

Eutektische Temperatur mit Phenacetin: 114°

Eutektische Temperatur mit Benzanilid: 121°

Glaspulver 1,6353: Temperatur 176° (Rotlicht)

Glaspulver 1,6231: Temperatur 200° (Rotlicht)

*Desmethoxyangonin* besteht dagegen aus feinen Nadeln und einzelnen Balken. Die Restkristalle in der Schmelze wachsen zu rhombischen Balken, die strahlig-stengelige Aggregate bilden. Wird die Schmelze plötzlich abgekühlt, so besteht der Kristallfilm aus Sphärolithen. Schmp. 137,5–139°.

Eutektische Temperatur mit Acetanilid: 89°

Eutektische Temperatur mit Phenacetin: 105°

Glaspulver 1,6353: Temperatur 142° (Rotlicht)

Glaspulver 1,6231: Temperatur 167° (Rotlicht)

Frau Prof. Dr. M. Kuhnert-Brandstätter danke ich für wichtige Hinweise und wertvolle Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. R. Hänsel danke ich für die Zurverfügungstellung der Kawalaktone.

---

Anschrift: Prof. Dr. L. Langhammer, I Berlin 33, Schweinfurthstraße 82

[Ph 885]

U. Hörlein und W. Geiger

### **4-Hydroxycarbostryl-alkancarbonsäuren und Dihydrobenzazepinolon-carbonsäureester. III. Mitt.\*)**

Aus den wiss. Laboratorien der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld  
(Eingegangen am 20. Mai 1970)

Die Kondensation von N-Carbomethoxypropionyl-N-cyclohexyl-anthranilsäureestern ergab nach alkalischer Hydrolyse der Reaktionsgemische neben den auf Grund früherer Versuche erwarteten 1-Cyclohexyl-4-hydroxycarbostryl-3-essigsäuren (2-Cyclohexylaminobenzoyl)- $\beta$ -propionsäuren. Die Vermutung, daß die letzteren ihre Entstehung einer mit der Carbostrylring-Bildung konkurrierenden 7-Ringsynthese verdanken, ließ sich experimentell beweisen, insbesondere durch die Isolierung von 1-Cyclohexyl-8-chlor-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin unter milderen Verseifungsbedingungen.

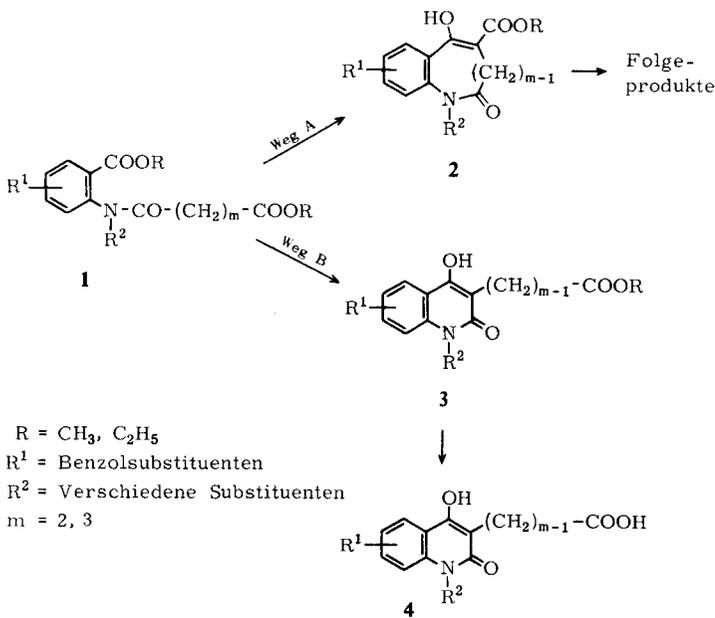
---

\* Auszugsweise vorgetragen anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Karlsruhe, Oktober 1969.

#### 4-Hydroxycarbostyryl-alkanecarboxylic Acids and Dihydrobenzazepinolon-carboxylates

The condensation of *N*-carbomethoxypropionyl-*N*-cyclohexyl anthranilic acid esters yielded after alkaline hydrolysis of the reaction mixtures (2-cyclohexylamino-benzoyl)- $\beta$ -propionic acids in addition to the expected 1-cyclohexyl-4-hydroxycarbostyryl-3-acetic acids. The assumption that the latter are owing their origin to a 7-ring synthesis competing with the carbostyryl ring formation, could be proved particularly by the isolation of 1-cyclohexyl-8-chloro-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine under milder saponification conditions.

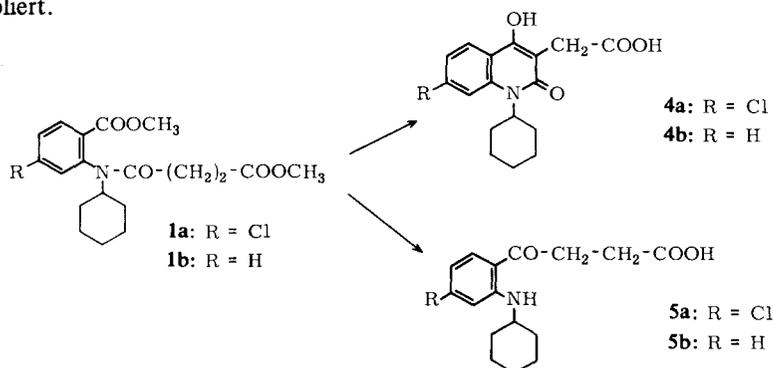
Bereits zuvor wurde festgestellt<sup>1)</sup>, daß die überwiegende Mehrzahl von *N*-Carbalkoxyacyl-anthranilsäureestern der Formel 1, bei denen der Substituent  $R^2$  nicht Wasserstoff bedeutet, unter den angegebenen Bedingungen der Esterkondensation (Kondensationsmittel: Natrium-methylat, Natrium-tert.-butylat oder Natriumäthylat) ausschließlich auf dem mit B bezeichneten Wege 4-Hydroxycarbostyryl-3-alkanecarbonsäuren 4 und ihre Ester 3 liefert. Die zu höhergliedrigen Ringsystemen (z. B. Benzazepin-Derivaten 2) führende klassische Dieckmann-Kondensation (Weg A) war in diesen Fällen nicht nachzuweisen.



Eine davon abweichende Beobachtung machte man überraschenderweise bei *N*-Cyclohexylverbindungen. Wenn man *N*-Carbomethoxy-propionyl-*N*-cyclohexyl-4-chlor-anthranilsäuremethylester **1a** in der geschilderten Weise<sup>1)</sup> der Esterkonden-

1 Siehe 1. Mitt. Arch. Pharmaz. 304, 81 (1971).

sation unterwirft, gewinnt man nach der Abscheidung unveränderten Ausgangsmaterials und des Rückspaltungsproduktes *N*-Cyclohexyl-4-chlor-anthranilsäuremethylester ein Reaktionsgemisch, das durch seinen tiefen, unscharfen Schmelzpunkt auffällt. Präparativ am einfachsten schien es zunächst, eine Auftrennung nach alkalischer Verseifung vorzunehmen. Dabei wurde außer der erwarteten Verbindung **4 a** in überwiegender Menge (4-Chlor-2-cyclohexylamino-benzoyl)- $\beta$ -propionsäure **5 a** isoliert.



Die Konstitution kann auf Grund der Analyse durch Vergleich der NMR-Spektren von **5 a** und dem durch gezielte Synthese dargestellten Bernsteinsäureanilid-Derivat **6** derselben Summenformel gesichert werden, dessen Entstehen und Existenzfähigkeit unter den angewandten Reaktionsbedingungen überdies recht unwahrscheinlich ist.

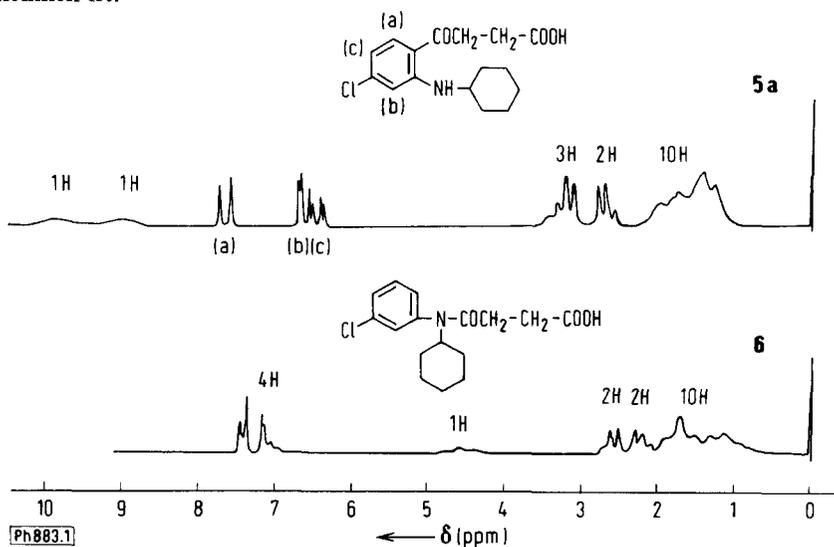
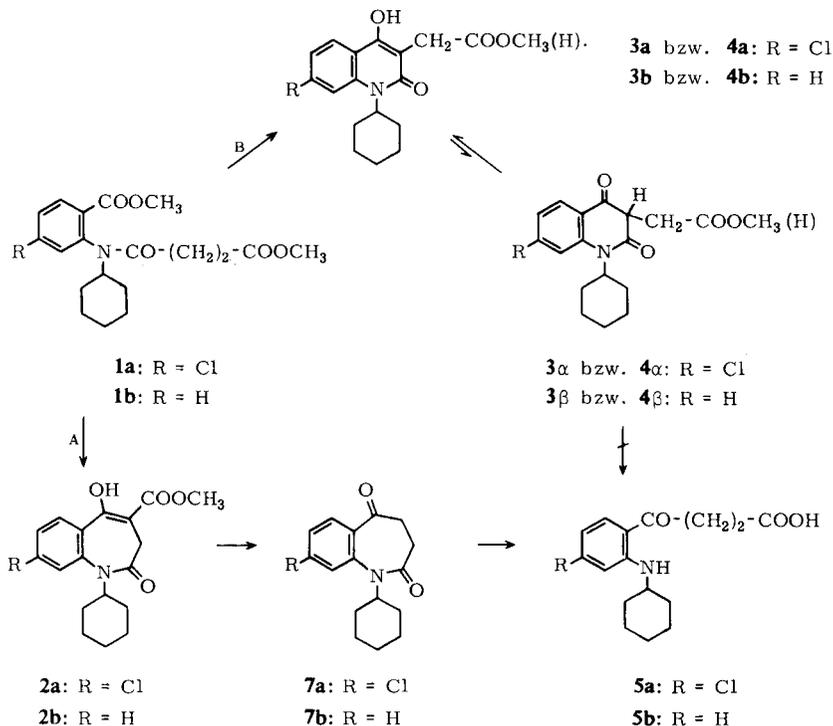


Abb. 1. 60 MHz-NMR-Spektren von **5 a** und **6**, Lösungsmittel: *d*<sub>1</sub>-Chloroform

Die Abb. 1 zeigt die NMR-Spektren von **5 a** und **6**. Die Signale der mit a-c bezeichneten aromatischen Protonen von **5 a** lassen sich eindeutig zuordnen und ihre Shiftwerte und Spinkopplungen ( $\delta_a = 7,68$  ppm;  $\delta_b = 6,70$  ppm;  $\delta_c = 6,50$  ppm;  $J_{a,c} = 8,7$  Hz;  $J_{b,c} = 1,8$  Hz; Lösungsmittel:  $d_1$ -Chloroform; Tetramethylsilan:  $\delta = 0$  ppm; Meßfrequenz 60 MHz) stehen in guter Übereinstimmung mit den Erwartungswerten<sup>2)</sup>. Für die dem Stickstoff benachbarten Methinprotonen des Cyclohexylrestes von **5 a** und **6** beobachtet man erheblich differierende chemische Verschiebungen (**5 a**:  $\delta_{CH} = 3,4$  ppm; **6**:  $\delta_{CH} = 4,5$  ppm) entsprechend den konstitutionsbedingt unterschiedlichen Basizitäten der Stickstoffatome. In  $d_6$ -Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel tritt das Aminproton von **5 a** wegen Spinkopplung mit dem benachbarten Methinwasserstoff als Dublett in Erscheinung (Kopplungskonstante  $J_{NH,CH} = 8$  Hz).

Die Verschiedenheit der IR-Spektren von **5 a** und **6** und die Depression des Mischschmelzpunktes seien nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Der gleiche Reaktionsablauf wie mit N-Carbomethoxy-propionyl-N-cyclohexyl-4-chlor-anthranilsäuremethylester vollzieht sich auch während der Kondensation der chlorfreien Verbindung **1 b**. Man isoliert das Carbostyrylderivat **4 b** neben (2-Cyclohexylamino-benzoyl)- $\beta$ -propionsäure **5 b**.

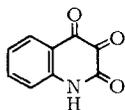


2 W. Simon und Th. Clerc, Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1967, S. 68.

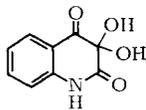
Nachdem an der Konstitution von **5 a** und **5 b** kein Zweifel mehr besteht, schien damit ein Hinweis auf die sich neben der Carbostyrylsynthese abspielende klassische Umsetzung nach Dieckmann gegeben zu sein. (4-Chlor-2-cyclohexylamino-benzoyl)- $\beta$ -propionsäure **5 a** (die gleiche Überlegung gilt für die Säure **5 b**) könnte zwar hypothetisch sowohl über die 7-Ringkondensation (Weg A) wie über die Carbostyrylsynthese (Weg B) entstanden sein. Im letzteren Falle müßte die tautomere 2,4-Dioxo-tetrahydrochinolin-Form des 7-Chlor-1-cyclohexyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäuremethylesters **3  $\alpha$**  bzw. der entsprechenden Säure **4  $\alpha$**  durchlaufen werden.

Übereinstimmend mit früheren Hydrolyse-Erfahrungen in dieser Körperklasse<sup>1)</sup> mißlingen jedoch mehrere Versuche, die Ester **3 a** und **3 b** und die Säuren **4 a** und **4 b** zu **5 a** bzw. **5 b** zu spalten, obwohl dabei u. a. alle Bedingungen während der vorangegangenen Esterkondensation von **1 a** und **1 b** Berücksichtigung fanden. Vielmehr erhielt man stets **4 a** und **4 b** zurück. Zwei dieser Spaltungsversuche sind im experimentellen Teil beschrieben.

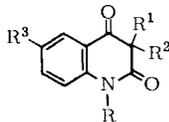
Zwar ist von anderen Verbindungen mit 2,4-Dioxo-tetrahydrochinolin-Struktur, z. B. Chinisatin **8**, seinem Hydrat **9** und einer Reihe weiterer 3,3-disubstituierter 4-Oxo-dihydro-carbostyryle **10** bekannt, wie glatt sie sich alkalisch hydrolysieren bzw. hydrolytisch verändern lassen<sup>3)</sup>. Bei diesen Produkten fällt ins Auge, daß der Heteroring konstitutionsbedingt keine aromatischen Eigenschaften aufweist, womit seine leichte Beeinflussung in basischem Milieu verständlich wird, soweit nicht unter der Einwirkung von Alkali Halogenabspaltung und Rearomatisierung eintritt.



8



9



10

R = H, CH<sub>3</sub>, Phenyl, Benzyl

R<sup>1</sup> = Halogen, Benzyl

R<sup>2</sup> = Halogen

R<sup>3</sup> = H, Halogen

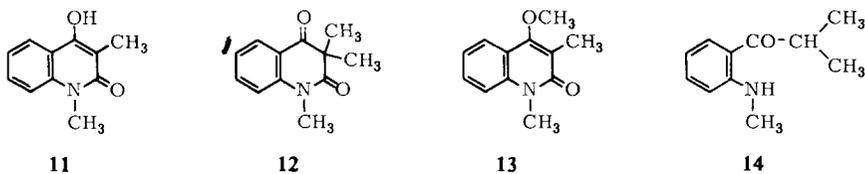
Auch einige andere Literaturangaben und eigene Versuche wurden in diese Überlegungen zur Tautomerie und Hydrolyse von 4-Hydroxycarbostyryl- bzw. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinolin-Derivaten einbezogen. Unter Bedingungen, die mit<sup>4)</sup> vergleichbar sind, isoliert man nach der Methylierung von **11** bei Gegenwart von Natrium-methylat in methanolischer Lösung nicht, wie aus den Angaben des Patentes geschlossen werden könnte, reine Verbindung **12**, sondern ein durch einfache Destillation nicht zu trennendes Gemisch von **12** und **13**<sup>5)</sup>. Die destillative Trennung gelang je-

3 E. Ziegler und Mitarb. Mh. Chem. 93, 1376 (1962); 94, 453, 736, 941 (1963).

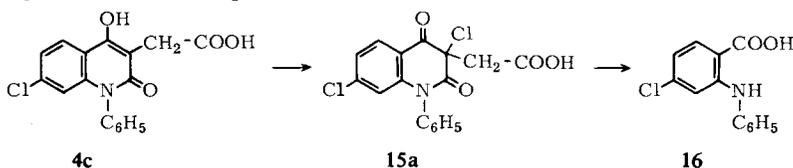
4 Amer. Pat. 3 133 928, Aspro-Nicholas Ltd., C. A. 61, 6997 c (1964).

5 Vgl. auch Th. Kappe, E. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. 99, 1950 (1968).

doch leicht, nachdem die Mischung mit Natronlauge behandelt worden war. Neben unverändertem **13** wird nunmehr **14**, das Folgeprodukt einer Ringaufspaltung und Decarboxylierung von **12** gewonnen.



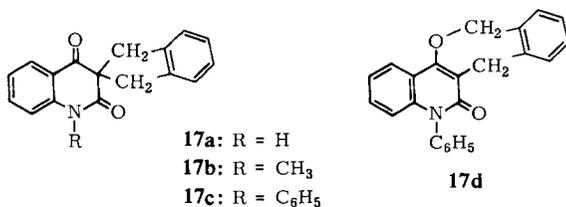
Auch eine besonders hydrolysestabile Carbostyrilverbindung wie z. B. **4 c** läßt sich bei Anwendung eines Kunstgriffs, der die aromatischen Eigenschaften des Heteroringes aufhebt, leicht spalten.



**4 c** kann durch Chlorieren nach<sup>6)</sup> in **15 a** überführt werden. Die Formel **15 a** ist auf Grund von Analyse, IR- und NMR-Spektrum gesichert. Die Integrale der Aromaten- und Methylenprotonen ergeben das verlangte Verhältnis 8 : 2. Außerdem beweist die mit verdünnter Natronlauge bei Raumtemperatur erfolgende Zerlegung von **15 a** in **16**, daß das zweite Chloratom nicht etwa in einem der Benzolringe Platz gefunden hatte.

Alle bisher genannten Beispiele verhältnismäßig leichter alkalischer Hydrolysierbarkeit betreffen Verbindungen, in denen die im Heteroring nichtaromatische 2,4-Dioxo-tetrahydrochinolin-Struktur eindeutig festgelegt ist.

Eine Ausnahme dieser Regel schienen hingegen die von Fournier und Decombe<sup>7)</sup> erwähnten Spiroverbindungen **17 a–c** zu bilden.



Bei der Untersuchung von **17 c** jedenfalls wurde festgestellt, daß die Substanz, selbst wenn man sie in methanolisch wäßriger Natronlauge im Autoklaven auf 130° erhitzt, unverändert bleibt.

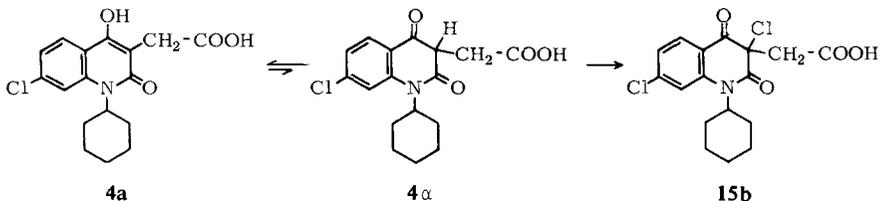
6 E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, Mh. Chem. 93, 1376 (1962).

7 C. Fournier und J. Decombe, C. R. hebdomadaire Acad. Sci. 265, Ser. C, 1167 (1967).

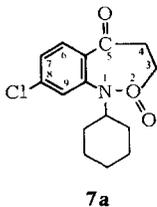
Mit Hilfe des NMR-Spektrums (Lösungsmittel:  $d_6$ -Dimethylsulfoxid) und des IR-Spektrums (KBr) erkennt man jedoch die wirkliche Formel 17 d. Die Singulets der  $\text{CH}_2$ -Protonen haben recht unterschiedliche Shiftwerte bei relativ niedrigem Feld ( $\delta_1 = 4,36$  ppm und  $\delta_2 = 5,67$  ppm), was eindeutig sowohl gegen gleichartige Bindungsverhältnisse als auch dagegen spricht, daß die  $\text{CH}_2$ -Gruppen einseitig cycloaliphatisch gebunden sind (siehe 17 c). Im IR-Spektrum fehlt außerdem eine aromatische aliphatische Ketonbande bei einer Wellenzahl  $>1650\text{ cm}^{-1}$ . Die Spektren widerlegen somit die Spirostruktur 17 c, stehen aber mit der Konstitution 17 d in bester Übereinstimmung.

Diese Beispiele bestätigen die bereits geäußerte Vermutung, daß Derivate des 4-Hydroxycarbostryls auf Grund der aromatischen Eigenschaften ihres Heteroringes vor einem nucleophilen hydrolytischen Angriff bei weitem besser geschützt sind als Verbindungen mit definierter 2,4-Dioxotetrahydrochinolin-Struktur.

Wie die vergeblichen Spaltungsversuche mit 3 a, 3 b, 4 a und 4 b, die den Ausgangspunkt der Tautomeriebetrachtungen bildeten, zeigen, dürfte unter den hier zur Debatte stehenden Reaktionsbedingungen die aromatische (3 a und 3 b, bzw. 4 a und 4 b) gegenüber der nichtaromatischen Form (3  $\alpha$  und 3  $\beta$  bzw. 4  $\alpha$  und 4  $\beta$ ) ausschlaggebend dominieren. Andererseits erweist sich das Gleichgewicht z. B. zwischen 4 a und 4  $\alpha$  (bzw. den entsprechenden Anionen nach Abspaltung des alternierenden Protons) bei einem elektrophilen Angriff wie der Chlorierung nach<sup>6)</sup>, der zur Verbindung 15 b führt, durchaus als Realität. Auf gleiche Weise war zuvor das 2,4-Dioxo-tetrahydrochinolin-Derivat 15 a aus 4 c erhalten worden.



Für die Entstehung der Säuren 5 a und 5 b kommt so nur der Weg über die 7-Ringsynthese in Betracht. Um dies auch präparativ sicherzustellen, wurde nach der Umsetzung von 1 a mit Hilfe von Kalium-tert.-butylat eine schonendere Verseifung mit Sodalösung durchgeführt und dabei Verbindung 7 a isoliert.



**Beschreibung der Versuche**

Schmp. wurden im Apparat nach Tottoli bestimmt.

**7-Chlor-1-cyclohexyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäure 4 a und (4-Chlor-2-cyclohexylamino-benzoyl)- $\beta$ -propionsäure 5 a**

Eine Lösung aus 15,3 g Natrium, 1,1 l abs. Methanol und 190,9 g **1 a**, dampft man i. Vak. ein und erhitzt den Rückstand 15 Std. auf 100° bei 3 Torr. Anschließend nimmt man in Wasser auf, saugt wasserunlösliche Anteile ab, klärt die wässrige Lösung über Kohle und säuert sie mit verd. Salzsäure an. Das entstandene Estergemisch läßt sich nach einiger Zeit absaugen. Ausbeute 128,5 g.

Diese 128,5 g werden 15 Std. in einer Mischung von 500 ml 35proz. Natronlauge und 2 l Wasser gekocht. Nach dem Erkalten trennt man das ausgefallene Natriumsalz ab und erhält daraus durch Lösen in Wasser, Filtrieren mit Kohle und Ansäuern **5 a** vom Schmp. 157° (Methanol). Ausbeute 38,2 g hellgelbe Kristalle.

$C_{16}H_{20}ClNO_3$ (309,8)	Ber.:	C 62,0	H 6,5	N 4,5	Cl 11,5	O 15,5
	Gef.:	C 61,8	H 6,4	N 4,7	Cl 11,5	O 15,5

Aus der Mutterlauge der Natriumsalz-Fällung gewinnt man beim Ansäuern mit Salzsäure die rohe Säure **4 a**, die über das Calciumsalz gereinigt werden kann. Dazu wird sie in einem Überschuß von verd. Ammoniak gelöst und mit einer Lösung von 25 g  $CaCl_2$  versetzt. Man saugt das Calciumsalz ab und zerlegt es durch Verrühren mit verd. Salzsäure. **4 a** hat zwei Schmp., einen metastabilen von 119°, den man meist beobachtet, wenn man die Substanz noch feucht aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Zuvor getrocknete Säure **4 a** hingegen zeigt nach dem Umlösen aus Äther im Extraktor den stabilen Schmp. von 199,5–201°. Ausbeute 19,7 g.

$C_{17}H_{18}ClNO_4$ (335,8)	Ber.:	C 60,8	H 5,4	N 4,2	Cl 10,6	O 19,1
	Gef.:	C 61,2	H 5,6	N 4,3	Cl 10,3	O 19,1

**N-Cyclohexyl-m-chloranilin**

100 g N-Cyclohexyl-4-chlor-anthranilsäure<sup>1)</sup> erhitzt man 1 Std. auf 260°, wobei man eine deutliche  $CO_2$ -Entwicklung beobachtet. Das Reaktionsprodukt wird destilliert. Ausbeute 71,2 g vom Sdp.-2 147°.

$C_{12}H_{16}ClN$ (209,7)	Ber.:	C 68,7	H 7,7	N 6,7	Cl 16,9
	Gef.:	C 68,5	H 8,0	N 6,6	Cl 16,7

**N-Cyclohexyl-bernsteinsäure-m-chloranilid 6**

28 g N-Cyclohexyl-m-chloranilin werden mit 15,4 g Bernsteinsäureanhydrid 2 Std. auf 110° erhitzt<sup>8)</sup>. Das Reaktionsgemisch kristallisiert man aus Benzol/Petroläther um. Ausbeute 34,9 g farblose Kristalle vom Schmp. 161°. Schmelzpunktsdepression mit **5 a**.

$C_{16}H_{20}ClNO_3$ (309,8)	Ber.:	C 62,0	H 6,5	N 4,5	Cl 11,5
	Gef.:	C 62,3	H 6,4	N 4,5	Cl 11,2

**1-Cyclohexyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäure 4 b und (2-Cyclohexylamino-benzoyl)- $\beta$ -propionsäure 5 b**

Eine Lösung von 8 g Natrium, 800 ml Methanol und 92,2 g **1 b** liefert analog der bei **4 a** und **5 a** beschriebenen Arbeitsweise 65,2 g Estergemisch, das nach 15stdg. Kochen mit 240 ml

8 Vgl. K. Auwers, Liebigs Ann. Chem. 292, 193 (1896).

35proz. Natronlauge und 840 ml Wasser ein festes Natriumsalz ergibt. Daraus 26,1 g **5b** als hellgelbe Kristalle vom Schmp. 153° (Aceton/Petroläther).

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275,3)	Ber.:	C 69,8	H 7,7	N 5,1	O 17,4
	Gef.:	C 70,2	H 7,5	N 4,8	O 17,1

Aus der Mutterlauge der Natriumsalz-Fällung erhält man beim Ansäuern 9,9 g **4b** vom Schmp. 226,5° (Aceton).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,3)	Ber.:	C 67,8	H 6,4	N 4,7
	Gef.:	C 67,6	H 6,4	N 4,4

#### 7-Chlor-1-cyclohexyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäuremethylester **3a**

Durch 15stdg. Kochen von 20 g **4a** in 300 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol und Eindampfen der Lösung. Ausbeute 19,6 g vom Schmp. 172–173,5° (Methanol).

$C_{18}H_{20}ClNO_4$ (349,8)	Ber.:	C 61,8	H 5,8	Cl 10,1	N 4,0	O 18,3
	Gef.:	C 61,5	H 5,6	Cl 10,2	N 4,2	O 18,6

#### Hydrolyseversuch mit **3a**

Eine Mischung aus 0,2 g Natrium, 30 ml. abs. Methanol und 3,5 g **3a** dampft man i. Vak. ein und erhitzt den Rückstand 15 Std. auf 100° bei 3 Torr. Anschließend wird er in Lösung mit 10 ml 35proz. Natronlauge und 40 ml Wasser 15 Std. gekocht. Beim Aufarbeiten erhält man 3,1 g **4a** vom Schmp. 199,5–201° (Ätherextraktion).

#### Hydrolyseversuch mit 1-Cyclohexyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäure **4b**

Auch nach 120stdg. Kochen von 3,0 g **4b** in einem Gemisch aus 13 ml 35proz. Natronlauge und 50 ml Wasser wurde ausschließlich das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

#### 1,3-Dimethyl-4-hydroxycarbostyryl **11**

Analog<sup>4)</sup> wurden aus einem Gemisch von 50,3 g N-Methylanilin und 122,4 g Methylmalon säure-diäthylester innerhalb 12 Std. 48 ml Alkohol abdestilliert. Den abgekühlten Rückstand verrührte man mit etwas Methanol und saugte **11** ab. Ausbeute 67,8 g vom Schmp. 221–222° (Extraktion mit Methanol).

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189,2)	Ber.:	C 69,8	H 5,9	N 7,4	O 16,9
	Gef.:	C 69,9	H 5,6	N 7,4	O 16,5

#### Methylierung von **11**

Eine Lösung von 2,6 g Natrium, 100 ml Methanol und 18,9 g **11** wurde mit 28,4 g Methyljodid versetzt und 6 Std. gekocht. Anschließend dampfte man das Lösungsmittel i. Vak. ab und verrührte den Rückstand zwischen verd. Natronlauge und Äther. Der über Natriumsulfat getrocknete Ätherextrakt wurde eingedampft und destilliert. Ausbeute 17,5 g vom Sdp.<sub>10</sub> 180–192°. Das Reaktionsprodukt erwies sich auf Grund des NMR-Spektrum als ein Gemisch aus etwa 2 T. **12** und 1 T. **13**.

#### 1,3-Dimethyl-4-methoxy-carbostyryl **13** und 2-Isobutyryl-N-methylanilin **14**

12,9 g des zuvor genannten Gemisches aus **12** und **13** kochte man 15 Std. in 230 ml 2 n NaOH. Anschließend wurde mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und der Rückstand fraktioniert. Die erste Fraktion, 6,0 g vom Sdp.<sub>9</sub> 131° (2. Destillation) erwies sich an Hand von NMR-Spektrum und Analyse als **14**.

$C_{11}H_{15}NO$ (177,2)	Ber.:	C 74,5	H 8,5	N 7,9	O 9,0
	Gef.:	C 74,9	H 8,2	N 8,2	O 8,8

Die zweite Fraktion, 3,2 g vom Sdp.  $9192^{\circ}$ , Schmp.  $58-58,5^{\circ}$  (Petroläther), ist reines **13**.

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,2)	Ber.: C 70,9	H 6,5	N 6,9	O 15,7	OCH <sub>3</sub> 15,3
	Gef.: C 71,3	H 6,1	N 7,2	O 15,5	OCH <sub>3</sub> 15,3

*3,7-Dichlor-1-phenyl-2,4-dioxo-tetrahydrochinolin-3-essigsäure 15a und 3,7-Dichlor-1-cyclohexyl-2,4-dioxo-tetrahydrochinolin-3-essigsäure 15b*

In eine siedende Lösung von 26,4 g 7-Chlor-1-phenyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäure **4c**, 320 ml Dioxan und 320 ml 30proz. Wasserstoffperoxid tropfte man 112 ml konz. Salzsäure und kochte die Mischung 1 Std. Nach dem Abkühlen trennte man die Reaktionslösung von dem gebildeten Harz und versetzte sie mit dem gleichen Vol. Wasser. Nochmals schied sich eine gewisse Menge Harz ab. Die Harze löste man in Äther, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, verrührte sie über Nacht mit Mangandioxid, setzte zum Trocknen Natriumsulfat zu, filtrierte und dampfte die Lösung ein. Nach Umlösen des Rückstandes aus 50proz. Essigsäure erhält man 8,9 g **15a** vom Schmp.  $170,5-173^{\circ}$ .

$C_{17}H_{11}Cl_2NO_4$ (364,2)	Ber.: C 56,1	H 3,1	N 3,9	Cl 19,5	O 17,6
	Gef.: C 56,2	H 3,3	N 3,8	Cl 19,1	O 17,7

Analog erhält man **15b**, das nach Umkristallisieren aus Cyclohexan bei  $195^{\circ}$  schmilzt.

$C_{17}H_{17}Cl_2NO_4$ (370,2)	Ber.: C 55,2	H 4,6	N 3,8	Cl 19,2	O 17,3
	Gef.: C 55,7	H 4,7	N 3,5	Cl 18,8	O 17,6

*4-Chlor-2-anilino-benzoesäure 16 durch hydrolytische Spaltung von 15a*

1 g **15a** wird in Lösung mit 3,6 ml 35proz. Natronlauge und 15 ml Wasser 15 Std. verrührt. Die Lösung säuert man mit Salzsäure an und kristallisiert das Reaktionsprodukt aus Aceton/Wasser um. Ausbeute 0,5 g **16** vom Schmp.  $198-200^{\circ}$ , bestätigt durch IR-Spektrum.

$C_{13}H_{10}ClNO_2$ (247,7)	Ber.: C 63,0	H 4,1	N 5,7	Cl 14,3
	Gef.: C 62,7	H 4,2	N 5,4	Cl 14,2

*Verbindung 17c bzw. 17d und Hydrolyseversuch bei  $130^{\circ}$*

Die in der Überschrift genannte Verbindung, für die bei <sup>7)</sup>nur der Schmp. angegeben ist, wurde in schlechter Ausbeute folgendermaßen erhalten.

Eine Mischung aus 16,8 g 1-Phenyl-4-hydroxycarbostyryl, 18,9 g  $\alpha, \alpha$ -Dibrom-o-xylol, 350 ml Alkohol und 14,8 g Triäthylamin ließ man 15 Std. kochen. Nach der Abtrennung von etwas Ausgangsmaterial wurde die Lösung i. Vak. eingedampft, mit Aceton aufgekocht, wobei Triäthylamin-hydrobromid ausgeschieden und kalt abgesaugt wurde. Man dampfte das Filtrat ein und verrührte den Rückstand über Nacht in einem Gemisch aus 38 ml 35proz. Natronlauge, 75 ml Methanol und 75 ml Wasser. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und unter Rühren Wasser zugesetzt. Die wäßrige Phase goß man ab, wusch das zurückbleibende ölige Harz mit Wasser und stellte daraus eine konz. acetonische Lösung her.

Nach mehrtägigem Stehen in der Kälte hatten sich 1,5 g Kristalle vom Schmp.  $215^{\circ}$  gebildet, die nach Umkristallisieren aus Aceton den Literatur-Schmp. von  $222^{\circ}$  zeigten.

$C_{23}H_{17}NO_2$ (339,4)	Ber.: C 81,4	H 5,1	N 4,1	O 9,4
	Gef.: C 81,3	H 5,0	N 3,9	O 9,8

Ein Versuch, 1,4 g der Substanz in einem Gemisch aus 10 ml 35proz. Natronlauge, 10 ml Methanol und 10 ml Wasser durch 8stdg. Erhitzen auf  $130^{\circ}$  im Autoklaven zu hydrolysieren, lieferte das Ausgangsmaterial zurück.

*1-Cyclohexyl-8-chlor-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin 7a und 7-Chlor-1-cyclohexyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäure 4a*

Einer Lösung von 5,1 g Kalium in 120 ml tert. Butanol wurde 38,2 g **1a** zugesetzt, das Gemisch i. Vak. eingedampft und der Rückstand 15 Std. auf 100° bei 3 Torr erhitzt. Anschließend nahm man diesen in Wasser auf und kochte die mit Kohle filtrierte Lösung nach Zugabe von 11 g Natriumhydrogencarbonat und 25 g Natriumcarbonat 15 Std. Beim Abkühlen kristallisierte **7a** aus. 8,7 g vom Schmp. 149,5–150,5° (Äther).

$C_{16}H_{18}ClNO_3$ (291,8)	Ber.:	C 65,9	H 6,2	N 4,8	O 11,0	Cl 12,2
	Gef.:	C 65,5	H 6,2	N 4,5	O 11,4	Cl 11,9

Aus dem durch Ansäuern des Filtrates erhaltenen Säuregemisch läßt sich **4a**, dessen Identität durch NMR- und IR-Spektrum nachgewiesen wurde, z. B. über das schon erwähnte Calciumsalz isolieren.

Anschrift: Dr. U. Hörlein, 56 Wuppertal-Vohwinkel, Steinmetzstr. 17.

[Ph 883]

R. Haller und W. Hänsel

## Zur Keto-Enol-Tautomerie bei heterocyclischen $\beta$ -Ketocarbonsäureestern

### 8. Mitt.: Einfluß des Lösungsmittels und basischer Katalysatoren auf Gleichgewichtslage und Umlagerungsgeschwindigkeit<sup>\*</sup>

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.  
(Eingegangen am 15. Juni 1970)

In stark verdünnter Lösung wurde die Gleichgewichtskonstante  $K_0$  des Keto-Enol-Gleichgewichtes substituierter heterocyclischer  $\beta$ -Ketodicarbonsäureester UV-spektroskopisch bestimmt. Ebenso wurden die Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  und  $k_2$  der Umlagerung ermittelt. Im unpolaren Lösungsmittel wird eine höhere Enolisierung als im polaren festgestellt. Für die durch *t*-Butylamin katalysierte Enolisierung in Cyclohexan wird ein Reaktionsmechanismus diskutiert.

#### Keto-Enol-Tautomerism of Heterocyclic $\beta$ -Ketocarboxylates

In highly diluted solution, the equilibrium constant  $K_0$  of the keto-enol-equilibrium of substituted heterocyclic alkyl  $\beta$ -keto-dicarboxylates was determined by UV spectroscopic methods. The rate constants  $k_1$  and  $k_2$  of the rearrangement were evaluated. In a nonpolar solvent, a higher enol content is observed than in a polar solvent. A reaction mechanism of the enolization catalyzed by *t*-butylamine in cyclohexane is discussed.

\* Aus der Dissertation W. Hänsel, Freiburg i. Br. 1969.