

4-Hidroksimetilfenilbutazonun Bazı Türevleri II*

Some Derivatives of 4-Hydroxymethylphenylbutazone II

Hayriye AMÂL**

Süheylâ BAYKARA**

GİRİŞ

Bundan önceki çalışmalarımızda fenilbutazonun Mannich bazları (A) ve 4-hidroksimetilfenilbutazonun üretanları (B) (1) üzerinde durulmuştu. Bu kısımda 4-hidroksimetilfenilbutazonun halojenli (C) ve halojensiz esterleri (D) konu edilecektir.

Elde edilen maddelerin ince tabaka kromatografileri yapılarak saflıkları kontrol edilmiş; UV, IR, NMR spektrumları ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca seçilen bir türevin kütle spektrumu alınmış ve spektrumda moleküler iyon piki yanında fenilbutazon türevlerine özgü fragmentler bulunmuştur.

DENEYSEL KISIM

C) Halojenli Esterler

Genel metod. 0.01 mol 4-hidroksimetilfenilbutazon üzerine 0.015 mol α -halojenoasid halojenürü katılır. Karışım su banyosunda, kalsiyum klorür borusu takılmış geriçeviren soğutucu altında iki saat ısıtılır. Soğuduktan sonra meydana gelen yağ görünümündeki karışıma 25-30 ml etanol ilâve edilir ve bekletilir. Kısa bir süre son-

Redaksiyona verildiği tarih: 20 Nisan 1979.

*Ecz. Süheylâ BAYKARA tarafından Farmasötik Kimya Kürsüsünde (Kürsü Başkanı Prof. Dr. Hayriye AMÂL) hazırlanmış olan "4-Hidroksimetilfenilbutazonun bazı türevleri" isimli doktora tezinden özetlenmiştir. Sınav tarihi: Ocak 1978.

**Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Üniversitesi.

ra madde katılaştır. Önce sodyum karbonatın sudaki % 5 lik çözeltisiyle, sonra turnusola karşı nötr reaksiyon gösterinceye kadar su ile yıkanır; kurutulur. Elde edilen ham ürün özel kısımda bildirildiği gibi temizlenir.

4-Kloroasetiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (I)

Bu maddenin elde edilişi, bazı özellikleri ve elementel analiz sonuçları ile tersiyer aminlerle katernizasyonu bundan önceki bir çalışmada (2) bildirilmişti. Burada maddenin kromatografisi ve spektral bulguları ile sekonder aminlerle reaksiyonundan (C/1) söz edilecektir:

Kromatografisinde sikloheksan-kloroform (5:95) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbanı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ ^{EtOH} maks. 240 nm (ϵ :16596). **IR** (KBr) ν maks. 3061 (aromatik C-H); 2960, 2940, 2879, 2860 (metil ve metilen C-H); 1780 (α -halojenoester karbonili); 1755, 1723 (pirazolidindion halkası karbonilleri); 1595, 1495, 1451 (aromatik halka C=C); 1282, 1155 (ester C-O-C); 715 (butil grubu CH₂ eğilimi); 760, 695 (monosüstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (A60 MHz, CDCl₃, TMS) δ 0.9-1.9 (9H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₃ ve CH₂ ler); 3.92 (2 H, s, halojene komşu CH₂); 4.50 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH₂); 7.10-7.49 (10H, m, fenilbutazon halkasının fenil artıkları) ppm. **Kütle spektrumu.** m/e 415, 380, 322, 265, 183, 105, 92, 83, 77, 65, 51.

C/1) 4-Kloroasetiloksimetilfenilbutazonun sekonder aminlerle verdiği reaksiyon ürünleri: 4-Kloroasetiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin dietilamin veya morfolinle reaksiyona sokularak tersiyer amin yapısında iki yeni madde elde edilmiştir (la ve lb).

4-(α -Dietilamino)asetiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin hidroklorür (Ia)

2.07 g (0.005 mol) 4-kloroasetiloksimetilfenilbutazon benzende çözülür. Üzerine 1 ml (0.01 mol) dietil amin katılır, a) oda sıcaklığında bir gün bekletilir veya b) su banyosunda, geriçeviren soğutucu altında beş saat ısıtılır. Billurlanan dietilamin hidroklorür süzülerek ayrılır, benzen distillenir. Meydana gelen yağ kıvamındaki

madde çok az etanolde çözülüp üzerine hidroklorik asitle doyurulmuş eter ilâve edilerek HCl tuzu haline getirilir: a) 0.85 g (verim % 34.8), b) 1.35 g (verim %55.3). Madde etanol-eter karışımından iki kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 158-60°C; beyaz, prizmatik billurlar. Kromatografisinde benzen-etanol (90:10) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbantı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{maks.}}$ 240 nm (ϵ :17887). **IR** (KBr) ν maks. 3040 (aromatik C-H); 2958, 2930, 2860 (metil ve metilen C-H); 2460 (tersiyer amin tuzu N⁺H); 1765, 1750, 1720 (ester ve fenilbutazon karbonilleri); 1590, 1482, 1455 (aromatik halka C=C); 1285, 1195 (ester C-O-C); 702 (butil grubu CH₂ eğilimi), 760, 690 (monosüstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (A60 MHz, CD₃OD, TMS) δ 0.70-1.95 (15 H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₂ ve C₂H ler ile 1.22 de N(CH₂CH₃)₂ grubundaki CH₃); 3.22 (4H, q, N (CH₂CH₃)₂ grubundaki CH₂); 4.05 (2 H, s, tersiyer amine komşu CH₂); 4.61 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH₂); 7.10-7.46 (10H, m, fenilbutazonun fenil artıkları) ppm. **Anal.** C₂₆H₃₃N₃O₄. HCl için hesaplanan: C, 63.98; H, 7.02; N, 8.61; Cl, 7.26. Bulunan: C, 63.52; H, 7.29; N, 8.86; Cl, 7.19.

4-(α -Morfolino)asetiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksipirazolidin hidroklorür (Ib)

2.07 g (0.005 mol) 4-kloroasetiloksimetilfenilbutazon kuru benzeninde çözülür. Üzerine 0.9 ml (0.01 mol) morfolin katılarak madde (Ia) da anlatıldığı şekilde çalışılır. Benzen uçurulduktan sonra elde edilen kısım petrol eterinden bir kez billurlandırılır. Billurlanan madde çok az etanolde çözülür, üzerine hidroklorik asitle doyurulmuş eter ilâve edilir. Kazanılan a) 0.81 g (verim %32.2), b) 1.18 g (verim % 47.01) HCl tuzu şeklindeki madde etanol-eter karışımından iki kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 168-71°C; beyaz, iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde benzen-etanol (90:10) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbantı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{maks.}}$ 240 nm (ϵ :16843). **IR** (KBr) ν maks. 3440 (billur suyu); 3070 (aromatik C-H); 2960, 2935, 2865, 2862 (metil ve metilen C-H); 2560 (tersiyer amin tuzu N⁺H); 1755, 1725 (ester ve fenilbutazon halkası karbonilleri); 1595, 1485, 1450 (aromatik C=C); 1295, 1190, 1128 (ester ve morfolin C-O-C); 702 (butil grubu CH₂ eğilimi); 760, 690 (monosüstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (T60 MHz, CD₃OD, TMS) δ 0.78-2.25 (9H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₃ ve CH₂ ler); 3.50 (4H, m, morfolinin azota komşu CH₂ leri); 4.08 (4H, m, morfolinin oksijene komşu CH₂ leri); 4.36 (2H, s, tersiyer amine

komşu CH₂); 4.82 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH₂); 7.60–7.90 (10H, m, fenilbutazonun fenil artıkları) ppm. **Anal.** C₂₈H₃₁N₃O₃. HCl. H₂O için hesaplanan: C, 60.05; H, 6.59; N, 8.08, Cl, 6.82. Bulunan: C, 60.32; H, 6.63; N, 7, 67; Cl, 7.21.

4-(α -Kloro)propioniloksimetil - 4 - butil - 1,2 - difenil - 3,5-dioksopirazolidin (II)

3.38 g 4-hidroksimetilfenilbutazon ve 1.5 ml α -kloropropionil klorürden genel metoda göre çalışılarak elde edilen 4.07 g (verim % 94.8) ham ürün etanolden üç kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 140°C; beyaz, iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde sikloheksan-kloroform (5:95) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbantı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ ^{EtOH}_{maks.} 241 nm (ϵ :15069). **IR** (KBr) ν maks. 3060 (aromatik C-H); 2960, 2940, 2880, 2865 (metil ve metilen C-H); 1760 (α -halo jeno ester karbonili); 1750, 1720 (pirazolidindion halkası karbonilleri); 1595, 1495, 1468 (aromatik halka C=C); 1275, 1180 (ester C-O-C); 708 (butil grubu CH₂ eğilimi); 755, 692 (monosüstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (A60 MHz, CDCl₃, TMS) δ 0.60–2.00 (12H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₃ ve CH₂ler ile 1.40 da CH (Cl) grubuna bağlı CH₃); 4.13 (1H, q, halojene komşu CH₂); 4.39 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH₂); 7.01–7.42 (10H, m, fenilbutazon halkasının fenil artıkları) ppm. **Anal.** C₂₃H₂₅ClN₂O₄ için hesaplanan: C, 64.40; H, 5.87; N, 6.53; Cl, 8.26. Bulunan: 64.09; H, 5.73; N, 6.43; Cl, 8.08.

4-(α -Bromo) butiriloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-diokso-pirazolidin (III)

3.38 g 4-hidroksimetilfenilbutazon ve 1.8 ml α -bromobutiril bromürden genel metoda göre çalışılarak elde edilen 3.9 g (verim % 80.1) ham ürün etanolden dört kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 107°C beyaz, iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde sikloheksan-kloroform (5:95) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbantı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ ^{EtOH}_{maks.} 240 nm (ϵ :16818). **IR** (KBr) ν maks. 3060 (aromatik C-H); 2960, 2935, 2880, 2860 (metil ve metilen C-H); 1775, 1720 (α -halojeno ester ve fenilbutazon karbonilleri); 1595, 1495, 1450 (aromatik halka C=C); 1270, 1148 (ester C-O-C); 701 (butil grubu CH₂ eğilimi); 758, 695 (monosüstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (A60 MHz, CDCl₃, TMS) δ 0.70–2.10 (14H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₃ ve CH₂ ler ile CH (Br) CH₂ CH₃ grubundaki CH₂ ve CH₃); 4.00 (1H, t, halojene komşu CH); 4.48 (2H, s, fenil-

butazon halkasına komşu CH_2); 7.09–7.50 (10H, m, fenilbutazon halkasının fenil artıkları) ppm. **Anal.** $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: C, 59.14; H, 5.58; N, 5.74; Br, 16.39. Bulunan: C, 58.68; H, 5.77; N, 5.40; Br, 16.24.

4-(α -Kloro- α -fenilasetiloksümetil)-4-butıl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (IV)

3.38 g 4-hidroksimetilfenilbutazon ve 2.2 ml α -kloro- α -fenilasetil klorürden genel metoda göre çalışılarak kazanılan 4.3 g (verim %87.5) ham ürün isopropanolden dört kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 106–8°C; beyaz billurlar. Kromatografisinde sikloheksan-kloroform (5:95) çözücü sistemi ve silikajel $\text{HF}_{254-366}$ adsorbantı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ EtOH maks. 235 nm (ϵ :17356). **IR** (KBr) ν maks. 3070, 3040 (aromatik C–H); 2970, 2940, 2880, 2870 (metil ve metilen C–H); 1760, 1730 (α -halojeno ester ve fenilbutazon halkası karbonilleri); 1600, 1495, 1460 (aromatik halka C=C); 1280, 1182 (ester C–O–C); 730 (butıl grubu CH_2 eğilimi); 760, 685 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} . **NMR** (A60 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 0.70–2.05 (9H, m, fenilbutazonun butıl grubundaki CH_2 ve CH_2 ler); 4.50 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH_2); 5.22 (1H, s, halojene komşu CH); 7.16–7.41 (15H, m, fenilbutazon ve asid artığındaki fenil hidrojenleri) ppm. **Anal.** $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: C, 68.49; H, 5.54; N, 5.70; Cl, 7.22. Bulunan: C, 68.98; H, 5.66; N, 5.80; Cl, 7.14.

D) Halojensiz esterler

4-(2'-Karboksi) benzoiloksümetil-4-butıl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (V)

3.38 g (0.01 mol) 4-hidroksimetilfenilbutazon piridinde çözülür. Üzerine 1.48 g (0.01 mol) ftalik anhidrid azar azar ilâve edilir. On sekiz saat bekletildikten sonra buzlu suya dökülür. Katılaşılan madde piridin kokusu kalmayınca kadar suyla yıkanır, kurutulur. 3.12 g (verim % 63.8) ham ürün etanolden üç kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 205–7°C; beyaz, iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde benzen-etanol (90:10) çözücü sistemi ve silikajel $\text{HF}_{254-366}$ adsorbantı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ ^{EtOH}_{maks.} 236 nm (ϵ :21289). **IR** (KBr) ν maks. 3340 (karboksilli asid OH); 3060 (aromatik C-H); 2920, 2860 (metil ve metilen C-H); 1752, 1720, 1700 (ester, feniltazon ve karboksilli asid karbonilleri); 1590, 1485, 1440 (aromatik halka C=C); 1285, 1137 (ester C-O-C); 708 (butil grubu CH₂ eğilimi); 752, 690 (monosübstitüe ve 1,2-disübstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (A60 MHz, CDCl₃, TMS) δ 0.66-2.17 (9H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₃ ve CH₂ ler); 4.62 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH₂); 6.85 (1H, s, asid protonu); 7.00-8.03 (14H, m, fenilbutazon halkasının ve ftalik asidin fenil artıkları) ppm. **Anal.** C₂₆H₂₆N₂O₈ için hesaplanan: C, 69.12; H, 5.38; N, 5.76. Bulunan: C, 68.58; H, 5.75; N, 5.51.

4-(2'-Karbometoksi)benzoiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5 diokspirazolidin (Va)

4.86 g (0.01 mol) madde V 9.8 ml ayarlanmış N sulu amonyak çözeltisinde çözülür. Üzerine 1.7 g gümüş nitratın 3 ml sudaki çözeltisi ilâve edilir. Çöken ftaloiloksimetilfenilbutazon gümüş tuzu süzülür. Suyu yıkanır ve vakum desikatöründe kurutulur. Kazanılan gümüş tuzunun 2.96 g (0.005 mol) ına sodyum üzerinde kurutulmuş 25 ml benzen ve 0.3 ml (0.005 mol) metil iyodür katılır, reaksiyon esnasında ısınan karışım soğutulduktan sonra su banyosunda geriçeviren soğutucu altında sekiz saat ısıtılır, süzülür, benzenle yıkanır. Benzenli kısımlar birleştirilerek benzen distillenir. Kazanılan 1.33 g (verim %53.2) ham ürün kloroformda çözülür, kloroformlu faz önce doymuş sodyum karbonat çözeltisi, sonra su ile yıkanır, sodyum sülfatla kurutulur. Kloroform uçurulduktan sonra artık etanolden üç kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 193-5°C; beyaz, iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde benzen-etanol (90:10) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbantı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ ^{EtOH}_{maks.} 236 nm (ϵ :22773). **IR** (KBr) ν maks. 3062 (aromatik C-H); 2960, 2922, 2860 (metilen ve metil C-H); 1755, 1745, 1723 (ester ve fenilbutazon halkası karbonilleri); 1595, 1490, 1445 (aromatik halka C=C); 1295, 1175 (ester C-O-C); 740 (1,2-disübstitüe benzen); 708 (butil grubu CH₂ eğilimi); 760, 695 (monosübstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (T 60 MHz, CDCl₃, TMS) δ 0.76-2.24 (9H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₃ ve CH₂ ler); 3.84 (3H, s, COOCH₃ grubundaki CH₃); 4.60 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH₂); 7.00-7.86 (14H, m, fenilbutazonun ve ftalik asidin fenil artıkları) ppm. **Anal.** C₂₆H₂₈N₂O₆ için hesaplanan: C, 69.58; H, 5.63; N, 5.59. Bulunan: C, 69.08; H, 5.92; N, 5.45.

4- (4'-Nitro) benzoiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (VI)

3.38 g (0.01 mol) 4-hidroksimetilfenilbutazon piridinde çözülür, üzerine 1.85 g (0.01 mol) p-nitrobenzoil klorür azar azar katılır. Madde V deki gibi çalışılarak kazanılan 3.67 g (verim % 75.4) ham ürün etanolden dört kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 131°C; açık sarı renkte prizmatik billurlar. Kromatografisinde kloroform-eter (85:15) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbanı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ ^{EtOH} maks. 241 nm (ϵ :23702). **IR** (KBr) ν maks. 3120, 3060 (aromatik C-H); 2960, 2938, 2870 (metil ve metilen C-H); 1758, 1725 (ester ve fenilbutazon halkası karbonilleri); 1593, 1490, 1450 (aromatik halka C=C); 1525, 1320 (aromatik nitro grubu asimetric ve simetric gerilimi); 1295, 1100 (ester C-O-C); 875 (nitro C-N); 857 (1,4-disübstitüe benzen); 718 (butil grubu CH₂ eğilimi); 762, 700 (monosübstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (T60 MHz, CDCl₃, TMS) δ 0.60-2.14 (9H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₂ ve ve CH₂ ler); 4.56 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu CH₂); 7.06-7.46 (10H, m, fenilbutazonun fenil artıkları); 7.80 (2H, d, nitro grubuna göre m- yerindeki hidrojenler); 8.02 (2H, d, nitro grubuna göre o- yerindeki hidrojenler) ppm. **Anal.** C₂₇H₂₅N₃O₆ için hesaplanan: C, 66.52; H, 5.17; N, 8.61. Bulunan: C, 66.50; H, 5.67; N, 8.28.

4-(3',5'-Dinitro) benzoiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (VII)

3.38 g (0.01 mol) 4-hidroksimetilfenilbutazon piridinde çözülür. Üzerine 2.30 g (0.01 mol) 3,5-dinitrobenzoil klorür katılır. Madde V deki gibi çalışılarak kazanılan 3.77 g (verim % 70.86) ham ürün etanolden üç kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 160-62°C; açık sarı renkte yaprakçıklar şeklinde billurlar. Kromatografisinde sikloheksan-kloroform (5:95) çözücü sistemi ve silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ adsorbanı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

UV λ ^{EtOH} maks. 232 nm (ϵ :38112). **IR** (KBr) ν maks. 3110 (aromatik C-H); 2940, 2879 (metil ve metilen C-H); 1760, 1730 (ester ve fenilbutazon halkası karbonilleri); 1630, 1595, 1490, 1460 (aromatik C=C); 1540, 1345 (aromatik nitro grubu asimetric ve simetric gerilimi); 1270, 1165 (ester C-O-C); 710 (butil grubu CH₂ eğilimi); 720 (1,3,5-trisübstitüe benzen); 760, 690 (monosübstitüe benzen) cm⁻¹. **NMR** (T60 MHz, CDCl₃, TMS) δ 0.68-2.04 (m, fenilbutazonun butil grubundaki CH₂ ve CH₂ler); 4,68 (s, fenilbutazon hal-

kasına komşu CH_2); 7.00–7.48 (m, fenilbutazon halkasının fenil artıkları); 8.90–9.09 (d, benzoik asid artığının 2,4,6-yerindeki hidrojenler) ppm. **Anal.** $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$ için hesaplanan: C, 60.89; H, 4.54; N, 10.52. Bulunan: C, 61.20; H, 4.69; N, 10.49.

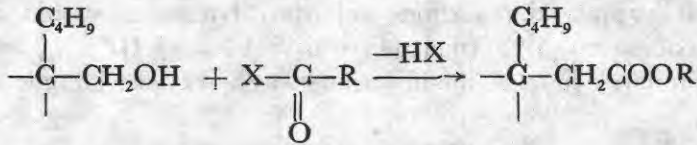
TARTIŞMA

Bu çalışmada 4-hidroksimetilfenilbutazon bir taraftan α -halojenoasid halojenürleri, diğer taraftan ftalik anhidrid veya nitrobenzoil klorürle reaksiyona sokularak halojenli ve halojensiz esterler hazırlanmıştır. Bunlardan monoftalik ester gümüş tuzu üzerinden metillenerek ftalik asidin asimetrik diesteri yapısında bir madde kazanılmıştır. Ayrıca halojenli esterlerle sekonder aminlerin reaksiyonu incelenmiş; bunlardan yalnız kloroasetil esteri sekonder aminlerle reaksiyona girerek dietil amin ve morfolin türevlerini vermiştir.

4-Hidroksimetilfenilbutazon ödevli grup olarak bir primer alkol grubu içerdiğinden asid halojenürleri veya anhidridleri ile esterlerini verebilir. Literatürde bu esterler 4-hidroksimetilfenilbutazona bir tersiyer amin veya piridin ya da piridin ve dimetilformamid karşısında asid anhidridi veya klorürü etkisiyle elde edilmiştir (2–11).

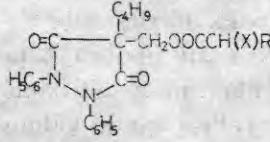
C) Halojenli esterler

Literatürde 4-hidroksimetilfenilbutazonun halojenli esterlerine rastlanmamıştır. Burada α -halojenoasid esterleri ortama piridin veya tersiyer amin gibi bir ajan konmadan, doğrudan doğruya, asid halojenürü ve alkol iki saat ısıtılarak elde edilmiştir.



Çalışmalarda reaksiyon ortamı rutubetten korunarak esterinin hidrolizi önlenmiş ve böylece ester verimi yükseltilmiştir.

Esterleştirme reaksiyonunda α -halojenoasid halojenürleri kullanılarak genel formülleri aşağıda gösterilen maddeler hazırlanmıştır.



Şekil 1

madde I	R: H	X: Cl
madde II	R: CH ₃	X: Cl
madde III	R: C ₂ H ₅	X: Br
madde IV	R: C ₆ H ₅	X: Cl

Elde edilen esterlerin taşıdıkları halojen ancak alkalilerle kaynatılmada koparak iyonize duruma geçer. Esterlerin hepsi alkali ile ısıtmada kolaylıkla sabunlaşarak alkol ve asid tuzuna ayrışır, ancak bu sırada alkalinin ileri etkisiyle fenilbutazon halkasının hidroliz ürünleri de ortamda bulunur. Bu nedenle ester indeksleri hesaplanmamıştır.

Verilen formüllerin doğruluğu aşağıdaki bulgular yardımıyla saptanmıştır:

Elementel analiz sonuçları ve Volhard metoduna göre yapılan halojen miktar tayinleri hesaplanana uymaktadır.

IR spektrumlarında aromatik C-H, karbonil, butil artığına ait CH₃ ve CH₂'nin C-H gerilim bandları ile butil grubunun CH₂ eğilim bandlarının görülmesi, NMR da aynı şekilde butil grupları hidrojenlerinin 0.9-2 ppm arasında, karakteristik multipler halinde; fenil artıklarınının 7-7.5 ppm arasında yine multipler halinde bulunması moleküldeki fenilbutazon artığını kanıtlamaktadır. Yukarda sözü edilen bu bulgular diğer maddelerde olduğu gibi daha önce fenilbutazonla yapılmış bazı çalışmalardaki bulgulara da uymaktadır (12-16).

Asid artığında CH₃ ve C₂H₅ içeren madde II ve III ün bu grup hidrojenlerinin sinyalleri NMR da butil grubu ile beraber çıkmış, ancak integral değerleri ayırım yapmayı sağlamıştır. Molekülün asid artığı kısmında bir fenil grubu içeren madde IV de bu grubun hidrojenleri NMR da fenilbutazonun fenil grupları ile beraber çıkmış ve

bütün bu esterlerdeki integral değerleri ayırım yapmaya yardımcı olmuştur. Bunlardan başka dört esterde de α -halojenester C=O ve ester C-O-C gruplarına ait gerilim bandları IR spektrumlarında saptanmıştır. C-X bağı gerilimine ait band CH_2 eğilim bandı ve monosüstitüe benzen sinyalleri içinde kalmıştır.

NMR spektrumlarında halojene komşu CH_2X veya CHX hidrojenlerine ait sinyaller madde I, II, III için 3.92-4.13 ppm arasında (17), madde IV için ayrıca aynı karbona bağlı bir elektronegatif grup olan fenilin etkisiyle 5.22 ppm de bulunmuştur. Yine, dört maddede ortak olan alkoksi grubu (CH_2O) nun hidrojen sinyalleri 4.39-4.50 ppm arasında çıkmıştır.

4-Kloroasetiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidinin kütle spektrumunda moleküler iyon tekabül eden pik (m/e 415) bulunmuştur; bundan sonra ester kısmının kopmasıyla süstitüe fenilbutazon artığı (m/e 322) veya klorun kopmasıyla (m/e 380) pikleri görülmüştür. (m/e 322) McLafferty devrilmesiyle (m/e 265) pikini vermiş ve devam eden parçalanmada sırasıyla m/e 183, 105, 92, 83, 77, 65, 51 fragmentleri bulunmuştur. Bu parçalanma literatürde fenilbutazon türevleri için verilen parçalanmaya uymaktadır (18, 19).

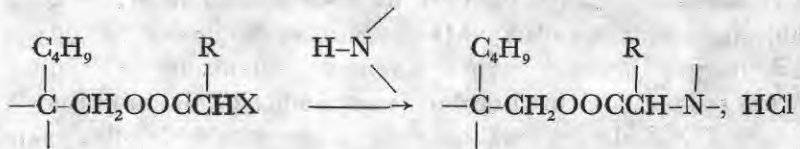
Bu maddelerden 4-kloroasetiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidinin elementel analiz sonuçlarına ve kütle spektrumundaki moleküler iyon pikine göre bulunan kapalı formülü maddenin verilen formülüne uymaktadır:

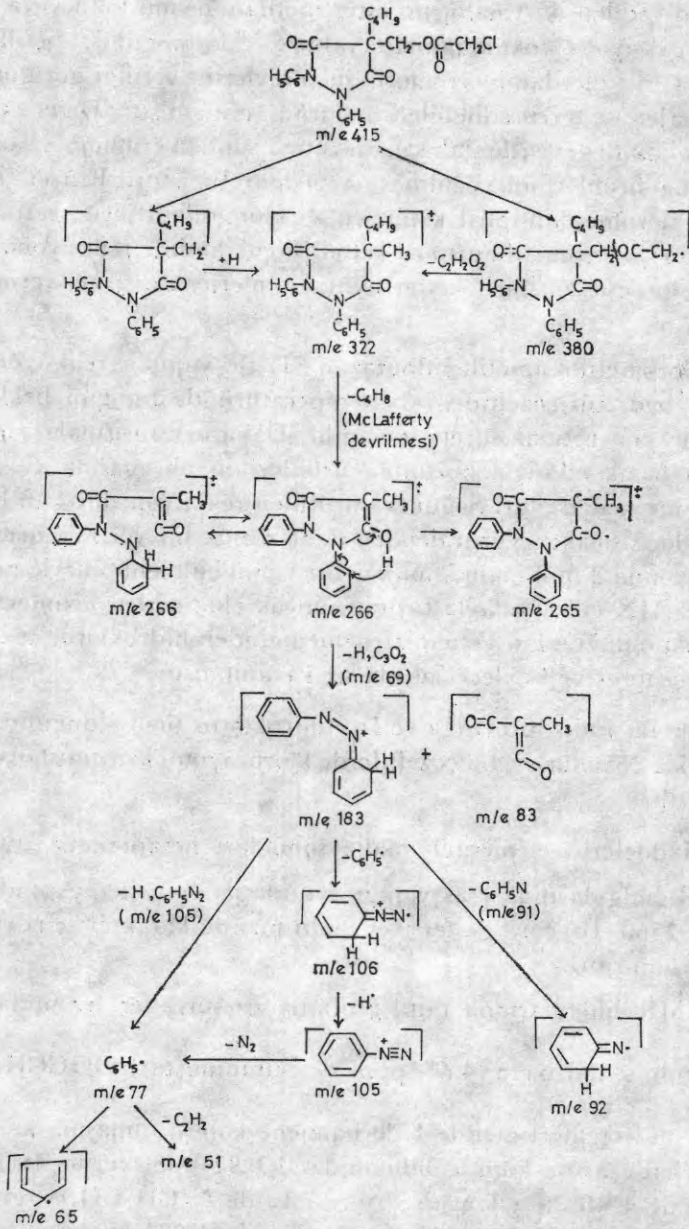
$$\text{C: } \frac{63.18}{12.011} ; \text{H: } \frac{5.65}{1.00797} ; \text{N: } \frac{6.63}{14.0067} ; \text{Cl: } \frac{8.47}{35.457} ; \text{O: } \frac{16.07}{15.994}$$

$$(\text{C}_{22.02} \text{H}_{23.465} \text{N}_{1.981} \text{O}_{4.206} \text{Cl})_n = 415 \quad n=1$$

C/1) Halojenli esterlerin amin türevleri

4-Hidroksimetilfenilbutazonun halojenli esterleri, karbonile komşu karbona bağlı halojen içerdiklerinden, bu halojenlerin amin artıklarıyla değişmesi sonunda amino türevi verir:





Şekil 2

Elde edilen dört halojeno ester dietilamin, morfolin veya piperidinle reaksiyona sokulduğunda yalnızca kloroasetiloksümetilfenilbutazon (I) un dietilamin ve morfolin türevlerini verdiği görülmüş; diğer esterler ise tecrit edilebilen bir ürün vermemiştir. Diğer esterlerle tekrarlanan deneylerde daha uzun ısıtma sonuç vermemiş ve ortamda bozunma ürünlerinin çoğalmasına neden olmuştur. Benzer bir durum α -klorometilantipiril keton ve α -kloroetilantipiril ketonda görülmüştür; klorometil antipiril keton birçok aminle reaksiyona girdiği halde kloroetil antipiril keton aynı aminlerle hiç ürün vermemiştir (20,21).

Kloroasetiloksümetilfenilbutazon (I) ile yapılan reaksiyon kurutulmuş benzenli çözeltide, oda temperaturünde bir gün bekletilmek veya beş saat ısıtmak suretiyle yapılır. Daha uzun ısıtmalar, ortamda aminin bazik etkisiyle bozunma ürünlerinin oluşmasına ve verimin düşmesine neden olur. Soğukta yürütülen reaksiyon, bir gün bekletildiği halde, sıcakta yürütülenden daha düşük bir verimle ürün verir. Reaksiyonda 2 mol amin komponenti 1 mol halojenli esterle muamele edilerek HX çıkışı kolaylaştırılmış, ancak elde edilen ürünler yağ kıvamında olduğundan ve temizlenemediğinden hidroklorür tuzları haline geçirilmiş ve böylece saf olarak kazanılmıştır.

Her iki amin türevi (Ia ve Ib) hidroklorür tuzu olduğundan suda kolaylıkla çözünürler, bu çözeltilerde klorür iyonu kantitatif olarak bulunmuştur.

Maddelerin elementel analiz sonuçları hesaplanana uymuştur.

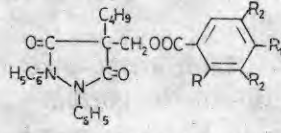
IR bulgularında esas yapıyı aydınlatıcı sinyaller yanında, 2460 (Ia) ve 2560 (Ib) cm^{-1} de tersiyer amin tuzunu karakterize eden bandlar görülmüştür.

NMR bulgularında butil grubuna ait sinyaller yanında CH_2O grubunun 2 hidrojeni 4.61 ppm de bulunmuştur. OOCCH_2N grubunun hidrojenleri madde I de halojene komşu olmasına karşılık bu maddelerde azota komşu olduğundan 3.92 ppm yerine Ia da 4.05 de, Ib de 4.40 da çıkmıştır. Ayrıca Ia da $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ grubunun CH_3 lerine ait sinyaller 1.22 de, aynı grubun CH_2 lerine ait sinyaller ise 3.22 de; Ib de morfolin parçasına ait CH_2 lerden azota ve oksijene

komşu olanlar herbiri yerlerinde (17) ve hesap edilen integral değerleriyle bulunmuştur.

D) Halojensiz esterler

4-Hidroksimetilfenilbutazonun literatürde bulunan halojensiz esterlerinin çoğu antiflojistik, antiinflamatuvar ve analjezik etki göstermektedir. (5,8-10). Biz bugüne kadar elde edilmemiş olan ftalil, p-nitrobenzoil ve 3,5-dinitrobenzoil esterlerini hazırladık.



Şekil 3

Madde V	R: -COOH;	R ₁ , R ₂ : -H
Madde Va	R: -COOCH ₃ ;	R ₁ , R ₂ : -H
Madde VI	R, R ₂ : -H;	R ₁ : -NO ₂
Madde VII	R, R ₁ : -H;	R ₂ : -NO ₂

Daha önce kullandığımız α -halojenoasid halojenürlerinin çok küçük molekülü ve reaktif maddeler olmasına karşılık bu kısımda kullanılan asitler büyük molekülü olduğu için esterleşme reaksiyonu piridinsiz ortamda yürümemiştir. Ayrıca komponentler katı oldukları için kullanılan piridin çözücü görevi yapmıştır.

4-Hidroksimetilfenilbutazonun ftalik anhidridle reaksiyonundan elde edilen madde serbest bir karboksil grubu taşır, bu grubundan dolayı tuzlarını ve esterleşerek ftalik asidin simetrik olmayan diesterini verir. Ftaloiloksimetilfenilbutazon büyük molekülü bir madde olduğu için karboksil grubu zayıf asid karakterdedir. Esterleştirme için kullanılan diğer metodlar molekülün bozunmasına neden olduklarından metil esteri asidin gümüş tuzundan hareketle hazırlandı.

4-Hidroksimetilfenilbutazonun 4-nitrobenzoil ve 3,5-dinitrobenzoil esterleri de alkol ve asid klorüründen piridinli ortamda elde edildi.

Elde ettiğimiz dört estere ait bulguları incelediğimizde:

Hepsinin elementel analiz sonuçları hesaplanana uymuştur.

IR spektrumlarında fenilbutazon çekirdeğine ait sinyaller dışında da, ester grubu C-O-C gerilim bandları 1290-1270 ve 1175-1160 cm^{-1} civarında çıkmıştır. Serbest karboksil grubu içeren madde V in spektrumunda bu gruba ait (3340 cm^{-1}) band ile 1215 cm^{-1} de aynı grubun kombine bandı görülmüştür. Nitro grubu içeren esterlerde karakteristik simetrik ve asimetrik NO_2 gerilim bandları ve C-N bağının sinyallerinden başka madde V ve VI da 1,2-disübstitüsyon, madde VII de 1,4-disübstitüsyon, madde VIII de ise 1,3,5-trisübstitüsyon durumları saptanmıştır.

NMR spektrumlarında butil artığı, alkoksi grubunun CH_2 hidrojenleri ve fenillere ait sinyallerin görülmesiyle fenilbutazonilmetil artığı kanıtlanmıştır. Madde V deki serbest karboksil grubunun hidrojeni ftalik asidin diğer esterlerinde olduğu gibi (22) ikinci karboksilin zayıf asid karakterinden dolayı 6.85 ppm de çıkmış ve bu pik doteryum değişmesiyle kaybolmuştur. Madde VI da ise bu grup esterleşmiş olduğundan 3.83 ppm de $-\text{COOCH}_3$ grubu metil hidrojenleri görülmüştür. Ftalil artığı hidrojenleri her iki maddede karbonillere komşu hidrojenler 7.78-7.90 ppm arasında çift dublet halinde, diğer hidrojenler 7.40 ppm civarında görülmüştür (22).

Nitrobenzoil esterlerinde madde VII de nitro grubuna göre o yerindeki hidrojenler 8.02 ppm de (2H,d, J_{AB} : 9 cps), metadakilere ise 7.80 ppm de (2H, d, J_{AB} : 9 cps) çıkmıştır. Madde VIII de 2,4,6-hidrojenleri 8.90-9.09 ppm de görülmüştür. Bu durum 1,4- ve 1,3,5-sübstitüe benzen türevlerinin karakteristiğidir (17,23).

ÖZET

Bu çalışmada, 4-hidroksimetilfenilbutazonun halojenli ve halojensiz asidlerle esterleri, asid klorürleri veya anhidridleri kullanılarak hazırlanmıştır. Bu şekilde, 4-kloroasetiloksümetil-4-butıl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (I); 4-(α -kloro)-propiyoniloksümetil-4-butıl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (II); 4-(α -bromo) butiriloksümetil-4-butıl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (III); 4-(α -kloro- α -fenil) asetiloksümetil-4-butıl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (IV); 4-(2'-karboksi)-benzoiloksümetil-4-butıl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (V); 4-(4'-nitro)-benzoiloksümetil-4-butıl-1,2-difenil-

3,5-dioksopirazolidin (VI); 4-(3',5'-dinitro)benzoioksümetil-4-butyl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (VII); maddeleri elde edilmiş; ayrıca monoftalik ester (V) gümüş tuzu üzerinden metillenerek 4-(2'-karbometoksi)benzoioksümetil-4-butyl 1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (Va) kazanılmıştır.

Halojenli esterlerle sekonder aminlerin reaksiyonu incelenmiş bunlardan yalnız kloroasetil esteri sekonder aminlerle reaksiyona girerek dietilamin ve morfolin türevlerini vermiş, bu şekilde 4-dietilaminoasetiloksümetil-4-butyl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin hidroklorür (Ia) ve 4-morfolinoasetiloksümetil-4-butyl-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin hidroklorür (Ib) hazırlanmıştır.

Bütün maddelerin yapıları elementel analiz, UV, IR ve NMR bulguları yardımıyla aydınlatılmış; ayrıca seçilen bir türevin kütle spektrumu yardımıyla yapısı kanıtlanmıştır.

SUMMARY

In this study esters of 4-hydroxymethylphenylbutazone with halogenated and nonhalogenated acids were synthesized by treating with acide chlorides or acide anhydrides. These products are 4-chloroacetyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (I); 4-(α -chloro)-propionyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (II); 4-(α -bromo)-butyryloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (III); 4-(α -chloro- α -phenyl)-acetyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (IV); 4-(2'-carboxy)-benzoyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (V); 4-(4'-nitro)-benzoyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (VI); 4-(3',5'-dinitro)-benzoyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (VII); 4-(2'-carbomethoxy)-benzoyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (Va) was prepared by methylating the monophthalic ester of 4-hydroxymethylphenylbutazone (V) via silver salt.

The reaction between halogenated esters and secondary amines was also investigated. It was observed that only the chloroacetyl ester gave reaction with secondary amines to produce diethylamine and morpholine derivatives. According to this reaction 4-diethylamino-

acetyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine hydrochloride (Ia) and 4-morpholinoacetyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine hydrochloride (Ib) were prepared.

The structure of these compounds were proved by UV, IR and NMR spectroscopy and elementary analysis and the structure of an selected derivative was elucidated by means of mass spectrum.

LİTERATÜR

1. Amâl, H., Baykara, S., *Ankara Ecz. Fak. Mec.*, **9**, (1979) (Baskıda)
2. Amâl H., Baykara, S., *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, **14**, (1978) (Baskıda)
3. Franchi, G., *Farmaco (Pavia) Ed. sci.*, **11**, 819 (1956). -Ref. C.A., 53 20040 f (1959).
4. Bräuniger, H., Stens, B., *Pharm. Zentralhalle*, **98**, 196 (1959).
5. Fisnerova, L., Nemecek, O., Grimova, J., *Czech.*, 150.026 Aug. 15 (1973). -Ref. C.A., 80, 37102 n (1974).
6. Ruggieri, R., *Giorn. med. militare*, **107**, 4 (1975). -Ref. C.A., 53, 21792e (1959).
7. Ledrut, J., Laune, J., Combes, G., *Bull. Soc. Chim. France*, 1817 (1962).
8. Esteve, A., *Ger. Offen.*, 1.809.821 Jul. 10 (1969). -Ref. C.A., 72 24648e (1970).
9. Esteve, A., *Ger. Offen.*, 1.936.747 Mar. 26 (1970). -Ref. C.A., 72, 132724k (1970).
10. Esteve, A., *U.S.*, 3.752.894 Aug. 14 (1973). -Ref. C.A., 79, 139649t (1973).
11. Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., *Span.*, 347.942 Mar. 1 (1969). -Ref. C.A., 71, 49939 t (1969).
12. Logemann, W., Lauria, F., Zamboni, V., *Ber.*, **88**, 1353 (1955).
13. Uzbek, U., Fenazon ve Fenilbutazonun p-aminobenzoik asid ve esterleri ile Mannich bazları, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Doktora tezi (1970). Yayınlanmamış.
14. Girod, E., Delley, R., Häfliger, F., *Helv. Chim. Acta*, **40**, 408 (1975).
15. Eiden, F., *Deut. Apoth. -Ztg.*, **107**, 1522 (1967).
16. Hannig, E., *Arch. Pharm.*, **296**, 441 (1963).
17. High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates, Spectrum No. 25, 73, 83, 137, 697, The National Press, (1963).
18. Unterhalt, B., *Arch. Pharm.*, **305**, 334 (1972).
19. Locock, R. A., Moskalyk, R. E., Chatten, L. G., Lundy, L. M., *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1896 (1974).
20. Amâl, H., Ateş, Ö., Salman, A., *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, **10**, 33 (1974).
21. Amâl, H., Ateş, Ö., Salman, A., *Ibid.*, **12**, 126 (1976).
22. Sadtler Standart NMR Spectra Catalog, Spektrum No. 10382 M, 11517M
23. Gürsoy, A., *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, **9**, 77 (1973).