

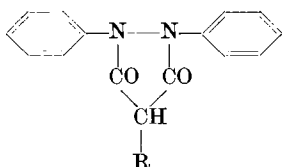
49. Über Derivate des Phenylbutazons. II. Derivate mit einer Hydroxylgruppe in der 4-ständigen Seitenkette

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

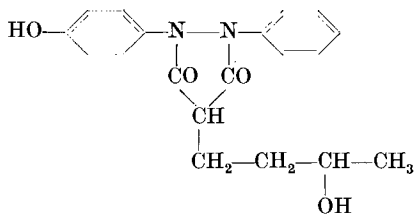
(25. I. 57.)

Im Rahmen von Arbeiten, deren Bedeutung und Interesse wir in der Einleitung zur ersten Mitteilung dieser Reihe¹⁾ dargelegt haben, wurden unter anderem einige Phenylbutazonderivate^{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.



- I R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 II R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$
 III R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$
 IV R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$



V

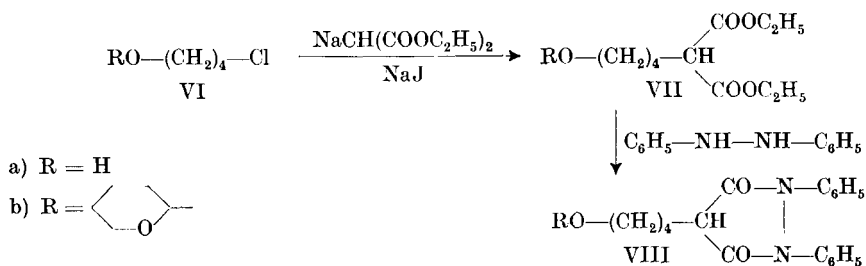
Beim Aufbau des Dioxopyrazolidinringes dieser Verbindungen durch Kondensation von substituierten Malonsäureestern und Hydrazobenzol mit Natriumalkoholat musste die Sauerstofffunktion im Alkylrest der Malonesterkomponente zur Vermeidung von Nebenreaktionen geschützt werden. Das δ -Hydroxy-phenylbutazon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

¹⁾ Helv. **40**, 395 (1957).

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

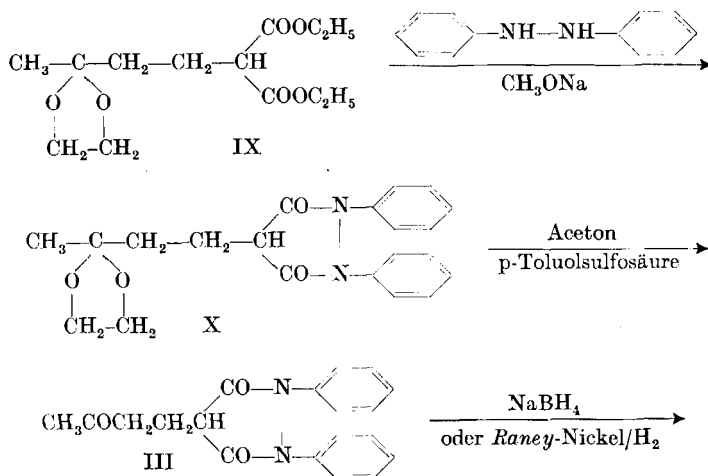
²⁾ J. J. Burns, R. K. Rose, S. Goodwin, J. Reichenthal, E. C. Horning & B. B. Brodie, J. Pharmacol. exper. Ther. **113**, 481 (1955).

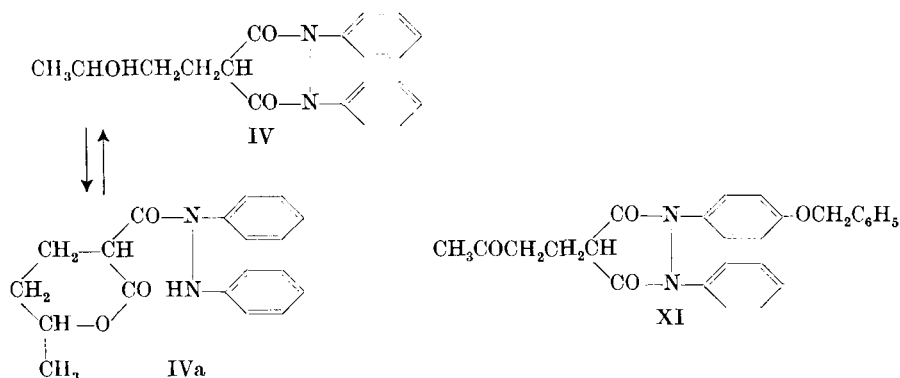
wurde ausgehend von 4-Chlorbutanol (VIa) auf folgendem Wege hergestellt:



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-pyran-yloxy)-butyl-malonesters (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 VIIb ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden konnte. Die Spaltung von VIIb 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-di-äthylester (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° 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° 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°, $[\alpha]_D^{26.5} = -24^\circ$) 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° 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-Benzyl-oxy-hydrazobenzol gelangten wir so zum p-Benzyl-oxy- 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 Tetrahydropyran-yl-Verbindung vom Sdp. 116—117,5°/15 mm.

C₉H₁₇O₂Cl Ber. C 56,07 H 8,90% Gef. C 56,26 H 8,78%

δ -Hydroxybutyl-malonsäure-diäthylester (VIIa). 38,5 g 2-(δ -Chlorbutyl-oxy)-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 Rühren 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.

C₁₁H₂₀O₅ Ber. C 56,86 H 8,68% Gef. C 56,28 H 8,37%

δ -(2-Tetrahydro-pyran-yl)-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-pyran-yläthers als farbloses Öl.

C₁₆H₂₈O₆ Ber. C 60,72 H 8,93% Gef. C 60,79 H 9,17%

δ -Tetrahydropyran-yl-oxy-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.

C₂₄H₂₈O₄N₂ 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.

C₁₉H₂₀O₃N₂ 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 Thermoelement 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°.

$C_{21}H_{22}O_4N_2$	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.

$C_{19}H_{18}O_3N_2$	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°.

$C_{25}H_{22}O_6N_6$	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°.

$C_{19}H_{20}O_3N_2$	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).

$C_{19}H_{20}O_3N_2$	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 mehrtägigem 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-Benzoyloxy- γ -äthylendioxy-phenylbutazon. 54,8 g γ -Äthylendioxy-malonsäure-diäthylester⁷⁾ und 85 g p-Benzoyloxyhydrazobenzol¹⁾ wurden mit 10,8 g Natrium-methylat in 20 cm³ abs. Xylol 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-Benzoyloxy- 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.

$C_{26}H_{24}O_4N_2$	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 kristallisieren 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 verdanken 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.