

U. Hörlein

4-Hydroxycarbostyryl-alkancarbonsäuren und Dihydrobenzazepinolon-carbonsäureester. II. Mitt. *)

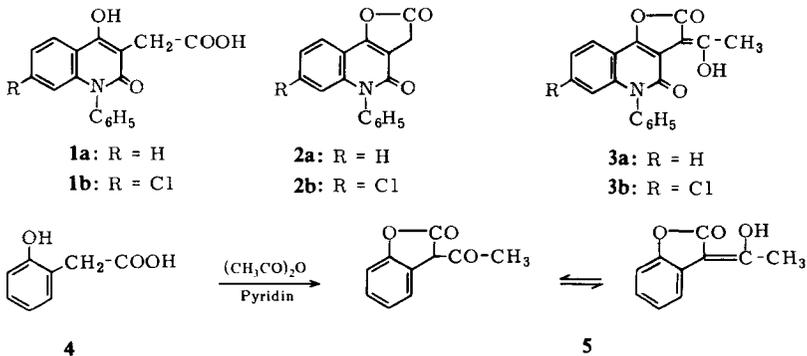
Aus dem Chem.-wiss. Labor. Pharma der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld
(Eingegangen am 19. Mai 1970)

Essigsäureanhydrid kann, wie an zwei Beispielen näher untersucht wurde, bei 4-Hydroxy-carbostyryl-3-essigsäuren Wasserabspaltung zu den entsprechenden Lactonen bewirken. Durch basische Katalyse entstehen daraus enolisierte β -Dicarbonylverbindungen mit zusätzlicher Acetylgruppe, die mit stark basischen primären und sekundären Aminen in Furano-carbostyryl-carbonsäureamide übergehen. Die Verätherung der 4-Hydroxygruppe hat teilweise eine erheblich erhöhte Reaktionsfähigkeit an dieser Stelle zur Folge.

4-Hydroxycarbostyryl-alkylcarboxylic Acids and Dihydrobenzazepinolone-carboxylates

As shown in two examples, acetic anhydride is able to split off water from 4-hydroxy-carbostyryl-3-acetic acids to the corresponding lactones. By basic catalysis enolic β -dicarbonyl compounds containing an additional acetyl group are formed, which react with strong basic primary and secondary amines to furano-carbostyryl-carbonamides. The etherification of the 4-hydroxy group in some cases leads to a considerably increased reactivity of this position.

4-Hydroxycarbostyryl-3-essigsäuren¹⁾ lassen sich, wie in zwei besonders interessierenden Fällen näher untersucht wurde, lactonisieren. Verrührt man **1 a** und **1 b** einige Tage mit überschüssigem Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur, so erhält man die Lactone **2 a** und **2 b**.

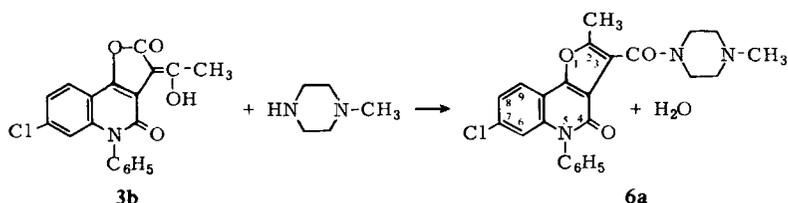


*) Auszugsweise vorgetragen anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Karlsruhe, Oktober 1969.

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

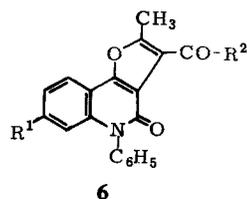
Die Umwandlungen gehen in Suspension vor sich. Wenn man hingegen versucht, durch Anheizen zum Sieden eine Reaktionsbeschleunigung herbeizuführen, sind die Ergebnisse wechselnd. Manchmal isoliert man ebenfalls ausschließlich **2 a** und **2 b**, häufiger jedoch – insbesondere nach längerem Kochen – entstehen, offenbar unter der Katalyse des Glases, zu einem erheblichen Anteil höher schmelzende, schwer lösliche Verbindungen, die eine Acetylgruppe mehr enthalten. Ihre Konstitution erweist sich an Hand der Analysen und NMR-Spektren als die der Stoffe **3 a** und **3 b** mit Enolstruktur, ein Analogiefall zu der Synthese von 3-Acetylisocumaranon **5** aus *o*-Hydroxy-phenylessigsäure **4**²⁾. **3 a** und **3 b** können auch aus den Lactonen **2 a** und **2 b** und Essigsäureanhydrid bei Gegenwart z. B. von Triäthylamin leicht gewonnen werden; sie geben allerdings keine Eisenchlorid-Reaktionen in Methanol, was darauf schließen läßt, daß das Enolhydroxyl jeweils *trans*-Stellung zum Lactoncarbonyl einnimmt und damit dem γ -ständigen Amidcarbonyl zugekehrt ist.

Die Konstitution der Enole **3 a** und **3 b** kann man durch Umsetzung mit stark basischen primären und sekundären Aminen untermauern. Läßt man z. B. *N*-Methylpiperazin auf **3 b** einwirken, so findet Aminolyse der Lactongruppierung statt. Dann klappt die bisherige Seitenkette um, und es tritt zwischen der zunächst zurückgebildeten 4-Hydroxygruppe des Carbostyrlinges und der Enolgruppe Furanringschluß unter Wasserabspaltung zu **6 a** ein.



Auf gleiche Weise erhält man die Verbindungen **6 b** – **6 f**.

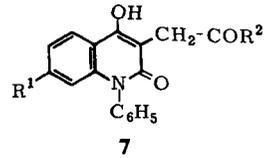
	R ¹	R ²
6 b:	Cl	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
6 c:	Cl	$-\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
6 d:	Cl	$-\text{HN}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
6 e:	Cl	$-\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
6 f:	H	$-\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$



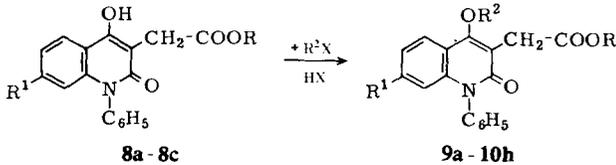
Aus den Lactonen **2 a** und **2 b** lassen sich mit Ammoniak und Aminen beispielsweise die Säureamide **7 a**–**7 g** gewinnen.

2 T. A. Geissman und A. Armen, J. Amer. chem. Soc. 77, 1623 (1955).

	R ¹	R ²
7 a:	H	-NH ₂
7 b:	H	-NHC ₂ H ₅
7 c:	Cl	-NH ₂
7 d:	Cl	-NHCH ₃
7 e:	Cl	-NHC ₂ H ₅
7 f:	Cl	-N(CH ₃) ₂
7 g:	Cl	-N(C ₃ H ₇ ⁿ) ₂



In 4-Stellung veräthert werden Hydroxycarbostyryl-3-essigsäuren zweckmäßigerweise als Ester 8 z. B. mit aktiven basischen und nichtbasischen Alkylestern R₂X und Kaliumcarbonat in Aceton.

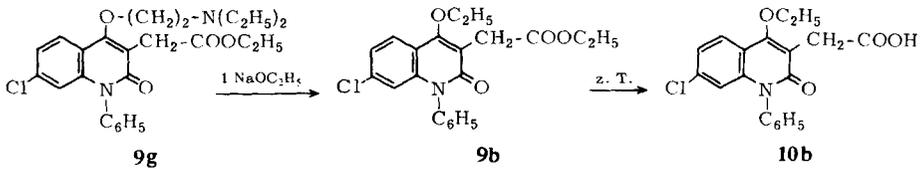


	R	R ¹
8 a:	CH ₃	Cl
8 b:	C ₂ H ₅	Cl
8 c:	CH ₃	NO ₂

	R	R ¹	R ²
9 a:	CH ₃	Cl	CH ₃
9 b:	C ₂ H ₅	Cl	C ₂ H ₅
9 c:	CH ₃	Cl	C ₄ H ₉ (n)
9 d:	CH ₃	NO ₂	CH ₃ (nicht isoliert)
9 e:	CH ₃	NO ₂	C ₄ H ₉ (n) (nicht isoliert)
9 f:	CH ₃	Cl	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
9 g:	C ₂ H ₅	Cl	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ (nicht isoliert)
9 h:	CH ₃	NO ₂	(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂ (nicht isoliert)
9 i:	CH ₃	NO ₂	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ (nicht isoliert)
10 a:	H	Cl	CH ₃
10 b:	H	Cl	C ₂ H ₅
10 c:	H	Cl	C ₄ H ₉ (n)
10 d:	H	NO ₂	CH ₃
10 e:	H	NO ₂	C ₄ H ₉ (n)
10 f:	H	Cl	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
10 g:	H	NO ₂	(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
10 h:	H	NO ₂	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂

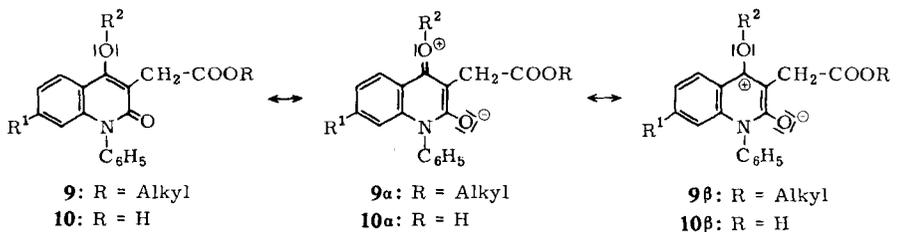
Einige Besonderheiten sind anschließend bei der Verseifung der Carbonsäureester **9** zu den Carbonsäuren **10** zu beachten. Die Alkyläthergruppe von **9 a-e** bzw. **10 a-e** erweist sich teils als relativ stabil, teils als weniger beständig gegen verdünnte wässrige oder alkoholische Natronlauge und Essigsäure-Salzsäure-Gemische. Es wurde daher vorgezogen, die Hydrolyse in methanolisch wässriger Kaliumcarbonatlösung vorzunehmen.

Am auffälligsten ist die Empfindlichkeit der basischen Äther, z. B. **9 f** und **9 g**, gegen lösliches Alkali. Hier führt sogar die Kaliumcarbonat-Hydrolyse zur vollständigen Elimination sowohl der Ester- wie der Äthergruppe. Wenn man **9 g** bei Gegenwart von 1 Äquiv. Natriumäthylat in einem Äthanol-Äthyläther-Gemisch kocht, so wird die basische Äthergruppe durch den Äthoxyrest verdrängt. Darüber hinaus tritt, offenbar bedingt durch sekundäre hydrolytische Einflüsse im Laufe der Reaktionszeit, teilweise Esterverseifung zu **10 b** ein.

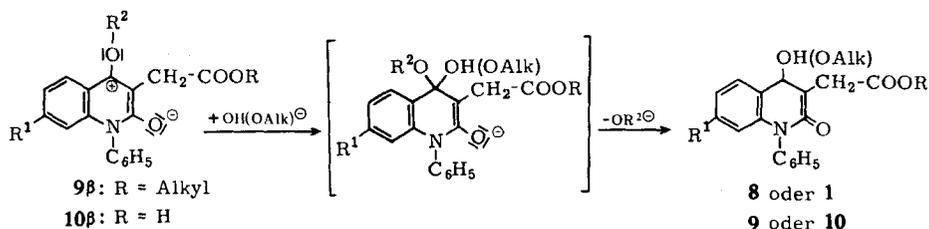


9 f liefert unter entsprechenden Bedingungen (Natriummethylat in Methanol/Äther) Verbindung **9 a** und die Säure **10 a**.

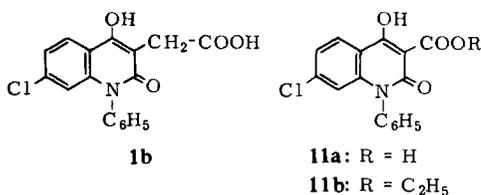
Diese erhebliche Labilität der Ätherbindung findet in folgendem Mechanismus ihre Erklärung. Außer der Normalform der Äther-Ester **9** und der Äther-Säuren **10** sind die dipolaren mesomeren Grenzformen **9 α** und **9 β** bzw. **10 α** und **10 β** denkbar.



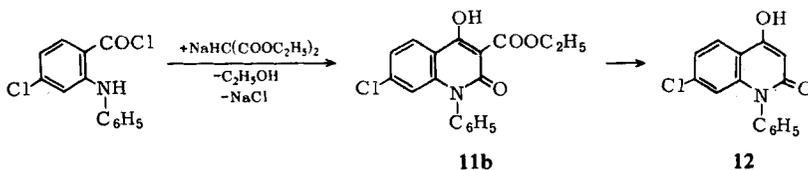
Bei den geschilderten Reaktionen in alkalisch wässriger oder alkoholischer Lösung unterliegt wohl jeweils die Form **9 β** oder **10 β** einer Austauschreaktion von OR² durch Hydroxyl oder den neu eintretenden Alkoxyrest OAlk.



Als unerwartet stabil erweist sich die basische Ätherbindung jedoch in saurer Lösung, so daß das Kochen z. B. der Methylester **9f**, **9h** und **9i** in Essigsäure/Salzsäure zu den basischen Carbonsäuren **10f-h** führt, die als Hydrochloride isoliert werden konnten.



Auf der Suche nach einer einfachen, isomerenfreien Synthese von **11a**, dem um eine CH₂-Gruppe in 3-Stellung reduzierten Homologen der Verbindung **1b** bzw. dessen Äthylester wurde folgender Weg beschritten³⁾:



N-Phenyl-4-chlorantranilsäurechlorid geht mit Natriummalonester auf überraschend glatte Weise einen Ringschluß zu **11b** ein.

Die Verseifung des Esters **11b** zur Säure **11a** erwies sich als schwierig, da unter üblichen alkalischen oder sauren Hydrolysebedingungen darüber hinaus Decarboxylierung zu **12** eintritt, während z. B. in siedender alkoholisch/wäßriger Soda-

³ Vgl. R. E. Bowman, A. Campbell und E. M. Tanner, J. chem. Soc. (London) 1959, 444.

lösung der Ester unverändert erhalten bleibt. Wegen der begrenzten Stabilität der Säure **11 a** wurde davon Abstand genommen, die Hydrolyse von **11 b** weiter zu verfolgen.

Kollegen aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, insbesondere Herrn Dr. K. Meng, danke ich für die tierexperimentellen Untersuchungen. Herrn Dr. S. Schütz verdanke ich wertvolle Diskussionsbemerkungen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden, soweit nicht anders angegeben, im Apparat nach Tottoli bestimmt.

1-Phenyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäure-lacton **2 a**

147,6 g feinpulverisiertes **1 a**¹⁾ werden in 600 ml Essigsäureanhydrid eine Woche bei Raumtemperatur verrührt. Das abgesaugte Reaktionsprodukt kristallisiert man aus Chloroform/Petroläther um. Ausbeute 100,6 g **2 a** vom Schmp. 234–236° = 72,6 % d. Th.

$C_{17}H_{11}NO_3$ (277,3)	Ber.: C 73,6	H 4,0	N 5,1
	Gef.: C 73,7	H 4,2	N 4,8

7-Chlor-1-phenyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäure-lacton **2 b**

Aus **1 b** erhält man bei analoger Arbeitsweise 80,2 % d. Th. **2 b** vom Schmp. 236–237,5° (Chloroform/Petroläther).

$C_{17}H_{10}ClNO_3$ (311,7)	Ber.: C 65,5	H 3,2	Cl 11,4	N 4,5
	Gef.: C 65,3	H 3,6	Cl 11,4	N 4,4

Verbindungen **3 a** und **3 b**

Ein Gemisch aus 59 g **2 a**, 590 ml Essigsäureanhydrid und 7 g Triäthylamin wird 10 Min. gekocht. Nach dem Erkalten saugt man ab, isoliert noch etwas Substanz aus der Mutterlauge und kristallisiert die Gesamtmenge aus Chloroform/Petroläther oder Chlorbenzol um. Ausbeute 53,8 g **2 a** = 79,3 % d. Th. vom Schmp. 285–286° (Schwefelsäurebad).

$C_{19}H_{13}NO_4$ (319,3)	Ber.: C 71,3	H 4,1	N 4,4	O 20,0
	Gef.: C 71,2	H 4,0	N 4,4	O 20,1

Wenn man **2 b** mit Triäthylamin und Essigsäureanhydrid umsetzt, erhält man das Enol **3 b** vom Schmp. 306–310° (Schwefelsäurebad) in einer Ausbeute von 77 % d. Th. (aus Dimethylformamid oder viel Isopropanol).

$C_{19}H_{12}ClNO_4$ (353,8)	Ber.: C 64,5	H 3,4	Cl 10,0	N 4,0
	Gef.: C 64,8	H 3,7	Cl 10,2	N 3,9

3 a und **3 b** werden meist bei längerem Kochen von **1 a** und **1 b** mit Essigsäureanhydrid in Glasgefäßen auch ohne Triäthylamin-Zusatz gebildet.

2-Methyl-5-phenyl-7-chlor-furano-[2,3-c]-carbostyryl-3-carbonsäure-methylpiperazid 6 a

17,7 g (0,05 Mol) des Enls **3 b** werden in 300 ml Toluol mit 17,5 g (0,175 Mol) N-Methylpiperazin 24 Std. gekocht. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit verd. Mineralsäure und alkalisiert die saure Lösung mit K_2CO_3 . Die abgesaugte rohe Verbindung **6 a** kristallisiert man aus Essigester um. Ausbeute 13,4 g = 62,0 % d. Th. vom Schmp. 219–220°.

$C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ (435,9)	Ber.: C 66,1	H 5,1	Cl 8,1	N 9,6	O 11,0
	Gef.: C 65,7	H 5,3	Cl 8,5	N 9,6	O 11,5

Ebenso wurden erhalten:

6 b aus **3 b** und N- β -Hydroxyäthylpiperazin, Schmp. 231–232° aus Toluol (48,9 % d. Th.)

$C_{25}H_{24}ClN_3O_4$ (465,9)	Ber.: C 64,4	H 5,2	Cl 7,6	N 9,0	O 13,7
	Gef.: C 64,4	H 5,6	Cl 7,9	N 8,9	O 13,9

6 c aus **3 b** und β -Diäthylaminoäthylamin, Schmp. 152–154° aus Aceton/Äther (52 % d. Th.)

$C_{25}H_{26}ClN_3O_3$ (451,8)	Ber.: C 66,4	H 5,8	Cl 7,8	N 9,3
	Gef.: C 66,2	H 6,2	Cl 7,9	N 9,3

6 d aus **3 b** und γ -Dimethylaminopropylamin, Schmp. 175–177° aus Aceton/Äther (63 % d. Th.).

$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ (437,9)	Ber.: C 65,8	H 5,5	Cl 8,1	N 9,6
	Gef.: C 66,0	H 5,4	Cl 8,3	N 9,3

6 e aus **3 b** und γ -Diäthylaminopropylamin, Schmp. 151–153° aus Aceton (57 % d. Th.).

$C_{26}H_{28}ClN_3O_3$ (466,0)	Ber.: C 67,0	H 6,1	Cl 7,6	N 9,0
	Gef.: C 66,8	H 6,2	Cl 7,9	N 9,1

6 f aus **3 a** und β -Diäthylaminoäthylamin, Schmp. 179,5–180° aus Alkohol (53 % d. Th.).

$C_{25}H_{27}N_3O_3$ (417,5)	Ber.: C 71,9	H 6,5	N 10,1
	Gef.: C 71,7	H 6,8	N 9,8

1-Phenyl-4-hydroxycarbostyryl-3-essigsäureamid 7 a

In eine siedende Lösung von 20 g **2 a** in 400 ml Toluol leitet man 4 Std. trockenes Ammoniak. Nach dem Abkühlen wird das abgesaugte Reaktionsprodukt aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausbeute 10,2 g **7 a** vom Schmp. 283–287° (Schwefelsäurebad).

Analog verlief die Darstellung ähnlicher Säureamide:

7 b aus **2 a** und Äthylamin, Schmp. 238° aus Dimethylformamid (51 % d. Th.).

$C_{19}H_{18}N_2O_3$ (322,3)	Ber.: C 70,8	H 5,6	N 8,7	O 14,9
	Gef.: C 71,0	H 5,5	N 8,5	O 14,9

7 c aus 2 b und Ammoniak, Schmp. 277–280° (Schwefelsäurebad) aus Dimethylformamid (72 % d. Th.).

$C_{17}H_{13}ClN_2O_3$ (328,7)	Ber.: C 62,1	H 4,0	N 8,5	Cl 10,8	O 14,6
	Gef.: C 61,9	H 4,1	N 8,8	Cl 10,7	O 14,3

7 d aus 2 b und Methylamin, Schmp. 275–276° (Schwefelsäurebad) aus Dimethylformamid/Wasser (86 % d. Th.).

$C_{18}H_{15}ClN_2O_3$ (342,8)	Ber.: C 63,1	H 4,4	Cl 10,3	N 8,2
	Gef.: C 62,8	H 4,7	Cl 10,3	N 8,3

7 e aus 2 b und Äthylamin, Schmp. 260–262° (Schwefelsäurebad) aus viel Aceton (80 % d. Th.).

$C_{19}H_{17}ClN_2O_3$ (356,8)	Ber.: C 64,0	H 4,8	Cl 9,9	N 7,9
	Gef.: C 64,2	H 5,0	Cl 10,1	N 7,7

7 f aus 2 b und Dimethylamin, Schmp. 205–206° aus Toluol (72 % d. Th.).

$C_{19}H_{17}ClN_2O_3$ (356,8)	Ber.: C 64,0	H 4,8	Cl 9,9	N 7,9
	Gef.: C 64,1	H 5,0	Cl 10,1	N 7,8

7 g aus 2 b und Di-n-propylamin (Molverhältnis 1 : 2), Schmp. 165° aus Aceton (84 % d. Th.).

$C_{23}H_{25}ClN_2O_3$ (412,9)	Ber.: C 66,9	H 6,1	Cl 8,6	N 6,8
	Gef.: C 67,3	H 6,1	Cl 8,6	N 6,8

7-Chlor-1-phenyl-4-methoxy-carbostyryl-3-essigsäure-methylester 9 a

In ein siedendes Gemisch aus 68,8 g 8 a¹⁾, 165 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat und 1,4 l Aceton tropft man 35,3 g Dimethylsulfat ein und läßt das Ganze 15 Std. kochen. Danach wird die acetonische Lösung abgesaugt und eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Aceton/Wasser um. Schmp. 117°. Ausbeute 56,6 g = 79 % d. Th.

$C_{19}H_{16}ClNO_4$ (357,8)	Ber.: C 63,8	H 4,5	Cl 9,9	OCH ₃ 17,4
	Gef.: C 63,6	H 4,7	Cl 9,8	OCH ₃ 17,2

Ebenso wurden erhalten:

9 b aus 8 b¹⁾ und Äthyljodid, Schmp. 80,5–82° aus Ligroin (75,7 % d. Th.).

$C_{21}H_{20}ClNO_4$ (385,8)	Ber.: C 65,4	H 5,2	Cl 9,2	OC ₂ H ₅ 23,4
	Gef.: C 65,0	H 5,5	Cl 9,1	OC ₂ H ₅ 23,2

9 c aus 8 a¹⁾ und n-Butyljodid, Schmp. 114–114,5° aus Aceton/Wasser (73,7 % d. Th.).

$C_{22}H_{22}ClNO_4$ (399,9)	Ber.: C 66,1	H 5,5	Cl 8,9	N 3,5
	Gef.: C 65,8	H 5,7	Cl 9,0	N 3,7

9 f aus 8 a¹⁾ und β-Diäthylaminoäthylchlorid, Schmp. 86° aus Petroläther (90,5 % d. Th.).

$C_{24}H_{27}ClN_2O_4$ (442,9)	Ber.: C 65,1	H 6,1	Cl 8,0	N 6,3	OCH ₃ 7,0
	Gef.: C 65,4	H 6,3	Cl 8,1	N 6,3	OCH ₃ 7,0

7-Chlor-1-phenyl-4-methoxy-carbostyryl-3-essigsäure 10 a

Eine Lösung, bestehend aus 17,9 g **9 a**, 130 ml Methanol, 25,8 g Kaliumcarbonat und 260 ml Wasser wird 8 Std. gekocht. Man destilliert i. Vak. das Methanol ab, setzt Wasser zu und säuert mit Salzsäure an. **10 a** wird abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 14,6 g = 84,3 % d. Th. vom Schmp. 221°.

$C_{18}H_{14}ClNO_4$ (343,8)	Ber.: C 62,9	H 4,1	N 4,1	OCH ₃ 9,0
	Gef.: C 62,7	H 4,4	N 4,4	OCH ₃ 9,2

Gleichfalls durch Verseifung in methanol. wäsr. Kaliumcarbonat-Lösung entstanden:

10 b aus **9 b**, Schmp. 257–259° aus feuchtem Aceton/Wasser (77 % d. Th.).

$C_{19}H_{16}ClNO_4$ (357,8)	Ber.: C 63,8	H 4,5	N 3,9	Cl 9,9
	Gef.: C 63,4	H 4,8	N 3,9	Cl 10,3

10 c aus **9 c**, Schmp. 202–203° aus Aceton/Wasser (74 % d. Th.).

$C_{21}H_{20}ClNO_4$ (385,8)	Ber.: C 65,4	H 5,2	N 3,6	Cl 9,2
	Gef.: C 65,2	H 5,6	N 3,7	Cl 9,5

Durch Zusammenfassen der bei **9 a** und **10 a** beschriebenen Arbeitsweisen wurden ohne Isolierung von Zwischenstufen erhalten:

10 d aus **8 c**¹⁾ unter Verwendung von Dimethylsulfat. Schmp. 196–197° aus Aceton/Wasser (67 % d. Th.).

$C_{18}H_{14}N_2O_6$ (354,3)	Ber.: C 61,0	H 4,0	N 7,9	O 27,1
	Gef.: C 60,7	H 3,9	N 8,0	O 26,7

10 e aus **8 c**¹⁾ unter Verwendung von n-Butyljodid. Schmp. 206–207° aus Aceton/Wasser (76,9 % d. Th.).

$C_{21}H_{20}N_2O_6$ (396,4)	Ber.: C 63,6	H 5,1	N 7,1	O 24,2
	Gef.: C 63,7	H 4,9	N 6,8	O 24,0

Hydrolyseversuch

Läßt man **9 f**, wie bei **10 a** beschrieben, in methanol.-wäsr. Kaliumcarbonat-Lösung kochen, so beobachtet man quantitative Rückbildung von **1 b**.

Umätherungsversuch an 7-Chlor-1-phenyl-4-β-däthylaminoäthoxy-carbostyryl-3-essigsäure-äthylester 9 g mit Natriumäthylat-Lösung

Läßt man **9 g** (dargestellt analog **9 a**, jedoch nicht isoliert) in einer äthanolisch-ätherischen Lösung von 1 Äquiv. Natriumäthylat 15 Std. kochen, so erhält man für den Fall, daß nicht unter absolutem Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet wird, nebeneinander **9 b** und **10 b**. Ein Parallelversuch mit **9 f** und Natriummethylat in Methanol-Äther lieferte entsprechend die Verbindungen **9 a** und **10 a**.

7-Chlor-1-phenyl-4-β-däthylaminoäthoxy-carbostyryl-3-essigsäurehydrochlorid 10 f

17,9 g **9 f** kocht man 15 Std. in einem Gemisch aus 100 ml Eisessig und 8 ml konz. Salzsäure. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mehrfach mit 50proz.

Essigsäure abgedampft. Dann kristallisiert man ihn aus feuchtem Aceton/Äther um. Ausbeute 11,9 g **10 f** vom Schmp. 183,5–184°.

$C_{25}H_{25}ClN_2O_4 \cdot HCl$ (465,4)	Ber.: C 59,4	H 5,6	N 6,0	Cl 15,2
	Gef.: C 59,0	H 5,6	N 6,0	Cl 14,9

7-Nitro-1-phenyl-4- β -dimethylaminoäthoxy-carbostyryl-3-essigsäure-hydrochlorid 10 g und 7-Nitro-1-phenyl-4- β -diäthylaminoäthoxycarbostyryl-3-essigsäure-hydrochlorid 10 h

8 c¹⁾ wird analog zu **9 a** bzw. **9 f** einer Verätherung mit β -Dimethylaminoäthylchlorid unterzogen und das nicht isolierte **9 h** wie bei **10 f** beschrieben verseift. Man kristallisiert das rohe **10 g** aus feuchtem Aceton/Äther um. Die zunächst wasserhaltigen Kristalle werden von 80° beginnend bis 110° getrocknet. Ausbeute 44 % d. Th. vom Schmp. 186°.

$C_{21}H_{21}N_3O_6 \cdot HCl$ (447,5)	Ber.: C 56,3	H 5,0	N 9,4	Cl 7,9
	Gef.: C 56,0	H 5,2	N 9,6	Cl 7,8

Analog gewinnt man durch Verätherung von **8 c¹⁾** mit β -Diäthylaminoäthylchlorid und anschließende saure Verseifung des nicht isolierten **9 i** in 53proz. Ausbeute **10 h** vom Schmp. 172–173° aus feuchtem Aceton/Äther.

$C_{23}H_{25}N_3O_6 \cdot HCl$ (475,9)	Ber.: C 58,0	H 5,5	N 8,8	Cl 7,5
	Gef.: C 58,4	H 5,7	N 8,7	Cl 7,8

7-Chlor-1-phenyl-4-hydroxycarbostyryl-3-carbonsäureäthylester 11 b

In eine aus 33,1 g 4-Chlor-2-anilinobenzoessäure mit 16 g Thionylchlorid in Benzol hergestellte, filtrierte Säurechloridlösung¹⁾, die durch mehrfaches Abdampfen mit frischem Benzol von überschüssigem $SOCl_2$ befreit worden war, tropft man bei 50–70° zu einer xylolischen Suspension von Natriummalonester. Diese wurde gewonnen, indem man zu einer feinen Suspension von 6,5 g Natrium in Xylol vorsichtig, 13 g abs. Alkohol tropfte. 48,1 g Malonsäurediäthylester hinzugab und das Gemisch über eine kurze Vigreux-Kolonnen destillierte, bis die Destillationstemperatur 138° erreichte. Die Reaktionsmischung wird ohne weitere Wärmezufuhr 15 Std. gerührt. Man erhält durch Extraktion mit Wasser und vorsichtiges Ansäuern der wäßrigen Lösung 28,5 g **11 b** vom Schmp. 190–191° (aus Methyläthylketon).

$C_{18}H_{14}ClNO_4$ (343,8)	Ber.: C 62,9	H 4,1	Cl 10,3	OC_2H_5 13,1
	Gef.: C 62,9	H 4,2	Cl 10,4	OC_2H_5 13,2

7-Chlor-1-phenyl-4-hydroxycarbostyryl 12

Ein Gemisch aus 11,5 g **11 b**, 11,5 g Natriumhydroxid und 230 ml Wasser wird 3 Std. gekocht. Man säuert die Lösung an und reinigt **12** durch Umkristallisieren aus viel Isopropanol oder Essig/Äther. Ausbeute 6,8 g vom Schmp. 302–303° (Schwefelsäurebad).

$C_{13}H_{10}ClNO_2$ (271,7)	Ber.: C 66,3	H 3,7	Cl 13,1	N 5,2
	Gef.: C 66,0	H 4,1	Cl 13,0	N 5,1

Das gleiche Ergebnis erhält man bei einem Verseifungsversuch in einer siedenden Essigsäure-Salzsäure-Mischung.