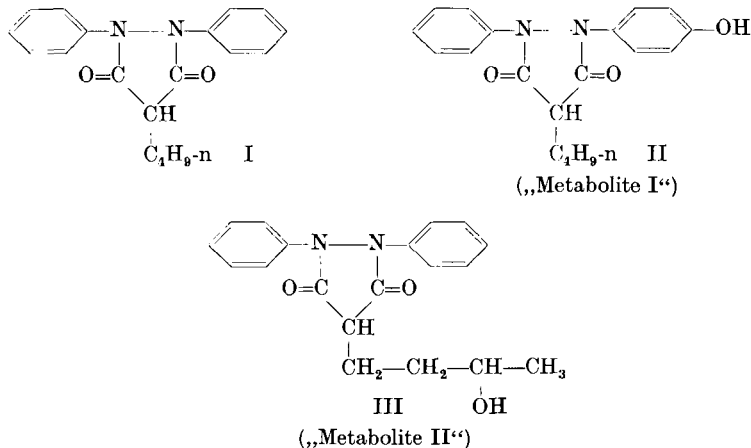


48. Über Derivate des Phenylbutazons. I. In den Benzolkernen hydroxylierte Derivate

von R. Pfister und F. Häfliger.

(25. I. 57.)

In Fortsetzung der Arbeiten von H. Stenzl und Mitarbeitern¹⁾ über Pyrazolon- und Pyrazolidin-Derivate, welche zum Phenylbutazon²⁾ (I) führten, schien es uns erwünscht, breiter angelegte Untersuchungen über Substitutionsprodukte und Derivate des Phenylbutazons anzustellen. Im Rahmen dieser Arbeit beschäftigten wir uns unter anderm auch mit Synthesen von Phenylbutazon-Derivaten mit Hydroxylgruppen in den Phenylresten oder der aliphatischen Seitenkette. Diese Synthesen gewannen sehr an Interesse, als B. B. Brodie und J. J. Burns uns ihre Vermutung mitteilten³⁾, dass die Stoffwechselprodukte des Phenylbutazons Hydroxyderivate der Ausgangsverbindung seien. In der Tat konnten nach geglückter Synthese zwei Stoffwechselprodukte („Metabolite I“ und „Metabolite II“) durch Vergleich mit den synthetischen Präparaten identifiziert werden⁴⁾:



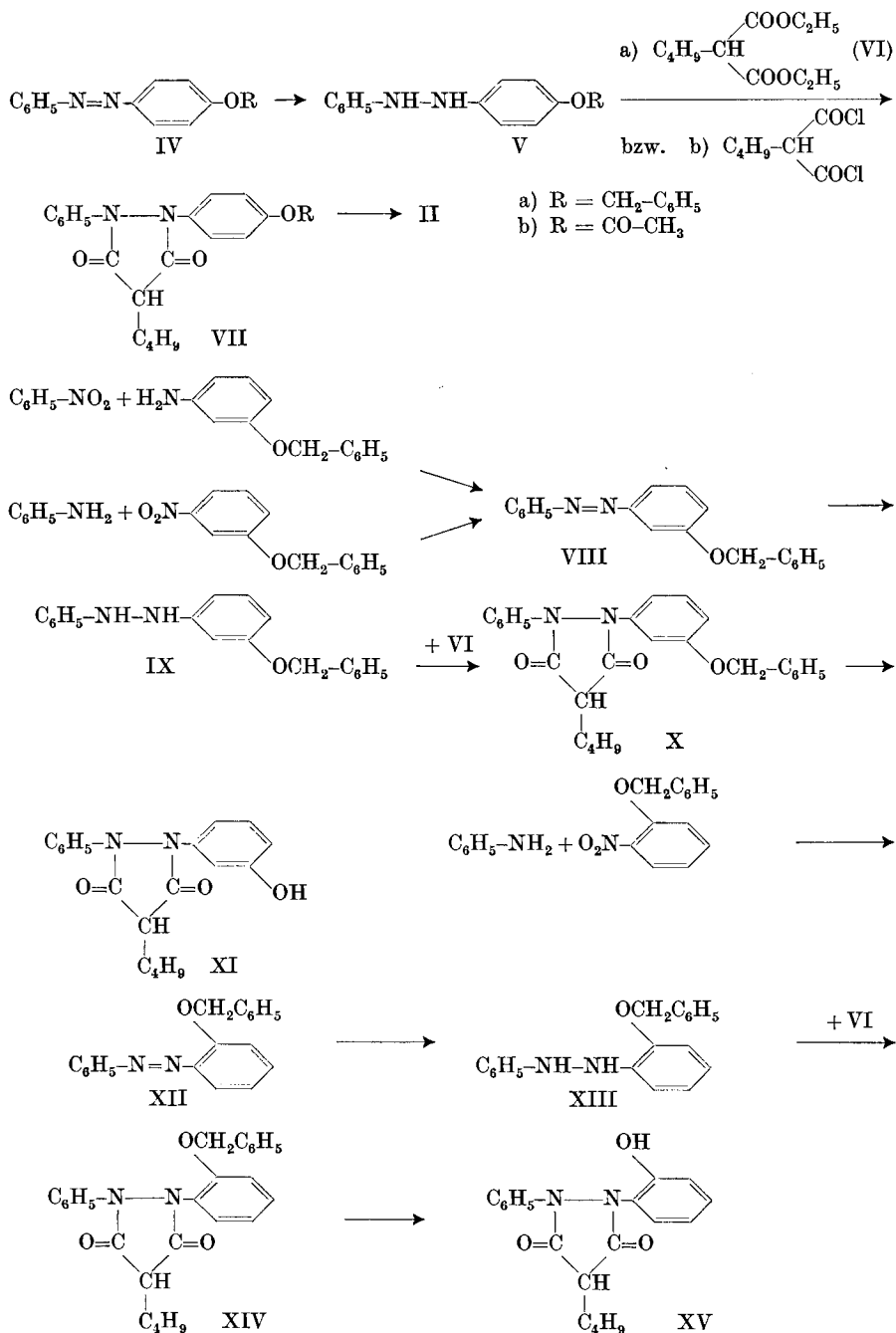
¹⁾ H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon & W. Baumann, *Helv.* **33**, 1183 (1950).

²⁾ Um die Wiederholung schwerfälliger Nomenklaturen einzuschränken, verwenden wir in den Publikationen dieser Reihe neben den vollständigen chemischen Namen auch Bezeichnungen, die sich von Malonylhydrazobenzol (= 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin) und von Phenylbutazon (= 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin) ableiten. Griechische Buchstaben bezeichnen dabei die Stellung von Substituenten in der 4-ständigen Seitenkette.

³⁾ Persönliche Mitteilung, Dezember 1952.

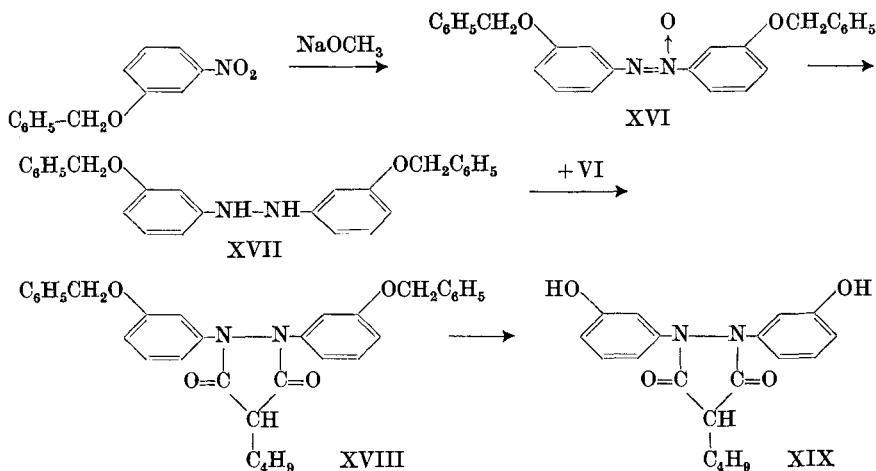
⁴⁾ J. J. Burns, R. K. Rose, S. Goodwin, J. Reichenthal, E. C. Horning & B. B. Brodie, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **113**, 481 (1955).

Wir berichten im folgenden zunächst über die Synthese von kern-hydroxylierten 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidinen. Die Ringsynthese



erfolgte in bekannter Weise durch Kondensation von Malonestern⁵⁾ oder von Malonsäurechloriden⁶⁾ mit Hydrazobenzol. Die als Ausgangsmaterialien benötigten hydroxylierten Hydrazobenzolderivate sind nicht leicht zugänglich und recht empfindlich. Es erwies sich deshalb als zweckmässig, nicht von den freien Hydroxyverbindungen, sondern von den bisher nicht beschriebenen entsprechenden Benzyläthern oder O-Acetaten auszugehen.

p-Benzyl-oxy-hydrazobenzol (Va) wurde durch Benzylierung des Hydroxyazobenzols und nachfolgende Reduktion mit Zink in alkalischem Milieu erhalten. Da das m-Hydroxy-azobenzol nur auf Umwegen zugänglich ist⁷⁾, wird dessen Benzylderivat (VIII) besser aus Nitrobenzol und m-Benzyl-oxy-anilin oder umgekehrt aus m-Benzyl-oxy-nitrobenzol und Anilin⁸⁾ direkt hergestellt. Ähnlich wird das m,m'-Dibenzyl-oxyhydrazobenzol (XVII) aus m-Benzyl-oxy-nitrobenzol über die Azoxyverbindung XVI durch Reduktion mit Zink in alkalischem Medium erhalten⁹⁾.



Der Ringschluss der Benzyl-oxy-hydrazobenzole zu den Dioxopyrazolidinen gelang ohne Schwierigkeiten.

Die Freilegung der Hydroxylgruppe erfolgte beim Acetylderivat VIIb durch milde Verseifung und bei den Benzylverbindungen durch

⁵⁾ H. Ruhkopf, Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 820 (1940).

⁶⁾ Schweiz. Patent Nr. 267 222.

⁷⁾ P. Jacobson & F. Hönigsberger, Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 4093 (1930).

⁸⁾ Vergl. M. Martynoff, Bull. Soc. chim. France, **1951**, 214.

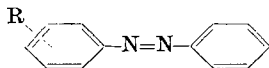
⁹⁾ Die Azoxyverbindungen aus o- und p-Benzyl-oxy-nitrobenzol werden unter gleichen Bedingungen direkt zum Amin reduziert. Ebenso verhält sich das durch Benzylierung von p,p'-Dihydroxy-azobenzol zugängliche p,p'-Dibenzyl-oxy-azobenzol. Ein Versuch, das letztere katalytisch partiell zu hydrieren, wie dies bei der Darstellung von p-Acetoxy-hydrazobenzol aus der Azoverbindung gut gelingt, lieferte neben Aminen die Hälfte des Ausgangsmaterials unverändert zurück.

katalytische Hydrogenolyse bei Raumtemperatur¹⁰). Bei höherer Temperatur wurde der Pyrazolidinring zwischen den Stickstoffatomen aufgespalten, so dass beispielsweise das Mono-p-hydroxy-butylmalon-säure-dianilid als Nebenprodukt isoliert wurde.

Experimenteller Teil¹¹).

Wir geben im folgenden nur je ein Ausführungsbeispiel für die benützten Verfahren. Smp., zur Kristallisation benütztes Lösungsmittel, Ausbeute und Analysendaten der hergestellten Verbindungen können den Tab. 1 bis 3 entnommen werden.

Tabelle 1.



Formel	R	Smp.	krist. aus	Aus- beute	nach Beispiel		
IVa	p-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	114—116 ^o	Alkohol	90%	1		
IVb	p-CH ₃ CO—O	87—89 ^o	Methanol	86%	2		
VIII	m-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	64—66 ^o	Alkohol	94%	1		
		64—66 ^o	Alkohol	32%	3 ^{a)}		
		roh	—	71%	3 ^{b)}		
XII	o-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	74—75 ^{o d)}	Methanol	17%	3 ^{c)}		
Formel	Summenformel	berechnet			gefunden		
		% C	% H	% N	% C	% H	% N
IVa	C ₁₉ H ₁₆ ON ₂	79,14	5,59	9,72	78,99	5,82	10,07
IVb	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ N ₂	69,99	5,03	11,66	70,06	5,16	11,78
VIII	C ₁₉ H ₁₆ ON ₂	79,14	5,59	9,72	78,99	5,51	9,41
	C ₁₉ H ₁₆ ON ₂	79,14	5,59	9,72	79,30	5,63	
XII	C ₁₉ H ₁₆ ON ₂	79,14	5,59	9,72	79,13	5,50	9,84

a) Aus Nitrobenzol und m-Benzyl oxy-anilin.

b) Aus Anilin + m-Benzyl oxy-nitrobenzol.

c) Aus Anilin + o-Benzyl oxy-nitrobenzol.

d) Sdp. 160—170^o/0,01 mm.

a) Azo- und Azoxyverbindungen. Vgl. Tab. 1. 1. p-Benzoyloxy-azobenzol (IVa). In eine noch 60° warme Natriumäthylatlösung aus 23 g Natrium und 460 cm³ abs. Alkohol trug man 198 g p-Hydroxy-azobenzol ein, tropfte anschliessend bei 60—70° 116 cm³ Benzylchlorid zu und kochte noch zwei Stunden unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf 0—5° wurde abgesaugt und mit Wasser und eiskaltem Alkohol gewaschen.

2. p-Acetoxy-azobenzol (IVb). 302 g p-Hydroxy-azobenzol wurden in einer Mischung von 360 cm³ Essigsäure-anhydrid und 6,2 cm³ konz. Schwefelsäure 2 Std. auf 95° erwärmt. Zur Ausfällung des Produkts wurde auf Eis gegossen.

¹⁰) W. H. Hartung & R. Simonoff, Organic Reactions, VII, 263, John Wiley, New York 1953.

¹¹) Die Smp. sind auf dem Kofler-Block mit Thermolement bestimmt.

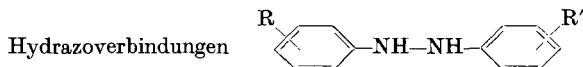
3. m-Benzyl-oxy-azobenzol (VIII). Eine Mischung von 18,5 g Nitrobenzol und 29 g m-Benzyl-oxy-anilin wurde bei 170° vorsichtig mit 30 g NaOH versetzt und 30 Min. auf 180–185° erwärmt. Nach dem Erkalten wurden 150 cm³ Wasser und 150 cm³ Äther eingerührt. Der Äther wurde dreimal mit 50 cm³ 2-n. HCl ausgeschüttelt, getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert.

4. m,m'-Dibenzyl-oxy-azoxybenzol (XVI). 205 g m-Benzyl-oxy-nitro-benzol wurden in einer Lösung von 6 g Natrium in 750 cm³ abs. Methanol 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlte auf 0–5°, saugte die ausgefallenen Kristalle ab und wusch sie mit eiskaltem Methanol sowie mit Wasser. Zur Analyse wurde eine Probe des Rohproduktes aus Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle vom Smp. 97–99°. Ausbeute umgerechnet 65%.

C₂₆H₂₂O₃N₂ Ber. C 76,08 H 5,40 N 6,83
Gef. „ 75,79 „ 5,45 „ 6,92

b) Hydrazoverbindungen. Vgl. Tab. 2. 5. p-Benzyl-oxy-hydrazobenzol (Va). In eine Lösung von 120 g Natriumhydroxyd in 2 l Äthylcellosolve und 20 cm³ Wasser wurden 288 g p-Benzyl-oxy-azobenzol (IVa) eingetragen und dann unter Stickstoff bei 95° 300 g Zinkstaub portionenweise innert 3 Std. zugesetzt. Nach weiteren 4 Std. war die Lösung farblos. Die heisse Lösung wurde unter Stickstoff abgesaugt, der Rückstand mit heissem Cellosolve gewaschen und das abgekühlte Filtrat in 8 l Eiswasser einfließen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden unter Stickstoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert.

Tabelle 2.



Formel	R	R'	Smp.	krist. aus	Ausbeute
Va	p-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	H	100—103°	Benzol-Petroläther	80%
Vb	p-CH ₃ CO—O	H	115—117°	80-proz. Methanol	79%
IX	m-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	H	Öl	—	61%
XIII	o-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	H	66°	Alkohol	56%
XVII	m-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	m-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	107—108°	Ligroin	70%

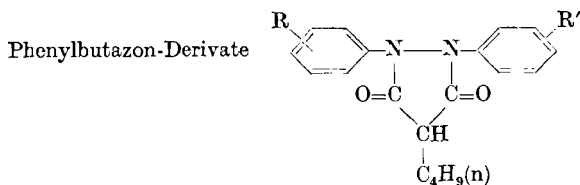
Formel	nach Beispiel	Summenformel	berechnet			gefunden		
			% C	% H	% N	% C	% H	% N
Va	5	C ₁₉ H ₁₈ ON ₂	78,59	6,25	9,65	78,28	6,43	9,65
Vb	6	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₂	69,40	5,83	11,56	69,39	6,00	11,72
IX	5	C ₁₉ H ₁₈ ON ₂						
XIII	5	C ₁₉ H ₁₈ ON ₂						
XVII	5 ^{a)}	C ₂₆ H ₂₄ O ₂ N ₂	78,76	6,10	7,07	78,76	5,90	7,09

^{a)} Aus der Azoxyverbindung XVI.

a) Aus der Azoxyverbindung XVI.

6. p-Acetoxy-hydrazobenzol (Vb). 417 g p-Acetoxy-azobenzol (IVb) wurden in 4,17 l Essigester gelöst und in Gegenwart von 4,17 g Palladiumkohle (ca. 5% Pd.) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach 4 Std. war die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen und die Lösung farblos geworden. Man filtrierte, dampfte im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus 80-proz. Methanol um.

Tabelle 3.



Formel	R	R'	Smp.	Krist. aus	Aus- beute
VIIa	p-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	H	132—133°	Alkohol	62%
VIIb	p-CH ₃ CO—O	H	135—137°	Methanol	50%
X	m-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	H	120—121°	Methanol	56%
XIV	o-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	H	87°	Methanol	43%
XVIII	m-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	m-C ₆ H ₅ —CH ₂ —O	102—103°	Alkohol	60%
II	p-OH	H	124—130°	Benzol- Äther- Petroläther	70%
II	p-OH	H	124—130°	Benzol- Äther- Petroläther	70%
XI	m-OH	H	137—140°	Methanol- Äther- Petroläther	76%
XV	o-OH	H	Öl	—	85%
XIX	m-OH	m-OH	189—192°	80-proz. Methanol	80%

Formel	nach Beispiel	Summen- formel	berechnet			gefunden		
			% C	% H	% N	% C	% H	% N
VIIa	7	C ₂₆ H ₂₆ O ₃ N ₂	75,33	6,32	6,76	75,17	6,24	6,82
VIIb	8	C ₂₁ H ₂₂ O ₄ N ₂	68,80	6,01	7,65	69,14	6,32	7,67
X	7	C ₂₆ H ₂₆ O ₃ N ₂	75,33	6,32	6,76	75,33	6,24	6,66
XIV	7	C ₂₆ H ₂₆ O ₃ N ₂	75,33	6,32	6,76	75,45	6,21	6,52
XVIII	7 ^{a)}	C ₃₃ H ₃₂ O ₄ N ₂	76,12	6,15		76,13	6,28	
II	9 ^{b)}	C ₁₉ H ₂₀ O ₃ N ₂	70,35	6,22	8,64	70,14	6,48	8,67
II	10	C ₁₉ H ₂₀ O ₃ N ₂	70,35	6,22	8,64	70,45	6,18	8,90
XI	9	C ₁₉ H ₂₀ O ₃ N ₂	70,35	6,22	8,64	70,28	6,48	8,71
XV	9	C ₁₉ H ₂₀ O ₃ N ₂						
XIX	9 ^{c)}	C ₁₉ H ₂₀ O ₄ N ₂	67,05	5,92	8,24	66,88	6,08	8,33

^{a)} Bei der Aufarbeitung wurde z. T. schwerlösliches Natriumsalz isoliert, das durch Schütteln mit 2-n. HCl und Essigester weiter verarbeitet wurde.

^{b)} Bei höherer Temperatur lieferte die Hydrierung als Nebenprodukt Mono-p-hydroxy-n-butylmalonsäure-dianilid, das beim Abstumpfen mit CO₂ kristallin ausfiel. Smp. 196—198° (aus Essigester).

C₁₉H₂₂O₃N₂, Ber. C 69,92 H 6,79 N 8,58% Gef. C 69,63 H 6,60 N 8,61%

^{c)} XVIII wurde in Essigester bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert (16 Std.). Beim Ausschütteln mit 0,5-n. Natriumcarbonat wurde das schwerlösliche Na-Salz erhalten (Smp. 220°, Na Ber. 5,64%, Gef. 5,53%), das durch Schütteln mit Essigester und der berechneten Menge Salzsäure zerlegt wurde.

c) Phenylbutazonderivate mit geschützter Hydroxylgruppe. Vgl. Tab. 3. 7. p-Benzoyloxy-phenylbutazon (VIIa). In eine Natriumäthylatlösung aus 100 g Natrium und 2 l abs. Alkohol wurden nacheinander 950 g Butylmalonsäure-diäthylester und 1160 g p-Benzoyloxy-hydrazobenzol (Va) eingerührt. Nach Zusatz von 1 l trockenem Xylol rührte man 12 Std. bei einer Badtemperatur von 110–120° unter Abdestillieren des Alkohols. Man kühlte auf 0° und rührte in 5 l Eiswasser ein. Aus der wässrigen Phase wurde nach wiederholtem Waschen mit Chloroform das Produkt durch Ansäuern ausgefällt.

8. p-Acetoxy-phenylbutazon (VIIb). In eine bei 0–5° bereitete Lösung aus 5,8 cm³ abs. Pyridin, 58 cm³ abs. Chloroform und 6,5 g n-Butylmalonsäure-dichlorid wurde eine Lösung von 8 g p-Acetoxy-hydrazobenzol (Vb) in 32 cm³ abs. Chloroform bei 0–5° eingetropft. Nach 12stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die Mischung dreimal mit je 50 cm³ 0,1-n. HCl und mit Wasser gewaschen und eingedampft.

d) Phenylbutazonderivate mit freier Hydroxylgruppe. Vgl. Tab. 3. 9. p-Hydroxy-phenylbutazon (II). 8,29 g VIIa wurden in einer Lösung von 80 cm³ n. Natronlauge und 160 cm³ Alkohol gelöst und in Gegenwart von 4 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach 6 Std. war die Reaktion bei einer Wasserstoffaufnahme von 103% d. Th. beendet. Man filtrierte, engte das Filtrat im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40° ein, setzte 80 cm³ Wasser zu und leitete CO₂ ein, bis Phenolphthalein nicht mehr gerötet wurde. Die zweimal mit Äther extrahierte Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, das ausgefällte Öl in Essigester aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die verbleibenden 6,47 g hellgelben Öls wurden zur Kristallisation in 9,7 cm³ Benzol warm gelöst, mit 32 cm³ Äther gemischt, filtriert und mit 16 cm³ Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt.

10. 146 g Acetoxyderivat VIIb wurden in 600 cm³ 2-n. NaOH gelöst und 1 Std. bei 50° gerührt. Die nur noch schwach phenolphthaleinalkalische Lösung wurde unter 730 cm³ Essigester mit der berechneten Menge konz. Salzsäure versetzt, die organische Phase wiederholt mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (132 g) wurde, wie oben beschrieben, aus Benzol/Äther/Petroläther umkristallisiert.

Wir verdanken die Analysen unserm mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: Herr Dr. H. Wagner) und die Hydrierungen Herrn Dr. Ch. Simon.

SUMMARY.

The synthesis of four derivatives of phenylbutazone with one or two hydroxy groups in the phenyl nuclei is described, among them p-hydroxy-phenylbutazone [1-(p-hydroxyphenyl)-2-phenyl-4-n-butyl-pyrazolidine-3,5-dione] (II) which is one of the metabolites of phenylbutazone in man.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien
der Firma J. R. Geigy AG., Basel.