

mit der nach R. Fittig und F. Gebhard²⁾ hergestellten Säure gekennzeichnet wurde. Die nach dieser Säure bei weiterem Ansäuern hellgelb ausfallende 4-Aza-fluorenon-carbonsäure-(1) (III), nach dem Absaugen und Trocknen 0,8 g, kristallisierte aus der 20fachen Menge Eisessig in glänzenden, hellgelben Nadeln vom Schmp. 260°.

$C_{13}H_9O_3N$ (225.1) Ber. C 69.35 H 3.11 N 6.22 Gef. C 69.47 H 3.15 N 6.29.

Beim Glühen mit Kalk ergab die Fluorenon-carbonsäure-(1) (II) leicht zu reinigendes Fluorenon (IV), welches durch den Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt gekennzeichnet wurde.

2g der 4-Aza-fluorenon-carbonsäure-(1) (III) lieferten beim Glühen mit Kalk ein rotes Öl, welches nach Abkühlung langsam fest wurde. Nach Abpressen des festen Teiles auf Ton und anschließender Wasserdampfdestillation wurden weiße Krystalle erhalten (0,2 g), welche nach dem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 139–140° zeigten und durch Mischprobe sich als übereinstimmend mit 4-Aza-fluorenon (V) erwiesen.

38. Herbert Brintzinger und Hubert Koddebusch: Amid- und Ester-amid-Bildung zwischen Carbonsäurechloriden und Mono-, Di- und Triäthanolamin.

[Aus dem Institut für Technische Chemie der Universität Jena.]

(Eingegangen am 27. November 1948.)

Carbonsäurechloride reagieren mit Mono- sowie Diäthanolamin unter Bildung der entsprechenden Carbonsäureamide, während in Gegenwart von Pyridin die Reaktion weitergeht und auch die Veresterung der OH-Gruppen erfolgt. Triäthanolamin bildet mit Carbonsäurechloriden in Gegenwart von Pyridin naturgemäß nur Triäthanolamin-tricarbonsäureester.

Läßt man eine Lösung von *p*-Nitro-benzoylchlorid in Chloroform und in Chloroform gelöstes Äthanolamin miteinander reagieren, so erfolgt die Reaktion im Molverhältnis 1:1 und man erhält *N*-[β -Oxy-äthyl]-*p*-nitro-benzamid (I). Führt man die Reaktion dagegen in Gegenwart von Pyridin durch, so reagieren zwei Mol. *p*-Nitro-benzoylchlorid mit einem Mol. Äthanolamin, wobei ein Mol. *p*-Nitro-benzoylchlorid mit der NH_2 -Gruppe unter Amidbildung, das zweite mit der OH-Gruppe des Äthanolamins unter Esterbildung zu *p*-Nitro-benzoesäure- β -[*p'*-nitro-benzoyl-amido]-äthylester (II) sich umsetzt. Diese Verbindung wird auch erhalten, wenn man auf *N*-[β -Oxy-äthyl]-*p*-nitro-benzamid in Gegenwart von Pyridin ein zweites Mol. *p*-Nitro-benzoylchlorid einwirken läßt.

Entsprechend dem Monoäthanolamin kann auch das Diäthanolamin mit Carbonsäurechloriden reagieren. Bringt man z. B. *p*-Nitro-benzoylchlorid mit Diäthanolamin in Chloroform zusammen, so bildet sich *N,N*-Bis-[β -oxy-äthyl]-*p*-nitro-benzamid (III). Bei Gegenwart von Pyridin reagiert aber ein Mol. Diäthanolamin mit 3 Mol. *p*-Nitro-benzoylchlorid, indem ein Mol. *p*-Nitro-benzoylchlorid mit der NH -Gruppe unter Amidbildung, die beiden anderen Moleküle *p*-Nitro-benzoylchlorid mit den beiden OH-Gruppen des Diäthanolamins unter Esterbildung sich zu *N,N*-Bis-[β -(*p'*-nitro-phenylcarboxy)-äthyl]-*p*-nitro-benzamid (IV) vereinigen.

Aus Oxyalkylaminen und Dioxyalkylaminen, z.B. aus Äthanolamin oder Diäthanolamin, und Carbonsäurechloriden sowie Sulfonsäurechloriden — wor-

²⁾ A. 193, 151 [1878].

über später berichtet werden wird — lassen sich also entweder die Oxyalkylamide oder die Esteralkylamide gewinnen, je nachdem, ob man die Umsetzung ohne oder in Gegenwart von Pyridin vornimmt. Die Amidbildung aus Säurechlorid und Aminoalkohol erfolgt leichter als die Veresterung der OH-Gruppe durch das Säurechlorid, die durch die Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, wie z.B. Pyridin, herbeigeführt werden kann.

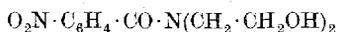
Triäthanolamin ist als tertiäres Amin zur Amidbildung nicht mehr befähigt. In Gegenwart von Pyridin erhält man aber das Tris- $[\beta$ -(*p*-nitro-phenylcarboxy)-äthyl]-amin (V).



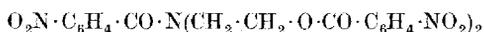
I.



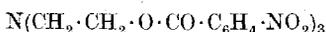
II.



III.



IV.



V.

Beschreibung der Versuche.

N- $[\beta$ -Oxy-äthyl]-*p*-nitro-benzamid (I): Man läßt je $\frac{1}{2}$ Mol *p*-Nitro-benzoylchlorid und Äthanolamin in Chloroformlösung aufeinander einwirken. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus Methanol um. Farblose Krystalle vom Schmp. 131°; löslich in Methanol und heißem Wasser, sehr schwer in Chloroform.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ (210.1) Ber. C 51.40 H 4.79 N 13.33 Gef. C 51.12 H 4.82 N 13.39.

p-Nitro-benzoesäure- β - $[\beta'$ -nitro-benzoyl-amido]-äthylester (II): Nach der Einwirkung von 1 Mol *p*-Nitro-benzoylchlorid auf $\frac{1}{2}$ Mol Äthanolamin i. Ggw. von $\frac{1}{4}$ Mol Pyridin erhält man beim Erkalten des Reaktionsprodukts eine zähe Masse. Man wäscht mit Wasser aus, saugt das flockige Produkt ab und kristallisiert aus Aceton um. Beim Zusatz von etwas Wasser zur Mutterlauge scheidet sich der Rest der Verbindung aus. Farblose Krystalle vom Schmp. 190.5°; löslich in Chloroform und Aceton.

Die *m*-Verbindung wird in genau derselben Weise unter Verwendung von *m*-Nitro-benzoylchlorid hergestellt; Schmp. 151.5°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}_3$ (359.1) Ber. C 53.47 H 3.65 N 11.70 Gef. C 53.22 H 3.78 N 11.94.

N,N-Bis- $[\beta$ -oxy-äthyl]-*p*-nitro-benzamid (III): $\frac{1}{2}$ Mol *p*-Nitro-benzoylchlorid und $\frac{1}{2}$ Mol Diäthanolamin werden in Chloroform gelöst langsam zusammengegeben. Nach dem Abklingen der Reaktion, die u.U. durch Wasserkühlung gebremst werden kann, scheidet sich auf dem Chloroform eine ölige Schicht ab, die abgetrennt, durch Ausschütteln mit Chloroform gewaschen, von Chloroform befreit und über Natriumsulfat getrocknet wird. Die Flüssigkeit, die auch bei tiefer Temperatur (bis -60°) nicht zum Kristallisieren zu bringen war, zersetzt sich beim Destillieren; löslich in Methanol.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2$ (254.1) Ber. C 51.94 H 5.55 N 11.03 Gef. C 51.08 H 6.02 N 10.76.

N,N-Bis- $[\beta$ -(*p*-nitro-phenylcarboxy)-äthyl]-*p*-nitro-benzamid (IV): Läßt man 3 Mol *p*-Nitro-benzoylchlorid mit 1 Mol Diäthanolamin in Chloroformlösung und i. Ggw. von $3\frac{1}{4}$ Mol Pyridin reagieren, so erhält man nach dem Auswaschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Absaugen des Lösungsmittels i. Vak. einen Rückstand, der aus Aceton umkristallisiert wird. Die Reaktion erfolgt auch ohne Chloroform als Lösungsmittel. Kleine, farblose Nadeln vom Schmp. 150.5°; löslich in Chloroform und Aceton, schwer in Methanol und Wasser.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_{11}\text{N}_4$ (552.2) Ber. C 54.33 H 3.65 N 10.15 Gef. C 54.47 H 3.69 N 10.32.

Tris- $[\beta$ -(*p*-nitro-phenylcarboxy)-äthyl]-amin (V): Diese Verbindung erhält man aus 3 Mol *p*-Nitro-benzoylchlorid mit 1 Mol Triäthanolamin i.Ggw. von $3\frac{1}{2}$ Mol Pyridin. Man wäscht mit Wasser aus, saugt ab und krystallisiert aus Methanol um. Kleine, farblose Nadeln vom Schmp. 125–126°; leicht löslich in Chloroform, schwer in Aceton und Methanol.

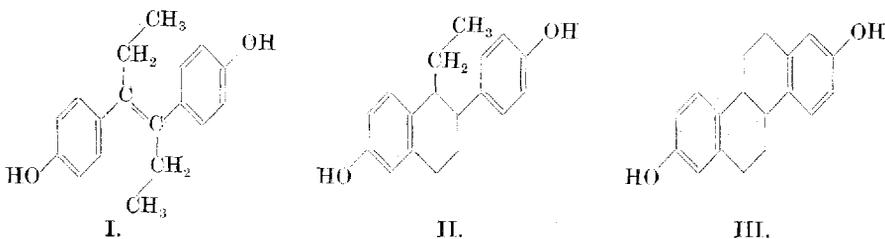
$C_{27}H_{24}O_{12}N_4$ (596.2) Ber. C 54.36 H 4.06 N 9.40 Gef. C 54.06 H 4.12 N 9.38.

39. Emil Buchta, Hans Galster und Sofie Dauner: Versuche zur Synthese von Steroiden, VI. Mittel.* **) : Die oestrogene Wirkung einiger in 1-,2-,6- bzw. 1-,6-Stellung substituierter 3,4-Dihydro-naphthalin-Derivate.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]
(Eingegangen am 23. November 1948.)

Als Beitrag zur Frage des Zusammenhanges zwischen oestrogener Wirkung und chemischer Struktur wird über die Synthese von Derivaten des 3,4-Dihydro-naphthalins, die in 1-, 2- und 6-Stellung bzw. in 1- und 6-Stellung geeignete Substituenten tragen, berichtet. Es werden 1-Äthyl-2-cyclopentyl-, 1-Äthyl-2-[2'-methyl-cyclopentyl]- und 6-Oxy-1-äthyl-2-cyclopentyl-3,4-dihydro-naphthalin, sowie 6-Oxy-1- β -phenäthyl- und 6-Oxy-1- β -[3-oxy-phenyl]-äthyl-3,4-dihydro-naphthalin dargestellt, von denen das 6-Oxy-1-äthyl-2-cyclopentyl-3,4-dihydro-naphthalin oestrogen wirksam ist.

Die brunsterzeugende Wirkung der Follikelhormone hielt man lange Zeit für streng spezifisch und führte sie, wenn man von Isomeriemöglichkeiten absieht, auf das gleichzeitige Vorhandensein einer phenolischen Oxygruppe, einer angulären Methylgruppe und einer Keto- bzw. sekundären Alkoholgruppe im Fünfring zurück. Diese Ansicht mußte man jedoch aufgeben, als durch Arbeiten englischer Forscher bekannt wurde, daß zahlreiche andere Verbindungen, die in ihrer Konstitution nicht die geringste Ähnlichkeit mit den natürlichen Keimdrüsenhormonen haben und die den verschiedensten Klassen angehören, die Fähigkeit besitzen, den Oestrus auszulösen, wenn auch erst in viel höheren Dosen als die Naturstoffe¹⁾.



E. C. Dodds und Mitarbeiter²⁾ fanden in der *trans*-Form des 4,4'-Dioxy- α,β -diäthylstilbens (I) (Diäthylstilboestrol) einen künstlichen Brunststoff, der in seiner physiologischen Wirkung dem Oestradiol gleichwertig und dem Oestron etwa um das Dreifache überlegen ist.

*) V. Mittel.: B. 82, 126 [1949].

**) Das 1-Äthyl-2-cyclopentyl- und das 1-Äthyl-2-[2'-methyl-cyclopentyl]-3,4-dihydro-naphthalin sind u. a. in der Doktorarbeit von Sofie Dauner, experimentell abgeschlossen Ende Januar 1947, beschrieben; das 6-Methoxy-1- β -phenäthyl-3,4-dihydro-naphthalin wurde u. a. von Wilhelm Haagner in seiner Diplomarbeit, experimentell abgeschlossen Mitte Dezember 1946, beschrieben. Die restlichen Verbindungen dieser Mitteilung sind u. a. Inhalt der Doktorarbeit von Hans Galster, experimentell abgeschlossen Ende Juli 1948.

¹⁾ Siehe z.B. F. v. Wessely, Angew. Chem. 53, 197 [1940].

²⁾ Nature London 141, 247 [1938] (C. 1939 I, 1387).