

Arch. Pharm. (Weinheim) 317: 817–823 (1984)

Photochemische Umwandlungen des Kebuzons in Lösung⁺⁾

Mihály Takács^{*a)}, Gisela Simon^{b)} und Johannes Reisch^{b)}

^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Semmelweis Medizinischen Universität, Högyes E. utca 9, 1092 Budapest und

^{b)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58–62, 4400 Münster
Eingegangen am 29. Juni 1983

Die Photolyse des Kebuzon (**1**) in Methanol ergibt Azobenzol (**2**), Methoxy-(3-oxobutyl)-malonsäuredianilid (**3**), (3,3-Dimethoxybutyl)-methoxy-malonsäuredianilid (**4**), 2,5-Dioxocapronsäureanilid (**5**), 5,5-Dimethoxy-2-oxo-capronsäureanilid (**6**) und Anilin. Wäßrige Lösungen von **1-Na** bilden beim Belichten einen Niederschlag, der aus (3-Oxobutyl)-tartronsäuredianilid (**7**) besteht. Der Zerfallsmechanismus wird diskutiert.

Phototransformation of Kebuzon in Solution

The photolysis of Kebuzon (**1**) in methanol leads to azobenzene (**2**), methoxy-(3-oxobutyl)malonic dianilide (**3**), (3,3-dimethoxybutyl)-methoxymalonic dianilide (**4**), 2,5-dioxocaproic anilide (**5**), 5,5-dimethoxy-2-oxocaproic anilide (**6**) and aniline. When the irradiation of **1-Na** is carried out in water, (3-oxobutyl)tartronic dianilide (**7**) precipitates. The degradation mechanism is discussed.

Kebuzon (Ketophenylbutazonum) (**1**) wird als weniger toxisches Präparat aus der Reihe der 3,5-Dioxopyrazolidine bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eingesetzt.

Stabilitätsuntersuchungen an **1** befaßten sich überwiegend mit der thermischen Zersetzung¹⁻⁹⁾. Lagerungsversuche zeigten jedoch, daß Abbaureaktionen außer durch Feuchtigkeit und Säurespuren vor allem durch Licht (Sonnenlicht) – weniger durch Luftsauerstoff – katalysiert werden. Die Instabilität des Moleküls unter den genannten Bedingungen ist an der Verfärbung der Proben zu erkennen und durch den pc Nachweis der Abbauprodukte objektivierbar⁷⁾.

Die bekannte Lichtempfindlichkeit von **1** wird z.B. in der Ph. Bohemoslovenica berücksichtigt, in der Lichtschutz bei der Lagerung gefordert wird¹⁰⁾. Die Vorgänge der lichtinduzierten Zersetzung und die dabei entstehenden Produkte sind jedoch bisher unbekannt. Mit diesen Problemen beschäftigt sich die vorliegende Arbeit.

^{+) Herr Professor Dr. Antal Végh zum 80. Geburtstag gewidmet.}

Bestrahlung von Kebuzon in Methanol

Das nach 10 h Bestrahlung erhaltene Photolysat war orange-gelb und klar. Wie ein DC auswies, war **1** weitgehend zersetzt; dafür waren 10–12 z.T. intensive Flecke sichtbar, von den zugehörigen Abbauprodukten konnten sechs identifiziert werden.

Das lipophilste Produkt war Azobenzol (**2**). **2** tritt bei allen *N,N'*-diphenylsubstituierten 3,5-Dioxypyrazolidinen als Photoprodukt auf und zwar nicht nur in gelösten Proben, sondern es ist – nach den bisherigen Erfahrungen – auch für die (lichtinduzierte) Verfärbung kristalliner Proben verantwortlich.

Im Zuge der SC des Photolysates fiel dann das Produkt KB-1 an, dessen positive Reaktion mit DNPH-Sprühreagens auf die erhalten gebliebene Ketofunktion von **1** hinwies. Im IR-Spektrum fehlt die für 3,5-Dioxypyrazolidine ringtypische CO-Absorptionsbande, statt dessen finden sich Banden, die für Säureanilide kennzeichnend sind. Im ¹H-NMR-Spektrum ist das Triplett der (>CH-)Gruppe von **1** verschwunden; neu ein 3H-Singulett bei $\delta = 3.47$ ppm, das einer OCH₃-Gruppe zuzuordnen ist. Dem IR- und NMR-Spektrum nach zu urteilen, resultiert das Photoprodukt aus einer Ringspaltung in **1**. Darüber hinaus macht die gegenüber **1** um 32 ME größere Molmasse den Einbau eines Methanolmoleküls wahrscheinlich. Typisch für KB-1 ist die Inäquivalenz der beiden NH-Protonen, die als separate 1H-Singulets in Resonanz treten. Da dies beim nahe verwandten Butyl-methoxy-malonsäuredianilid – dem Hauptprodukt der Photolyse des Phenylbutazons¹¹⁾ – nicht der Fall ist, sollte zwischen der Carbonylgruppe und der Säureanilidgruppe eine intramolekulare Wechselwirkung bestehen. Auch die Tatsache, daß die Acetyl-Protonen nicht wie üblich bei $\delta = 2,1$ – $2,2$ ppm, sondern diamagnetisch verschoben bei $\delta = 1,72$ ppm erscheinen, deutet in diese Richtung. Die aus den spektralen Daten abgeleitete Struktur eines Methoxy-(3-oxo-butyl)-malonsäuredianilids (**3**) bestätigt das MS.

In etwa gleicher Ausbeute wie **3** ließ sich ein weiteres offensichtlich nahe verwandtes Photoprodukt (KB-2) isolieren. Das ¹H-NMR-Spektrum ähnelt dem von **3**, besitzt aber ein zusätzliches 6H-Singulett bei $\delta = 3,13$ ppm, das auf zwei chemisch äquivalente OCH₃-Gruppen hindeutet. Da außerdem die CH₃-Gruppe am Kettenende eine beträchtliche Abschirmung (1,23 ppm statt etwa 2,2 ppm) erfahren hatte, sollte die 3-Carbonyl-Gruppe im KB-2 als Ketal vorliegen. Entsprechend liegt die OCH₃-Resonanz im Bereich der für Ketal-Methylwasserstoffe angegebenen δ -Werte¹²⁾. Danach ließen sich die auffallend zahlreichen IR-Banden zwischen 1030 und 1130 cm⁻¹ mit Sicherheit zuordnen: sie sind charakteristisch für Ketale¹³⁾.

Die Molmasse 400 ergibt sich aus der Elementaranalyse. Im MS fehlte dagegen die Molspitze, das Ion höchster Masse ist M-32. Dieses Verhalten ist bei Acetalen und Ketalen die Regel¹⁴⁾. Das Produkt KB-2 ist demnach (3,3-Dimethoxybutyl)-methoxymalonsäuredianilid (**4**).

Abweichend von den Produkten **3** und **4** wurde bei einem dritten Photoprodukt KB-3 im ¹H-NMR-Spektrum nur ein NH-Proton und ein Phenyl-Multiplett registriert. Die starke paramagnetische Verschiebung der CH₂-Signale (2,7–3,4 statt 1,9–2,9 ppm) ließ stärker elektronenanziehende Nachbargruppen erwarten. Daraus konnte ein Strukturtyp diagnostiziert werden, der in Form des 2-Oxocapronsäureanilids erstmals bei der Photolyse des

Phenylbutazons angetroffen wurde¹¹⁾. Entsprechend ist KB-3 2,5-Dioxocaproneanilid (**5**) eine Struktur, die durch die Fragmentation im MS bestätigt wird.

Schließlich konnte ein viertes Produkt (KB-4) isoliert werden, das in vielen Eigenschaften **5** und/oder **4** ähnelt: positive DNPH-Reaktion (Ketonfunktion), nur ein Satz von Ph- und NH-Protonen, dazu ein 6H-Singulett im NMR-Spektrum (zwei OCH₃), fünf Banden im 1030–1120 cm⁻¹ Bereich des IR (COCOO-Gruppierung) – Daten und Signale, die einerseits ein Monocarbonsäureanilid, andererseits eine Ketalstruktur andeuten. Das MS bestätigt die vermutete Struktur: Das Produkt ist das 5,5-Dimethoxy-2-oxo-capronsäureanilid (**6**).

Aus den Fraktionen, die dem Azobenzol folgen – sie enthielten eine Reihe von Nebenprodukten – ließ sich durch erneute SC das Produkt KB-5 anreichern, das sich aufgrund der geringen Menge bisher seiner Identifizierung entzog. Bei weiterer Elution erschien eine schwach gelbe Flüssigkeit, die sich als Anilin erwies.

Bestrahlung von Kebuzon in Wasser

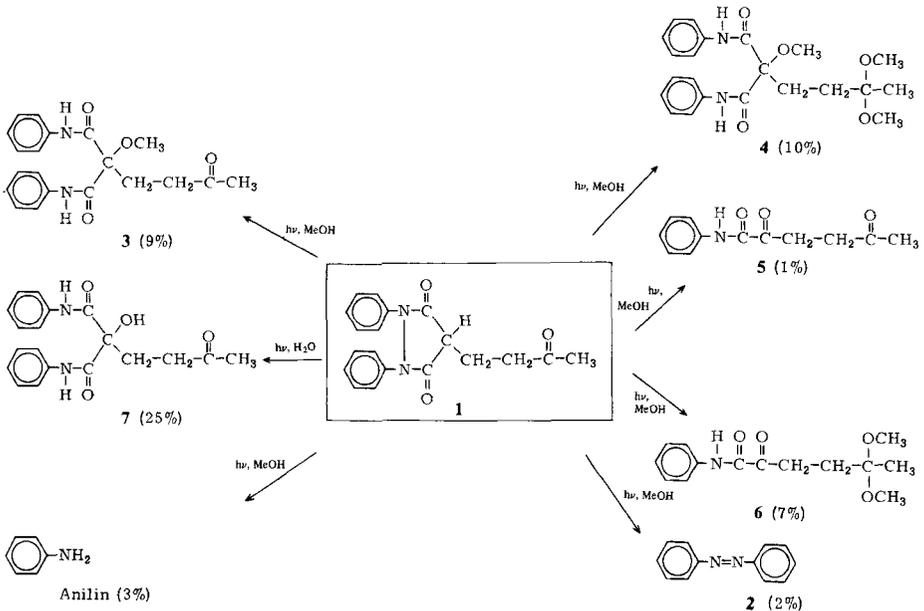
Wird eine wäßrige Lösung des Na-Salzes von **1** bestrahlt, tritt bald Trübung ein, die im Versuchsablauf präzipitiert. Praktisch alle Photoprodukte sind in diesem Niederschlag enthalten, dessen DC neben einigen schwachen Flecken einen intensiven Hauptfleck aufweist. Das zugehörige Produkt läßt sich durch Umkristallisieren des Präzipitats aus Benzol in reiner Form gewinnen. IR und ¹H-NMR zeigen auch hier eine Anilidstruktur, zusätzlich mit je einer auf eine tertiäre OH-Gruppe hinweisenden Bande (1130 cm⁻¹) bzw. Resonanz (5,24 ppm). Die Molmasse 340 lag um 18 ME höher, als die des Ausgangsproduktes, offensichtlich ist ein Molekül Wasser aufgenommen worden, ein Befund, den das MS bestätigt. Das Produkt ist 3-Oxobutyl-tartronsäureanilid (**7**).

Diskussion der Ergebnisse

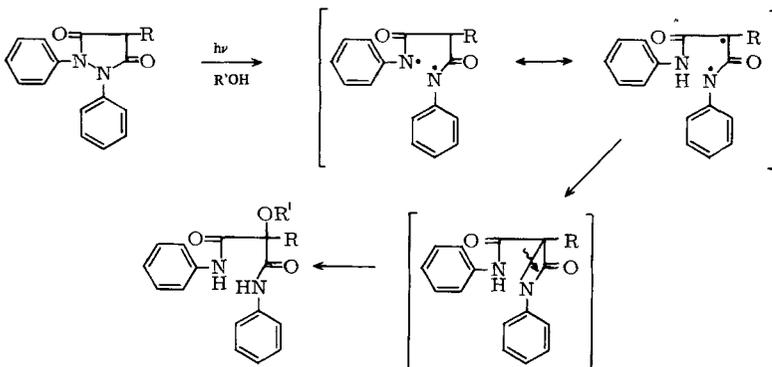
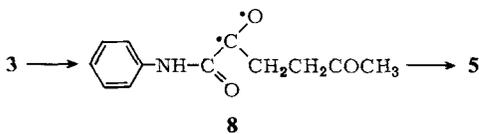
Die Strukturen der sich in methanolischer und wäßriger Lösung entwickelnden Photoprodukte des Kebuzons bestätigen frühere Befunde, nach denen 3,5-Dioxopyrazolidine in Gegenwart protischer, nukleophiler Agentien unter Lichteinfluß durch Spaltung der N-N-Bindung in substituierte Malonsäureanilidine übergehen. Für den Reaktionsablauf wurde aufgrund umfassenderer Studien^{11,15,16)} ein allgemeiner Mechanismus postuliert, dessen Gültigkeit sich auch an Strukturverwandten experimentell bestätigen ließ¹⁷⁾.

Wie die Produkte **3**, **4** und **7** erkennen lassen, verhält sich **1** im wesentlichen analog. Die Produktbildung kann durch Reaktion mit dem Solvens Methanol (**3** und **4**) bzw. Wasser (**7**) nach dem im Schema skizzierten Mechanismus erklärt werden (vgl. ¹⁸⁾).

Die Produkte **5** und **6** entsprechen dem aus wäßriger Phenylbutazon-Lösung gewonnenen 2-Oxocaproneanilid¹¹⁾, das zusammen mit Formanilid durch intramolekulare Wasserstoff-Verschiebung¹⁸⁾, aus dem Butyl-tartronsäureanilid hervorgeht. Wird die Photolyse des Phenylbutazons – wie bei **1** – in Methanol durchgeführt, entsteht das **3** analoge Butyl-methoxy-malonsäureanilid, welches sich als photostabil erwies¹¹⁾.



Da **5** und **6** in methanolischer Lösung produziert werden und wahrscheinlich **3** als Vorstufe dient, kann dies kaum durch intramolekulare Wasserstoff-Verschiebung geschehen. Obwohl die Fragmentierung nicht näher untersucht wurde, sollte die Carbonylgruppe in **3** das Molekül so weit destabilisieren, daß ein Weiterzerfall zu **5** möglich wird. Es ist ein Reaktionsablauf denkbar, bei dem durch Abspaltung eines Phenylcarbamoyl- und eines Methyl-Radikals aus **3** das Diradikal **8** erzeugt wird, das sich zu **5** stabilisiert. Die Radikale können unter Beteiligung des Lösungsmittels abreagieren. Für diesen Reaktionsablauf finden sich Hinweise in der Literatur¹⁹⁻²²⁾.



Obwohl Alkohole als Lösungsmittel bei der Bestrahlung von Ketonen häufiger verwendet wurden, gelten Ketale eher als seltene Produkte. Das Auftreten von **4** und **6** ist daher relativ ungewöhnlich. Für ihr Entstehen wird angenommen, daß die angeregte Carbonylverbindung die aufgenommene Energie durch eine Reaktion mit dem Lösungsmittel freisetzt²³, oder/und die sich während der Bestrahlung bildenden Säurespuren die Reaktion katalysieren²⁴.

Der Existenz des Azobenzols im Photolysat nach zu urteilen, wird auch die gegenüber der N-N-Bindung stabilere N-CO-Bindung unter den Versuchsbedingungen in einem Nebenprozeß gespalten. Dies steht im Einklang mit kürzlich publizierten Beobachtungen am Amidopyrin²⁵.

M.T. dankt der Heinrich-Hertz-Stiftung für ein Stipendium. – Der Steiner & Co., Dtsch. Arzneimittel Ges. Berlin-West, danken wir für das Kebuzon.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmp.: (nicht korr.): Kofler-Heiztisch-Mikroskop. – IR-Spektren (KBr): Perkin-Elmer Infracord 137, Perkin-Elmer 457 u. 21, Unicam SP-1100. – ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, Bruker Spektrospin 90 MHz u. 250 MHz, Jeol PS 100. – Massenspektren: Hitachi Perkin Elmer RMU-6D, AEI MS 902.

Photochemischer Reaktor

Bestrahlungsreaktor 400 (A. Gräntzel, Karlsruhe). Leistung des Brenners: 400 W. Während der Bestrahlung wurde mit Wasser gekühlt und mit N₂ begast.

Chromatographie

DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck). – Fließmittel: Benzol/Aceton (95 + 5)²¹. – Detektion: (1) UV-Licht; (2) Kaliumdichromat-Schwefelsäure-Reagens; (3) Dinitrophenylhydrazin-Lösung. – SC: Lobar Fertigsäule LiChroprep Si 60 63 – 125 µm (Fa. Merck); Duramat Dosiereinrichtung mit Pumpe und Pulsationsdämpfer (Chemie u. Filter GmbH, Heidelberg). – Fließmittel (FM): I Benzol; II Benzol-Aceton (98 + 2); III Benzol-Aceton (97 + 3); IV Benzol-Aceton (95 + 5); V Benzol-Aceton (90 + 10).

Bestrahlung von Kebuzon in methanolischer Lösung

Eine Lösung von 5.47 g (0,017 mol) **1** in 850 ml absol. Methanol wurde 10 h bestrahlt, dann i. Vak. eingedampft, in Bzl. aufgenommen und sc. Dabei konnte mit FM I **2**, mit FM IV KB-1 = **3** und anschließend mit FM V KB-2 = **4** gewonnen werden. Aus den ersten sechs Mischfraktionen (FM I) ließen sich durch erneute sc mit FM I KB-5, mit FM II Anilin und KB-4 = **6** sowie durch FM III, KB-3 = **5** eluieren.

Azobenzol (**2**)

hRf: 64. – Schmp.: 67–68° (Aceton/Wasser). – Identifiziert mit authent. Material (Misch-Schmp., IR, DC).

Methoxy-(3-oxo-butyl)-malonsäuredianilid (**3**)

hRf: 43. – Weiße Kristalle (Toluol). – Schmp.: 152–153°. – IR: 3350 (NH), 1690, 1530 (CONH), 1055 cm⁻¹ (COC). – ¹H-NMR: s. Tab. 1. – MS: m/e 354 (8 %, M⁺), 323 (24, M-CH₃O), 322 (68,

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Photoprodukte des Kebuzon (δ (ppm; TMS=0))

Produkt	NH	Aryl-H	tert.-OH	tert.-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃ (Ketal)	COCH ₃ bzw. C(Ketal) CH ₃
3	9,1 8,8 je (br. s, 1H)	6,9–7,7 (m, 10H)		3,47 (s, 3H)	1,9–2,9 (m, 4H)		1,72 (s, 3H)
4	8,9 (br. s, 2H)	6,9–7,7 (m, 10H)		3,63 (s, 3H)	1,37–2,53 (m, 4H)	3,13 (s, 6H)	1,23 (s, 3H)
5	8,7 (br. s, 1H)	7,1–7,8 (m, 5H)			2,7–3,4 (m, 4H)		2,22 (s, 3H)
6	8,7 (br. s, 1H)	7,2–7,7 (m, 5H)			1,9–3,1 (m, 4H)	3,18 (s, 6H)	1,32 (s, 3H)
7	9,1 (s, 2H)	7,1–7,6 (m, 10H)	5,24 (s, 1H)		2,4–2,8 (m, 4H)		2,25 (s, 3H)

M-CH₃OH), 230 (30, 323-PhNH₂), 203 (56, 323-PhNHCO), 202 (100, 322-PhNHCO), 120 (18, PhNHCO), 109 (25, 230-C₇H₇ON), 93 (35, PhNH₂). C₂₀H₂₂N₂O₄ (354, 39) Ber. C 67.8 H 6.22 N 7.9 Gef. C 66.7 H 6.32 N 7.7.

(3,3-Dimethoxy-butyl)-methoxymalonsäureanilid (4)

Weißer Nadeln (MeOH). – Schmp.: 177–178° (MeOH). – IR: 3300, 3240 (NH), 1680, 1530 (CONH), 1130–1030 cm⁻¹ (5 Banden, COCOC). – $^1\text{H-NMR}$: s. Tab. 1. – MS: 368 (1 %, M-CH₃OH), 336 (16, 368-CH₃OH), 305 (19, 336-CH₃O), 284 (48, 368-C₅H₈O), 85 (100, C₅H₉O), 93 (25, PhNH₂). C₂₂H₂₈N₂O₅ (400,46) Ber. C 66.0 H 7.00 N 7.0 Gef. C 66.0 H 7.08 N 7.0.

2,5-Dioxocaprinsäureanilid (5)

Weißer Nadeln (Bzl/Pentan). – Schmp.: 118–119°. – IR: 3320 (NH), 1705 (CO), 1685, 1540 cm⁻¹ (CONH). – $^1\text{H-NMR}$: s. Tab. 1. – MS (70 eV, 100°): 219 (100 %, M⁺), 120 (40, M-99), 99 (80, M-PhNHCO), 77 (33, Ph), 43 (80, CH₃CO). C₁₂H₁₃NO₃ (219,23) Ber. C 65.8 H 5.94 N 6.4 Gef. C 65.3 H 5.89 N 6.5.

5,5-Dimethoxy-2-oxo-caprinsäureanilid (6)

Weißer Kristalle (Bzl/Petrolether). – Schmp.: 95,5–96°. – IR: 3310 (NH), 1720 (CO), 1685, 1530 (CONH), 1120–1030 cm⁻¹ (5 Banden, COCOC). – $^1\text{H-NMR}$: s. Tab. 1. – MS (70 eV, 70°): 266 (2 %, M+1), 234 (23, M-CH₃O), 233 (18, M-CH₄O), 206 (30), 145 (51, M-PhNHCO), 120 (14, PhNHCO), 113 (41, 234-PhNHCO), 89 (50, C₄H₉O₂), 85 (100, C₅H₉O). C₁₄H₁₉NO₄ (265,30) Ber. C 63.4 H 7.17 N 5.3 Gef. C 62.4 H 7.00 N 5.7.

Ein weiteres Photolyseprodukt (KB-5), hRf: 60, konnte aufgrund der geringen Menge nicht identifiziert werden.

Anilin

hRf: 40. – Nach Überführen in Acetanilid (Schmp.: 112–113°) identifiziert mit authentischem Material (Misch-Schmp., IR, DC).

Bestrahlung von Kebuzon in wäßriger Lösung

3,38 g (0,01 mol) **1** wurden in ca. 100 ml Wasser suspendiert, tropfenweise 10,5 ml 1 N-NaOH zugesetzt und bis 350 ml aufgefüllt. Die filtrierte Lösung wurde 9 h bestrahlt. Nach 0,5 h begann sich der Reaktionsansatz zunehmend zu trüben. Am Versuchsende wurde das Photolysat zentrifugiert und das Sediment aus Bzl umkristallisiert.

3-(Oxobutyl)-tartronsäuredianilid (**7**)

Weißer Kristalle (Bzl). – Schmp: 132–133° (Bzl). – IR: 3350, 3320 (NH), 1715 (CO), 1680 (Amid I), 1535 (Amid II), 1130 cm^{-1} (COH tert.). – $^1\text{H-NMR}$: s. Tab. 1. – MS (70 eV, 150°): 340 (25 %, M^+), 221 (100, M-PhNCO), 220 (54, M-PhNHCO), 164 (66, 221- $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$), 93 (74, PhNH_2), 77 (27, Ph). $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (340, 37). Ber. C 67.1 H 5.88 N 8.2 Gef. C 67.9 H 5.90 N 8.5.

Literatur

- 1 R. Wachowiak, Pol. J. Pharmacol. Pharm. 30, 833 (1978).
- 2 L. Ceré und P. Barolo, Ann. Fac. Econ. Commer., Univ. Studi Messina 2, 209 (1966); C.A. 68, 39535 g (1968).
- 3 L. Ceré und P. Barolo, Ann. Chimica 57, 1288 (1967); C.A. 68, 35632 p (1968).
- 4 P. Barolo und L. Ceré, Ann. Chimica 58, 735 (1968); C.A. 69, 61573 k (1968).
- 5 P. Barolo und L. Ceré, Rass. Chim. 24, 277 (1972); C.A. 78, 140374 k (1972).
- 6 M. Liska und M. Zahradnicek, Česk. Farm. 18, 380 (1969).
- 7 M. Liska und M. Zahradnicek, Česk. Farm. 18, 438 (1969).
- 8 M. Liska und M. Zahradnicek, Česk. Farm 19, 82 (1970).
- 9 K. Maček, J. Chromatogr. 33, 332 (1968).
- 10 Pharmacopea Bohemoslovenica, 3. Ausg., S. 792, Avicenum, Prag 1970.
- 11 J. Reisch, K.-G. Weidmann und J. Triebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 811 (1977).
- 12 M. K. M. Dirania und J. Hill, J. Chem. Soc. C 1968, 1311.
- 13 E. D. Bergman und S. Pinchas, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 71, 161 (1952).
- 14 G. Spitteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse, S. 109, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- 15 J. Reisch, Gyógyszerészet 19, 81 (1975); C.A. 83, 97067b (1975).
- 16 J. Reisch, K.-G. Weidmann und J. Triebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 827 (1977).
- 17 J. Reisch und M. Abdel-Khalek, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 1000 (1983).
- 18 J. Reisch, Gyógyszerészet 23, 401 (1979); C.A. 92, 180311 h (1980).
- 19 C. von Sonntag und H.-P. Schuchmann, Adv. Photochem. 10, 59 (1977).
- 20 C. von Sonntag, Fortschr. Chem. Forsch. 13, 333 (1969).
- 21 C. Bernasconi und G. Descotes, C. R. Acad. Sci. Ser. C 280, 469 (1975).
- 22 C. Bernasconi, L. Cottier und G. Descotes, Bull. Soc. Chim. Fr. 1977, 101 und 107.
- 23 P. Yates, Pure Appl. Chem. 16, 93 (1968).
- 24 H. Thielemann, Sci. Pharm. 41, 336 (1973).
- 25 J. Reisch und M. Abdel-Khalek, Pharmazie 38, 199 (1983).