

Über Synthese spasmolytisch wirksamer Substanzen. XXI¹⁾

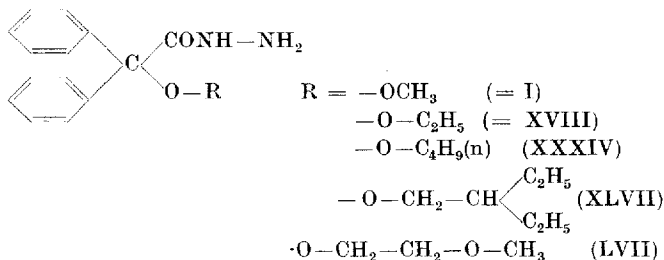
Synthese von α -Alkoxy-benzilsäurehydraziden

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Durch Umsatz von α -Alkoxybenzilsäureestern mit Hydrazinhydrat werden α -Alkoxybenzilsäurehydrazide hergestellt, die mit Aldehyden und Ketonen Hydrazone ergeben.

Im Zusammenhang mit der Synthese spasmolytisch wirksamer Benzilsäureester und -amide interessiert uns die Frage, welche Wirkung entsprechende Hydrazide dieser Körperklasse ergeben würden. Wir stellten deshalb durch Kochen von α -Alkoxybenzilsäureestern mit Hydrazin neue, noch nicht beschriebene α -Alkoxybenzilsäurehydrazide der nachstehenden Konstitution her:



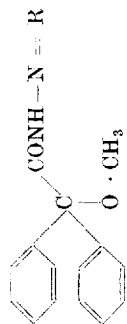
Als α -Alkoxybenzilsäureester konnten sowohl neutrale Alkylester, wie z. B. α -Alkoxybenzilsäureäthylester wie auch basische Ester, wie α -Alkoxybenzilsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester oder deren Hydrochloride verwendet werden.

Die Ausbeuten betragen 60–80%. Die Hydrazide mit niederen Alkoxygruppen kristallisieren gut, dagegen solche mit höheren Alkoxygruppen fallen als Öle aus, die oft erst nach tagelangem Stehen kristallisierten.

Die so erhaltenen Hydrazide lieferten durch Kochen mit Aldehyden oder Ketonen Hydrazone (Tab. 1–5), welche zum überwiegenden Teile gut kristallisieren.

¹⁾ XX. Mitt. J. prakt. Chem. **26**, 32 (1964).

Tabelle I



α -Methoxybenzilsäurehydrazide:

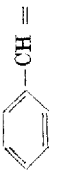
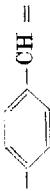
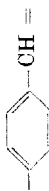

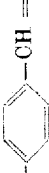
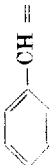
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
II	$\text{CH}_3\text{-CH=}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	282,1	9,92	10,06	153—155	farblose Nadeln
III	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{-CH=}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	310,2	9,03	7,17	198—200	farblose Nadeln
IV		$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	344,2	8,11	8,24	201—203	farblose Nadeln
V	$\text{H}_3\text{C-O-}$ 	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	374,2	7,48	7,52	234—236	farblose lange Nadeln
VI	$\text{H}_3\text{C-O-}$ 	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$	404,3	6,93	7,07	254—256	farblose Nadeln
VII		$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	388,2	7,21	7,28	236—238	farblose Nadeln
VIII	HO- 	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	360,2	7,77	8,74	252—254	farblose Nadeln schmelzen mit roter Farbe
IX	Cl- 	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$	378,7	7,36	7,47	253—255	schillernde Blättchen

Tabelle 1 (Fortsetzung)

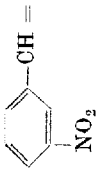
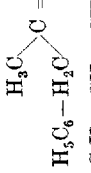


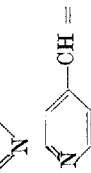

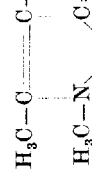
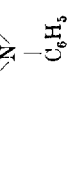
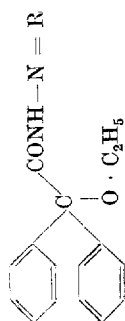
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
X		$C_{22}H_{19}N_3O_4$	389,3	10,77	10,84	238—240	farblose Nadeln schmelzen rot
XI		$C_{24}H_{24}N_3O_2$	372,2	7,52	7,58	96—98	farblose Nadeln
XII		$C_{24}H_{24}N_3O_2$	372,2	7,52	7,71	150—152	farblose Nadeln
XIII		$C_{21}H_{18}N_3O_2$	344,2	12,20	12,34	158—170	farblose Nadeln
XIV		$C_{21}H_{18}N_3O_2$	344,2	12,20	12,28	238—240	farblose Blättchen
XV		$C_{21}H_{18}N_3O_2$	344,2	12,20	12,31	222—224	farblose Nadeln
XVI		$C_{20}H_{17}N_3O_5$	379,2	11,08	11,32	256—258 u. Zers.	gelbe Nadeln
XVII		$C_{27}H_{26}N_4O_3$	454,3	12,33	12,51	130—132	gelbe Prismen

Tabelle 2



α -Äthoxybenzilsäurehydrazide:

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
XIX	CH ₃ -CH=	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	296,1	9,45	9,57	58—60	schwer kristallisierende farblose Drüsen
XX		C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	358,2	7,82	7,94	158—160	glitzernde Nadeln
XXI		C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃	388,2	7,21	7,28	188—190	farblose Nadeln
XXII		C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄	418,3	6,69	7,04	173—175	farblose Nadeln
XXIII		C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃	374,2	7,48	7,52	230—232	perglänzende Kugeln
XXIV		C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	392,8	7,13	7,28	221—223	farblose Nadeln
XXV		C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₄	402,3	6,96	7,17	154—156	farblose Nadeln
XXVI		C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄	403,3	10,42	10,48	175—177	farblose Nadeln
XXVII		C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃	386,2	7,25	7,28	118—120	farblose Nadeln

Tabelle 2 (Fortsetzung)

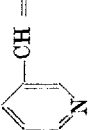
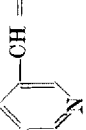
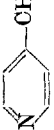
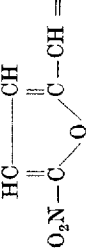

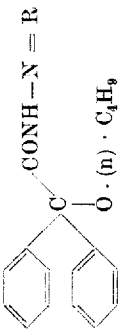
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
XXVIII	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{CH} = \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	324,2	8,64	8,69	128—130	farblose Nadeln
XXIX		$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$	386,2	10,88	11,05	110—112	farblose derbe Prismen
XXX		$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$	386,2	10,88	10,82	153—155	farblose Prismen
XXXI		$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$	386,2	10,88	10,97	248—250	farblose Nadeln
XXXII		$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$	399,3	10,69	10,77	202—204 u. Zers.	gelbe Nadeln
XXXIII		$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	468,4	11,96	12,21	123—135	farblose Nadeln

Tabelle 3
 α -n-Butoxybenzilsäurehydrazone:










Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
XXXV		$C_{23}H_{26}N_2O_2$	386,2	7,25	7,34	148—150	farblose lange Nadeln
XXXVI		$C_{26}H_{28}N_2O_3$	416,3	6,73	6,78	138—140	farblose Nadeln
XXXVII		$C_{23}H_{25}ClN_2O_2$	420,8	6,65	6,74	126—128	farblose Würfel
XXXVIII		$C_{23}H_{26}N_2O_3$	402,3	6,96	7,01	182—184	farblos derbe Prismen
XXXIX		$C_{27}H_{30}N_2O_4$	446,3	6,27	6,40	173—175	farblose Würfel
XII		$C_{26}H_{28}N_2O_4$	430,3	6,51	6,58	162—164	farblose Nadeln
XLI		$C_{23}H_{23}N_3O_4$	431,3	9,74	10,00	153—155	farblose Nadeln
XLII		$C_{27}H_{30}N_2O_2$	414,3	6,76	7,01	98—100	farblose Nadeln

Tabelle 3 (Fortsetzung)

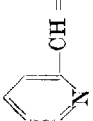
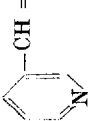
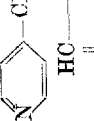
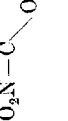
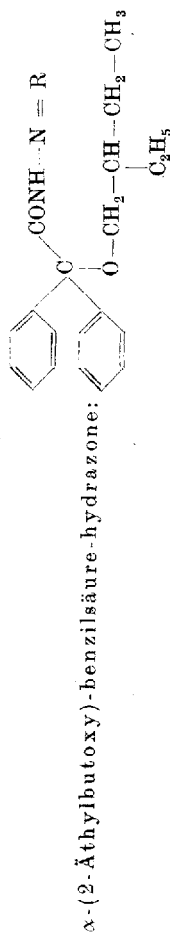
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
XLIII		$C_{23}H_{24}N_3O_2$	414,3	10,09	10,17	103—105	farblose Prismen fällt zuerst als
XLIV		$C_{24}H_{24}N_3O_2$	414,3	10,09	10,00	157—159	Öl aus, kristallisiert langsam in derben Prismen
XLV		$C_{24}H_{24}N_3O_2$	414,3	10,09	11,23	202—204	farblose Blättchen
XLVI		$C_{23}H_{23}N_3O_3$	421,3	9,97	10,02	152—154 u. Zers.	dunkelgelbe Nadeln

Tabelle 4



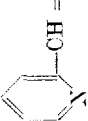
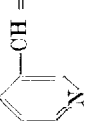
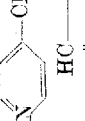


Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
XLVIII		$C_{27}H_{29}ClN_2O_2$	448,9	6,45	6,61	174—176	farblose Nadeln
XII		$C_{28}H_{32}N_2O_3$	444,3	6,30	6,37	164—166	farblose Nadeln
L		$C_{28}H_{34}N_2O_3$	492,4	5,69	5,74	128—130	farblose Nadeln
LI		$C_{28}H_{30}N_2O_4$	538,3	5,01	5,22	178—180	farblose Nadeln
LII		$C_{31}H_{34}N_2O_2$	380,2	7,36	7,41	116—118	farblose Würfel
LIV		$C_{26}H_{28}N_3O_2$	442,3	9,50	9,56	162—164	farblose Prismen
LV		$C_{28}H_{28}N_3O_2$	442,3	9,50	9,61	184—186	gelb-weiße Kugeln
LVI		$C_{25}H_{27}N_3O_5$	449,3	9,33	9,41	154—156 u. Zers.	braune Prismen

Tabelle 5

α -(β -Methoxyäthoxy)-benzilsäurehydrazone:

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
XVIII		$C_{20}H_{24}N_2O_3$	340,1	8,23	8,27	116—118	farblose derbe Drüsen
LIX		$C_{21}H_{24}N_2O_3$	388,2	7,21	7,23	156—158	kurze glitzernde Nadeln
LX		$C_{25}H_{16}N_2O_4$	418,2	6,69	6,75	166—168	farblose lange Nadeln
LXI		$C_{24}H_{23}ClN_2O_3$	422,9	6,62	6,77	168—170	farblose Würfel
LXII		$C_{26}H_{28}N_2O_5$	448,3	6,20	6,35	98—100	farblose glitzernde Nadeln
LXIII		$C_{21}H_{24}N_2O_4$	404,2	6,94	7,01	234—236	farblose Nadeln
LXIV		$C_{22}H_{24}N_2O_5$	432,3	6,46	6,51	196—198	farblose Nadeln
LXV		$C_{21}H_{23}N_2O_5$	438,3	9,69	9,78	153—155	farblose Nadeln

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
LXVI		$C_{23}H_{22}N_3O_3$	416,3	10,09	10,12	152—164	farblose derbe Prismen
LXVII		$C_{23}H_{22}N_3O_3$	416,3	10,09	10,34	127—129	farblose Prismen
LXVIII		$C_{23}H_{22}N_3O_3$	416,3	10,09	10,28	162—164	farblose Nadeln
LXIX		$C_{22}H_{21}N_3O_6$	433,3	9,92	10,05	163—165 u. Zers.	gelbe Nadeln
LXX		$C_{29}H_{30}N_4O_4$	498,5	11,25	11,43	109—111	strohgelbe Nadeln

Die pharmakologische Prüfung einiger dieser Hydrazide (I, XVII und LVII) hat ergeben, daß diese keine oder eine geringe spasmolytische und analgetische Wirkung besitzen. Die antikonvulsive Wirkung ist nicht besonders ausgeprägt. Auch eine Anzahl der Hydrazone, wie solche mit dem Pyridinring, ließen keine besondere pharmakologische Wirkung erkennen. Bei der Prüfung auf Monaminoxidasehemmung waren diese wirkungslos. Es dürfte aber interessant sein, daß bei Selbstversuchen in Dosen zu 5 bis 10 mg I, XVIII und LVII im Rechentest eine leistungssteigernde und belebende Wirkung von über 12 bis 24 Stunden eindeutig erkennen ließen, wobei keine Trockenheit im Rachen und Rachenräumen und kein unliebsamer mydriatischer Effekt auftraten. Auch bei der Synthese und Herstellung der Körper bemerkten Mitarbeiter von sich aus den belebenden und leistungssteigernden Effekt der Hydrazide.

Beschreibung der Versuche

α -Methoxybenzilsäurehydrazid (I)

a) 27,1 g α -Methoxybenzilsäureäthylester wurden in 100 ml 96proz. Äthanol gelöst. Hinzu wurden 12 ml 80proz. Hydrazinhydrat zugefügt und das Ganze fünf Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurden 50 ml Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verdünnt.

I. kristallisierte in Blättchen aus, die durch Lösen in Methanol und Fällen mit Wasser gereinigt werden.

Ausbeute 26 g. Schmp.: 102–104°C.

b) 35,2 g α -Methoxybenzilsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester. HCl wurden in etwa 120 ml Äthanol suspendiert. Nun wurden 20 ml 80proz. Hydrazinhydrat hinzugefügt und das Ganze sechs Stunden unter Rühren gekocht. Nach Beendigung der Kochzeit wurden 50 ml Äthanol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verdünnt. I. fiel in farblosen Blättchen aus.

Ausbeute 29 g. Schmp.: 102–104°C.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256,1) ber.: C 70,31; H 6,25; N 10,93;
gef.: C 70,38; H 6,31; N 11,01.

Hydrazone von I (II–XVII)

0,01 Mol I wurden mit 0,012 Mol verschiedener Aldehyde oder Ketone in Methanol 10–15 Minuten gekocht. Bereits während der Kochzeit begannen sich die meisten Hydrazone kristallin auszuschcheiden. Diese sind in heißen Alkoholen löslich, unlöslich in Wasser. Die Ausbeuten betragen 80–95%. Tab. 1 gibt die Eigenschaften in der neuen dargestellten Hydrazone an (II–XVII).

α -Atoxybenzilsäurehydrazid (XVIII)

a) 28,5 g α -Atoxybenzilsäureäthylester wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit 13 ml 80proz. Hydrazinhydrat versetzt und fünf Stunden unter Rückfluß gekocht. Es wurden etwa 50 ml Methanol abdestilliert und Rückstand mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Nach Stehen in der Kälte kristallisierte das Hydrazid in glitzernden Blättchen aus.

Schmp.: 124–126°C aus Methanol. Ausbeute 26 g.

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270,1) ber.: C 71,48; H 6,66; N 10,37;
gef.: C 71,51; H 6,70; N 10,45.

b) 18,1 g α -Äthoxybenzilsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester-hydrochlorid wurden in 150 ml Methanol suspendiert, sodann wurden 23 ml 80proz. Hydrazinhydrat zugefügt und vier Stunden unter Rückfluß gekocht.

Aufarbeitung wie unter a).

Ausbeute 14 g. Schmp.: 124–126°C.

Hydrazone von XVIII (XIX—XXXIII)

0,01 Mol von XVIII wurden mit 0,012 Mol verschiedener Aldehyde in Methanol 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Hier schieden sich nur einige wenige Hydrazone bereits während der Kochzeit aus. Die meisten kristallisierten beim Stehen in der Kälte. Tab. 2 zeigt die Eigenschaft der dargestellten Hydrazone (XIX—XXXIII).

α -n-Butoxybenzilsäurehydrazid (XXXIV)

33 g α -n-Butoxybenzilsäureäthylester wurden in 150 ml Methanol gelöst, 15 ml Hydrazinhydrat — 80proz. — wurden zugefügt und das Ganze unter Rückfluß fünf Stunden gekocht, sodann wurde Methanol fast vollständig abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl, welches nach 48 Stunden im Eisschrank erstarrt. Schmp.: 34–36°C. Ausbeute 28 g.

$C_{18}H_{22}N_2O_2$ (298,2) ber.: C 72,48; H 7,38; N 9,38;
gef.: C 72,53; H 7,41; N 9,47.

Hydrazone von XXXIV

0,01 Mol XXXIV wurden mit 0,012 Mol von Aldehyden und Ketonen in Methanol 25–30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen des Reaktionsgutes mit wenig Wasser, so daß schwache Trübung entsteht, und Stehen im Eisschrank kristallisierten die Hydrazone aus.

Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton, Phenylacetaldehyd, Isobutyraldehyd, Phenylacetone ergaben nicht kristallisierende Öle, auf deren Untersuchung verzichtet wurde.

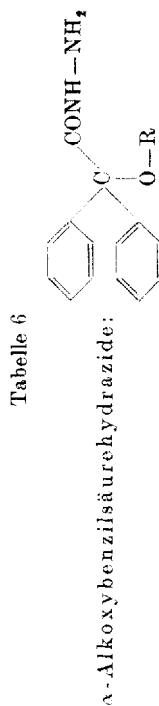
Tab. 3 gibt die Eigenschaften der dargestellten Hydrazone an (XXXV—XLVI).

α -(2-Äthylbutoxy)-benzilsäurehydrazid (XLVII)

20 g α -(2-Äthylbutoxy)-benzilsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-ester-hydrochlorid wurden in etwa 100 ml Methanol heiß gelöst. In die Lösung wurden 22 ml Hydrazinhydrat 80proz. zugefügt und das Ganze vier Stunden unter Rückfluß gekocht, sodann wurden 60 ml Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt. Die milchige Trübung wurde ausgeäthert, Äther mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Es hinterblieb ein schwerbewegliches, farbloses Öl, welches nach längerem Stehen in der Kälte langsam kristallisiert.

Schmp.: 28–30°C. Ausbeute 14 g.

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326,2) ber.: C 73,61; H 7,97; N 8,58;
gef.: C 76,65; H 8,02; N 8,64.



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Schmp. °C	Bemerkungen
LXXI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	298,2	9,38	9,51	32-34	farblose Würfel
LXXII	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	312,2	8,97	9,11	36-38	farblose Prismen
LXXIII	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	312,2	8,97	9,05	30-32	farblose Drüsen
LXXIV	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	284,1	9,85	10,02	86-88	farblose Blättchen
LXXV	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	314,2	8,91	9,14	51-53	farblose Blättchen

Hydrazone von XLVII

0,02 Mol von XLVII wurden in Methanol mit 0,25 Mol verschiedener Aldehyde 20 bis 25 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach einigen Stunden Stehen kristallisierten die Hydrazone (XLVIII—LVI) aus. Diese sind in Alkoholen gut löslich, sehr schwer jedoch in Äther, unlöslich in Wasser.

Die Hydrazone ließen sich auch dann gewinnen, wenn auf die langwierige Kristallisation von XLVII verzichtet wurde und das Öl sofort zur Herstellung der Hydrazone verwendet wurde. Die Tab. 4 gibt die Eigenschaften der erhaltenen Hydrazone an.

Mit Pyridin-2-aldehyd, p-Oxy-benzaldehyd, Aceton, Acetaldehyd, Propionaldehyd wurden nur Öle erhalten, die auch bei längerem Stehen in der Kälte nicht kristallisierten. Auf die Weiteruntersuchung dieser Öle wurde verzichtet.

α -(β -Methoxyäthoxy)-benzilsäurehydrazid (LVII)

20 g α -(β -Methoxyäthoxy)-benzilsäure-(β -dimethylaminoäthylester) · HCl wurden in Methanol (100 ml) mit 24 ml Hydrazinhydrat vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgut in 250 ml Wasser gegossen. Es trat milchige Trübung ein. Nach ein paar Stunden Stehen im Eisschrank fielen glitzernde, farblose Blättchen aus, die durch Lösen in Methanol und Zusatz von Wasser gereinigt wurden. Ausbeute 14 g.

Schmp.: 144—146 °C.

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300,2) ber.: C 68,00; H 6,66; N 9,33;
gef.: C 67,97; H 6,70; N 9,38.

Hydrazone von LVII

0,02 Mol LVII wurden in Methanol mit 0,025 Mol verschiedener Aldehyde 25—30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Ein Teil der Hydrazone fiel bereits beim Kochen aus, während ein anderer Teil nach Erkalten kristallisierte. Tab. 5 gibt die Eigenschaften der erhaltenen neuen Hydrazone an. Diese sind löslich in heißem Methanol und Äthanol, schwer in Isopropanol, sehr schwer in Benzol und Äther, unlöslich in Wasser. Durch Lösen in Methanol und Zusatz von Wasser lassen sie sich umkristallisieren.

Weitere α -Alkoxybenzilsäurehydrazide

Analog I. wurden durch Kochen einer Reihe weiterer α -Alkoxybenzilsäureester mit Hydrazin noch einige Hydrazide erhalten, die erst nach längerem Stehen kristallisierten. Die Eigenschaften der dargestellten Hydrazide sind in Tab. 6 angegeben.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 14. November 1964.