

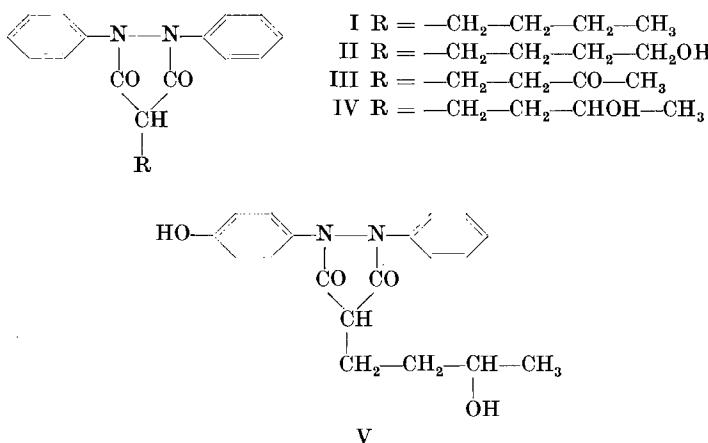
49. Über Derivate des Phenylbutazons. II. Derivate mit einer Hydroxylgruppe in der 4-ständigen Seitenkette

von R. Denss, F. Häfliger und Sidney Goodwin.

(25. I. 57.)

Im Rahmen von Arbeiten, deren Bedeutung und Interesse wir in der Einleitung zur ersten Mitteilung dieser Reihe¹⁾ dargelegt haben, wurden unter anderem einige Phenylbutazonederivate^{1a)} hergestellt, die in der Seitenkette eine Hydroxylgruppe tragen. Eine dieser Verbindungen, das γ -Hydroxy-phenylbutazon (IV) erwies sich -- abgesehen von der optischen Aktivität des „natürlichen“ Produkts -- als identisch mit dem von *B. B. Brodie* und Mitarbeitern isolierten und als „Metabolite II“ bezeichneten Stoffwechselprodukt des Phenylbutazons (I)²⁾.

In der vorliegenden Mitteilung wird die Synthese der Verbindungen II, III, IV und V beschrieben.



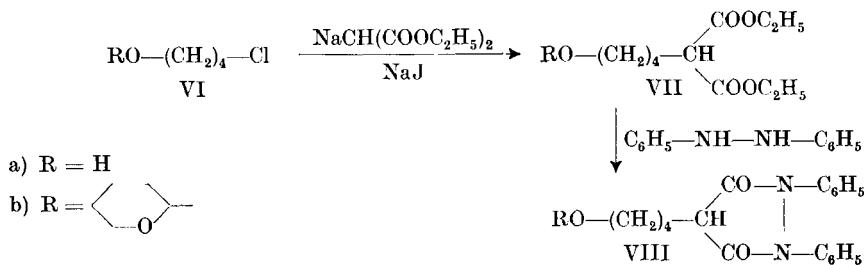
Beim Aufbau des Dioxopyrazolidinringes dieser Verbindungen durch Kondensation von substituierten Malonsäureestern und Hydrazobenzol mit Natriumalkoholat musste die Sauerstofffunktion im Alkylrest der Malonesterkomponente zur Vermeidung von Nebenreaktionen geschützt werden. Das δ -Hydroxy-phenylbutazon (II)

¹⁾ Helv. **40**, 395 (1957).

^{1a)} Betr. Nomenklatur s. Helv. **40**, 395, Anm. 2 (1957).

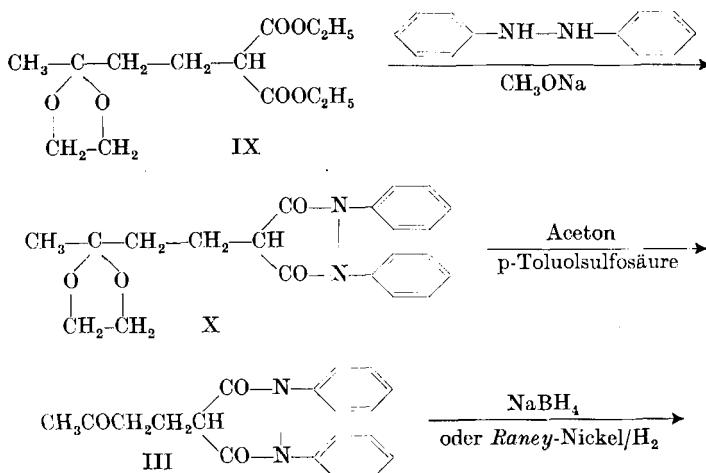
²⁾ J. J. Burns, R. K. Rose, S. Goodwin, J. Reichenthal, E. C. Horning & B. B. Brodie, J. Pharmacol. exper. Ther. **113**, 481 (1955).

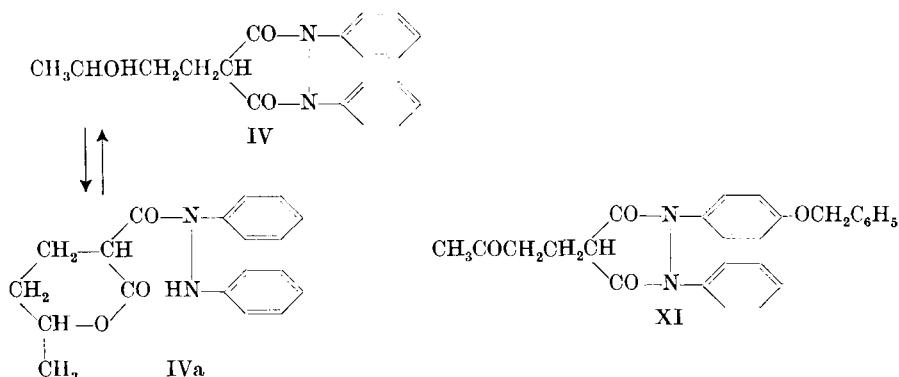
wurde ausgehend von 4-Chlorbutanol (VIa) auf folgendem Wege hergestellt:



4-Chlorbutanol reagierte mit Dihydro-pyran in Gegenwart von katalytischen Mengen Salzsäure unter Bildung von 2-(δ -Chlorbutyl-oxy)-tetrahydro-pyran (VIb). Bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Natriummalonsäure-diäthylester in Gegenwart von Natriumjodid wurde anstelle des erwarteten δ -(2-Tetrahydro-pyranloxy)-butylmalonesters (VIIb) die freie δ -Hydroxyverbindung (VIIa) isoliert. Offenbar war bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes schon durch den Kontakt mit eiskalter verdünnter Schwefelsäure die Acetal-Bindung wenigstens teilweise aufgespalten worden. Die freie Hydroxylgruppe musste deshalb wiederum mit Dihydro-pyran geschützt werden, worauf die Kondensation mit Hydrazobenzol zu VIIIb ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden konnte. Die Spaltung von VIIIb mit wässrig-alkoholischer Schwefelsäure bei Zimmertemperatur führte schliesslich zum gesuchten δ -Hydroxy-phenylbutazon (II).

Die Synthese des γ -Keto- und des γ -Hydroxy-phenylbutazons (III und IV) gelang über folgende Stufen:





Die Kondensation von γ -(Äthylendioxy)-butyl-malonsäure-diäthylester (IX) und Hydrazobenzol mit Natriummethylat in Benzol lieferte γ -Äthylendioxy-phenylbutazon (X), das in siedendem Aceton mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfosäure zum Keton III gespalten wurde. Die Reduktion zur entsprechenden γ -Hydroxyverbindung gelang sowohl mit Natriumborhydrid als auch mit *Raney-Nickel* in alkoholischer Natronlauge. Das Reduktionsprodukt bildete ein wasserlösliches Natriumsalz, aus dem durch rasches Ausfällen mit verdünnter Salzsäure das bei $91-92^\circ$ schmelzende γ -Hydroxy-phenylbutazon (IV) erhalten wurde³⁾.

Beim Umkristallisieren aus Alkohol oder bei monatelangem Stehen im verschlossenen Gefäß wandelt sich das Präparat in das Lacton IVa um, das auf dem *Kofler*-Block unscharf bei ca. $164-166^\circ$ und auf der *Kofler*-Bank bei 210° schmilzt (α -Form). Beim Umkristallisieren dieses Produktes aus Aceton wird eine andere polymorphe Modifikation⁴⁾ (β -Form) erhalten, die auf der *Kofler*-Bank zunächst bei ca. 193° schmilzt, wieder erstarrt (zur α -Form) und schliesslich bei 210° endgültig schmilzt. Ebenso haben *J. J. Burns et al.*²⁾ nach Umkristallisieren des mit Säure gefällten natürlichen Metaboliten die β -Form des Lactons IVa (Smp. $156-158^\circ$, $[\alpha]_D^{26,5} -24^\circ$) isoliert. Das δ -Caprolacton- α -carbonsäure-N,N'-diphenyl-hydrazid (IVa) löst sich beim Behandeln mit wässrig-alkoholischer Natronlauge langsam auf, und beim Ansäuern wird wiederum die bei $91-92^\circ$ schmelzende Pyrazolidinverbindung erhalten.

Nach der Herstellung der kernhydroxylierten Phenylbutazon-derivate¹⁾ lag es nahe, Verbindungen dieser Reihe herzustellen, die sowohl im Phenylkern als auch in der Seitenkette Hydroxylgruppen tragen. Als Vertreter dieser Gruppe wählten wir das p,γ -Dihydroxy-

³⁾ Vgl. nachfolgende dritte Mitteilung dieser Reihe.

⁴⁾ Dass es sich um polymorphe Modifikationen handelt, schliessen wir daraus, dass sich α - und β -Form in Lösung weder im UV-, noch im IR.-Spektrum unterscheiden, während die IR.-Spektren der festen Substanzen verschieden sind. Vgl. nachfolgende 3. Mitteilung, Tab. 3, Fig. 2 und 3b.

phenylbutazon (V). Zur Synthese beschritten wir den Weg, der sich für die Verbindung IV bewährt hatte. Ausgehend von p-Benzylxy-hydrazobenzol gelangten wir so zum p-Benzylxy- γ -ketobutyl-malonylhydrazobenzol (XI). Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in alkalischem Medium lieferte unter Benzylätherspaltung und gleichzeitiger Hydrierung der Ketogruppe die gesuchte Verbindung V.

Experimenteller Teil⁵⁾.

2-(δ -Chlorbutoxy)-tetrahydropyran (VIb). Zu 115 g 4-Chlorbutanol⁶⁾ wurden unter Rühren und Eiskühlung 89 g Dihydro-pyran bei 0—10° eingetropft. Dann wurden 0,5 cm³ konzentrierte Salzsäure zugefügt und über Nacht bei Zimmertemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit 2-n. Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach zweimaliger Destillation 90 g Tetrahydropyryanylverbindung vom Sdp. 116—117,5°/15 mm.

$C_9H_{17}O_2Cl$ Ber. C 56,07 H 8,90% Gef. C 56,26 H 8,78%

δ -Hydroxybutyl-malonsäure-diäthylester (VIIa). 38,5 g 2-(δ -Chlorbutoxy)-tetrahydro-pyran wurden mit 32,0 g Malonsäure-diäthylester, 11,0 g Natrium-methylat und 0,1 g gepulvertem Natriumjodid in 60 cm³ abs. Alkohol 15 Std. unter Röhren zum Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde auf ein Gemisch von 100 cm³ 2-n. Schwefelsäure und 150 g Eis gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 5-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab nach mehrmaliger Destillation 27 g δ -Hydroxybutyl-malonsäure-diäthylester vom Sdp. 113,5—114,5°/0,02 mm.

$C_{11}H_{20}O_5$ Ber. C 56,86 H 8,68% Gef. C 56,28 H 8,37%

δ -(2-Tetrahydro-pyranyl)-oxybutyl-malonsäure-diäthylester (VIIb). 23,2 g δ -Hydroxybutylmalonester wurden mit 8,4 g Dihydro-pyran und 3 Tropfen konz. Salzsäure über Nacht stehengelassen. Dann wurde mit Äther verdünnt, die Lösung mit 2-n. Natronlauge und Wasser geschüttelt und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Bei 121—123°/0,03 mm destillierten 27 g des Tetrahydro-pyranäthers als farbloses Öl.

$C_{16}H_{28}O_6$ Ber. C 60,72 H 8,93% Gef. C 60,79 H 9,17%

δ -Tetrahydropyryloxy-phenylbutazon (VIIIb). 25,0 g Malonester VIIb wurden mit 14,9 g Hydrazobenzol und 4,5 g Natriummethylat in 15 cm³ Benzol 12 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mehrmals mit Wasser und 2-n. Sodalösung extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Tierkohle behandelt. Auf Zusatz von eiskalter 2-n. Salzsäure fielen 18,0 g des rohen Kondensationsproduktes aus, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 123—124° schmolz.

$C_{24}H_{28}O_4N_2$ Ber. C 70,55 H 6,91 N 6,86%
Gef. „ 70,69 „ 6,99 „ 6,86%

δ -Hydroxy-phenylbutazon (II). 50 g VIIIb wurden in 2,3 l Alkohol gelöst, die Lösung mit 200 cm³ 2-n. Schwefelsäure versetzt und 7 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Auf Zusatz von 4 l dest. Wasser kristallisierten nach 48stündigem Stehen im Eisschrank 26 g δ -Hydroxy-phenylbutazon, das durch Umlösen aus Alkohol-Wasser-Gemisch weiter gereinigt wurde. Die Verbindung schmilzt bei 104—105°, erstarrt dann wieder kristallin, um bei 114—115° endgültig zu schmelzen.

$C_{19}H_{20}O_3N_2$ Ber. C 70,33 H 6,22 N 8,64%
Gef. „ 70,40 „ 6,12 „ 8,55%

⁵⁾ Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block mit Thermoelément bestimmt.

⁶⁾ J. B. Cloke & F. J. Pilgrim, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2667 (1939).

γ -Äthylendioxy-phenylbutazon (X). 274 g γ -Äthylendioxy-butylmalonsäure-äthylester⁷⁾ wurden mit 193 g Hydrazobenzol und 57 g Natriummethylat in 100 cm³ abs. Benzol 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit Benzol verdünnt, mit Wasser und wiederholt mit 2-n. Sodalösung extrahiert und die vereinigten Extrakte mit 2-n. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wog 212 g. Zur Analyse wurde aus Alkohol kristallisiert. Smp. 165—167°.

C ₂₁ H ₂₂ O ₄ N ₂	Ber. C 68,82	H 6,06	N 7,65%
	Gef. „	68,75	„ 6,13 „ 7,83%

γ -Keto-phenylbutazon (III). 100 g rohe Äthylendioxy-Verbindung X wurden in 2 l Aceton gelöst und nach Zusatz von 1,0 g p-Toluolsulfosäure 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Die filtrierte Lösung wurde mit 4 l Wasser versetzt und 24 Stunden lang bei 5° stehengelassen. Es kristallisierten 73 g γ -Keto-phenylbutazon, das aus Alkohol umgelöst bei 115,5—116° schmolz.

C ₁₉ H ₁₈ O ₃ N ₂	Ber. C 70,77	H 5,63	N 8,70%
	Gef. „	70,67	„ 5,52 „ 8,80%

Gelegentlich wurde eine Modifikation vom Smp. 126—128,5° isoliert, die sich weder in den mikroanalytischen Werten, noch im IR-Spektrum von der tieferschmelzenden Form unterscheidet.

2,4-Dinitrophenylhydrazin: Gelbe Nadeln aus Alkohol. Smp. 189—190°.

C ₂₅ H ₂₂ O ₆ N ₆	Ber. C 59,75	H 4,41	N 16,73%
	Gef. „	59,95	„ 4,51 „ 16,80%

γ -Hydroxy-phenylbutazon (IV) und Lacton IVa. a) Durch katalytische Reduktion. 50 g Keton III wurden in 1 l Alkohol und 500 cm³ 1-n. Natronlauge gelöst und mit 50 g Raney-Nickel bei Zimmertemperatur unter Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von 3,66 l Wasserstoff (Theorie: 3,48 l) kam die Hydrierung zum Stillstand. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, 1200 cm³ 2-n. Salzsäure zugesetzt und 48 Std. stehengelassen, wobei 42 g α -Form von IVa auskristallisierten. Diese lieferte beim Umkristallisieren aus Aceton die β -Form von IVa, die unscharf bei 164—166° schmilzt, wenn die Bestimmung auf dem Kofler-Block ausgeführt wird. Auf der Kofler-Bank schmilzt das Präparat bei 193°, wird wieder fest und schmilzt endgültig bei 210°.

C ₁₉ H ₂₀ O ₃ N ₂	Ber. C 70,33	H 6,22	N 8,64%
	Gef. „	70,22	„ 6,27 „ 8,65%

18,82 g Lacton IVa wurden bei 40° in 200 cm³ 1-n. Natronlauge und 30 cm³ Alkohol geschüttelt. Nach 15 Min. war die Substanz fast völlig in Lösung gegangen. Es wurde filtriert, mit 50 cm³ Wasser nachgewaschen und mit 150 cm³ eiskalter 2-n. Salzsäure angesäuert. Der kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum über Calciumchlorid bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Smp. 91—92° (Kofler-Block und Kofler-Bank).

C ₁₉ H ₂₀ O ₃ N ₂	Ber. C 70,33	H 6,22	N 8,64%
	Gef. „	70,53	„ 6,32 „ 8,85%

Die Verbindung löst sich sofort in verdünnter Natronlauge und besitzt die Konstitution des γ -Hydroxy-phenylbutazons (IV)³⁾. Beim Umkristallisieren aus Alkohol erfolgt Rückumlagerung in die bei 164—166° schmelzende α -Form des Lactons IVa. Dieselbe Umwandlung tritt schon beim Aufbewahren des Präparates im geschlossenen Gefäß im Verlaufe von mehreren Monaten ein.

b) Durch Reduktion mit Natriumborhydrid. 50 g Keton III wurden in 2 l Methanol und 171 cm³ 1-n. Natronlauge gelöst und mit 250 cm³ einer 10-proz. methanolischen Lösung von Natriumborhydrid versetzt. Diese Lösung wurde 24 Std. unter Wasserkühlung stehengelassen, filtriert und mit 2,5 l 2-n. Salzsäure angesäuert. Nach mehrtagigem Stehen im Eisschrank kristallisierten 18,79 g rohes δ -Caprolacton- α -carbonsäure-N,N'-

⁷⁾ M. Kühn, J. prakt. Chem. [II] 156, 103 (1940).

diphenylhydrazid IVA, das nach Umlösen aus Aceton oder Alkohol bei 164—166° schmolz und nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum mit dem durch katalytische Hydrierung gewonnenen Produkt identisch war.

$C_{19}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 70,33	H 6,22	N 8,64%
	Gef. „ 70,40	„ 6,31	„ 8,50%

p-Benzylxy- γ -äthylendioxy-phenylbutazon. 54,8 g γ -Äthylendioxy-malonsäure-diäthylester⁷⁾ und 85 g p-Benzylxyhydrazobenzol¹⁾ wurden mit 10,8 g Natriummethylat in 20 cm³ abs. Xylo 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene Lösung wurde wiederholt mit Wasser ausgeschüttelt, aus den vereinigten Extrakten wurde das rohe Reaktionsprodukt durch Zusatz von 110 cm³ 2-n. HCl ausgefällt. Das Analysenpräparat schmolz nach wiederholter Kristallisation aus Benzol-Petroläther-Gemisch bei 140,5—141,5°. Ausbeute: 47 g.

$C_{28}H_{28}O_5N_2$	Ber. C 71,15	H 5,98	N 5,93%
	Gef. „ 71,12	„ 6,21	„ 5,98%

p-Benzylxy- γ -keto-phenylbutazon (XI). 23,6 g der obigen Äthylendioxy-Verbindung wurden in 500 cm³ Aceton gelöst und unter Zusatz von 100 mg p-Toluolsulfosäure 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde filtriert, das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Es wurden 18,32 g Keton XI vom Smp. 131—134° erhalten. Zur Analyse wurde noch 3mal aus Alkohol umkristallisiert, wodurch sich der Smp. auf 133,5—134,5° erhöhte.

$C_{28}H_{24}O_4N_2$	Ber. C 72,86	H 5,65	N 6,54%
	Gef. „ 72,78	„ 5,61	„ 6,48%

p, γ -Dihydroxy-phenylbutazon (V). 30,0 g Benzylketon XI wurden in 600 cm³ Alkohol und 300 cm³ 1-n. Natriumhydroxyd unter Zusatz von 30 g Raney-Nickel-Katalysator bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von 3,33 l H₂ (ber.: 3,14 l) kam die Hydrierung zum Stillstand. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, 300 cm³ 2-n. HCl und 1 l Wasser zugefügt und unter Eiskühlung kristallisiert gelassen. Ausbeute 17,08 g p, γ -Dihydroxy-phenylbutazon vom Smp. 180—182°.

$C_{19}H_{20}O_4N_2$	Ber. C 67,02	H 5,93	N 8,24%
	Gef. „ 66,94	„ 5,85	„ 8,16%

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

SUMMARY.

The synthesis of three derivatives of phenylbutazone with a hydroxy group in the butyl side chain is described, among them γ -hydroxy-phenylbutazone [1,2-diphenyl-4-(γ -hydroxy-n-butyl)-pyrazolidine-3,5-dione] (IV), the laevo-rotatory isomer of which is one of the metabolites of phenylbutazone in man.

Wissenschaftliche Laboratorien
der Firma J. R. Geigy AG., Basel, und Laboratory of Chemistry
of Natural Products, National Heart Institute,
National Institutes of Health, Bethesda 14, Md.
