

Über neue Ester der Nicotinsäure mit natürlichen und synthetischen Sexualhormonen*

Von

Helmut Weichsel und Konrad L. Zirm

Aus dem Forschungslaboratorium
der Lannacher Heilmittel Gesellschaft m. b. H.
(Leiter: Prof. Dr. med. et Dr. rer. nat. Konrad L. Zirm)

(Eingegangen am 17. April 1961)

A. Pongratz und *K. L. Zirm* haben eine Reihe neuer Nicotinsäureester bzw. Nicotinsäureamide synthetisiert, von welchen insbesondere der Morphin-bis-nicotinsäureester, der Codein-nicotinsäureester, der N-Allyl-normorphin-bis-nicotinsäureester, der 7-Hydroxyäthyltheophyllin-nicotinsäureester, ferner der 4-Nicotinoylaminobenzoessäure-(β -diäthylamino-äthyl)-ester hervorzuheben sind¹. Die interessanten pharmakologischen Eigenschaften dieser neuen Nicotinsäure-Verbindungen wurden von *K. L. Zirm* und *A. Pongratz* eingehend studiert² und ihr Wert für die Therapie durch zahlreiche klinische Untersuchungen belegt³.

Wir durften daher erwarten, daß auch die Verknüpfung der Nicotinsäure mit den natürlichen Hormonmolekülen Testosteron (I), Oestron (II) und Oestradiol (III) sowie den synthetischen Oestrogenen Diäthylstilboestrol (IV), Hexoestrol (V) und Dienoestrol (VI) zu neuen und wert-

* In Österreich und in anderen Ländern zum Patent angemeldet.

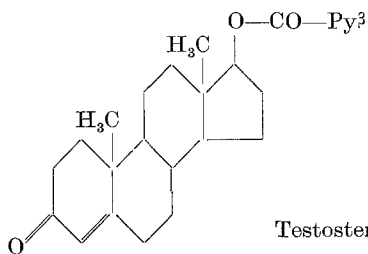
¹ *A. Pongratz* und *K. L. Zirm*, Mh. Chem. **88**, 330 (1957); **91**, 396 (1960).

² *K. L. Zirm* und *A. Pongratz*, Arzneim.-Forsch. **9**, 511 (1959); **10**, 127, 412 (1960); I. Mitt. *A. Pongratz*, Scientia Pharm. [Wien] **25**, 272 (1957).

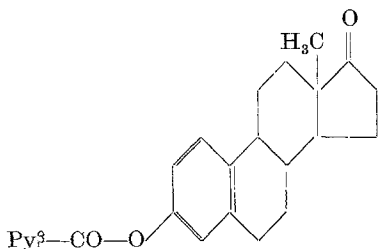
³ *J. Skursky*, Wr. Med. Wschr. **107**, 678 (1957); *G. Gipperich*, Therap. Umsch. [Bern] **XV**, Nr. 3 (1958); *A. Briem*, Wr. Med. Wschr. **108**, Nr. 31 (1958); *A. Klinger*, Asklepios **5**, Heft 1 (1958); *G. Wiedermann* und *F. Muhar*, Wr. Z. inn. Med. **40**, Heft 4 (1959); *H. Droschl*, Asklepios **6**, Nr. 2 (1959); *O. Mayrhofer*, Wr. Med. Wschr. **110**, Nr. 4 (1960); *St. Georgiew*, Therap. Umschau **17**, Nr. 3 (1960); *O. Schmid-Schmidfelden*, Anaesthesist **9**, 4. Heft (1960); *B. Palmer*, Svenska Läkartidn. **1961**, im Druck; *G. Zanoni*, Asklepios **8**, Nr. 2 (1961) im Druck.

vollen Pharmakas führt, was in der Tat der Fall ist und worüber ausführlich in einer gesonderten Mitteilung berichtet werden wird.

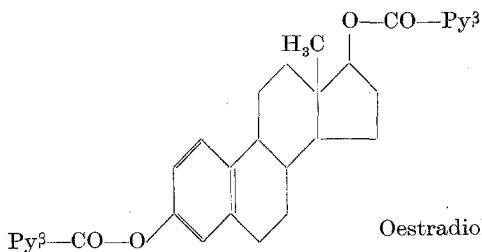
Die genannten Ester der Nicotinsäure lassen sich bequem und in guten Ausbeuten durch Umsetzen der Hormone entweder mit Nicotinsäure selbst in Anwesenheit wasserabspaltender und säurebindender Medien gewinnen; ebenso lassen sie sich durch Einwirkung von Nicotinsäureanhydrid auf die Hormonmoleküle entweder im Schmelzfluß oder in Gegenwart von Solventien darstellen. Schließlich gelingt die Synthese der Ester auch mit dem Hydrochlorid des Nicotinsäurechlorides in Gegenwart säurebindender Mittel, wie dies bekanntlich die tertiären Basen sind.



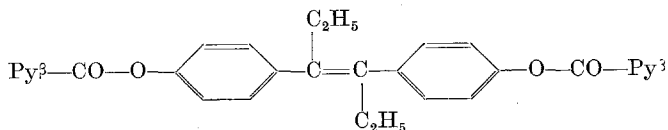
Testosteron-17-nicotinsäureester (I)



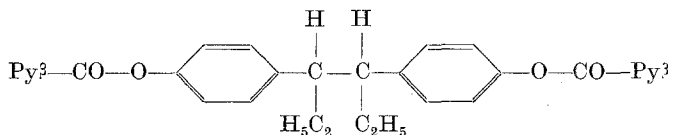
Oestron-3-nicotinsäureester (II)



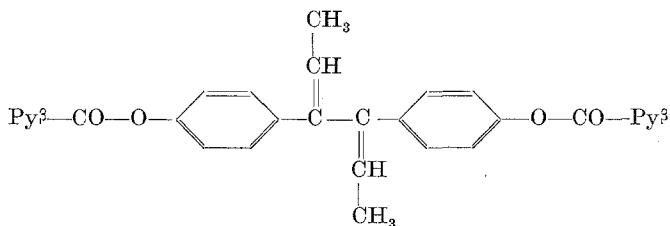
Oestradiol-3,17-bis-nicotinsäureester (III)



Diäthylstilboestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester (IV)



Hexoestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester (V)



Dienoestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester (VI)

Experimenteller Teil

Testosteron-17-nicotinsäureester (I)

a) 14 g Nicotinsäureanhydrid werden in einem Bade auf 140° erwärmt und hierauf 15 g Testosteron zugegeben. Man hält unter oftmaligem Umrühren bei dieser Temperatur. Die nach dem Erkalten zerkleinerte Schmelze nimmt man mit 500 ccm Wasser auf, neutralisiert mit NaHCO₃, wobei sich das Reaktionsprodukt kristallin abscheidet. Man erhält so 13,7 g der Verbindung, die nach Umkristallisieren aus Aceton bei 187—188° schmilzt.

C₂₅H₃₁NO₃. Ber. C 76,28, H 7,95, N 3,56.
Gef. C 76,40, 76,34, H 7,69, 7,79, N 3,72, 3,71.

b) 5 g Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden mit 20 ccm wasserfreien Pyridins versetzt und hierauf 7 g Testosteron unter Rühren zugefügt. Nach weiterem 1stdg. Rühren auf dem Dampfbade erhält man eine rötlich-gelbe Lösung. Nach dem Erkalten nimmt man mit 200 ccm Wasser auf, scheidet das kristalline Rohprodukt durch Neutralisieren mit NaHCO₃ ab, saugt ab, wäscht mit Wasser, trocknet im Vak. und erhält 6,65 g I. Schmp. (aus Aceton) 187—188°; der Misch-Schmp. mit der nach a) hergestellten Verb.I: keine Depression.

Oestron-3-nicotinsäureester (II)

a) 8 g Nicotinsäureanhydrid werden zum Schmelzen gebracht und in die Schmelze 5 g Oestron unter Rühren eingetragen. Man hält 30 Min. bei 130°, zerkleinert die erkaltete Schmelze, nimmt mit 500 ccm Wasser auf und neutralisiert mit NaHCO₃, wodurch das Reaktionsprodukt kristallin anfällt. Man wäscht die Kristalle mit Wasser, trocknet im Vakuumexsikkator über NaOH und erhält so 5,15 g Oestron-3-nicotinsäureester, der nach Umkristallisation aus Aceton bei 198—200° schmilzt.

C₂₄H₂₅NO₃. Ber. C 76,76, H 6,72, N 3,73.
Gef. C 77,40, 77,29, H 6,70, 6,88, N 4,17, 4,19.

b) Man vermengt 5 g Oestron mit 10 g Nicotinsäure und setzt 40 ccm wasserfr. Pyridin zu. Unter guter Kühlung mit Wasser werden zu dem Ansatz 2 ccm POCl_3 unter Rühren zugetropft. Zunächst entsteht eine klare Lösung, die innerhalb einiger Min. kristallin erstarrt. Nach 1 Stde. trägt man in 400 ccm Wasser ein und verfährt weiter wie unter a). 6,1 g II, Schmp. (aus Aceton): 198—200°, mit der oben beschriebenen Verbindung identisch.

Oestradiol-3,17-bis-nicotinsäureester (III)

15 g Nicotinsäureanhydrid werden am Ölbad geschmolzen und dann 30 Min. bei 135—140° mit 5 g Oestradiol unter Rühren umgesetzt. Nach dem Erkalten wird die zähe Schmelze in 100 ccm Aceton gelöst, hierauf mit 300 ccm Wasser und NaHCO_3 unter Rühren versetzt. Das auskristallisierte Reaktionsprodukt wird nach mehrstdg. Stehen am Filter gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über NaOH getrocknet. 6,5 g III, Schmp. nach Umkristallisieren aus 30proz. wäßr. Aceton 150—152°.

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 74,65, H 6,27, N 5,81.
Gef. C 74,97, 75,13, H 6,48, 6,38, N 6,00, 6,09.

Diäthylstilboestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester (IV)

a) 1,8 g Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden mit 8 ccm Pyridin und 1 g Diäthylstilboestrol vermengt und der Ansatz 15 Min. am Dampfbad erhitzt. Die rötlich-gelbe Lösung wird nach dem Erkalten in 80 ccm Wasser gegossen und mit NaHCO_3 neutralisiert. Dabei kristallisiert der Diäthylstilboestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester aus und wird isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über NaOH getrocknet. Man erhält so 1,6 g der Verbindung IV, die nach Umkristallisation aus Alkohol bei 179,0 bis 180,5° schmilzt.

$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 75,28, H 5,48, N 5,86.
Gef. C 75,06, 75,23, H 5,64, 5,71, N 6,01, 6,07.

b) 5 g Diäthylstilboestrol und 20 g Nicotinsäure werden in 80 ccm Pyridin eingetragen. Unter Kühlung mit Eis tropft man zum Ansatz 2 ccm POCl_3 unter Rühren zu, kühlt noch 30 Min., läßt sodann 5 Stdn. bei Raumtemp. stehen, nimmt mit 800 ccm Wasser auf und neutralisiert mit NaHCO_3 , wodurch sich das Reaktionsprodukt (7 g) abscheidet. Schmp. nach Umkristallisieren aus Alkohol 179,0—180,5°; der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung IV zeigt keine Depression.

c) 5 g Diäthylstilboestrol, 20 g Nicotinsäureanhydrid und 60 ccm Pyridin werden 2 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird die klare gelbliche Lösung mit 600 ccm Wasser versetzt und IV mit NaHCO_3 kristallin abgeschieden. Der Ester wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über NaOH getrocknet. Schmp. 179,0—180,5°.

Hexoestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester (V)

2,8 g Nicotinsäureanhydrid werden am Ölbad zum Schmelzen gebracht und in die Schmelze 1,4 g Hexoestrol eingetragen. Man beläßt unter mehrmaligem Rühren bei 140°, zerkleinert die Schmelze nach dem Erkalten, nimmt mit 50 ccm Wasser auf, neutralisiert mit NaHCO_3 bis die CO_2 -Entwicklung beendet ist, wobei das Reaktionsprodukt kristallin ausfällt. Dieses wird auf dem Filter gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über NaOH

getrocknet. Man erhält 2,0 g Hexoestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester V, der aus Aceton umkristallisiert wird; Schmp. 175—177°.

$C_{30}H_{28}N_2O_4$. Ber. C 74,96, H 5,88, N 5,84.
Gef. C 74,54, 74,75, H 5,85, 5,75, N 5,83, 5,99.

Dienoestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester (VI)

2,8 g Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid werden mit 12 ccm wasserfr. Pyridin verführt, sodann 1,5 g Dienoestrol zugesetzt. Man erwärmt nun 30 Min. auf dem Dampfbade und läßt dann noch 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen, wobei allmählich der Ansatz kristallin erstarrt. Nun trägt man in 120 ccm Wasser ein und neutralisiert mit $NaHCO_3$; das kristalline Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über NaOH getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhält man 8,1 g Dienoestrol-4',4''-bis-nicotinsäureester VI vom Schmp. 161—163°.

$C_{30}H_{24}N_2O_4$. Ber. C 75,61, H 5,08, N 5,88.
Gef. C 75,35, 75,29, H 5,11, 5,20, N 6,11, 6,18.