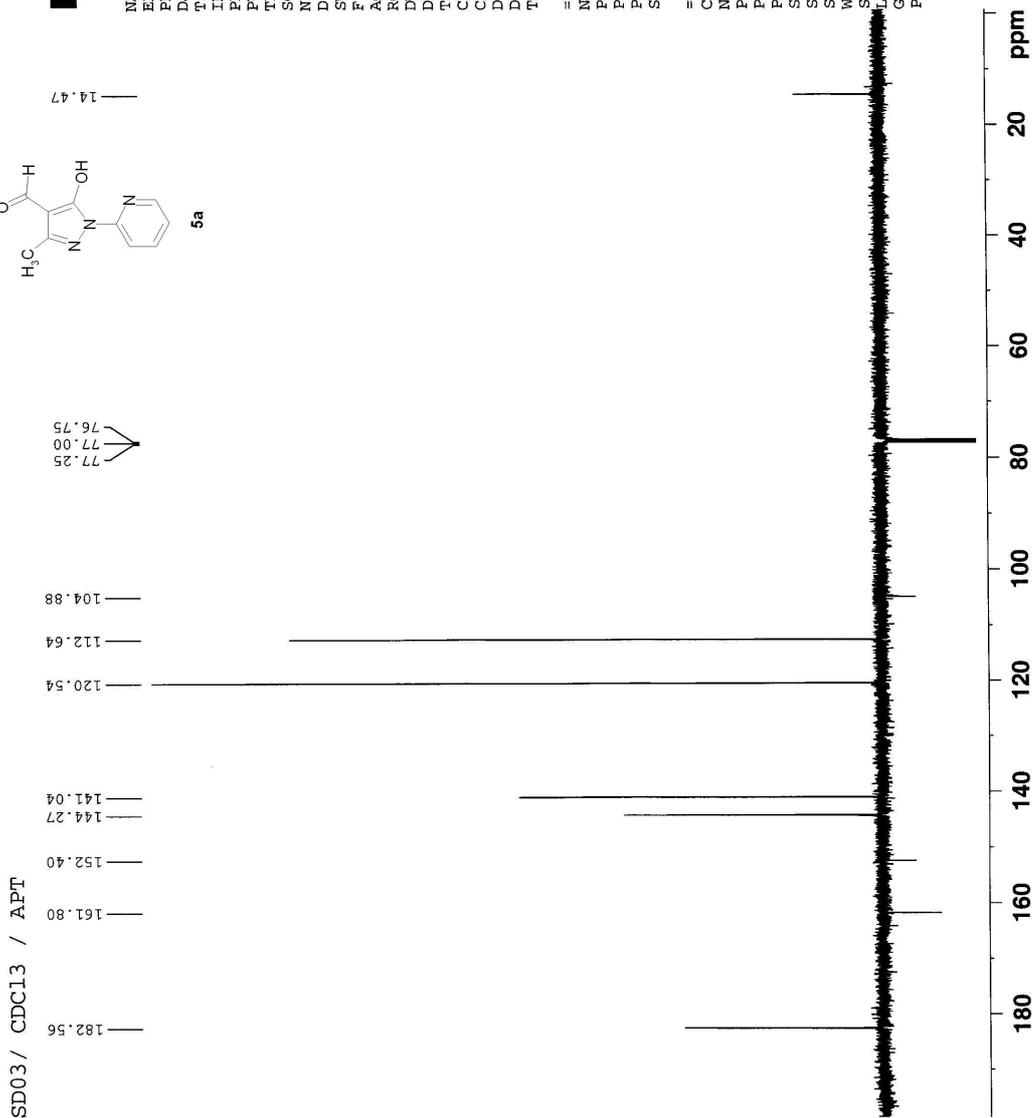
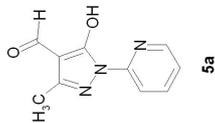


Abb. 5a.3



SD03/ CDC13 / HSQC

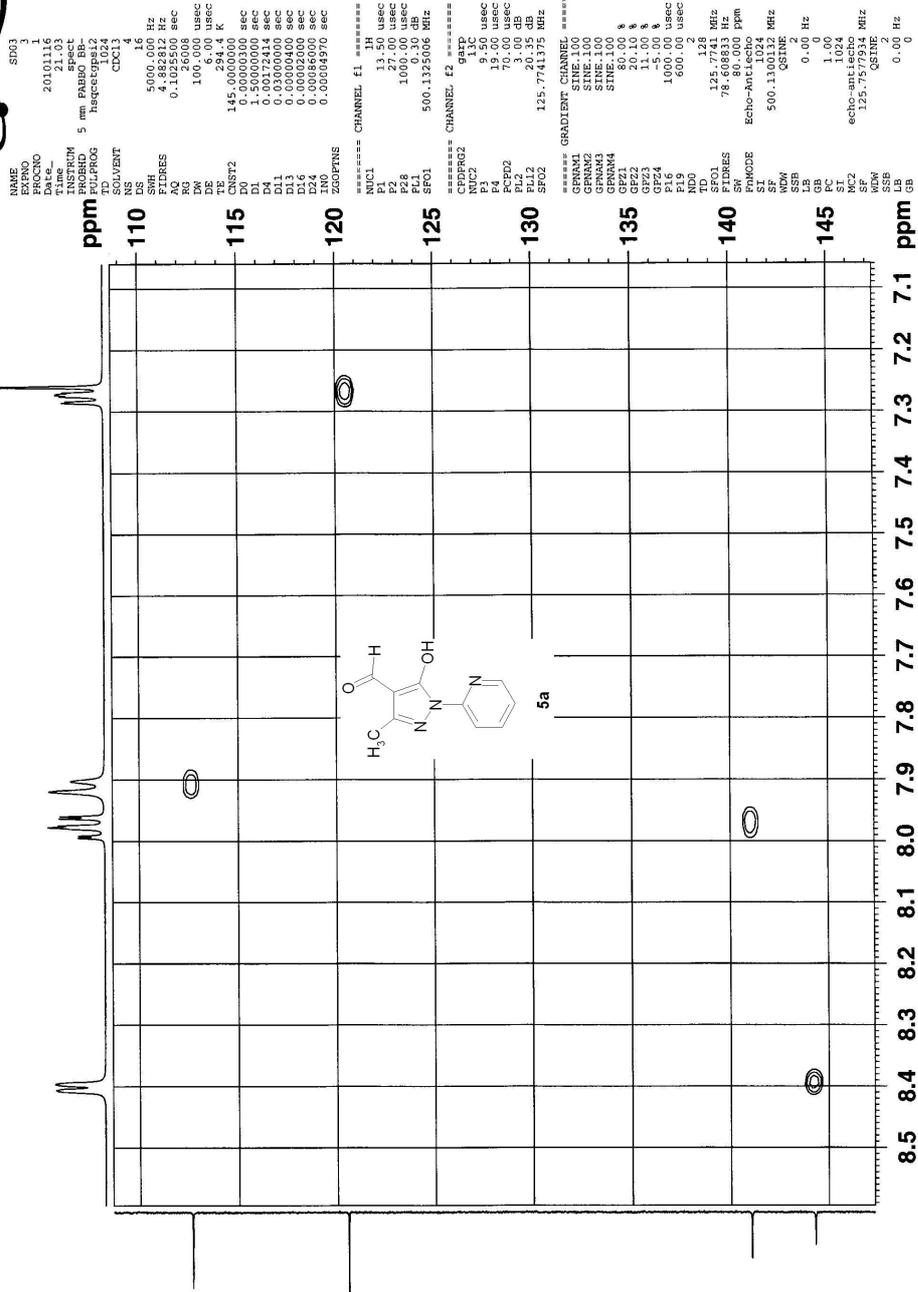
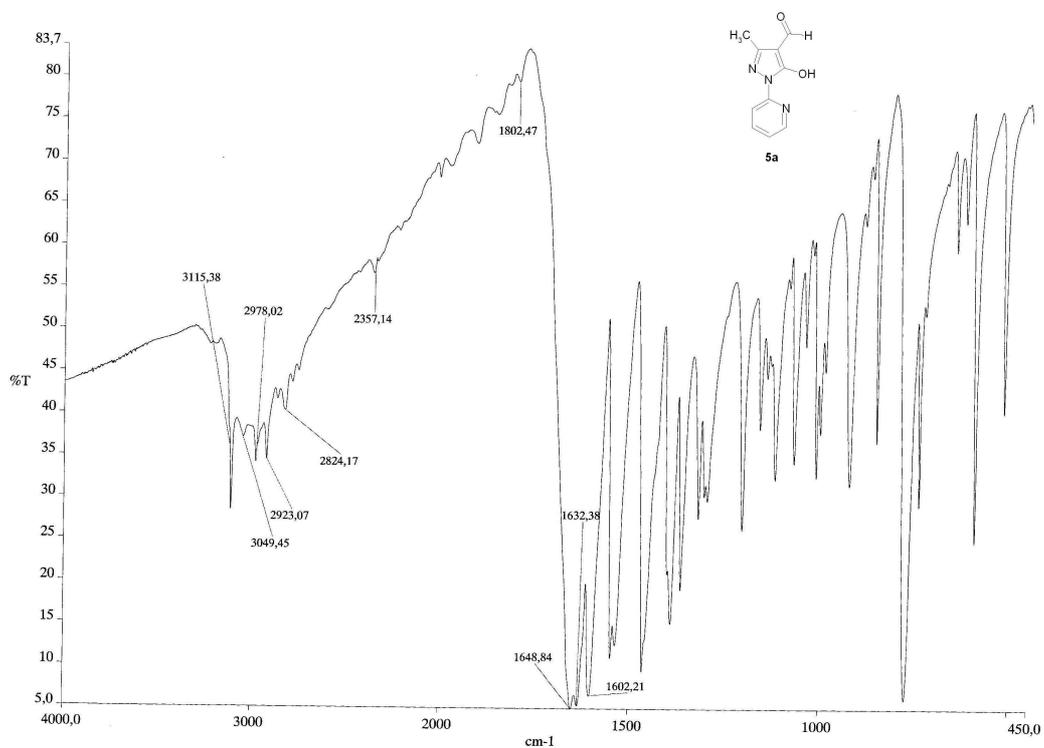


Abb. 5a.4



Line#:1 R.Time:0.742(Scan#:66)
MassPeaks:159
RawMode:Single 0.742(66) BasePeak:134.10(616986)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

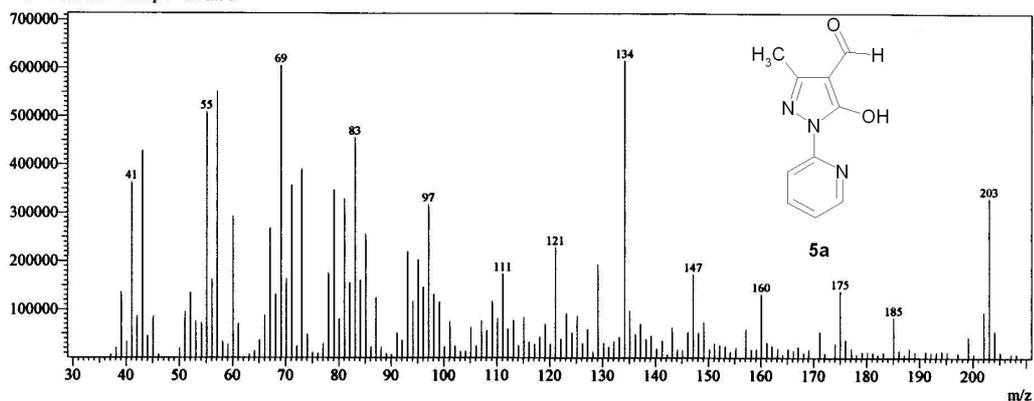


Abb.5a.5

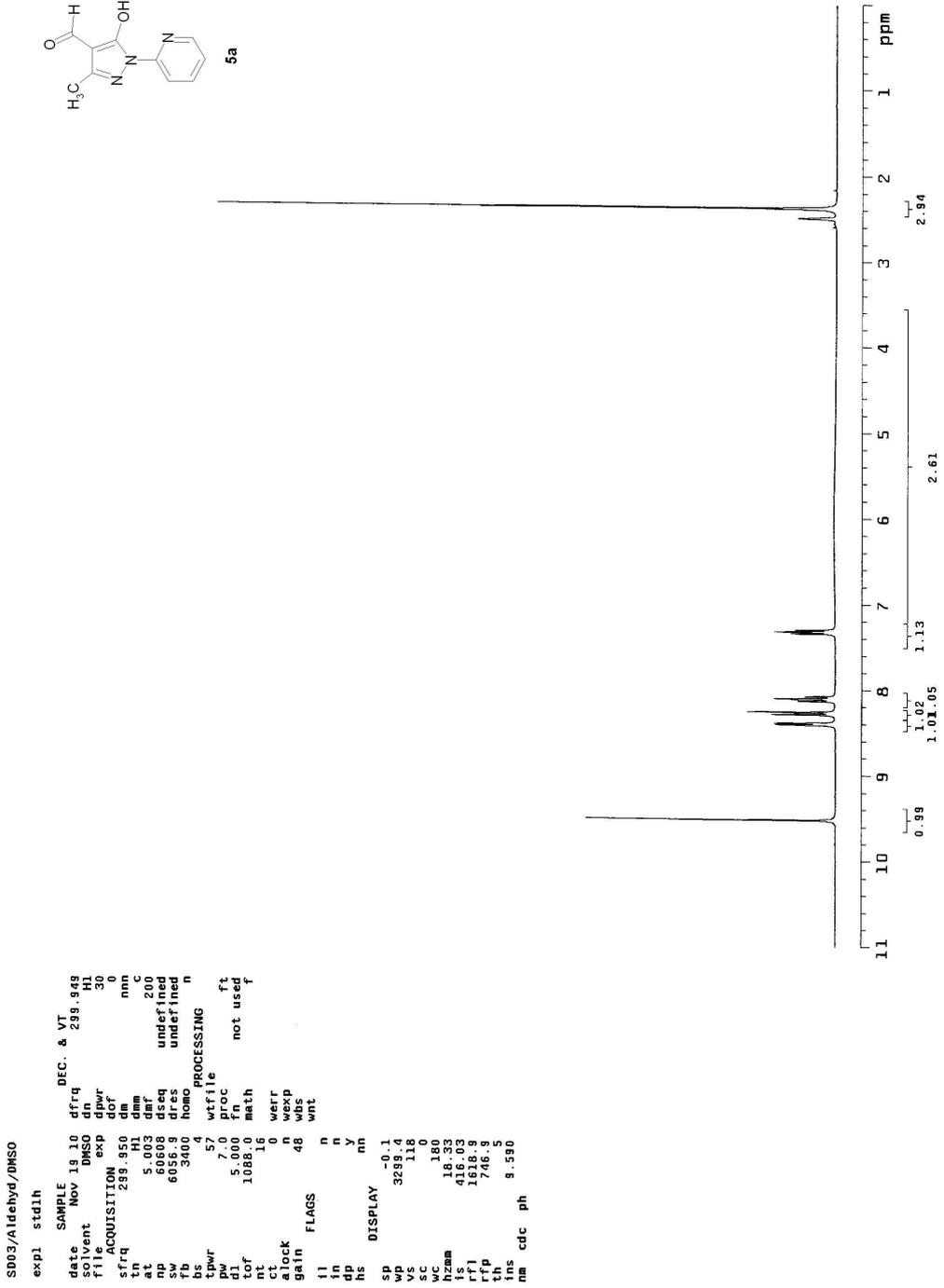
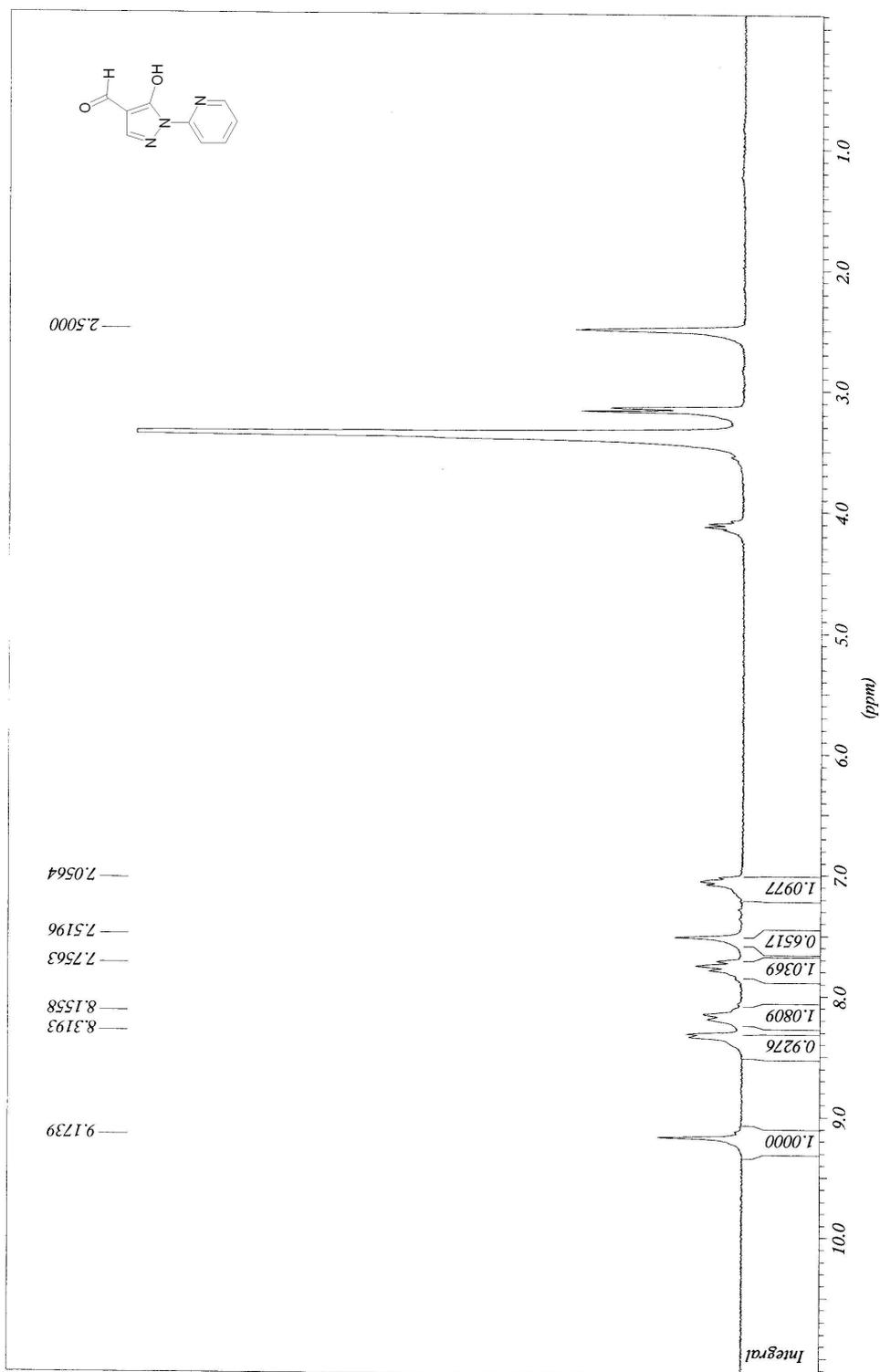


Abb. 5b.1



Spectrum

Line#: 1 R-Time: 4.408 (Scan#: 506)
MassPeaks: 87
RawMode: Single 4.408(506) BasePeak: 79.15(277309)
BG Mode: None

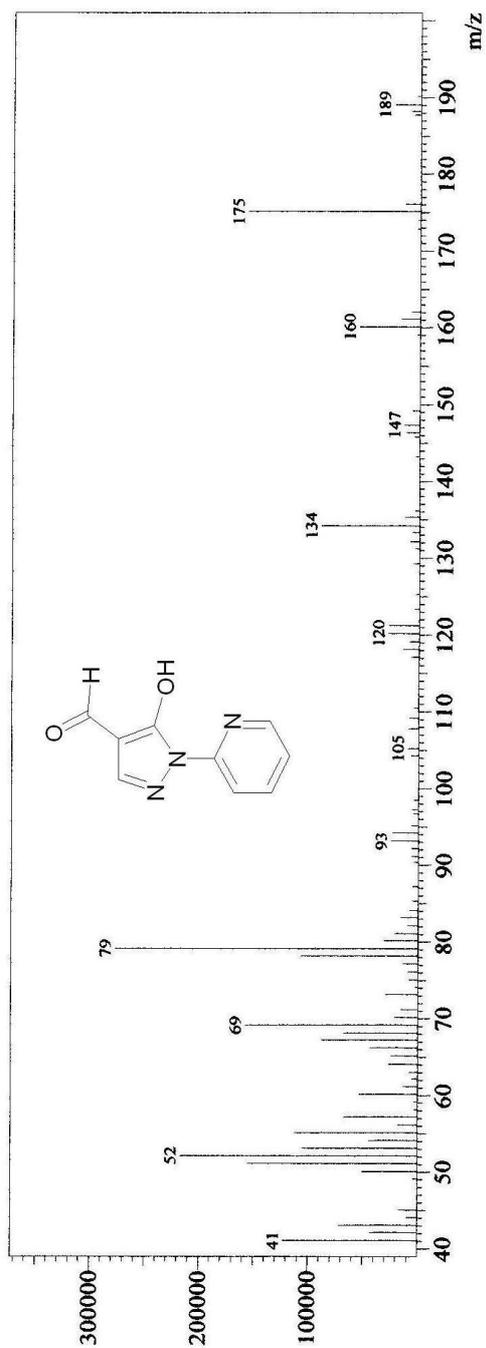


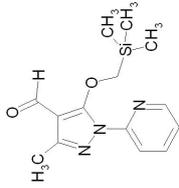
Abb.6.1



```

NAME SD05
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20101124
Time 10.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 89826
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8992.806 Hz
FIDRES 0.100002 Hz
AQ 4.9999914 sec
RG 90.5
DW 55.600 usec
DE 6.00 usec
TE 293.5 K
D1 1.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SF01 500.1337510 MHz
SI 65536
SF 500.1300128 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
  
```



6

SD05 / CDCl3

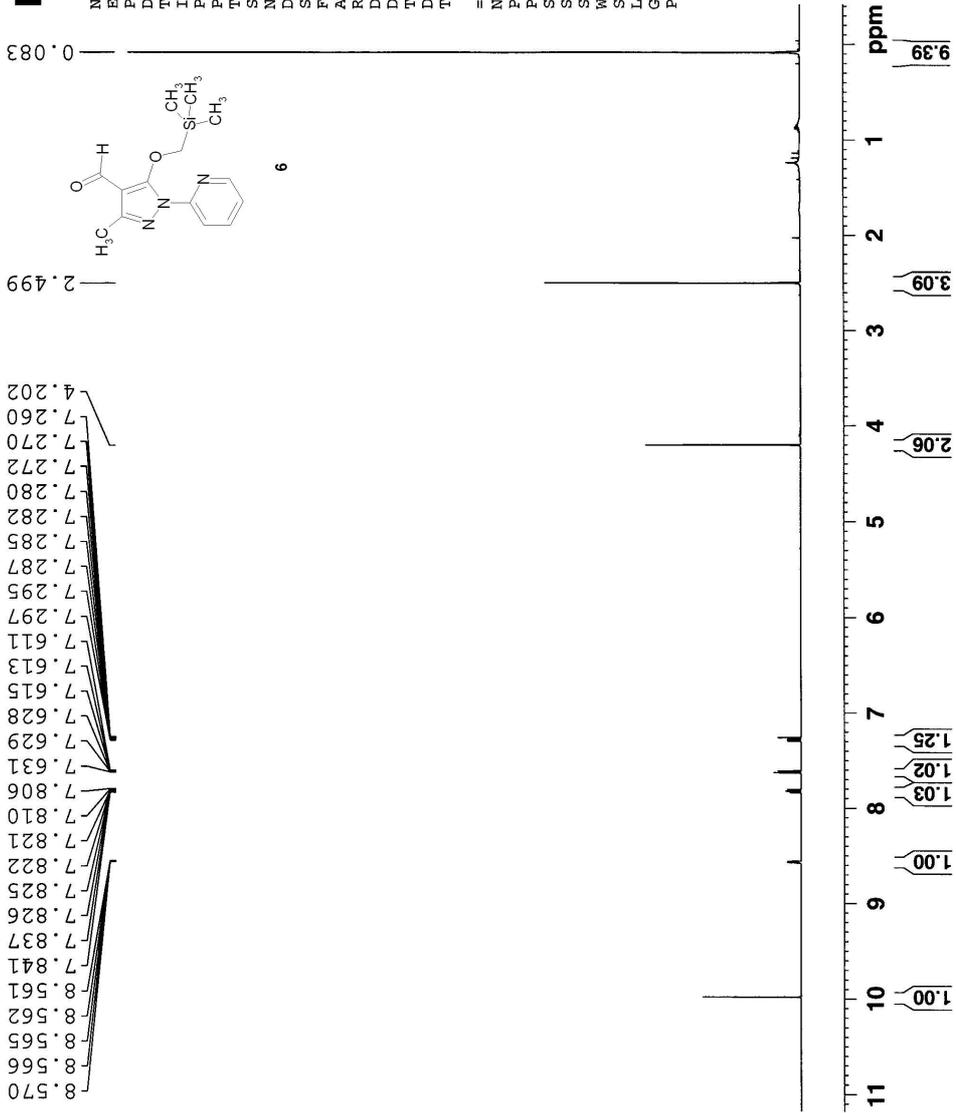
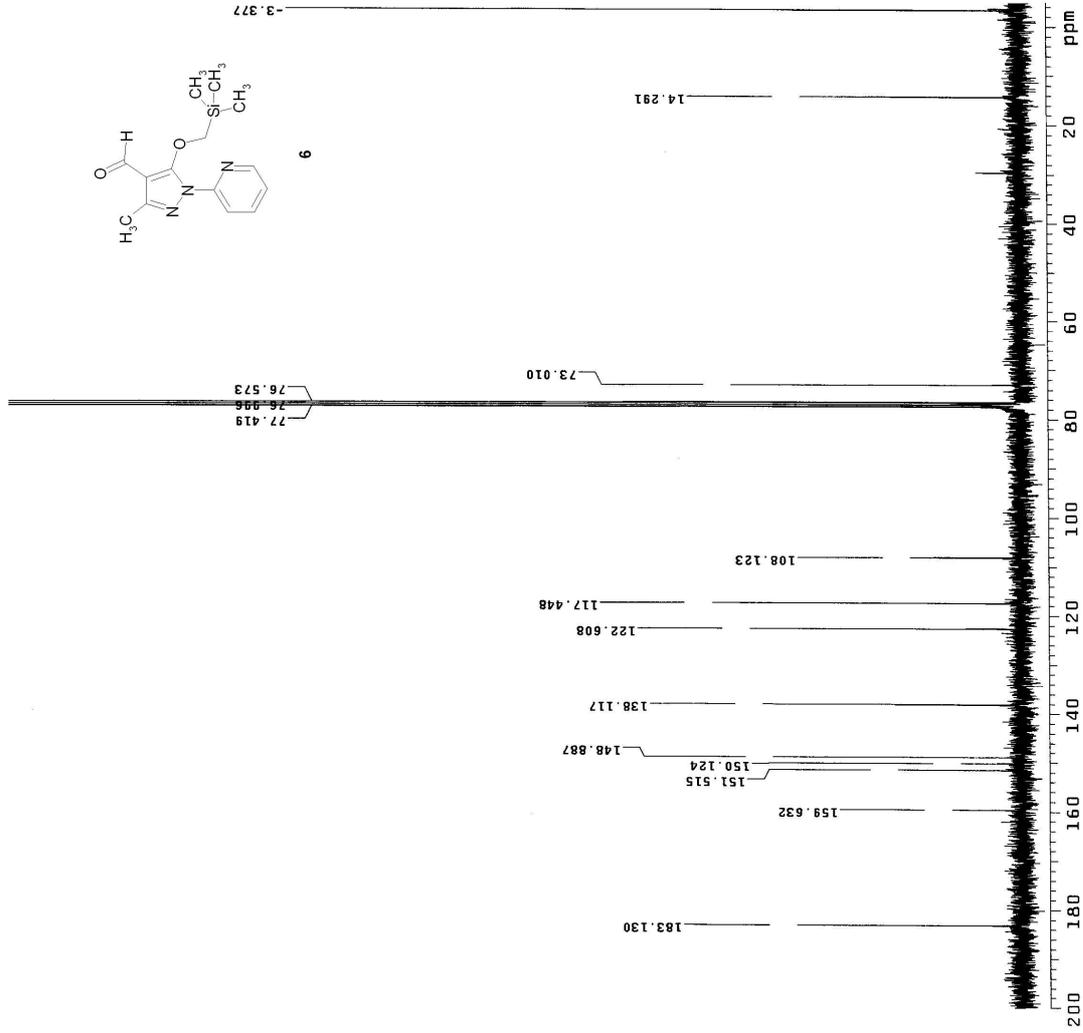


Abb.6.2



```

SD05/CDC13
exp7 std13c
DATE SAMPLE DEC. & VT
date Mov CDC13 299.948
solvent 41
file ACQUISITION exp 41
sfrq 75.429 dm 700.0 YYY W
tn CD3 dmp 1200W
nt 68640 dseq undefined
sw 17722.6 dres undefined
fb 9800 homo n
bs 8 PROCESSING
ss 4 lb 1.00
cpwr 53 wfile
dl 7.0 proc ft
dl 2.500 fn 131072
tof 152.7 math f
ct 2048 werr
a lock n wexp
gain not used wnt
FLAG n
i n
n n
dp n
hs nm
SP DISPLAY
SP -377.2
VP 15462.9
VS 218
WC 0
wC 180
Nzmm 85.17
rfl 73978.17
rff 7084.5
th 10
tms 1.000
nm ph
    
```

Abb.6.3



SD05 / CDCl3 / 15N HMBC

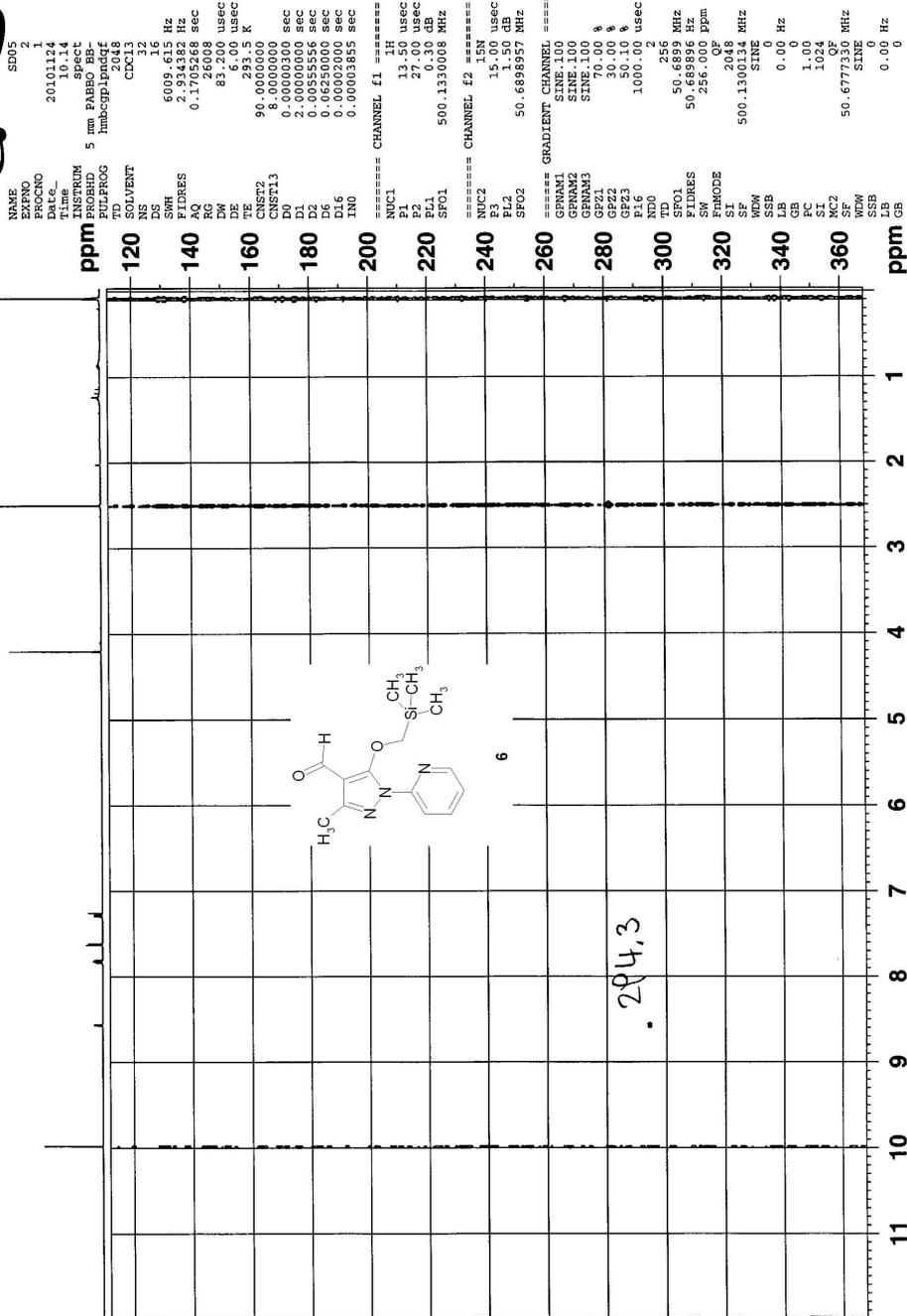
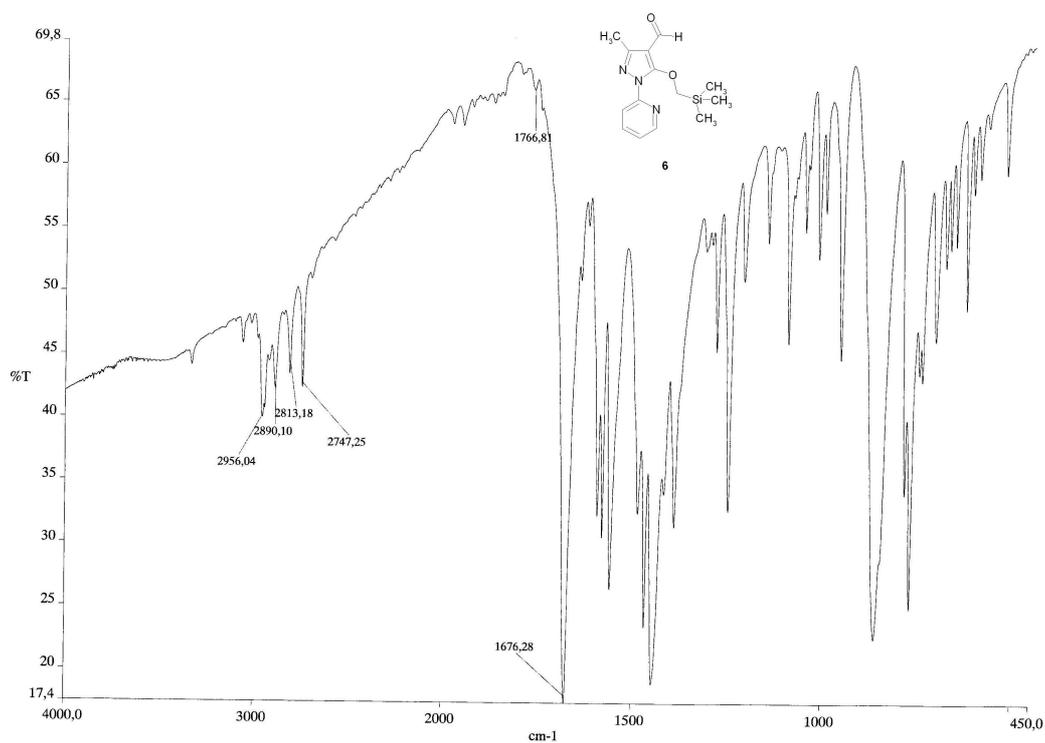


Abb.6.4



RawMode:Single 2.725(304) BasePeak:59.10(1456265)
BG Mode:None

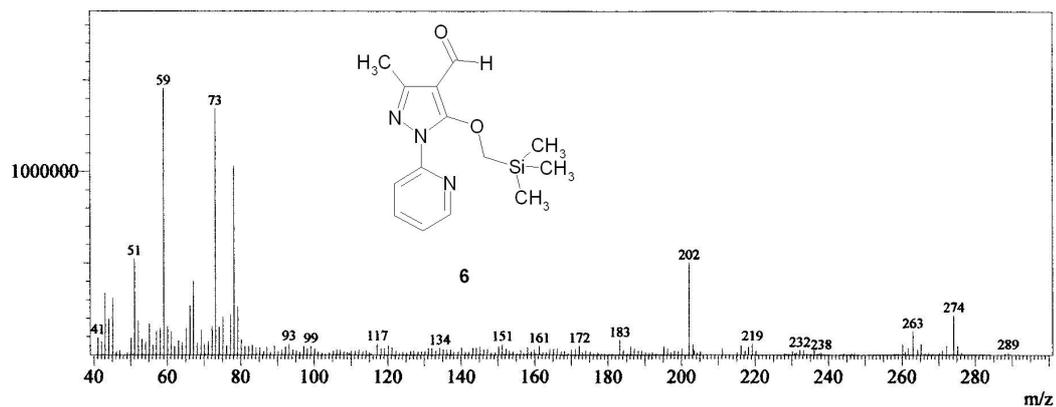
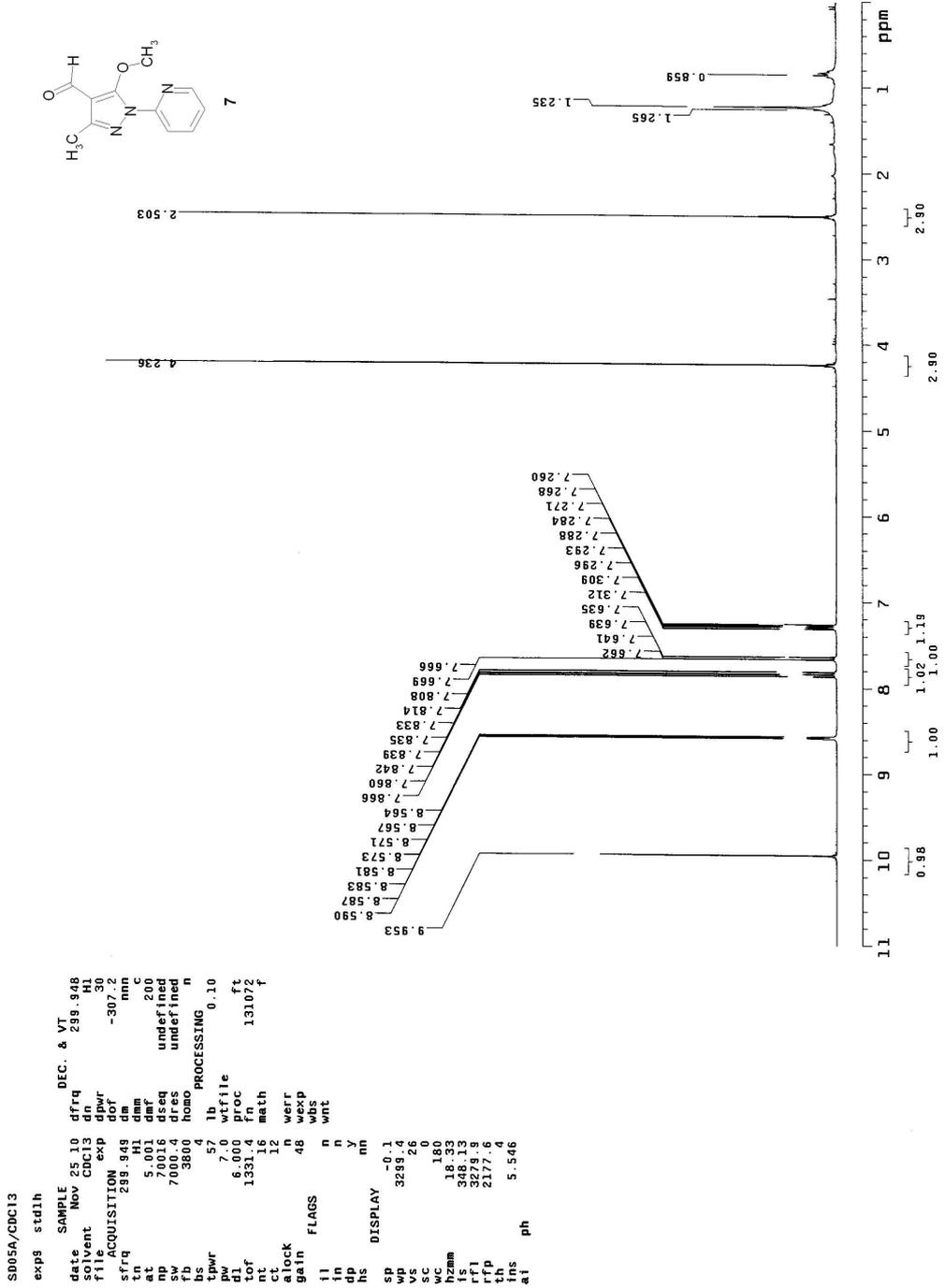


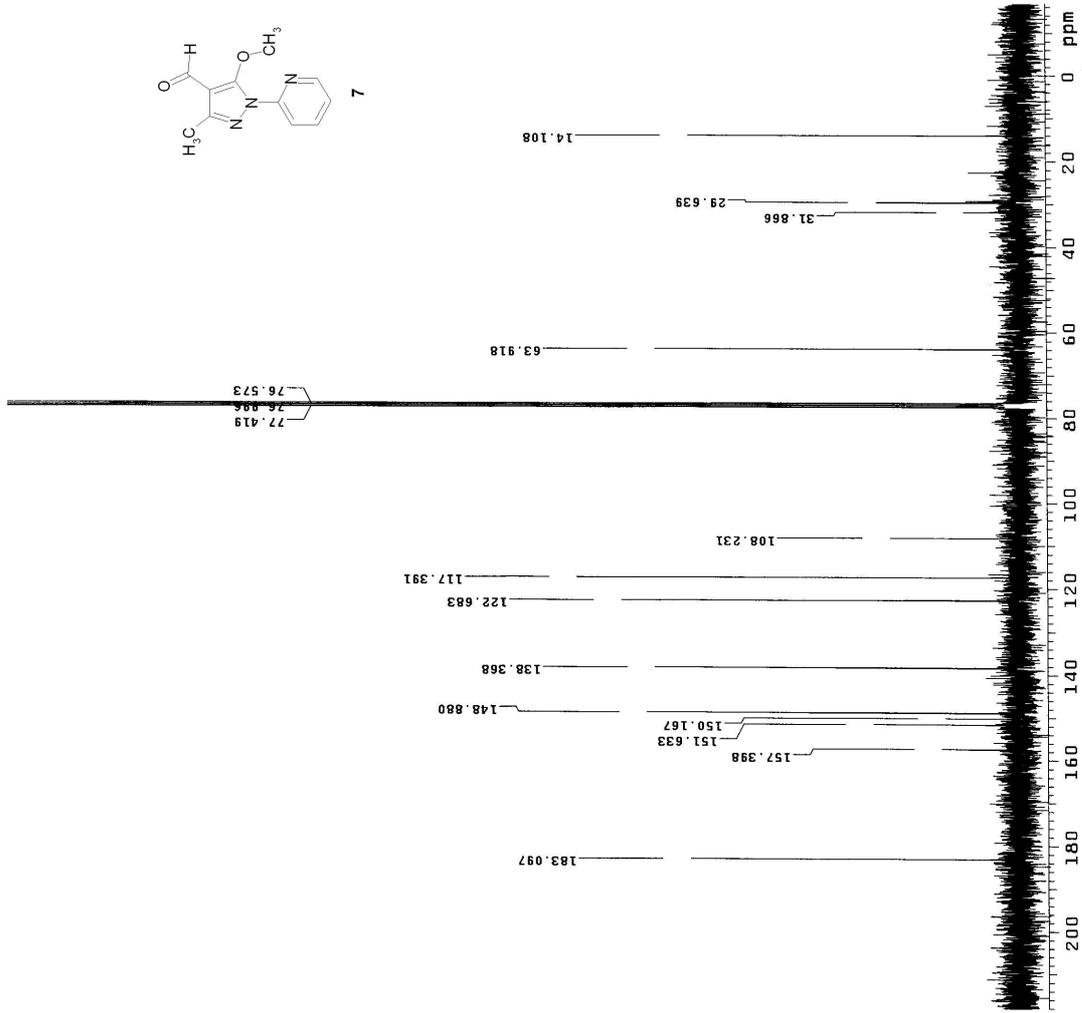
Abb.7.1



```

SD05A/CBC13
exp8 std1h
SAMPLE DEC. & VT
date Nov 25 19 dfrq 299.948
ent CBC13 dmw 30
fil exp -307.2
ACQUISITION exp dof nnn
sfrq 299.949 dm dmm C
tn 5.001 dnt 200
at 7.001 dnt 200
sw 7.000.4 dres undefined
fb 3800 homo n
bs 4 PROCESSING
tpwr 57 lb 0.10
pw 7.0 wrtite
tof 1331.4 fn 131072
nt 16 math
ct 12 n werr
alock n wexp
gain 48 wds
flags n wnt
il n
in y
dp n
hs nn
DISPLAY -0.1
sp 3289.4
ws 26
sc 0
wc 180
hzmm 18.33
f1 3991.9
f2 2177.6
rff 5.546
th
ins
ai ph
  
```

Abb.7.2



```

SD05A/CDC13
exp7 std13c
SAMPLE
date Nov 25 10
solvent Nov CDC13
F1 ACQUISITION
sfrq 75.429
at 2.501
np 17722.6
fb 8800
bs 8
ss 4
tpwr 53
pw 2.500
tof 152.7
nt 2048
ct 0
alock
gain
flag not used
ll n
dp n
sh y
sp 17722.6
sr 17722.6
sc 306
wc 180
hzmm 88.46
f1 75.429
rfp 5808.1
h2
h3
h4
h5
h6
h7
h8
h9
h10
h11
h12
h13
h14
h15
h16
h17
h18
h19
h20
h21
h22
h23
h24
h25
h26
h27
h28
h29
h30
h31
h32
h33
h34
h35
h36
h37
h38
h39
h40
h41
h42
h43
h44
h45
h46
h47
h48
h49
h50
h51
h52
h53
h54
h55
h56
h57
h58
h59
h60
h61
h62
h63
h64
h65
h66
h67
h68
h69
h70
h71
h72
h73
h74
h75
h76
h77
h78
h79
h80
h81
h82
h83
h84
h85
h86
h87
h88
h89
h90
h91
h92
h93
h94
h95
h96
h97
h98
h99
h100
nm 1.000
ph
DEC. & VT 299.949
M1
M2
M3
M4
M5
M6
M7
M8
M9
M10
M11
M12
M13
M14
M15
M16
M17
M18
M19
M20
M21
M22
M23
M24
M25
M26
M27
M28
M29
M30
M31
M32
M33
M34
M35
M36
M37
M38
M39
M40
M41
M42
M43
M44
M45
M46
M47
M48
M49
M50
M51
M52
M53
M54
M55
M56
M57
M58
M59
M60
M61
M62
M63
M64
M65
M66
M67
M68
M69
M70
M71
M72
M73
M74
M75
M76
M77
M78
M79
M80
M81
M82
M83
M84
M85
M86
M87
M88
M89
M90
M91
M92
M93
M94
M95
M96
M97
M98
M99
M100

```

Abb.7.3



SD05A/ CDC13 / 15N HMBC

```

NAME          SD05A
EXPNO         4
PROCNO        1
Date_         20101125
Time          20:01:12
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       hmbcgp1pncdqf
TD            2048
SOLVENT       CDC13
DS            16
SWH           6009.615 Hz
FIDRES        2.934382 Hz
AQ            0.1705268 sec
RG            36000
IN           83.000 usec
DE            6.00 usec
TE            293.5 K
CNST2         90.0000000
CNST13        8.0000000
D0            1.0000000 sec
D1            2.0000000 sec
D2            0.09555556 sec
D6            0.06250000 sec
D16           0.00020000 sec
IN0           0.00003855 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          15N
P1            13.50 usec
P2            27.00 usec
SFO1          500.1330000 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2          15N
P3            15.00 usec
P4            15.00 usec
SFO2          50.6898957 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1        SINE.100
GPNAM2        SINE.100
GPNAM3        SINE.100
GPZ1          70.00 %
GPZ2          30.00 %
GPZ3          50.10 %
P16           1000.00 usec
RD0           252
RD1           252
SFO1          50.6899 MHz
SW            50.689896 Hz
FIDRES        256.0000 ppm
SF            200
SF01          500.13300134 MHz
SF02          50.6898957 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
ST            1024
MC2           OF
SF            50.6777330 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
  
```

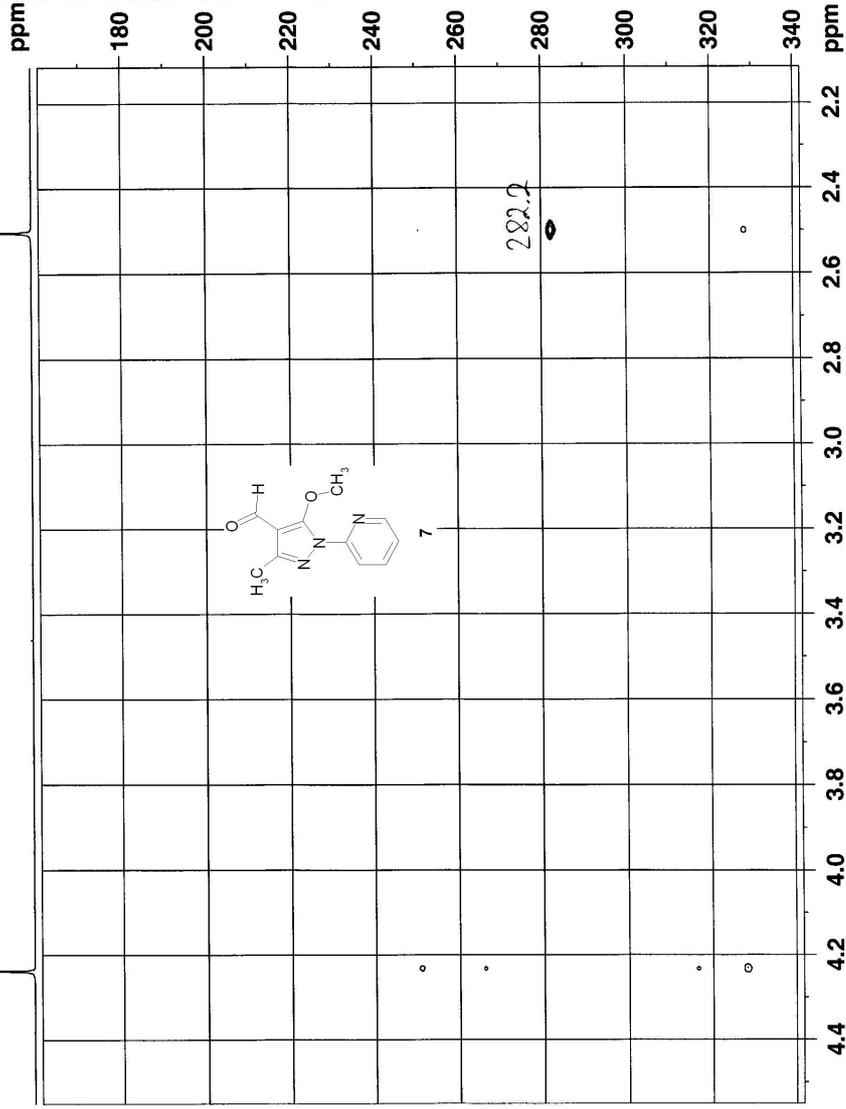
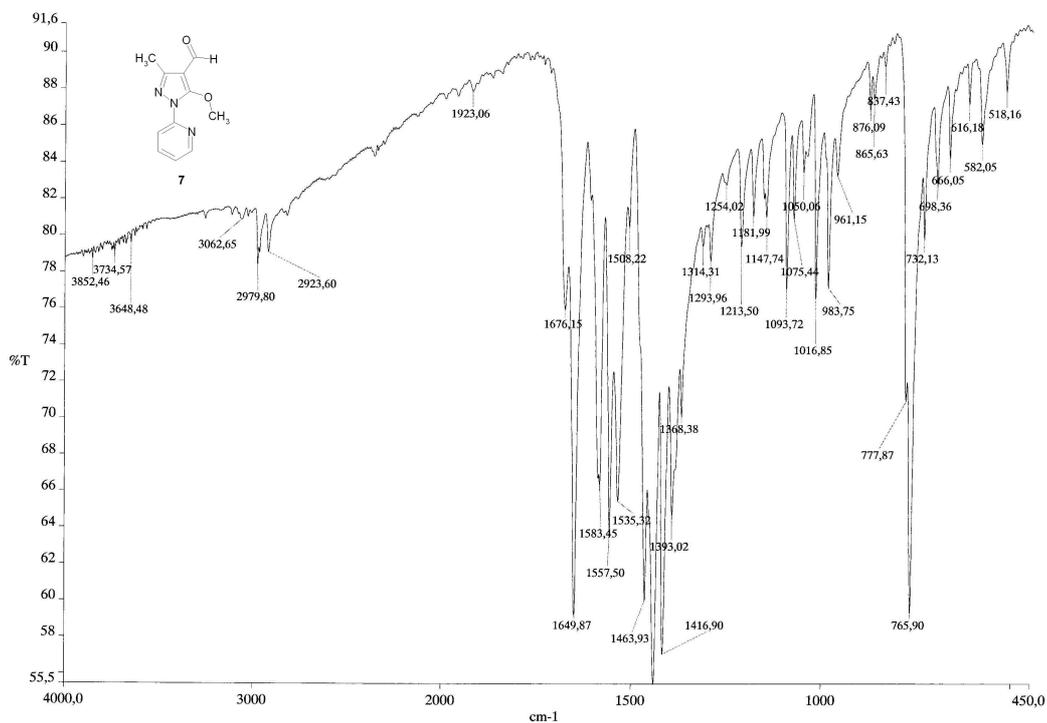


Abb.7.4



Line#:1 R.Time:1.008(Scan#:98)
MassPeaks:132
RawMode:Single 1.008(98) BasePeak:78.15(895758)
BG Mode:None

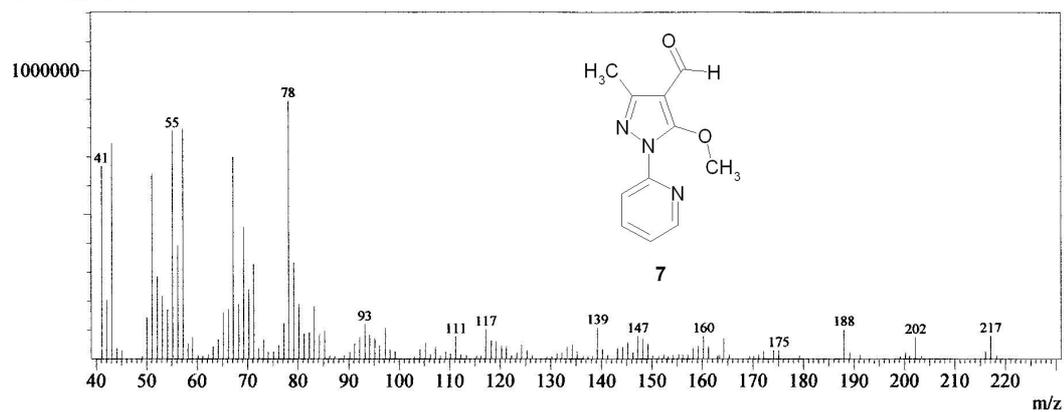


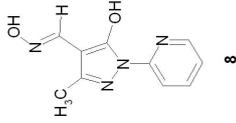
Abb.8.1



```

SD7.1
NAME EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20101210
Time_ 16.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 89926
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 2
SWH 8992.806 Hz
FIDRES 0.100002 Hz
AQ 4.9999914 sec
RG 181
DW 55.600 usec
DE 6.00 usec
TE 293.2 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1337510 MHz
SI 65536
SF 500.1300128 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```



SD7.1/ CDCl3 / Oxim

12.900
12.893
12.874
12.868
12.856
12.853
12.847
12.844
12.831
12.810
12.802
12.796
12.784
12.771
12.763
10.627
8.420
8.411
8.316
8.291
8.273
8.252
8.233
7.953
7.939
7.924
7.888
7.873
7.859
7.813
7.260
7.250
7.237
7.226
2.483
2.345
2.192

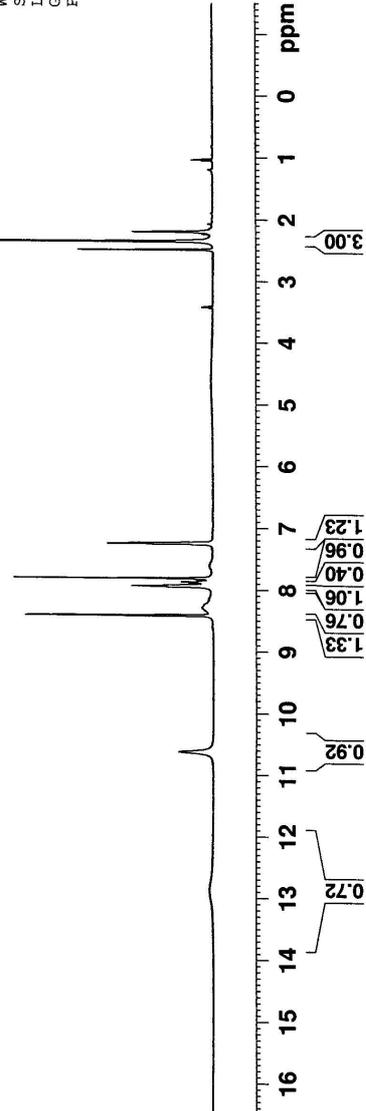


Abb.8.2



SD7.1/ CDC13 / Oxim / HSQC

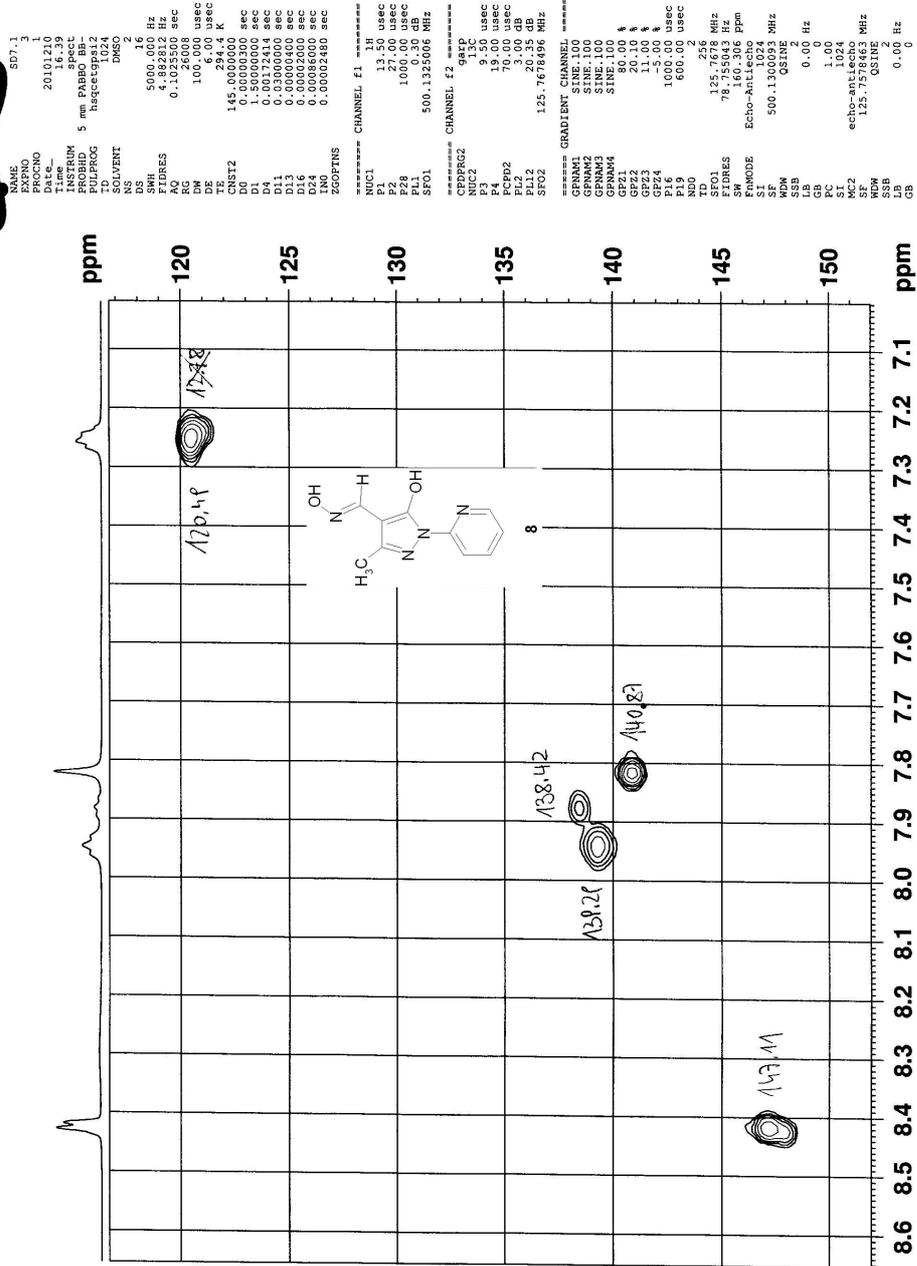
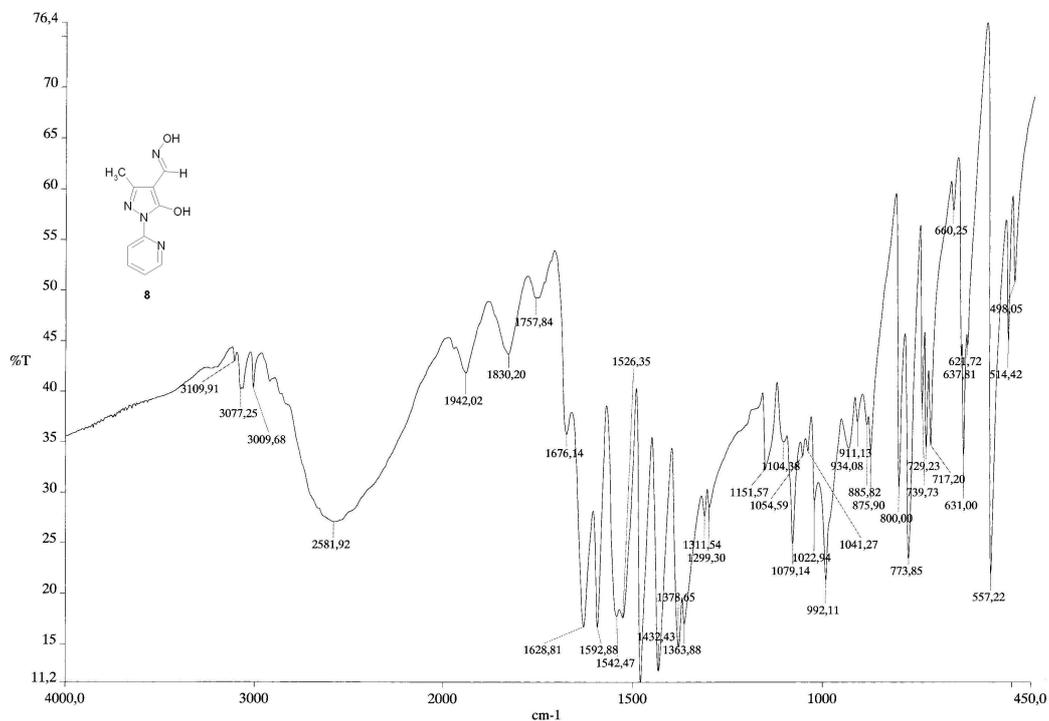


Abb.8.3



Line#:1 R.Time:8.425(Scan#:988)
MassPeaks:117
RawMode:Single 8.425(988) BasePeak:79.15(626993)
BG Mode:None

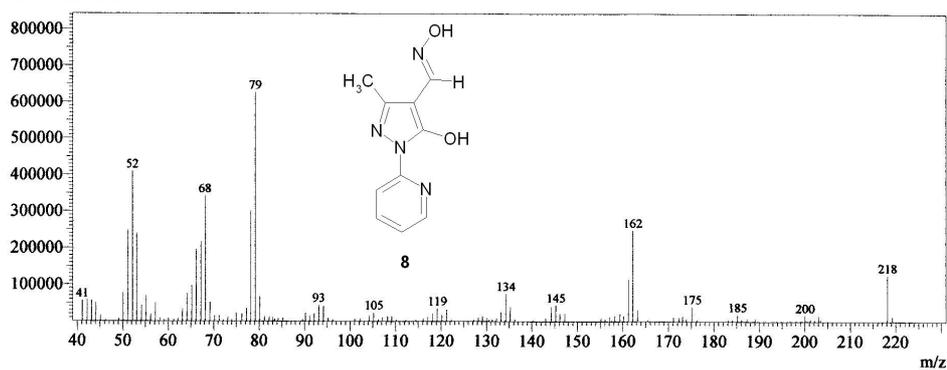


Abb.9.1

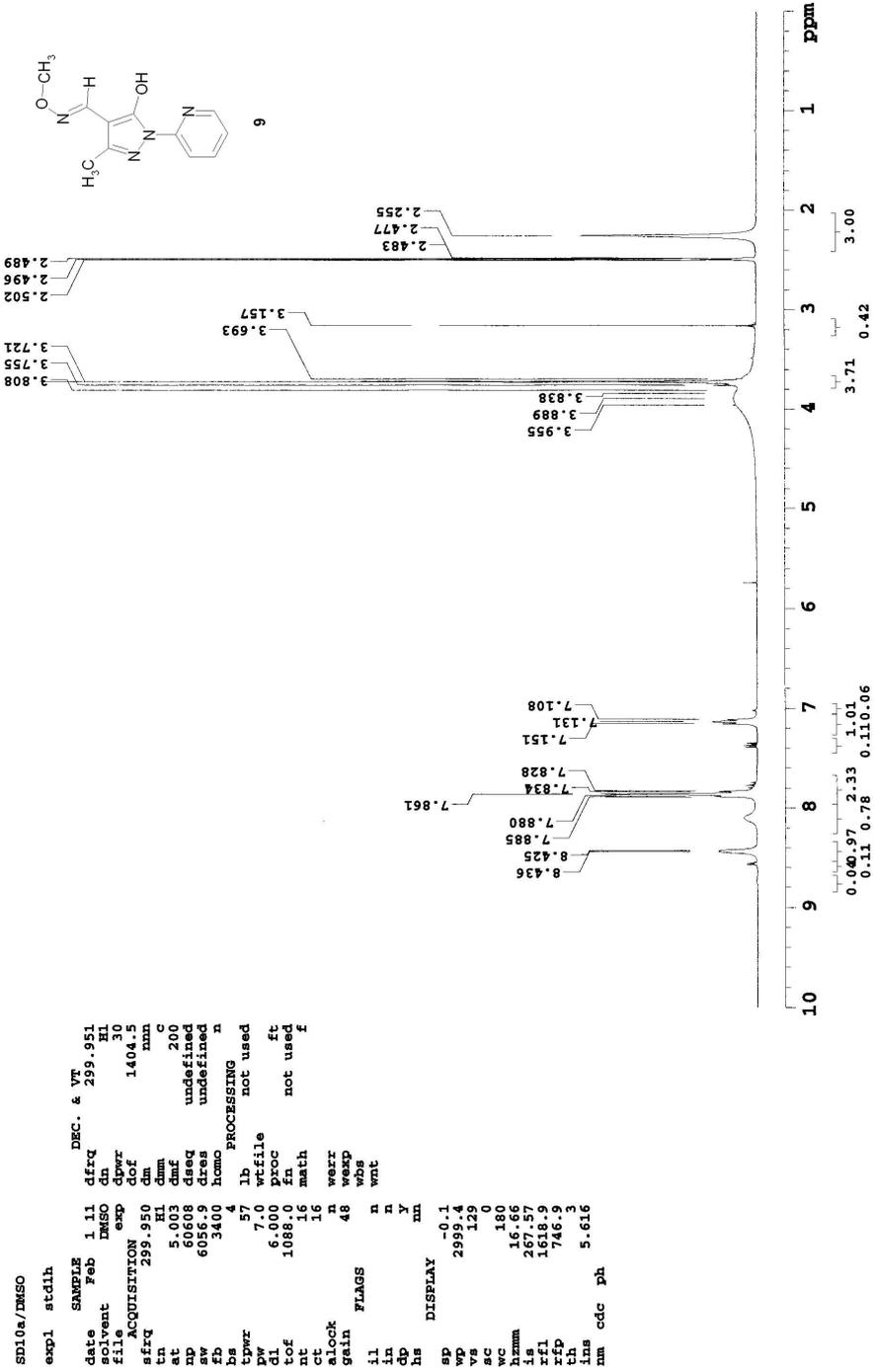


Abb.9.2

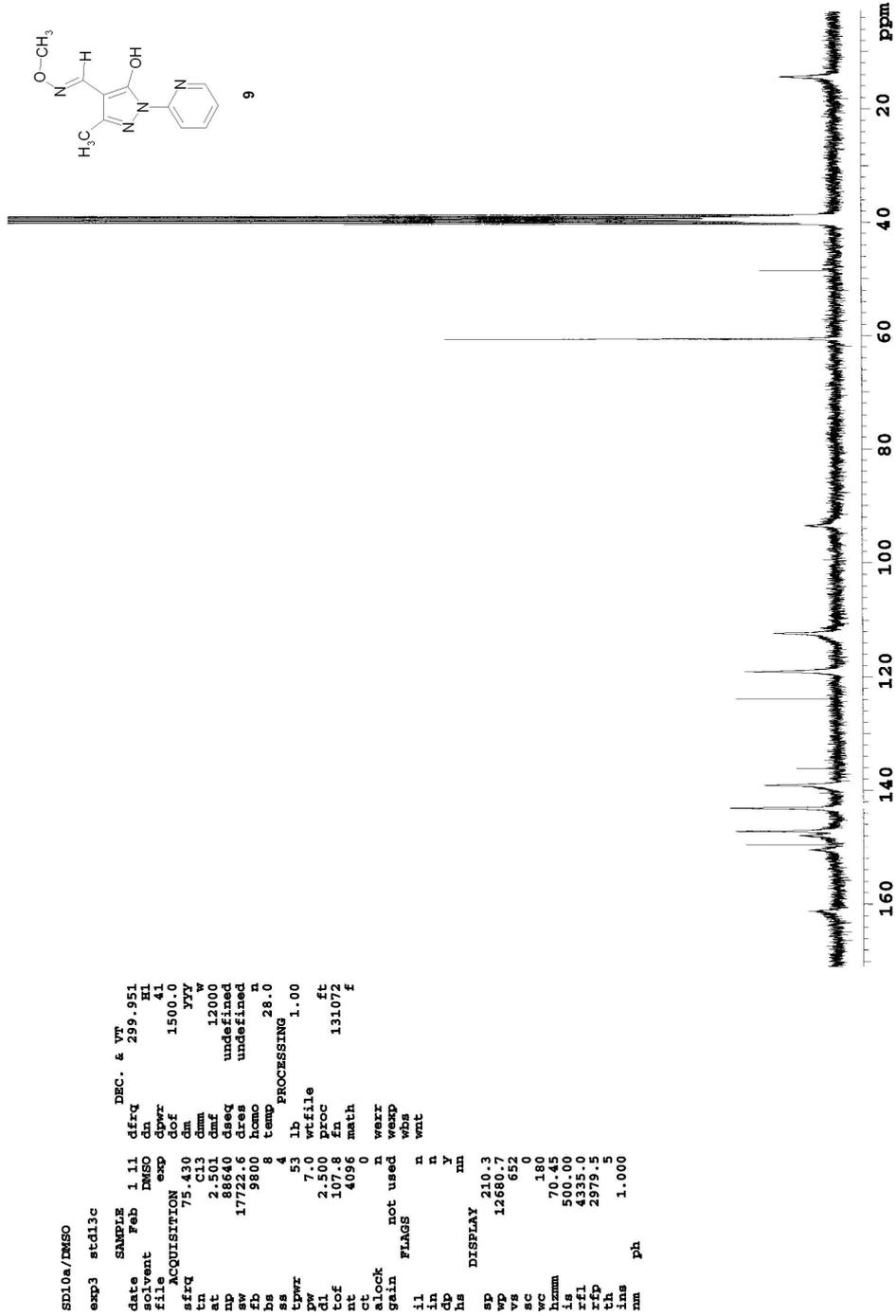
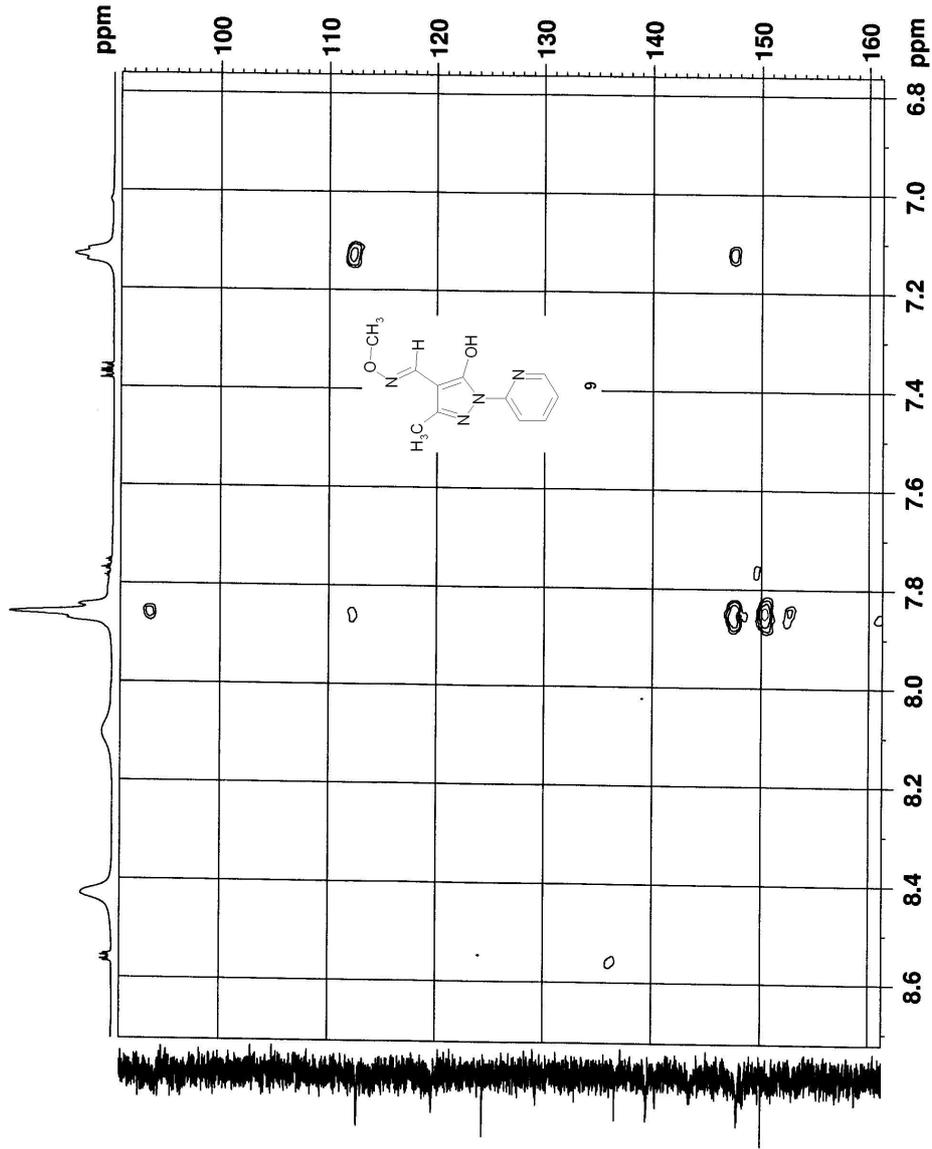


Abb.9.3

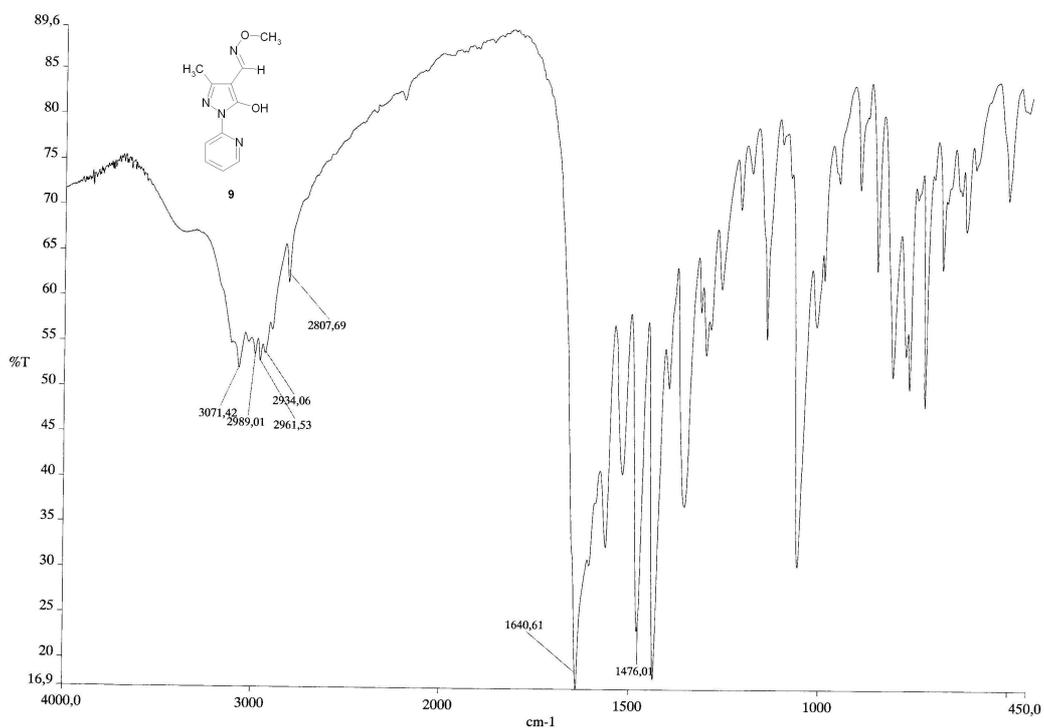
SD10a/ DMSO / HMBc



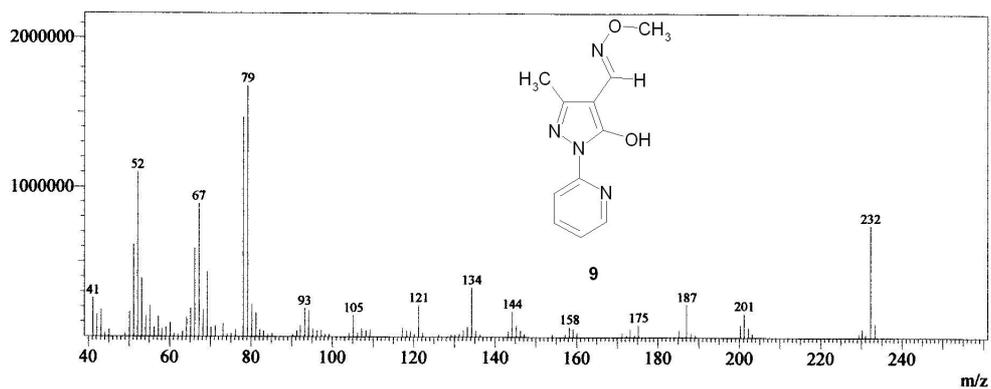
```

NAME SD10a
EXPNO 3
PROCNO 1
Date_ 2011020
Time 16.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG hmbcsp1progf
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 16
SWH 5462.436 Hz
FIDRES 0.1869188 sec
AQ 26008
RG 91.200 usec
DE 6.00 usec
TE 300.2 K
CNS12 145.000000
CNS13 8.000000
D0 0.0000300 sec
D1 2.0000000 sec
D2 0.0000000 sec
D6 0.0625000 sec
D16 0.0002000 sec
IN0 0.0003975 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 13.50 usec
P2 27.00 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1337510 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 1H
P2 3.50 usec
PL2 0.00 dB
SFO2 125.7753951 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPM1 SINE:100
GPM2 SINE:100
GPM3 SINE:100
GF21 50.00 %
GF22 30.00 %
GF23 40.10 %
AL1 1000.00 usec
AL2 97
TD 97
SFO1 125.7754 MHz
FIDRES 1.29665339 Hz
AQ 26008
RG 91.200 usec
SOLVENT DMSO
SI 1024
SF 500.1300096 MHz
MDW SINE
LSB 0
GB 0.00 Hz
PC 1.00
SI 1024
SF 125.7578435 MHz
MDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
  
```

Abb.9.4



Line#:1 R.Time:4.767(Scan#:549)
MassPeaks:99
RawMode:Single 4.767(549) BasePeak:79.15(1679438)
BG Mode:None



5.2 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden neue Verbindungen mit 1-(2-Pyridinyl)-2-pyrazolin-5-on- Teilstruktur synthetisiert. Die dabei gewonnenen Verbindungen waren: 5-Methoxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester **2**, 5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd **5a**, 5-Hydroxy-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd **5b**, 3-Methyl-1-(2-pyridinyl)-5-[(trimethylsilyl)methoxy]-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd **6**, 5-Methoxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd **7**, 5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehydoxim **8**, 5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyd-*O*-methyloxim **9**. Alle neuen Verbindungen wurden mit Hilfe spektroskopischer Methoden (¹H-NMR, ¹³C-NMR, tw. ¹⁵N-NMR, IR, MS) sowie Mikroelementaranalysen bzw. hochaufgelöster MS vollständig charakterisiert und in ihrer Struktur bestätigt.

Eine wichtige Erkenntnis der vorliegenden Diplomarbeit ist die, dass sich das Reaktionsverhalten der untersuchten 1-(2-Pyridinyl)-2-pyrazolin-5-one zum Teil erheblich von dem der analogen 1-Phenyl-2-pyrazolin-5-one unterscheidet.

5.3 Lebenslauf

Geburtsdatum und Ort: 28. 10. 1985 in Melk

Eltern: Mag. Helmut und Rita Deibl

Geschwister: Dr. Jakob Deibl und Johannes Deibl

Schulbildung: 1992-1996 Volksschule Melk
1996-2004 Stiftsgymnasium Melk (neusprachlicher Zweig)
2004 Matura mit gutem Erfolg

Zivildienst: 2004-2005 Österreichisches Rotes Kreuz, Melk

Studium: seit WS 2005 Diplomstudium Pharmazie
seit SS 2011 Bachelorstudium Philosophie