

28. Über Derivate und Analoge des Phenylbutazons IV Analoge mit schwefelhaltigen Seitenketten

von R. Pfister und F. Häfliger

(7. XII. 60)

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Phenylbutazongebiet¹⁾ stellten wir u. a. auch Malonylhydrazobenzol-Derivate²⁾ her, deren Seitenketten durch N, O oder S unterbrochen sind³⁾. In dieser Reihe war das $[(\beta\text{-Phenylthio-}\text{\AA}\text{thyl})\text{-malonyl}]$ -hydrazobenzol (I) im Tierversuch durch eine starke entzündungshemmende Wirkung⁴⁾ und in der klinischen Prüfung durch die intensive uricosurische (Harnsäure-ausscheidende) Wirkung⁵⁾ aufgefallen. In der letzteren Eigenschaft wird es durch das entsprechende Sulfoxyd II noch übertroffen⁶⁾. Dieses Präparat wurde nach ausgedehnten klinischen Prüfungen unter der Marke Anturan[®] als Uricosuricum in die Therapie eingeführt.

BRODIE, BURNS und Mitarbeiter haben den Stoffwechsel von I und II im Menschen untersucht. Nach peroraler Verabreichung von I konnte das Sulfoxyd II aus dem Urin isoliert und mit der von uns synthetisierten Verbindung identifiziert werden⁷⁾. Peroral verabreichtes Sulfoxyd II wird zu V hydroxyliert⁸⁾, welches ebenfalls aus Urin isoliert und mit dem von uns synthetisierten Präparat identifiziert werden konnte⁹⁾. Das Sulfon III und der Hydroxy-thioäther IV kamen als weitere, mögliche Metaboliten in Frage. Keine der beiden Verbindungen konnte jedoch aus Urin isoliert werden; als wesentliche Stoffwechselstufen von I bzw. II sind sie auszuschliessen⁹⁾.

Im folgenden beschreiben wir die Synthese und die Eigenschaften der Verbindungen I bis V sowie die Darstellung der beiden optischen Antipoden von II.

$[(\beta\text{-Phenylthio-}\text{\AA}\text{thyl})\text{-malonyl}]$ -hydrazobenzol (I) wurde aus $(\beta\text{-Phenylthio-}\text{\AA}\text{thyl})$ -malonester (VI) oder dem entsprechenden Malonsäurechlorid IX und Hydrazobenzol erhalten.

¹⁾ 3. Mitteilung: *Helv.* **40**, 408 (1957).

²⁾ Betr. Nomenklatur vgl. *Helv.* **40**, 395, Anm. 2 (1957).

³⁾ DBP 903578; USP 2700671.

⁴⁾ G. WILHELMI & J. P. CURRIE, *Schweiz. med. Wschr.* **84**, 1315 (1954).

⁵⁾ B. B. BRODIE, T. F. YÜ, J. J. BURNS, T. CHENKIN, B. C. PATON, J. M. STEELE & A. B. GUTMAN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **86**, 884 (1954); T. F. YÜ, B. C. PATON, T. CHENKIN, J. J. BURNS, B. B. BRODIE & A. B. GUTMAN, *J. clin. Invest.* **35**, 374 (1956).

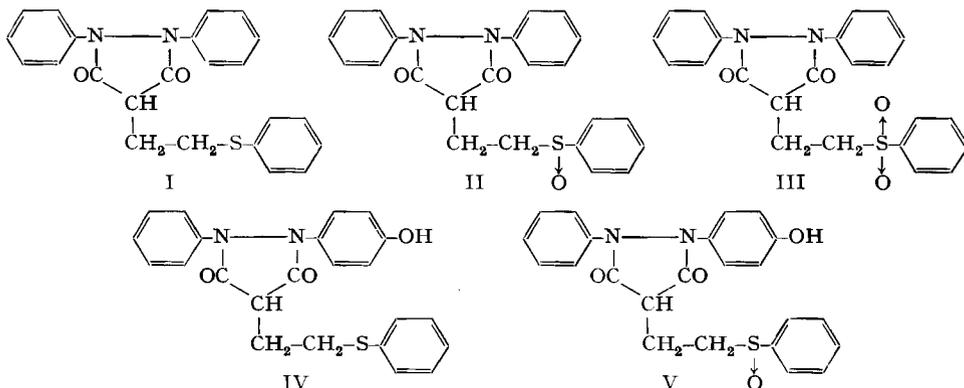
⁶⁾ J. J. BURNS, T. F. YÜ, A. RITTERBAND, J. M. PEREL, A. B. GUTMAN & B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **119**, 418 (1957); J. J. BURNS, T. F. YÜ, P. G. DAYTON, L. BERGER, A. B. GUTMAN & B. B. BRODIE, *Nature* **182**, 1162 (1958).

⁷⁾ J. J. BURNS, T. F. YÜ, P. G. DAYTON, A. B. GUTMAN & B. B. BRODIE, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **86**, 253 (1960).

⁸⁾ Eine analoge, biologische Hydroxylierung erfolgt auch beim Phenylbutazon selbst: J. J. BURNS, R. K. ROSE, S. GOODWIN, J. REICHTHAL, E. C. HORNING & B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **113**, 481 (1955).

⁹⁾ P. G. DAYTON, L. E. SICAM, M. LANDRAU & J. J. BURNS, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **1961**, im Druck.

[[β -Phenylsulfanyl- α -äthyl]-malonyl]-hydrazobenzol (II) lässt sich nicht auf analoge Weise darstellen, da sich die (β -Phenylsulfanyl- α -äthyl)-malonsäure-Derivate unter den Reaktionsbedingungen bereits zersetzen. Das Sulfoxyd II kann jedoch durch Oxydation des Thioäthers I mit Perhydrol bei Raumtemperatur leicht erhalten werden. Die Weiteroxydation zum Sulfon III beginnt erst bei Temperaturen oberhalb 40°, sie lässt sich bei 95° glatt zu Ende führen¹⁰).



Das als Metabolit isolierte Sulfoxyd II war optisch aktiv¹¹) ($[\alpha]_D^{24} = +11^\circ$, Chloroform⁹). Es war deshalb erwünscht, die beiden enantiomeren Formen von II herzustellen. Die direkte Spaltung des racemischen Sulfoxyds II gelang nicht, da keine der verschiedenen untersuchten optisch aktiven Basen mit II ein kristallisierbares Salz bildete. Die sauren Salze der substituierten Malonsäure XII mit (+)- bzw. (-)- α -Phenyläthylamin kristallisierten hingegen gut und liessen sich leicht durch wiederholte Kristallisation in die diastereomeren Salze spalten, woraus dann die beiden enantiomeren Malonsäuren XII erhalten wurden. Die Überführung der optisch aktiven Malonsäuren XII in die entsprechenden Dioxypyrazolidine II erforderte eine Ringschlussmethode, welche chemische Zersetzung und Racemisierung ausschliesst. Das von SHEEHAN & HESS zur Herstellung von Peptidbindungen eingeführte Carbodiimid-Verfahren¹²) liess sich zur vorliegenden Synthese verwenden, wobei die Ausbeuten rund 30% betragen. Die beiden enantiomeren Formen des Sulfoxyds II zeigten spezifische Drehungen von +109° bzw. -104° (Chloroform). Die wesentlich niedrigere spezifische Drehung des isolierten Metaboliten II führen BURNS *et al.* auf partielle asymmetrische Synthese im Organismus zurück⁹).

Das Hydroxysulfid IV wurde aus dem entsprechenden Malonsäurechlorid IX durch Ringschluss zu XI und Hydrolyse der Acetoxygruppe erhalten.

¹⁰) Dioxypyrazolidine, z. B. Phenylbutazon, werden unter oxydierenden Bedingungen in 4-Stellung leicht hydroxyliert: V. N. SOKOLOVA & O. JU. MAGIDSON, Z. obšč. Chim. 26, 604 (1956); G. ADEMBRI & M. GHELARDONI, Gazz. chim. ital. 89, 700 (1959); P. N. GIRALDI & G. TOSOLINI, *ibid.* 89, 1373 (1959). Diese Reaktion störte bei der Darstellung der vorliegenden Verbindungen nicht.

¹¹) Aus verschiedenen Pflanzen sind bereits optisch aktive Sulfoxide isoliert worden; z. B. Sulforaphen: H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 37, 1017, 1497 (1948); Alliin: A. STOLL & E. SEEBECK, Helv. 37, 189 (1948), 34, 481 (1951); S-Methyl-cystein-sulfoxyd: C. J. MORRIS & J. F. THOMPSON, J. Amer. chem. Soc. 78, 1605 (1956).

¹²) J. C. SHEEHAN & G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 (1955).

Das Hydroxysulfoxyd V kann durch Oxydation des Acetoxysulfids XI mit Perhydrol zum Acetoxysulfoxyd XIII und Hydrolyse der Acetoxygruppe erhalten werden. Einfacher ist die direkte Oxydation des Hydroxysulfids IV zum Hydroxysulfoxyd V, die glatt verläuft. Durch Lösen des Hydroxysulfoxyds V in Lauge und Ausfällen mit Säure werden Kristalle mit $\frac{1}{2}$ Mol. Kristallwasser erhalten, die sich als identisch mit dem isolierten Metaboliten V erwiesen (Smp., Misch-Smp., pK_a , UV- und IR.-Spektrum)⁹⁾.

Experimenteller Teil¹³⁾

1. (*β -Phenylthio-äthyl*)-malonsäure-diäthylester (VI). 138 g (6 Mol) Natrium wurden in 2,76 l abs. Äthanol gelöst, zur 70° warmen Lösung 1,06 kg (6,6 Mol) Malonester gegeben und unter kräftigem Rühren bei 60–70° 1,30 kg (6 Mol) β -Phenylthio-äthyl-bromid in rund 3 Std. zuge tropft. Es wurde 3 Std. bei der gleichen Temperatur weitergerührt und das Äthanol dann abdestilliert. Der Rückstand wurde bei Raumtemperatur mit 800 ml Wasser durchgeschüttelt und die obere Phase nach Trocknen über Natriumsulfat an einer 5 cm hohen VIGREUX-Kolonne fraktioniert: 1,086 kg (61%), Sdp. 138–143°/0,003 Torr, $n_D^{20} = 1,5277$.

2. (*β -Phenylthio-äthyl*)-malonsäure (VII). 296 g (1 Mol) des oben erhaltenen Esters wurden unter Rühren in etwa 1 Std. zur 95° warmen Lösung von 80 g NaOH in 1,2 l Wasser getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Std. bei derselben Temperatur gehalten, dann mit Kohle filtriert und bei Raumtemperatur mit konz. HCl angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden 15 Min. in 500 ml eiskaltem Wasser gerührt, abgesaugt, gut gewaschen und bei 50°/0,01 Torr getrocknet. 209 g (87%), Smp. 162° (Zers.).

3. (*β -Phenylsulfanyl-äthyl*)-malonsäure (XII). – a) *Racemat*. 24 g (0,1 Mol) der unter 2. erhaltenen Säure wurden in 500 ml Eisessig unter schwachem Erwärmen gelöst. Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 11,4 g (0,1 Mol) 30-proz. H₂O₂ in 100 ml Eisessig zugetropft und das Gemisch über Nacht stehengelassen. Am folgenden Morgen war das Oxydationsmittel verbraucht. Die Lösung wurde bei 40°/11 Torr eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert: 23 g (90%), Smp. 154° (Zers.).

C₁₁H₁₂O₅S (256,26) Ber. C 51,56 H 4,72% Gef. C 51,62 H 4,61%

b) (+)-*Form*. 310 g (1,21 Mol) nach 3a) erhaltene Säure wurden in 3,1 l Wasser suspendiert und bei 70° 146 g (1,21 Mol) (–)- α -Phenyläthylamin¹⁴⁾ zufließen gelassen. Die klare Lösung wurde bei 11 Torr eingedampft und der Rückstand aus der 10fachen Menge Isopropanol achtmal umkristallisiert: 41 g (22%) Salz. $[\alpha]_D^{25} = +61,6^\circ$ ($c = 4,99$, H₂O).

C₁₉H₂₅O₅NS (377,45) Ber. C 60,47 H 6,14% Gef. C 60,49 H 6,13%

Dieses Salz (0,109 Mol) wurde in 410 ml H₂O gelöst, die Lösung mit 218 ml 1N NaOH versetzt und die erhaltene Lösung 12 Std. mit Pentan unter Ausschluss von CO₂ im KÜTSCHER-STREUDEL-Apparat extrahiert. Die Pentanlösung wurde mit K₂CO₃ getrocknet und fraktioniert: 8,2 g (62%) (–)- α -Phenyläthylamin, $[\alpha]_D^{25} = -38,4^\circ$ ($c = 100$). Die wässrige Phase wurde mit 218 ml 1N HCl versetzt und bei 11 Torr zur Trockne verdampft. Der feingemahlene Rückstand wurde 30 Min. in 74 ml H₂O bei 0–3° suspendiert, abgesaugt und mit eiskaltem H₂O gewaschen, bis das Filtrat halogenfrei war. Trocknung: 4 Std. bei 50°/0,01 Torr. 22,9 g (82%), Smp. 132° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +131,4^\circ$ ($c = 5,01$, Äthanol).

C₁₁H₁₂O₅S (256,26) Ber. C 51,56 H 4,72 S 12,52% Gef. C 51,40 H 4,56 S 12,46%

c) (–)-*Form*. In analoger Weise wie unter 3, b) beschrieben, wurde das Salz mit (+)- α -Phenyläthylamin¹⁵⁾ erhalten. $[\alpha]_D^{25} = -61,8^\circ$ ($c = 4,99$, H₂O), und daraus die (–)-Säure freigesetzt; $[\alpha]_D^{25} = -122,0^\circ$ ($c = 4,96$, Äthanol); Smp. 138° (Zers.).

C₁₁H₁₂O₅S (256,26) Ber. C 51,56 H 4,72 S 12,52% Gef. C 51,64 H 4,57 S 12,52%

4. 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(β -phenylthio-äthyl)-pyrazolidin (I). Zur Lösung von 23 g Natrium in 460 ml abs. Äthanol wurden 296 g (1 Mol) (β -Phenylthio-äthyl)-malonester (VI) gegeben und

¹³⁾ Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block mit Thermoelement bestimmt.

¹⁴⁾ Vgl. HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie 4/2, 518: $[\alpha]_D^{25} = -38,3^\circ$ ($c = 100$).

¹⁵⁾ Vgl. ¹⁴⁾: $[\alpha]_D^{25} = +38,4^\circ$ ($c = 100$).

anschliessend 202 g (1,1 Mol) Hydrazobenzol. Unter Rühren wurde das Lösungsmittel teilweise abdestilliert, dann wurde mit 230 ml Xylol versetzt und bei einer Badtemperatur von 130–140° 12 Std. weiterdestilliert. Der Rückstand wurde bei 20° mit 1,5 l Wasser verrührt, die wässrige Lösung dreimal mit Chloroform ausgezogen, mit konz. HCl angesäuert, das ausgefällte Öl in Äthylacetat aufgenommen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Lösen in einem halben Volumteil Benzol und Versetzen mit 4 Volumteilen Äthanol von 60–70° kristallisiert: 226 g (58%), Smp. 110–113°.

$C_{23}H_{20}O_2N_2S$	Ber. C 71,12	H 5,19	N 7,21	S 8,25%
(388,47)	Gef. „ 71,22	„ 5,34	„ 7,34	„ 8,07%

5. 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(β -phenylsulfinyl-äthyl)-pyrazolidin (II). – a) *Racemat*. Zur Lösung von 194 g (0,5 Mol) des unter 4. beschriebenen Thioäthers I in 1,5 l Eisessig wurde bei Raumtemperatur eine Mischung aus 56,6 g (0,5 Mol) 30-proz. H_2O_2 und 500 ml Eisessig getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Std. bei derselben Temperatur aufbewahrt und dann bei 11 Torr eingedampft. Der Rückstand wurde aus 400 ml Äthanol kristallisiert: 130 g (59%), Smp. 134–138° (Sintern ab 130°).

$C_{23}H_{20}O_3N_2S$	Ber. C 68,30	H 4,99	N 6,93	S 7,93%
(404,47)	Gef. „ 68,08	„ 4,86	„ 6,94	„ 7,98%

b) (+)-*Form*. In 51 ml abs. Dioxan wurden zuerst 2,56 g (10 mMol) rechtsdrehende (β -Phenylsulfinyl-äthyl)-malonsäure (XII) und dann 2,0 g (11 mMol) Hydrazobenzol aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur auf einmal 4,5 g (22 mMol) Dicyclohexyl-carbodiimid gegeben, welches sich unter Wärmeentwicklung (37°) auflöste. Das Gemisch wurde über Nacht verschlossen stehengelassen. Man saugte vom auskristallisierten Dicyclohexylharnstoff (94%) ab, dampfte das Filtrat bei 11 Torr ein, nahm in Äthylacetat auf und extrahierte zweimal mit 50 ml 1N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung. Man stellte die wässrige Lösung mit konz. HCl auf pH 3, nahm in Äthylacetat auf, trocknete, dampfte ein und kristallisierte aus Äthanol: 1,45 g (37%), Smp. 130–133°; Misch-Smp. mit dem Racemat 130–138°; $[\alpha]_D^{25} = +67,1^\circ$ ($c = 2,04$, Äthanol); $[\alpha]_D^{25} = +109,3^\circ$ ($c = 0,5$, Chloroform).

$C_{23}H_{20}O_3N_2S$ (404,47)	Ber. C 68,30	H 4,99%	Gef. C 68,12	H 5,02%
--------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

c) (–)-*Form*: wie unter b) beschrieben aus der enantiomeren Malonsäure erhalten: 1,5 g (39%), Smp. 130–133°; $[\alpha]_D^{25} = -64,2^\circ$ ($c = 2,14$, Äthanol); $[\alpha]_D^{25} = -104,5^\circ$ ($c = 0,5$, Chloroform).

$C_{23}H_{20}O_3N_2S$ (404,47)	Ber. C 68,30	H 4,99%	Gef. C 68,55	H 4,96%
--------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

6. 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(β -phenylsulfonyl-äthyl)-pyrazolidin (III). Zur Lösung von 10,1 g (25 mMol) Sulfoxyd II (Racemat) in 50 ml Eisessig wurden bei Raumtemperatur 2,85 g (25 mMol) 30-proz. Perhydrol gegeben. Das Gemisch wurde auf 95° erwärmt. Nach rund 2 Std. war das Oxydationsmittel verbraucht. Man dampfte bei 11 Torr ein, nahm in 100 ml Äthylacetat auf, schüttelte 4mal mit je 20 ml Wasser, zog dann 4mal mit je 50 ml 1N $KHCO_3$ -Lösung aus, vereinigte diese Auszüge, stellte sie mit konz. HCl auf pH < 3, zog sie mit Äthylacetat aus, trocknete den Auszug, dampfte ein und kristallisierte den Rückstand aus Äthanol: 3,1 g (30%), Smp. 170–173°.

$C_{23}H_{20}O_4N_2S$	Ber. C 65,70	H 4,80	N 6,66	S 7,63%
(420,47)	Gef. „ 65,64	„ 4,95	„ 6,41	„ 7,66%

7. 1-Phenyl-2-(*p*-acetoxyphenyl)-3,5-dioxo-4-(β -phenylthio-äthyl)-pyrazolidin (XI). 163 g (0,68 Mol) (β -Phenylthio-äthyl)-malonsäure (VIII) wurden bei Raumtemperatur unter Rühren in 500 ml (6,8 Mol) Thionylchlorid eingetragen und das Gemisch 12 Std. bei 40–50° aufbewahrt. Dann wurde bei 11 Torr eingengt und noch 5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rotationsverdampfer bei 50° und 11 Torr gehalten. Der Rückstand (182 g, 97%) wurde mit 364 ml a.s. Chloroform verdünnt und bei 0–5° zur gerührten Lösung von 165 g (0,68 Mol) *p*-Acetoxyhydrazobenzol¹⁶⁾ und 220 ml (4 \times 0,68 Mol) abs. Pyridin in 880 ml abs. Chloroform getropft. Das Gemisch wurde 12 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen und dann unter Rühren in 1 l Eiswasser gegossen. Die Chlorformschicht wurde in Gegenwart von Eis je 2mal mit 500 ml 1N HCl und 1N

¹⁶⁾ R. PFISTER & F. HÄFLIGER, *Helv. 40*, 399 (1957).

KHCO₃ gewaschen und dann 4mal mit je 680 ml 1N Na₂CO₃ ausgezogen. Der vereinigte Soda-Auszug wurde bei 0° unter 500 ml Äthylacetat unter Rühren mit konz. HCl angesäuert, die Äthylacetatlösung getrocknet, bei 11 Torr eingengt und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt: 143 g (47%), Smp. 118–119°.

C₂₅H₂₂O₄N₂S (446,51) Ber. C 67,25 H 4,97% Gef. C 67,08 H 4,88%

8. 1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-(β-phenylthio-äthyl)-pyrazolidin (IV). 40 g (87 mMol) der Acetoxyverbindung XI wurden unter Stickstoff in 400 ml warmer 2N NaOH gelöst, die Lösung 30 Min. bei derselben Temperatur gehalten, dann schnell in Eiswasser auf 10° gekühlt und unter 400 ml Äthylacetat mit konz. HCl angesäuert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert: 29,9 g (84%), Smp. 98–103°.

C₂₃H₂₀O₃N₂S (404,47) Ber. C 68,30 H 4,99% Gef. C 68,30 H 4,85%

9. 1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-(β-phenylsulfinyl-äthyl)-pyrazolidin (V). – a) Das Sulfid XI wurde analog 5a zum Sulfoxid oxydiert. Das Acetoxyderivat XIII konnte nicht kristallisiert werden und wurde deshalb analog 8 verseift. Die Äthylacetatlösung wurde mit 1N KHCO₃-Lösung extrahiert, die wässrige Phase kongosauer gestellt und die freigesetzte Säure aus Eisessig unter Zusatz von Äther kristallisiert. Ausbeute 50–60%; Smp. 187° (Zers.).

C₂₃H₂₀O₄N₂S Ber. C 65,70 H 4,80 N 6,66 S 7,63%
(420,47) Gef. „ 65,65 „ 4,64 „ 6,50 „ 7,78%

Umfällung. 1 g (2,5 mMol) V wurde in 30 ml 0,1N NaOH gelöst und unter Rühren mit 30 ml 0,1N HCl tropfenweise wieder ausgefällt. Die abgesaugten Kristalle wurden 30 Min. in 60 ml Wasser suspendiert, abgesaugt und 48 Std. an der Luft getrocknet: 0,62 g (62%), Smp. 104–106°.

C₂₃H₂₀O₄N₂S, 1/2 H₂O (429,48) Ber. C 64,31 H 4,92% Gef. C 64,40 H 4,80%

Durch Umkristallisation des kristallwasserhaltigen Präparates aus Methanol wurde wiederum das wasserfreie Präparat erhalten, Smp. 191–193° (Zers.).

b) Einfacher und in besserer Ausbeute konnte V durch direkte Oxydation von IV analog 5a erhalten werden. Der Eindampfrückstand konnte direkt aus Äthylacetat kristallisiert werden. Ausbeute 83%; Smp. 190–191° (Zers.).

C₂₃H₂₀O₄N₂S (420,47) Ber. C 65,70 H 4,80% Gef. C 65,54 H 4,80%

Wir verdanken die Analysen und Drehungsbestimmungen unserm mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: Herr Dr. H. WAGNER).

SUMMARY

The synthesis of 1,2-diphenyl-3,5-dioxo-4-(β-phenylthio-ethyl)-pyrazolidine (I), its respective sulfoxide (II, Anturan®) and sulfone (III) are described. Both enantiomers of the sulfoxide (II) have been synthesized, the dextrorotatory form being one of the metabolites of I in man. The p-hydroxy derivatives of I and II have been synthesized, the latter (V) being a metabolite of II in man.

Wissenschaftliche Laboratorien der Firma J. R. GEIGY A.G., Basel