

## 122. Synthese von Pyrano[2,3-c]pyrazol-3-onen

### Über Pyrazole, 1. Mitteilung

von K. Michel und M. Matter

(8. IV. 61)

Zur Untersuchung ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften haben wir 1,2-disubstituierte Pyrazolidin-3,5-dione hergestellt, welche in 4-Stellung einen  $\gamma$ -Halogenpropyl-Rest enthalten. Wie Phenylbutazon (Ic) sind diese Verbindungen (Ia, b und d) ziemlich starke Säuren und in Form der Alkalisalze als Anionen II leicht wasserlöslich. Solche Lösungen erwiesen sich als unbeständig; unter Ringschluss schieden sich daraus, langsam bei 0° und schneller bei höheren Temperaturen, wasserunlösliche Verbindungen aus.

Wenn X = Chlor, erfolgte der Ringschluss schneller als bei Verbindungen, in welchen X = Fluor. Wässrige Lösungen des 1,2-Diphenyl-4-( $\gamma$ -fluorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion-Anions (II b) sind auch bei 0° nicht stabil und beginnen schon nach einigen Stunden 1,2-Diphenyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on (III a), welches wir nach der Chemical-Abstracts-Nomenklatur<sup>1)</sup> nennen, auszuscheiden.

Beweisend für diese Konstitution sind die C-, H- und N-Werte, welche auf die Bruttoformel  $C_{18}H_{16}O_2N_2$  stimmen, die IR.- und UV.-Spektren und die alkalische Hydrolyse, bei welcher unter Anlagerung einer Molekel Wasser eine Säure von der Bruttoformel  $C_{18}H_{18}O_3N_2$  entsteht. Wir nehmen an, dass das entsprechende Anion die Konstitution IVa hat, weil die beiden charakteristischen Banden dieser Säure im IR.-Spektrum (Methylenchlorid) bei 5,72 und 5,82  $\mu$  den beiden CO-Gruppen zuzuschreiben sind; Banden von gleicher Form und gleicher Wellenlänge findet man auch bei Phenylbutazon Ic und bei 1,2-Diphenyl-4-( $\gamma$ -halogenalkyl)-pyrazolidin-3,5-dionen I. Das IR.-Spektrum (Methylenchlorid) der dem Anion IVa entsprechenden Säure ist auch praktisch identisch mit demjenigen von  $\gamma$ -Hydroxyphenylbutazon, dessen Anion die Konstitution IVb hat. Letzteres ist von HÄFLIGER *et al.* auf einem prinzipiell andern Weg als unser IVa erhalten worden und geht leicht in eine höher schmelzende isomere Substanz über<sup>2)</sup>; diese Umwandlung des  $\gamma$ -Hydroxyphenylbutazons vollzieht sich bei monatelangem Lagern der kristallinen Verbindung. Unser 1,2-Diphenyl-4-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-pyrazolidin-3,5-dion («Nor- $\gamma$ -hydroxyphenylbutazon») ist stabil; es schmilzt, frisch hergestellt wie auch nach einjährigem Lagern, scharf bei 80°.

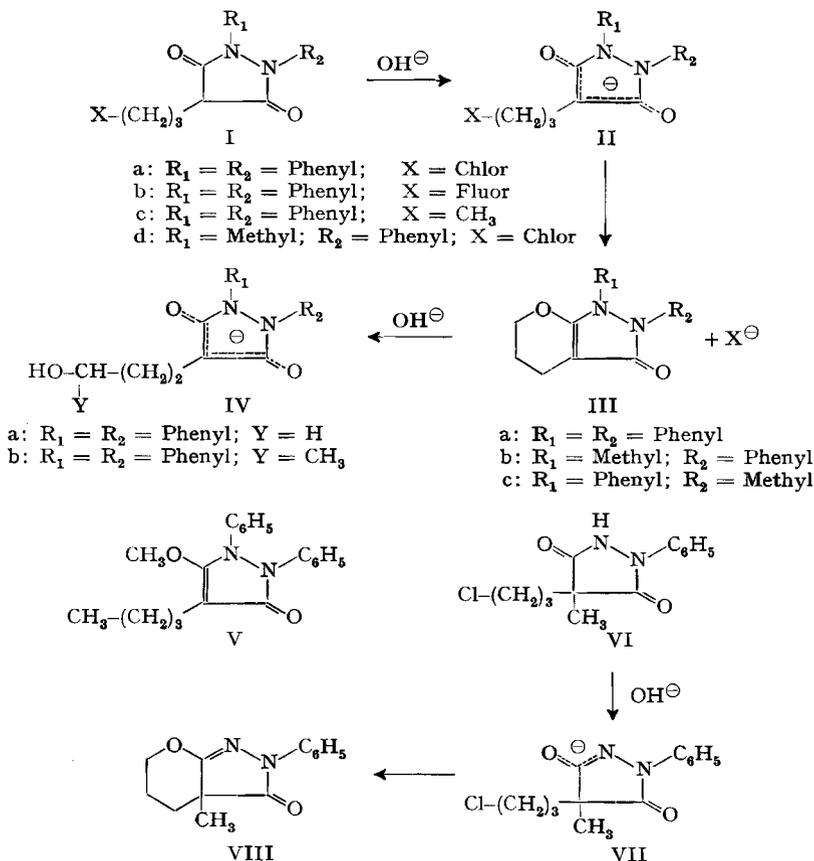
Das IR.-Spektrum (Methylenchlorid) von 1,2-Diphenyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on (III a) weist charakteristische Banden bei 5,92 und 6,12  $\mu$  auf, welche der ungesättigten  $\gamma$ -Lactam-Gruppierung und der konjugierten Doppelbindung zuzuschreiben sind. 1,2-Diphenyl-3-methoxy-4-butyl-3-pyrazolin-5-on (V)<sup>3)</sup> weist im IR.-Spektrum zwei sehr ähnliche Banden mit Maxima bei 5,96 und 6,14  $\mu$  auf. Auch

<sup>1)</sup> The Ring Index, Second Edition, American Chemical Society 1960, Seite 158, Nr. 1205.

<sup>2)</sup> R. DENSS, F. HÄFLIGER & S. GOODWIN, *Helv.* 40, 402 (1957).

<sup>3)</sup> K. M. HAMMOND *et al.*, *J. chem. Soc.* 1957, 1066.

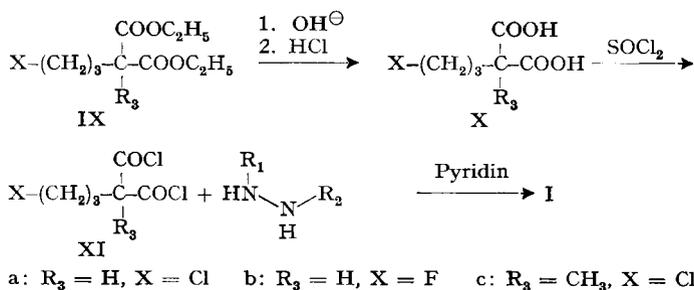
die UV.-Spektren (Äthanol) sind sehr ähnlich: Verbindung III a:  $\lambda_{max}$  250,0  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,28$ ); Verbindung V:  $\lambda_{max}$  250,5  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,23$ ). V ging bei alkalischer Hydrolyse in Phenylbutazon-Anion (II c) über. Diese Hydrolyse entspricht somit der oben erwähnten, wo III a in IV a übergeht.



1-Methyl-2-phenyl-4-( $\gamma$ -chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (Id) zeigte ein analoges Verhalten: Mit einem Mol wässrigem Alkali entstand das Anion II d, welches sich unter Ringschluss spontan umwandelte. Dabei bildeten sich zu ungefähr gleichen Teilen 1-Methyl-2-phenyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on (III b) und 1-Phenyl-2-methyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on (III c). Diese Konstitutionen wurden durch IR.- und UV.-Spektren bestätigt.

Ein ähnlicher Ringschluss gelang uns mit 2-Phenyl-4-methyl-4-( $\gamma$ -chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (VI). Mit einem Mol wässrigem Alkali entstand daraus das Anion VII, das sich zum 2-Phenyl-3a-methyl-dihydropyrano[2,3-c]7a-pyrazolin-3-on (VIII) cyclisierte. Die C, H- und N-Werte stimmten auf die Konstitutionsformel VIII, ebenfalls die CO-Bande bei 5,84  $\mu$  und die C=N-Bande bei 6,12  $\mu$  des IR.-Spektrums.

Die Synthese der 4-( $\gamma$ -Halogenpropyl)-pyrazolidin-3,5-dione haben wir nach folgendem Schema durchgeführt:



### Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem Koflerblock bestimmt und sind korrigiert.

**1. Malonester.** – (3-Chlorpropyl)-malonsäure-diäthylester (IX a)<sup>4</sup>, Sdp. 142–143°/11 Torr,  $n_D^{20} = 1,4440$ .

(3-Fluorpropyl)-malonsäure-diäthylester (IX b). Diesen schon bekannten<sup>5</sup>) Ester stellten wir auf folgendem neuem Weg her: 20 g (0,26 Mol) 3-Fluorpropanol<sup>6</sup>) wurden mit 57,0 g (0,3 Mol) p-Tosylchlorid reinst in 150 ml Äther unter Kühlung mit Eisbad verrührt und innerhalb 20 Min. mit 24 g (0,6 Mol) feinpulverigem NaOH versetzt. Nach Verrühren während 14 Std. bei 20° wurde mit 250 ml Äther und 150 ml Wasser vermischt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und mit 40 ml konzentriertem Ammoniak 15 Min. auf der Maschine geschüttelt. Zur Entfernung von p-Tosylamid wurde die Ätherschicht mit 2N NaOH und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Pottasche und Eindampfen bei höchstens 50–60° im Vakuum erhielt man 57 g (94%) 3-Fluorpropyl-p-tosylat in Form eines farblosen Öles,  $n_D^{20} = 1,5030$ .

5,6 g (0,245 Mol) Na wurden in 200 ml abs. Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 80 g (0,5 Mol) Malonsäure-diäthylester und 57 g (0,245 Mol) 3-Fluorpropyl-p-tosylat wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit war die Mischung nicht mehr phenolphthalein-alkalisch. Nach üblicher Aufarbeitung (Entfernung des Äthanol im Vakuum und Verteilen zwischen Äther und Wasser) destillierten 35,4 g vom Sdp. 120–130°/14 Torr über. Nach nochmaliger Destillation erhielt man 30,3 g (56%) (3-Fluorpropyl)-malonsäure-diäthylester vom Sdp. 125–130°/14 Torr,  $n_D^{20} = 1,4200$ .

Methyl-(3-chlorpropyl)-malonsäure-diäthylester (IX c). Die Lösung von 11,5 g Na (0,5 Mol) in 250 ml Äthanol wurde bei 30–35° mit 87 g (0,5 Mol) Methylmalonsäure-diäthylester reinst und 94,5 g (0,6 Mol) 1-Brom-3-chlor-propan versetzt. Die Temperatur stieg innerhalb 5 Min. auf 45°. Es wurde sofort mit Eisbad auf 30–35° gekühlt und 2 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Nach Stehenlassen bei Raumtemperatur über Nacht schied sich viel NaBr aus; die Mischung war neutral. Nach Entfernung des meisten Äthanol im Vakuum wurde wie üblich aufgearbeitet (Verteilung zwischen Äther und Wasser). Bei der Destillation wurden 90 g vom Sdp. 130–136°/10 Torr erhalten, worauf nach nochmaligem Destillieren 78 g (62%) farbloser Methyl-(3-chlorpropyl)-malonsäure-diäthylester, Sdp. 134–136°/10 Torr anfiel.

**2. Malonsäuren.** – (3-Chlorpropyl)-malonsäure (X a). 47,2 g (0,2 Mol) des entsprechenden Diäthylesters IX a wurden bei 15–25° zu einer Mischung aus 74 ml 5,5N KOH und 100 ml Äthanol gegeben. Man kühlte sofort auf 0° und liess 20 Std. bei 0° stehen. Man stellte mit konz. Salzsäure kongosauer und entfernte die Hauptmenge Äthanol im Vakuum. Der wässrige Rückstand wurde mit 300 ml und darauf mit 200 ml Äther ausgeschüttelt. Die 3mal mit je 100 ml ges. Kochsalzlösung gewaschenen Ätherschichten wurden nach dem Trocknen bei höchstens 60° eingedampft. Nach Zugabe von wenig Benzol und Eindampfen im Vakuum erhielt man durch Umkristallisieren aus 120 ml Benzol-Petroläther 1:1 31,4 g (87%) (3-Chlorpropyl)-malonsäure (X a) in farblosen, nadelförmigen Kristallen vom Smp. 105–106°.

<sup>4</sup>) T. A. FAVORSKAYA & J. P. YAKOVLEV, Z. obšč. Chim. 22, 113 (1952); Chem. Abstr. 46, 11119f (1952).

<sup>5</sup>) F. W. HOFFMANN, J. org. Chemistry 15, 425 (1950).

<sup>6</sup>) F. W. HOFFMANN, J. Amer. chem. Soc. 70, 2596 (1948).

(3-Fluorpropyl)-malonsäure (Xb). 30,3 g (0,138 Mol) des entsprechenden Diäthylesters IXb wurden in 60 ml Äthanol bei 0–5° gelöst und langsam mit 31 ml 9N NaOH versetzt. Die Temperatur stieg auf 35–40°. Man kühlte sofort ab und liess bei 0° über Nacht stehen. Man gab konz. Salzsäure zu bis zur kongosauren Reaktion und entfernte das Äthanol im Vakuum. Die klare wässrige Lösung wurde mit 2mal je 200 ml Äther ausgeschüttelt. Die 4mal mit je 25 ml halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschenen Ätherschichten wurden nach dem Trocknen eingedampft. Man erhielt 22,4 g farblose Kristalle. Daraus wurden durch Umkristallisieren aus 100 ml Essigester-Benzin 1:2 17,7 g (78%) Xb in Form von farblosen Blättchen vom Smp. 93–94° gewonnen.

Methyl-(3-chlorpropyl)-malonsäure (Xc). 30 g (0,12 Mol) Methyl-(3-chlorpropyl)-malonsäurediäthylester wurden in 80 ml Äthanol gelöst und unter Kühlung mit 48 ml 5N KOH versetzt. Nach Stehenlassen während 24 Std. bei 20–22° wurde mit 6N Salzsäure kongosauer gestellt, das Äthanol im Vakuum entfernt und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach Aufarbeitung erhielt man 23,5 g eines farblosen Öles, bestehend aus rohem Xc. Wir führten dieses direkt in das Säurechlorid über.

**3. Malonsäurechloride.** – (3-Chlorpropyl)-malonylchlorid (XIa). 31,3 g (0,17 Mol) Xa wurden mit 100 ml (1,41 Mol) Thionylchlorid reinst (MERCK Nr. 8154) 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit hörte die Gasentwicklung auf. Nach Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids im partiellen Vakuum gingen 31,8 g (86%) XIa als farbloses Öl vom Sdp. 105–106°/10 Torr über.

(3-Fluorpropyl)-malonylchlorid (XIb). 17,7 g (0,108 Mol) Xb wurden in 35 ml (0,5 Mol) Thionylchlorid reinst (MERCK Nr. 8154) 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit war die Gasentwicklung beendet. Die Aufarbeitung wie oben beschrieben lieferte 15,6 g (72%) XIb als farbloses Öl vom Sdp. 92–94°/14 Torr.

Methyl-(3-chlorpropyl)-malonylchlorid (XIc). 26 g Xc wurden mit 75 ml (1,06 Mol) Thionylchlorid reinst (MERCK Nr. 8154) 3 Std. unter Rückfluss gekocht und dann wie oben aufgearbeitet. Man erhielt 24,5 g (79%) XIc als farbloses Öl vom Sdp. 126–130°/10 Torr.

**4.  $\gamma$ -Halogenpropyl-pyrazolidin-3,5-dione.** – 1,2-Diphenyl-4-(3-chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (Ia). Unter Ausschluss von Feuchtigkeit wurden 75 ml abs. Äther mit 15 ml abs. Pyridin in einer Kältemischung bei ca. –10° verrührt und innerhalb von 15 Min. mit einer Mischung aus 7,15 g (0,033 Mol) (3-Chlorpropyl)-malonylchlorid (XIa) und 10 ml Äther versetzt. Es entstand eine gelbe kristalline Fällung. Man gab dann auf einmal 5,52 g (0,03 Mol) Hydrazobenzol, gelöst in 40 ml abs. Äther, zu und verrührte noch während ¾ Std. in der Kältemischung. Nach weiterem Rühren während 1½ Std. bei 15–20° wurde mit 150 ml Essigester verdünnt und nacheinander mit 30 ml 6N und 30 ml 2N Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Auswaschen der Mineralsäure aus der Ätherschicht mit wenig Wasser wurde letztere mit Natriumsulfat getrocknet und im partiellen Vakuum eingedampft. Nach einmaligem Umkristallisieren des Rückstandes aus 120 ml Äthanol erhielt man 7,6 g (77%) Rohprodukt vom Smp. 132–134°. Nochmaliges Umkristallisieren aus 50 ml Essigester-Petroläther 1:1 und 80 ml Äthanol lieferte analysenreines Ia in farblosen Nadeln vom Smp. 143–144°.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl (328,80) Ber. C 65,75 H 5,21 Cl 10,78% Gef. C 65,61 H 5,33 Cl 10,94%

1,2-Diphenyl-4-(3-fluorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (Ib). Unter Ausschluss von Feuchtigkeit wurden 14,3 g (0,078 Mol) Hydrazobenzol in 13,7 ml (0,17 Mol) abs. Pyridin und 250 ml abs. Äther unter Kühlung in einer Kältemischung bei ca. –10° verrührt. Innerhalb von 15 Min. tropfte man 15,6 g (0,078 Mol) (3-Fluorpropyl)-malonylchlorid (XIb), gelöst in 25 ml abs. Äther, zu. Man verrührte noch ½ Std. bei –10 bis –5° und 5 Std. bei 20–25°. Dann verdünnte man mit 200 ml Äther und 200 ml Essigester und schüttelte nacheinander mit 40 ml 6N und 50 ml 2N Salzsäure aus. Nach Auswaschen der Mineralsäure mit wenig Wasser wurde die Ätherschicht mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (24,4 g) lieferte aus 150 ml Methanol 17,3 g (71%) Ib vom Smp. 132–133° in Form von farblosen Nadeln.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>F (312,35) Ber. C 69,48 H 5,58 F 6,09% Gef. C 69,23 H 5,45 F 5,87%<sup>7)</sup>

1-Methyl-2-phenyl-4-(3-chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (Id). Unter Ausschluss von Feuchtigkeit wurden 6 ml (0,074 Mol) abs. Pyridin und 75 ml abs. Äther in einer Kältemischung bei

<sup>7)</sup> MgO-Aufschluss.

ca.  $-10^{\circ}$  verrührt und langsam mit 6,5 g (0,3 Mol) (3-Chlorpropyl)-malonylchlorid (mit 10 ml Äther verdünnt) versetzt. Es bildete sich eine hellgelbe kristalline Fällung. Man gab dann auf einmal eine Mischung aus 3,7 g (0,03 Mol) 1-Methyl-2-phenyl-hydrazin und 10 ml Äther zu. Nach Verrühren in der Kältemischung während 1 Std. und bei Raumtemperatur während 2 Std. wurde über Nacht stehengelassen. Nach Verdünnen mit 100 ml Äther wurde 2mal mit 50 ml 2N Salzsäure ausgeschüttelt und mit wenig Wasser neutral gewaschen. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung erhielt man beim Eindampfen einen kristallinen Rückstand, welcher nach 2maligem Umkristallisieren aus 40 ml Methanol 5,1 g (64%) farblose Kristalle vom Smp.  $72^{\circ}$  lieferte. Diese bestanden aus analysenreinem Id.

$C_{13}H_{15}O_2N_2Cl$  (266,72) Ber. C 58,54 H 5,67 Cl 13,29% Gef. C 58,33 H 5,73 Cl 13,25%

*1-Phenyl-4-methyl-4-(3-chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion* (VI). Man verrührte unter Abschluss von Feuchtigkeit 10,8 g (0,1 Mol) Phenylhydrazin, 28 ml (0,2 Mol) Triäthylamin und 150 ml abs. Chloroform unter Kühlung in einer Kältemischung bei ca.  $-10^{\circ}$  und gab ziemlich schnell 23,1 g (0,1 Mol) Methyl-(3-chlorpropyl)-malonylchlorid (XIc), verdünnt mit 50 ml abs. Chloroform, zu. Nach Verrühren in der Kältemischung bei ca.  $-10^{\circ}$  während 2 Std., bei Raumtemperatur während 2 Std. und bei  $40-50^{\circ}$  während 1 Std. wurde mit 100 ml Chloroform verdünnt und 2mal mit 100 ml 2N Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Auswaschen der Mineralsäure mit wenig Wasser wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man verteilte darauf zwischen einerseits 300 und 150 ml Äther und andererseits 3mal 150 ml 1N KOH. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden sofort unter Kühlung mit Eiswasser kongosauer gestellt. Die kristalline farblose Fällung nahm man in Äther auf und entfernte überschüssige Mineralsäure durch Ausschütteln mit ges. Kochsalzlösung. Beim Eindampfen des Äthers hinterblieben 24 g (89%) rötlich gefärbte Kristalle. Aus Essigester-Benzin 1:2 erhielt man daraus VI analysenrein in farblosen, bei  $133^{\circ}$  schmelzenden Kristallen.

$C_{13}H_{15}O_2N_2Cl$  (266,72) Ber. C 58,54 H 5,67 Cl 13,29% Gef. C 58,72 H 5,73 Cl 13,18%

**5. Pyrano[2,3-c]pyrazol-3-one.** – *1,2-Diphenyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on* (IIIa). 3,28 g (0,01 Mol) 1,2-Diphenyl-4-(3-chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (Ia) wurden mit 10,5 ml 1N NaOH und 35 ml Wasser auf  $50-60^{\circ}$  erwärmt. Nach Schütteln während einigen Min. entstand eine klare Lösung, aus welcher sich sehr bald farblose Kristalle ausschieden. Man erhitzte 1 Std. auf dem Dampfbad, kühlte auf Raumtemperatur und nutschte ab. Nach Waschen mit Wasser wurde der feuchte Rückstand aus 15 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 2,2 g (75%) analysenreines IIIa in Form von farblosen, chlorfreien Kristallen vom Smp.  $172^{\circ}$ .

$C_{18}H_{16}O_2N_2$  (292,35) Ber. C 73,98 H 5,52 N 9,58% Gef. C 73,94 H 5,58 N 9,63%

Die gleiche Verbindung wurde auch nach folgendem Verfahren erhalten: 4,4 g (0,014 Mol) 1,2-Diphenyl-4-(3-fluorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (Ib) wurden in 15 ml 1N NaOH und 35 ml Wasser unter Erhitzen auf dem Dampfbad gelöst. Schon nach  $\frac{1}{4}$  Std. entstand eine reichliche kristalline Fällung. Nach 6 Std. bei  $90-100^{\circ}$  wurde abgekühlt, genutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Die trockenen farblosen Kristalle (3,9 g, 95%) schmolzen bei  $172^{\circ}$ . Aus der alkalischen Mutterlauge erhielt man beim Ansäuern 0,15 g einer teilweise kristallinen Fällung.

*1-Methyl-2-phenyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on* (IIIb) und *1-Phenyl-2-methyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on* (IIIc). 3,5 g (0,013 Mol) 1-Methyl-2-phenyl-4-(3-chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (Id) und 15 ml 1N NaOH wurden auf dem Dampfbad erhitzt. Es entstand schnell eine klare Lösung, aus welcher sich nach 5–10 Min. ein Öl auszuschcheiden begann. Nach 6 Std. Erhitzen auf  $90-100^{\circ}$  schüttelte man mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand, 3,0 g (99%) eines gelblichen Öles, wurde in Äther aufgenommen und an einer Säule aus 80 g  $Al_2O_3$  (WoELM, Akt. I, neutral) chromatographiert:

1. Fraktion	750 ml Äther;	0,55 g, kristallin
2. Fraktion	1000 ml Äther;	0,50 g, kristallin
3. Fraktion	250 ml Äther;	0,15 g, farbloses Öl
4. Fraktion	1000 ml Äther-Essigester 9:1	} 1,2 g, gelbliches Öl
5. Fraktion	450 ml Chloroform	
6. Fraktion	450 ml Methanol;	0,15 g.

Die Fraktionen 1 und 2 wurden vereinigt und aus Essigester-Petroläther 1:5 umkristallisiert: 0,95 g farblose Kristalle vom Smp. 98°.

$C_{13}H_{14}O_2N_2$  (230,27) Ber. C 67,82 H 6,09 N 12,17% Gef. C 67,60 H 6,26 N 12,23%

Die Fraktionen 4 und 5 wurden ebenfalls vereinigt und im Mikro-HICKMAN-Kolben bei 0,02 Torr bei Ölbadtemperatur 140–180° destilliert. Das Destillat ergab aus Äther-Benzin 1:3 0,65 g Kristalle vom Smp. 98°, welcher sich nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 1:1 nicht veränderte. Misch-Smp. mit obiger Verbindung vom Smp. 98°: 60–70°.

$C_{13}H_{14}O_2N_2$  (230,27) Ber. C 67,82 H 6,09 N 12,17% Gef. C 67,88 H 6,19 N 12,27%

Wir nehmen an, dass es sich bei diesen beiden Verbindungen um IIIb und IIIc handelt.

2-Phenyl-3a-methyl-dihydropyrano[2,3-c]7a-pyrazolin-3-on (VIII). 5,3 g (0,02 Mol) 1-Phenyl-4-methyl-4-(3-chlorpropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (VI) wurden in 20 ml 1N NaOH und 50 ml Wasser gelöst. Aus der knapp phenolphthalein-alkalischen Lösung begann sich nach 10 Min. auf dem Dampfbad ein Niederschlag auszuscheiden; im Wasser waren Chlor-Ionen nachweisbar. Nach  $1\frac{1}{2}$  Std. bei 80–90° wurde abgekühlt, genutscht und mit Wasser gut gewaschen. Der getrocknete kristalline Rückstand wog 4,1 g (90%) und bestand aus fast reinem VIII; nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 141°.

$C_{13}H_{14}O_2N_2$  (230,27) Ber. C 67,82 H 6,09 N 12,17% Gef. C 67,84 H 6,12 N 12,16%

1,2-Diphenyl-4-(3-hydroxypropyl)-pyrazolidin-3,5-dion (dem Anion IVa entsprechende Säure). Beim Kochen mit methanolischem KOH wurde die Verbindung nur in Spuren erhalten, in besserer Ausbeute dagegen beim Arbeiten bei höherer Temperatur. 2,92 g (0,01 Mol) 1,2-Diphenyl-dihydropyrano[2,3-c]3a-pyrazolin-3-on (IIIa) wurden mit 25 ml methanolischer 1N KOH und 4 ml Wasser 16 Std. im Druckrohr auf 120–130° erhitzt. Man dampfte ein und verteilte zwischen Wasser und Äther. Beim Versetzen der wässrigen Schicht mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion schied sich 2,1 g gelbes Öl aus. Durch Behandlung mit Essigester-Petroläther erhielt man daraus Kristalle von 1,2-Diphenyl-4-(3-hydroxypropyl)-pyrazolidin-3,5-dion, welche nach 2maligem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther 0,65 g wogen, Smp. 80°.

$C_{18}H_{18}O_3N_2$  (310,34) Ber. C 69,66 H 5,85 N 9,03% Gef. C 70,16 H 6,11 N 9,21%

**6. Phenylbutazon aus V.** – 1,6 g (0,005 Mol) 1,2-Diphenyl-3-methoxy-4-butyl-3-pyrazolin-5-on (V) wurden mit 25 ml Äthanol und 3 ml 2N NaOH 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen im Vakuum wurde zwischen Äther und 1N KOH verteilt. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung fiel 0,8 g Phenylbutazon aus, welches nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 1:2 bei 105–106° schmolz. Die Hydrolyse kann auch sauer durchgeführt werden: Aus 0,4 g V, 20 ml mit Chlorwasserstoff ges. Äthanol und 0,2 ml Wasser erhielt man nach 1-stündigem Kochen unter Rückfluss beim Aufarbeiten 0,2 g Alkalilösliches. Dieses war schwach violett verfärbt. Durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 1:3 wurde daraus reines Phenylbutazon gewonnen.

Die Analysen verdanken wir Herrn Dr. K. EDER, Laboratoire microanalytique, Ecole de Chimie, Genève, und die Spektren Herrn Prof. Dr. C. A. GROB, Chemische Anstalt der Universität Basel.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Synthese von einigen  $\gamma$ -Halogenpropyl-pyrazolidin-3,5-dionen (I) beschrieben. Deren Salze mit Basen kondensieren sich leicht intramolekular zu Dihydropyrano[2,3-c]pyrazolin-3-onen (III und VIII), in welchen der Dihydropyranring hydrolytisch zum entsprechenden  $\gamma$ -Hydroxypropyl-pyrazolidin-3,5-dion-Anion (IV) aufgespalten werden kann.

Wissenschaftliche Abteilung der HACO A.G., Gümligen