

#### 4- Hidroksimetilfenilbutazonun Bazı Türevleri I\*

Some Derivatives of 4-Hydroxymethylphenylbutazone I

Hayriye AMÂL\* Süheylâ BAYKARA\*\*

##### GİRİŞ

Fenilbutazon (1,2-difenil-4-butil-3,5-dioksopirazolidin) antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik olarak 1950 den beri kullanılan bir ilaçtır. Ancak bu ilâcın bazı istenmeyen etkileri bulunmaktadır (ödem ve mide bozukluğu; ağız, yemek borusu, mide ve onikiparmak bağırsağı vb. organlarda hematemi; mukozal ülserasyon ve granulositopeni gibi). Bu nedenle, yan etkileri hafifletilmiş, buna karşılık tedavide daha iyi sonuçlar verebilecek maddeler hazırlamak amacıyla çalışmalar yapılmış ve bazı yeni türevler bulunmuştur. Bu türevler tedavi değeri olan 1,2-difenil ve 4-butil grupları yanında C<sub>4</sub> de değişik artıklar taşımaktadır. Bu çalışmalardan bir kısmında fenilbutazonun formaldehidi kolaylıkla molekülüne katarak 4-hidroksimetilfenilbutazon vermesinden yararlanılmış (1,2), bu türev Mannich bazlarına geçişte ara madde olarak kullanılmış (2,3) veya alkol grubundan esterleri ve üretanları (1,2,4-11) yapılmış ve elde edilen maddelerden bazılarının analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada fenilbutazonun bazı Mannich bazları (A) ve 4-hidroksimetil türevinin üretanları (B) hazırlanmıştır.

Elde edilen maddelerin ince tabaka kromatografileri yapılarak saflıkları kontrol edilmiş; UV, IR, NMR spektrumları ve elementel

---

Redaksiyona verildiği tarih: 10 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

analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca seçilen bir türevin kütle spektrumu alınmış ve spektrumda moleküler iyon piki yanında fenilbutazon türevlerine özgü fragmentler bulunmuştur.

## DENEYSEL KISIM

## A) Fenilbutazonun Mannich Bazları

**N,N-Bis (4 -fenilbutazonilmetil)-4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon (I)**

1) 3.08 g (0.01 mol) fenilbutazon, 1.2 ml (0.015 mol) formaldehid (% 37 lik) ve 1.02 g (0.005 mol) 4-aminoantipirin ile 50 ml etanolde çözülür. Su banyosunda geriçeviren soğutucu altında onbeş saat ısıtılır: 2.7 g (verim % 63.9).

2) 3.38 g (0.01 mol) 4-hidroksimetilfenilbutazon ve 1.02 g (0.005 mol) 4-aminoantipirin 50 ml etanolde çözülür. Su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında oniki saat ısıtılır: 2.85 g (verim % 67.53)

Her iki yolla elde edilen karışımdan çözücü alçak basınçta distillendikten sonra kazanılan ham ürün etanolden dört kez billurlandırılarak temizlenir; e.d.172-5°C; beyaz iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde, benzen-metanol-butanol (40:30:5) çözücü sistemi ve silikajel HF<sub>254-336</sub> adsorbantı kullanarak hareket maddelerinden ayır, tek leke halinde saptanmıştır.

**UV**  $\lambda$ <sup>E<sup>OH</sup></sup> maks. 284 nm ( $\epsilon$ :44772), 280 nm ( $\epsilon$ :43296). **IR** (KBr)  $\nu$  maks. 3070 (aromatik C-H); 2960, 2930, 2880 (metil ve metilen C-H); 1750, 1725 (pirazolidindion halkası karbonilleri); 1670 (pirazolon halkası karbonili); 1598, 1492, 1460 (aromatik halka C=C); 1300 (C-N); 710 (butil grubu CH<sub>2</sub> eğilimi); 757, 690 (monosübstitüe benzen)cm<sup>-1</sup>. **NMR** (A60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$ , 0.6-1.95 (21 H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH<sub>3</sub> ve CH<sub>2</sub> ler ile 1.82 de pirazolon halkasındaki C-CH<sub>3</sub>); 2.38 (3H, s, pirazolon halkasındaki N-CH<sub>3</sub>); 3.90 (4H, s, aminometil grubu CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>); 7-7.32 (25H, m, pirazolidindion ve pirazolon halkalarının fenil artıkları) ppm. **Kütle spektrumu** m/e 844, 523, 308, 265, 252, 215, 188, 183, 174, 153, 121, 105, 92, 77, 65, 51. **Anal.** C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan: C,72.57; H,6.33; N,11.61. Bulunan: C,71.93; H, 6.17; N,12.01.

**4-[N-(1,2-Difenil-4-butil-3,5-dioksopirazolidin-4-metilen) formimidoil-1,3-difenil-5-pirazolon (II)**

1) 3.08 g (0.01 mol) fenilbutazon, 1.2 ml (0.015 mol) formaldehid (% 37 lik ve 2.63 g (0.01 mol) 1,3 difenil -4-formimidoil-5-pirazolon,

30 ml etanolde çözülür. Su banyosunda geriçeviren soğutucu altında onbeş saat ısıtılır: 2.25 g (verim % 38.6)

2) 3.38 g (0.01 mol) 4-hidroksimetilfenilbutazon ve 2.63 g (0.01 mol) 1,3-difenil-4-formimidol-5-pirazolon 30 ml etanolde çözülür. Su banyosunda geriçeviren soğutucu altında oniki saat ısıtılır: 2.65 g (verim %45.4).

Her iki yolla elde edilen karışımdan, çözücü alçak basınçta distillendikten sonra kazanılan ham ürün etanolden üç kez billurlandırılarak temizlenir; e.d. 179° C; açık sarı renkte iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde benzen-metanol-butanol (40:30:5) çözücü sistemi ve silikajel HF<sub>254-366</sub> adsorbanı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

**UV**  $\lambda$ <sup>EtOH</sup> maks. 240 nm ( $\epsilon$ :46929), 280 nm ( $\epsilon$ :25215). **IR** (KBr)  $\nu$  maks. 3240 (sekonder amin N-H gerilimi); 3070 (aromatik C-H); 2970, 2940, 2880, 2860 (metil ve metilen C-H); 1755, 1720 (pirazolidindion halkası karbonileri); 1665 (pirazolon halkası karbonili); 1605, 1495, 1455 (pirazolon halkası C=N ve aromatik halka C=C); 1110 (C-N); 705 (butil grubu CH<sub>2</sub> eğilimi); 758, 691 (monosüstitüe benzen) cm<sup>-1</sup>. **NMR** (A60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  0.72-2.16 (9H, m, fenilbutazonun butil grubundaki CH<sub>3</sub> ve CH<sub>2</sub> ler); 3.82 (2H, s, aminometil grubu N-CH<sub>2</sub>); 7-7.55 (20H, m, pirazolidindion ve pirazolon halkaları fenil artıkları); 8.00-8.25 (2H, NH-CH=C) ppm. **Anal.** C<sub>36</sub> H<sub>33</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> için hesaplanan: C, 74.08; H, 5.69; N, 11.99. Bulunan: C, 73.55; H, 5.74; N, 11.88.

#### B) 4-Hidroksimetilfenilbutazonun üretanları

##### 4-(N-Etil)karbamoiloksimetil-4-butyl-1,2-difenil-3,5-dioksipirazolidin (III)

3.38 g (0.01 mol) 4-hidroksimetilfenilbutazon üzerine 1 ml (0.01 mol den biraz fazla) etil isosiyanat katılır. Karışım su banyosunda geriçeviren soğutucu altında-çözüldükten sonra-yarım saat ısıtılır. Meydana gelen yağ görünümündeki madde etanol-su karışımından billurlandırılır. Kazanılan 2.8 g (verim % 68.4) madde üç kez etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir; e.d. 137-40° C; beyaz iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde kloroform-eter (85:15) çözücü sistemi ve silikajel HF<sub>254-336</sub> adsorbanı kullanılarak hareket maddelerinden ayrı, tek leke halinde saptanmıştır.

**UV**  $\lambda$  <sup>E<sup>t</sup>OH</sup><sub>maks.</sub> 240 nm ( $\epsilon$ :16032). **IR** (KBr)  $\nu$  maks. 3380 (üretan N-H); 3070 (aromatik C-H); 2962, 2928, 2862 (metil ve metilen C-H); 1750, 1720 (üretan ve pirazolidindion halkası karbonilleri); 1597, 1595, 1490, 1462 (aromatik halka C=C); 1530 (üretan N-H ve C-N kombine bandı); 1142, 1030 (üretan C-O-C); 755, 685 (monosübstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ . **NMR** (A 60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ , 0.76-2.05 (12H, m, fenilbutazonun butil grubundaki  $\text{CH}_2$  ve  $\text{CH}_3$  ler ile  $\text{NHCH}_2\text{-CH}_3$  grubundaki  $\text{CH}_2$ ); 2.78-3.32 (2H, m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$  grubundaki  $\text{CH}_2$ ); 4.36 (3H, s, fenilbutazon halkasına komşu  $\text{CH}_2$  ve üretan NH); 7.02-7.45 (10 H, m, fenilbutazon halkasının fenil artıkları) ppm. **Anal.**  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$  için hesaplanan: C, 67.46; H, 6.65; N, 10.26. Bulunan: C, 67.00; H, 6.82; N, 10.00.

#### 4-[(N-( $\alpha$ -Naftil)]karbamoiloksimetil-4-butyl-1,2-difenil 3,5-dioksopirazolidin (IV)

3.38 g (0.01 mol) 4-hidroksimetilfenilbutazon üzerine 2 ml (0.01 mol den biraz fazla) naftil isosiyanat katılır. Yağ banyosunda 120°C de geriçeviren soğutucu altında-çözündükten sonra-yarım saat ısıtılır. Oluşan yağimsı madde etanolle kaynatılır; etanolde çözünmeyen kısım ( $\alpha$ -dinaftil üre) ayrılır. Etanolün fazlası alçak basınçta distillenir. Billurlanan 1.55 g (verim % 30.6) madde etanolden üç kez billurlandırılarak temizlenir; e.d.107-10°C; beyaz, iğne şeklinde billurlar. Kromatografisinde sikloheksan-kloroform (5:95) çözücü sistemi ve silikajel HF<sub>254-366</sub> adsorbantı kullanılarak hareket maddelelerinden ayrı tek leke halinde saptanmıştır.

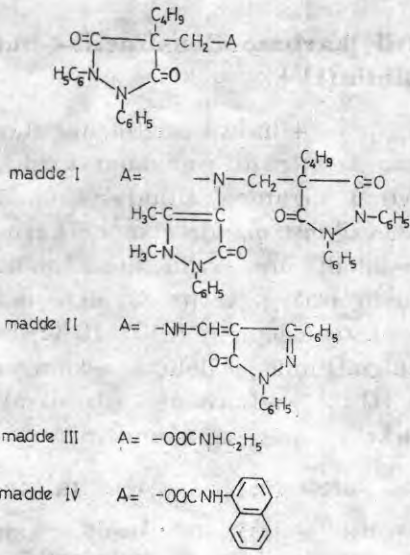
**UV**  $\lambda$  <sup>E<sup>t</sup>OH</sup><sub>maks.</sub> 225 nm ( $\epsilon$ :67794), 284 nm ( $\epsilon$ :7398). **IR** (KBr)  $\nu$  maks. 3320 (üretan N-H); 3060 (aromatik C-H); 2960, 2930, 2870 (metil ve metilen C-H); 1755, 1715 (üretan ve pirazolidindion halkası karbonilleri); 1595, 1530, 1495, 1460 (aromatik halka (üretan ve pirazolidindion halkası karbonilleri); 1595, 1530, 1495, 1460 (aromatik halka C=C); 1535 (üretan N-H ve C-N kombine bandı); 1175, 1075 (üretan C-O-C); 700 (butil grubu  $\text{CH}_2$  eğilimi); 792, 778 (naftalen halkasındaki 1,2-disübstitüe ve 1,2,3-trisübstitüe benzen); 757, 690 (monosübstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ . **NMR**(A60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ , 0.67-2.18 (9H, m, fenilbutazonun butil grubundaki  $\text{CH}_2$  ve  $\text{CH}_3$  ler); 4.59 (2H, s, fenilbutazon halkasına komşu  $\text{CH}_2$ ); 6.72 (1H, s, üretan NH); 7.15-7.45 (10 OH, m, fenilbutazonun fenil artıkları); 7.45-8.00 (7 H, m, naftil artığı) ppm. **Anal.**  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$  için hesaplanan: C, 73.35; H, 5.76; N, 8.28. Bulunan: C, 72.83; H, 5.93; N, 8.05. H,5.93; N,8.05.

#### TARTIŞMA

Bu çalışmada A) fenilbutazon, 4-aminoantipirin veya 4-formidoil-1,3-difenil-5-pirazolon ile Mannich reaksiyonuna sokula-



rak N,N-bis(4'-fenilbutazonilmetil)-4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon (I) ve 4-[N-(1,2-difenil-4-butil-3,5-dioksopirazolidin-4-metilen)] formimidoil-1,3-difenil-5-pirazolon (II); B) 4-hidroksimetilfenilbutazonun etilisosiyanat ve naftilisosiyanat ile reaksiyonundan 4-(N-etil)] karbamoiloksimetil-4-butil-1,2difenil-3,5-dioksopirazolidin (III) ve 4-[N-( $\alpha$ -naftil)]karbamoiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (IV) elde edilmiştir.



Şekil 1

### A) Fenilbutazonun Mannich bazları

Bilindiği gibi Mannich reaksiyonu organik bir moleküldeki aktif hidrojen atomunun bir aldehid ve amonyak veya aminlerle reaksiyona girerek aminometil veya sübtitüe aminometil gruplarıyla yer değiştirmesidir. Fenilbutazonun  $C_4$  ten türevleri incelendiğinde bunların moleküldeki  $C_4$  hidrojenin oynak olması nedeniyle, kolayca kondansasyona girmesi veya sübtitüsyonu sonunda meydana geldikleri görülür. İki karbonil grubu arasındaki karbona bağlı olan bu hidrojen malonik asiddeki metilen hidrojenleri ile kıyaslanabilir.

Literatürde fenilbutazonun aktif hidrojen bileşiği olarak kullanıldığı Mannich bazlarına rastlanmıştır. (2,3,12-16).

Mannich reaksiyonunun mekanizması ile ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. Fakat ara ürün olan hidroksimetil türevinin nükleofil komponentlerden hangisine ait olduğu konusunda kesin bir sonuca varılamamaktadır (17-24). Ancak nükleofil komponentlerden daha aktif olanın öncelikle hidrosimetil türevi verdiği ve reaksiyonda bu türevin ara maddesi olduğu kabul edilebilir. Fenilbutazonun piperidin ve morfoininle Mannich bazlarını inceleyen BRÄUNIGER ve STENS (2) ile p-aminobenzoik asid ve bazı esterleriyle aynı reaksiyonu inceleyen UZBEK (3) fenilbutazonun bu aminlerden daha kuvvetli nükleofilik olduğunu ve hidroksimetilfenilbutazondan hareketle en yüksek verimin elde edildiğini saptamışlardır. Bizim örneklerimizde amin olarak kullanılan 4-aminoantipirin ve 4-formimidoil-1,3-difenil-5-pirazolon, Mannich reaksiyonunda daha önce gerek BRÄUNIGER ve STENS (2), gerekse UZBEK (3) tarafından kullanılan aminlerden daha zayıf nükleofil karakterdedir. Bu çalışmada da reaksiyon fenilbutazon, formaldehid ve aminden yürütüldüğünde elde edilen madde verimi 4-hidroksimetilfenilbutazon ve aminden yürütüldüğünde elde edilen madde veriminden daha düşük bulunmuştur. Bu bulgulara ve daha önceki tartışmalara dayanarak bizim çalışmamızda da ara maddesinin aktif hidrojen bileşiğinin hidroksimetil türevi olduğu ileri sürülebilir.

I ve II maddelerinin elementel analiz sonuçları, verilen formüllere uymaktadır.

UV spektrumlarında her iki maddede de 240 veya 248 nm ve 280 nm de iki maksimum bulunmaktadır.

IR spektrumlarında fenilbutazona ait bandlar yanında amin artığındaki pirazolon halkası karbonili, madde I de tersiyer amin C-N ve madde II de sekonder amin C-N görülmüştür.

NMR spektrumlarında fenilbutazona ait sinyaller yanında madde I de antipirin halkasındaki C-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub> ve fenil artığı (fenilbutazon kısımlarının fenilleriyle beraber ve 25 integral değeriyle); madde II de pirazolon halkasındaki fenil artıkları (fenilbutazonun fenil artıklarıyla birlikte ve 20 integral değeriyle); NH-CH=C hidrojenleri her iki madde de CH<sub>2</sub>-N grupları saptanmıştır.

Büyük molekülü bir türev olan ve N,N-bis (4'-fenilbutazonil-metil)-4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon olarak isimlendirilen madde I in fenil-butazonun diğer primer aminlerle verdiği Mannich bazlarından farklı olduğu NMR daki integral değerleri dışında kütle spektrumunda moleküler iyon pikinden sonra fenil-butazonilmetil-artığının atılmasıyla meydana gelen m/e 523; bu artıktan tekrar bir fenilbutazonil'in atılmasıyla kalan m/e 215 ve HCN kaybıyla kalan m/e 188 pikleri ile saptanmıştır. Ayrıca molekülden ayrılan fenilbutazon parçasına ait m/e 308 den propil atılmasıyla m/e 265 veya McLafferty devrilmesiyle m/e 252 ve devam eden parçalanmada m/e 183, 153, 105,92, 77, 65, 51 fragmentleri görülmüştür ki bu parçalanma literatürde fenilbutazon için bildirilen (25, 26) fragmentasyona uymaktadır (Şek. 2).

Ayrıca elementel analiz sonuçları ve kütle spektrumundaki moleküler iyon pikine dayanarak bulunan kapalı formül, maddenin formülüne uymaktadır:

$$C: \frac{71.93}{12.011} \quad H: \frac{6.17}{1.00797} \quad N: \frac{12.01}{14.0067} \quad O: \frac{9.89}{15.994}$$

$$(C_{9.684}H_{9.9}N_{1.4}O_1)_n = 844; \quad n=5.2$$

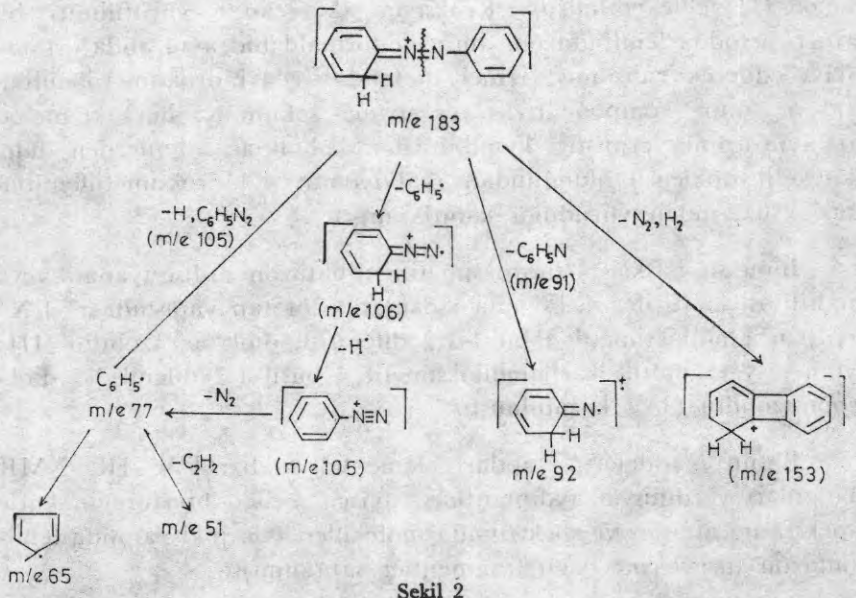
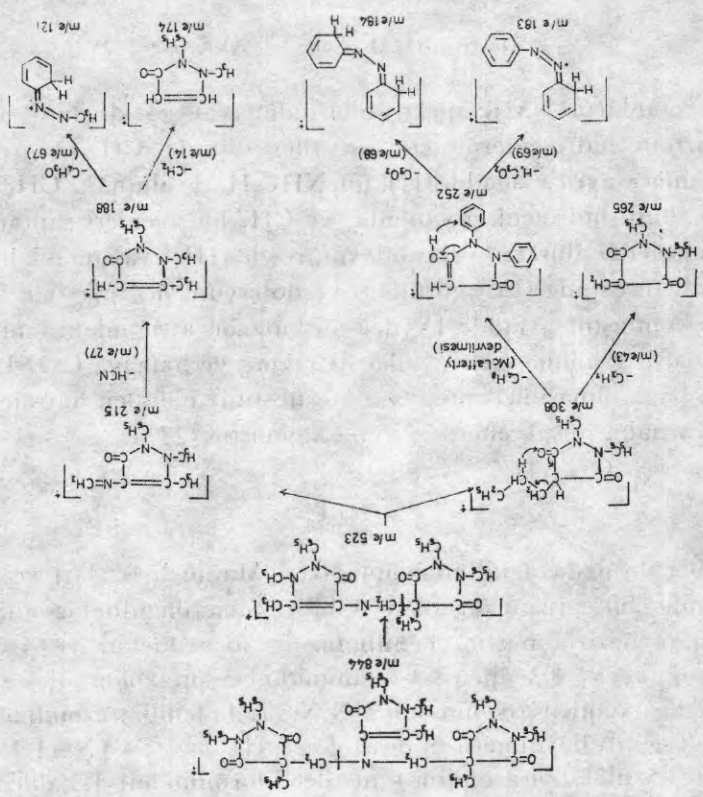
$$C_{50.44}H_{51.48}N_{7.28}O_{5.2}$$

### B) 4-Hidroksimetilfenilbutazonun üretanları

Fenilbutazon molekülüne formaldehid katılmasıyla oluşan 4-hidroksimetilfenilbutazon isosiyanatlarla reaksiyona sokulduğunda bünyesindeki primer alkol grubundan üretan yapısında türevler verir. Literatürde fenilisosiyanat ile N-fenilkarbamoiloksimetilfenilbutazon hazırlanmıştır (1). Bu çalışmada da etil ve naftilisosiyanat ile yapılan reaksiyondan tekabül eden etil ve naftil üretanlar elde edilmiştir.

Her iki üretan kolay billurlanabilen, elementel analiz sonuçları verilen formüllere uyan maddelerdir.

IR spektrumlarında butil artığı, aromatik C-H ve C=C bandları dışında üretan karbonili halka karbonili ile aynı yerde, NH lara lara ait sinyaller ise 3380-3320 cm<sup>-1</sup> de görülmüştür.



Sekil 2



Üretanların NMR spektrumlarında aynı şekilde butil ve fenil artıklarının hidrojenlerine ait sinyaller dışında  $\text{CH}_2\text{-O}$  grubunun hidrojenleri ayrıca madde III ün  $\text{NHC}_2\text{H}_5$  grubunun  $\text{CH}_3$  hidrojenleri (butil hidrojenleri yanında) ve  $\text{CH}_2$  hidrojenleri saptanmıştır. NH hidrojeni etilüretan yapısındaki türevde (III) (yaygın pik halinde) ve naftil türevinde (IV) görülmüş ve doteryum değişmesiyle bu pikler kaybolmuştur. Madde IV de fenilbutazon artığındaki feniller dışında naftil grubuna ait sinyaller de çıkmış ve halkaya  $\text{CONH-}$  grubunun bağlı olması nedeniyle  $\alpha$ -alkil sübtitüe naftalen hidrojenlerine nazaran daha düşük enerji alanına kaymıştır (27).

#### ÖZET

Bu çalışmada, fenilbutazonun bazı Mannich bazları ve bu reaksiyonda bir ara ürün olan 4-hidroksimetilfenilbutazonun bazı üretanları hazırlanmıştır. Fenilbutazon, formaldehid ve 4-aminoantipirin veya 1,3-difenil-4-formimidoil-5-pirazolon ile yapılan Mannich kondensasyonundan N,N-bis(4'-fenilbutazonilmetil)-4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon (I) ve 4-[N-(1,2-difenil-4-butil-3,5-dioksopirazolidin-4-metilen)] formimidoil-1,3-difenilpirazolon (II) elde edilmiştir. Reaksiyon iki şekilde yürütülmüş, birinci metotta fenilbutazon, amin ve formaldehid aynı anda ortama ilave edilerek çalışılmış; ikinci metotta ise 4-hidroksimetilfenilbutazon, amin komponentiyle reaksiyona sokulmuş; her iki metod da aynı ürünü vermiştir. Fenilbutazon, kullanılan aminlerden daha kuvvetli nükleofil olduğundan reaksiyonun 4-hidroksimetilfenilbutazon üzerinden yürüdüğü kanıtlanmıştır.

Bundan başka, 4-hidroksimetilfenilbutazon etilisosiyanat veya naftilisosiyanat ile reaksiyona sokularak üretan yapısındaki 4(N-etil)karbamoiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5dioksopirazolidin (III) ve 4-[N-( $\alpha$ -naftil)]karbamoiloksimetil-4-butil-1,2-difenil-3,5-dioksopirazolidin (IV) kazanılmıştır.

Bütün maddelerin yapıları elementel analiz, UV, IR, NMR bulguları yardımıyla aydınlatılmış; ayrıca seçilen bir türevin kütle spektrumu alınmış ve spektrumda moleküler iyon piki yanında fenilbutazon türevlerine özgü fragmentler saptanmıştır.

## SUMMARY

In this work Mannich bases of phenylbutazone and urethanes of 4-hydroxymethylphenylbutazone, which is an intermediate product of Mannich reaction, were prepared.

In the Mannich condensation of phenylbutazone with formaldehyde and 4-aminoantipyrine or 1,3-diphenyl-4-formimidoyl-5-pyrazolone, N,N-bis (4'-phenylbutazonylemethyl)-4-amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolone (I) and 4-[N-(1,2-dihpenyl-4-butyl-3,5-dioxopyrazolidine-4-methylene)] formimidoyl-1,3-diphenyl-5-pyrazolone (II) were obtained. The reaction was performed in two ways. In the first one, phenylbutazone was reacted with formaldehyde and the appropriate amine, at the same time. In the second one 4-hydroxymethylphenylbutazone was prepared and then reacted with amine component; both reactions gave the same Mannich bases. Since phenylbutazone has a stronger nucleophilic character than the amine component, the reaction goes through 4-hydroxymethylphenylbutazone.

On the other hand, 4-hydroxymethylphenylbutazone was reacted with ethylisocyanate or naphthylisocyanate and 4(N-ethyl) carbamoyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (III) and 4-[N( $\alpha$ -naphthyl)] carbamoyloxymethyl-4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidine (IV) were obtained.

The structure of the mentioned compounds were proved by UV, IR and NMR spectroscopy and elementary analysis. Mass spectrum of one selected derivative were taken, molecular ion peak and specific fragmentation of phenylbutazone derivatives were also observed.

## TEŞEKKÜR

Kütle spektrumları Frankfurt / Main (Batı Almanya) Fachbereich 15 Pharmazie und Biochemie, Institute für Pharmazeutische Chemie'de alınmıştır. Bana bu olanağı sağlayan Prof. Dr. H. OELSCHLAEGER ve Prof. Dr. H. LINDE'ye şükranlarımı sunarım.

1,3-Difenil-4-formimidoyl-5-pirazolon maddesi Institut für Pharmazie, Frei Universität-Berlin'de Prof. Dr. A. KREUTZBER-

GER ve Dr. E. KREUTZBERGER tarafından hazırlanmış ve bize gönderilmiştir. Kendilerine teşekkür ederim.

## LİTERATÜR

1. **Franchi, G.**, *Farmaco (Pavia) Ed. sci.*, **11**, 819 (1956). -Ref. C.A., 53, 20040 f (1959).
2. **Bräuniger, H., Stens, B.**, *Pharm. Zentralhalle*, **98** 196 (1959).
3. **Uzbek, U.**, Fenazon ve fenilbutazonun p-aminobenzoik asid ve esterleri ile Mannich bazları, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Doktora Tezi) (1970). Yayınlanmamış.
4. **Fisnerova, L., Nemecek, O., Grimova, J.**, Czech., 150.026 Aug. 15 (1973). -Ref. C.A., 80, 37102 n (1974).
5. **Ruggieri, R.**, *Giorn. med. militare*, **107**, 4 (1975). -Ref. C.A., 53, 21792 e (1959).
6. **Ledrut, J., Laune, J., Combes, G.**, *Bull. Soc. Chim. France*, 1817 (1962).
7. Laboratorios del Dr.Esteve, S.A., Span., 347.942 Mar. 1 (1969).-Ref. C.A., 71, 49939 t (1969).
8. **Esteve, A.**, Ger. Offen., 1.809.821 Jul. 10 (1969). -Ref. C.A., 72, 24648 e (1970).
9. **Esteve, A.**, Ger. Offen., 1.936.747 Mar. 26 (1970). -Ref. C.A., 72, 132724 k (1970).
10. **Esteve, J., Pares, J., Roser, R., Rodriguez, L.**, *Quim. Ind. (Madrid)*, 17, 107 (1971). -Ref. C.A., 75 3889 f (1971).
11. **Esteve, A.**, U.S., 3.752.894 Aug. 14 (1973). -Ref. C.A., 79, 139649 t (1973).
12. Laboratories Dausse, S.A., Ger.Offen., 1.958.722 May 21 (1970). -Ref. C.A., 73, 25460 v (1970).
13. Laboratories Dausse, S.A., Fr. M., 7918 May 11 (1970). -Ref. C.A., 76, 140797 j (1972).
14. **Demir, S.**, *Istanbul Ecz. Fak. Mec.*, **10**, 1 (1974).
15. **Rocador, S. A.**, Span., 426.774 Jul. 16 (1976). -Ref. C.A., 86, 155645 p (1977).
16. **Rocador, S. A.**, Span., 426.098 Jul. 01 (1976). -Ref. C.A., 86 155644 n (1977).
17. **Mannich, C., Braun, R.**, *Ber.*, **53**, 1874 (1920).
18. **Liebermann, S.V., Wagner, E. C.**, *J. Org.Chem.*, **14**, 1001 (1949).-Ref. C.A., 44, 3474e (1950).
19. **Alexander, E. R., Underhill, E. J.**, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 4014 (1949).
20. **Hellmann, H., Opitz, G.**, *Angezw. Chem.*, **68**, 265 (1956).-Ref. C.A., 50, 13720i (1956).
21. **Cummings, T. F., Shelton, J. R.**, *J. Org. Chem.*, **25**, 419 (1960).-Ref. C.A., 54, 20906 h (1960).
22. **Bodendorf, K., Koralewski, G.**, *Arch. Pharm.*, **271**, 101 (1933).
23. **Burke, W. J., Nasutavicus, W. A., Weatherbee, C.**, *J. Org. Chem.*, **29**, 407 (1964).
24. **Meters, M. P., Gilman, Q.**, *J. Med. Chem.*, **10**, 965 (1967). -Ref. C.A., 67, 97210n (1967).
25. **Unterhalt, B.**, *Arch. Pharm.*, **305**, 334 (1972).
26. **Locock, R.A., Moskalyk, R. E., Chatten, L. G. Lundy, L. M.**, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1896 (1974).
27. High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates, Spectrum No. 332, The National Press, (1963).