

1679. Helmut Zinner und Heinz Fiedler

Nicotinsäure-phenolester mit antimykotischer und hyperämischer Wirksamkeit

Aus der Hautklinik und dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 3. Februar 1958)

In den letzten Jahrzehnten sind zahlreiche Verbindungen dargestellt worden mit dem Ziel, wirksame Mittel zur Bekämpfung der menschlichen Mykosen aufzufinden. Zu diesen Präparaten gehören alkyl- und halogensubstituierte Phenole¹⁻³). Wenn man die Hydroxylgruppen mancher Phenole veräthert²) oder mit Carbon-säuren verestert³), bleibt die antimykotische Wirksamkeit weitgehend erhalten.

Bei der Behandlung der Mykosen besteht ein Problem darin, die antimykotischen Substanzen in genügend hoher Konzentration an die pilzbefallenen Stellen heranzutragen. Da die Resorption durch Hyperämisierung der Haut gefördert wird, hoffen wir, die Wirksamkeit bekannter Antimykotika zu steigern, indem wir sie in Derivate überführen, die zusätzlich hyperämierend wirken. Zu diesem Zweck stellten wir aus antimykotisch wirksamen Phenolderivaten die Nicotinsäureester dar, da bekanntlich die Nicotinsäureester aliphatischer Alkohole⁴) und auch die des Phenols⁵) und des Guajakols⁶) hyperämisierende Wirkung besitzen.

Für die Darstellung der Nicotinsäure-phenolester haben wir mehrere Verfahren ausprobiert. Dabei zeigte es sich, daß man sie in guten Ausbeuten erhält, wenn man die Phenole in einem organischen Lösungsmittel (Chloroform oder Äther) mit Nicotinsäurechlorid bei Gegenwart von etwas Pyridin verestert. Bei der Darstellung leicht löslicher Ester ist es vorteilhaft, nur soviel Pyridin zuzusetzen, wie nötig ist, die während der Reaktion frei werdende Chlorwasserstoffsäure zu binden. Nur die in Chloroform und Äther schwer löslichen Phenolderivate werden in überschüssigem Pyridin gelöst und mit Nicotinsäurechlorid umgesetzt.

Die Phenolester lassen sich auch in einem Arbeitsgang aus der Nicotinsäure synthetisieren, ohne daß das Nicotinsäurechlorid isoliert wird⁷). Man führt zunächst die Nicotinsäure durch Kochen mit Thionylchlorid in das Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid über, setzt daraus durch Erhitzen mit Pyridin das Nicotinsäurechlorid in Freiheit und fügt dann das zu acylierende Phenol in Chloroform

¹) W. Jadassohn und E. Pfanner, *Dermatologica* (Basel) **91**, 46 (1945); R. Richler, *Arch. Dermatologie Syphilis* **190**, 563 (1950); G. C. Walker, C. L. Porter und H. G. DeKay, *J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit.* **41**, 77 (1952); J. Kimmig und H. Rietz, *Arzneimittel-Forsch.* **3**, 267 (1953); R. R. Corey und H. G. Shirk, *Arch. Biochem. Biophysics* **56**, 196 (1955).

²) W. A. Setton, *Chemical Constitution and Biological Activity*, 2. Aufl., D. van Nostrand Comp., New York 1953, S. 266.

³) R. Pfleger, E. Schraufstätter, F. Gehringer und J. Sciuk, *Z. Naturforsch.* **4b**, 344 (1949); R. Kuhn und L. Birkhofer, *Chem. Ber.* **84**, 659 (1951); D.B.P. 891257 (1953), zit. nach C. **1956**, 1097.

⁴) O. Bolle, *Hautarzt* **3**, 304 (1952); O. Stark-Mittelholzer, *Dermatologica* (Basel) **100**, 23 (1950); E. Strehler, *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 1155 (1948); V. Trčka und Z. J. Vejdělek, *Pharmazie* **11**, 242 (1956).

⁵) F. Gross und E. Merz, *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 1151 (1948).

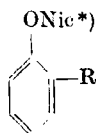
⁶) L. Chevillard, R. Charonnat und H. Giono, *Semaine Hôpitaux*, Paris **26**, 3492 (1950).

⁷) R. Charonnat, M. Harispe, J. V. Harispe und L. Chevillard, *Bull. Soc. chim. France*, Mém. (5) **1947**, 339.

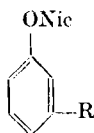
gelöst hinzu. Dieses Verfahren erfordert einen geringeren Zeitaufwand, liefert allerdings etwas schlechtere Ausbeuten, als wenn man das Säurechlorid zuvor isoliert und reinigt.

Die meisten Ester lassen sich aus dem Reaktionsgemisch isolieren, indem man dieses in der Kälte mit Natronlauge schüttelt, um nicht umgesetztes Phenol zu entfernen, das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende Rohprodukt durch Destillation i. Vak. bzw. durch Umkristallisieren reinigt. Manche Nicotinsäure-phenolester, besonders die des 8-Hydroxy-chinolins, werden aber durch das kurze Schütteln mit Natronlauge schon weitgehend hydrolysiert; aus ihnen entfernt man das nicht umgesetzte Phenol mit eiskalter Sodalösung, oder man verzichtet ganz auf diese Operation und reinigt den rohen Ester lediglich durch Umkristallisieren.

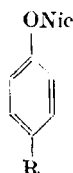
Auf den angegebenen Wegen haben wir eine Anzahl Phenol- und Thiophenolester der Nicotinsäure dargestellt. Die folgende Zusammenstellung gibt eine Übersicht der einzelnen Vertreter.



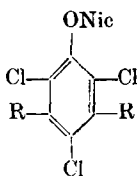
Ia: R = CH₃
Ib: R = Cl
Ic: R = NO₂
Id: R = ONic



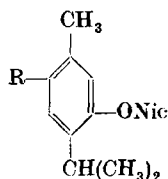
IIa: R = CH₃
IIb: R = Cl
IIc: R = NO₂
IId: R = ONic⁷⁾



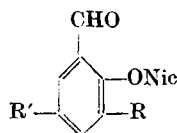
IIIa: R = CH₃
IIIb: R = Cl
IIIc: R = NO₂
IIId: R = ONic



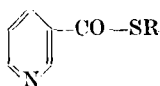
IVa: R = H
IVb: R = Cl



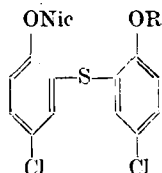
Va: R = Cl
Vb: R = SCN



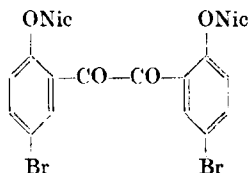
VIa: R = R' = H
VIb: R = OCH₃, R' = H
VIc: R = R' = Br



VIIa: R = C₆H₅
VIIb: R = C₆H₄ · CH₃(p)

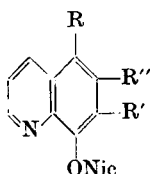


VIIIa: R = H
VIIIb: R = Nic



IX

*) Nic = C₅H₄N-CO-



Xa: R = R' = R'' = H

Xb: R = Cl, R' = R'' = H

Xc: R = R' = Cl, R'' = H

Xd: R = R' = R'' = Cl

Xe: R = R' = Br, R'' = H

Die aufgeführten Nicotinsäureester sind farblos⁸⁾, gut kristallisierte Verbindungen; einige treten in zwei Kristallmodifikationen auf. Sie sind allgemein in Wasser schwer, in Chloroform und Pyridin gut löslich; die Löslichkeit in anderen organischen Lösungsmitteln ist je nach Struktur der Ester sehr unterschiedlich. Die Ester werden durch verd. Natronlauge schnell verseift, die des 8-Hydroxychinolins (X) sogar schon beim Erhitzen mit Wasser. In Äther gelöst lassen sich die Nicotinsäureester allgemein durch Behandeln mit trockenem Chlorwasserstoff in kristallisierte Chlorhydrate überführen, die aber teilweise hygroskopisch sind, sich schwer reinigen lassen und daher zur Charakterisierung der Ester wenig geeignet sind. Beim Erhitzen mit überschüssigem Methyljodid bilden die Nicotinsäureester z. T. kristallisierte Jodmethyle.

Die antimykotische Prüfung⁹⁾ der Nicotinsäure-phenolester wurde an *Trichophyton gypseum asteroides*, *Mikrosporon fulvum* und *Epidermophyton Kaufmann-Wolf* mit wäßrigen oder alkoholischen Lösungen nach der Verdünnungsmethode von *J. F. Schamberg* und *J. A. Kolmer*¹⁰⁾ vorgenommen. Die drei Stämme zeigten bei der Anestung etwa gleiches Verhalten. Die meisten Nicotinsäure-phenolester ergaben eine fungistatische Wirkung bis zu einer Verdünnung von 1 : 10⁴; nur die folgend aufgeführten Verbindungen wichen in ihrer Wirksamkeit ab:

1 : 10⁷: 8-Nicotinyloxy-5,7-dichlor-chinolin (Xc).

1 : 10⁶: 8-Nicotinyloxy-5,6,7-trichlor-chinolin (Xd).

1 : 10⁵: 8-Nicotinyloxy-chinolin (Xa), 8-Nicotinyloxy-5-chlor-chinolin (Xb).

1 : 10³: 2-Nicotinyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (VIb), Nicotinsäure-o-tolylester (Ia), Nicotinsäure-o-nitrophenylester (Ic).

Allgemein waren die Nicotinsäure-phenolester etwa gleich gut wirksam wie die zugehörigen freien Phenole. Besser als die freien Phenole wirkten die Ester des m-Kresols, o-Chlorphenols, Salicylaldehyds, 5,6,7-Trichlor-8-hydroxy-chinolins und des Hydrochinons, schlechter wirkte der Ester des 4-Chlor-thymols.

Bei der Prüfung der hyperämisierenden Wirkung nach *W. Schulze*¹¹⁾ werden die Ester in 50%igem Äthanol gelöst und die Grenzkonzentrationen bestimmt, die noch eine follikuläre Rötung der Rückenhaut hervorrufen. Dabei wurden folgende Ergebnisse gefunden:

⁸⁾ Nur der Nicotinsäure-o-nitrophenylester (Ic) kristallisiert in gelblichen Prismen.

⁹⁾ Die Versuche wurden im mykologischen Laboratorium der Universitäts-Hautklinik Rostock von Herrn Dr. *K. Scheibner* durchgeführt. Hierüber wird an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden.

¹⁰⁾ Arch. Dermatol. Syphilology 6, 746 (1922).

¹¹⁾ *W. Schulze*, Dermatol. Wschr. 130, 1238 (1954).

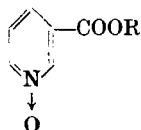
Gut wirksam sind: Die Nicotinsäureester der Chlorphenole, Kresole, Nitrophenole, des Thiophenols, p-Thiokresols, 8-Hydroxy-chinolins, 5-Chlor-, 5,7-Dichlor- und 5,6,7-Trichlor-8-hydroxy-chinolins.

Wirksam sind: Die Nicotinsäureester von 4-Rhodan-thymol, Brenzcatechin und 5,7-Dibrom-8-hydroxy-chinolin.

Schwach wirksam sind: Die Nicotinsäureester von o-Vanillin, 4-Chlor-thymol, 2,4,6-Trichlor-phenol, Resorcin und 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid (Monoester).

Unwirksam sind: Die Nicotinsäureester von 3,5-Dibrom-salicylaldehyd, Pentachlor-phenol, Hydrochinon, 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dibrom-benzil und 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid (Diester).

Da einige Aminoxyde antimykotische Eigenschaften besitzen¹²⁾, stellten wir zur Orientierung die Nicotinsäure-1-oxyd-ester XI—XIII dar. Man erhält diese entweder aus den Nicotinsäureestern durch Oxydation mit Peroxyden oder durch Verestern der Phenole mit Nicotinsäurechlorid-1-oxyd. XI—XIII zeigten jedoch weder fungistatische noch hyperämisierende Wirksamkeit.



XI: R = C₆H₄ · NO₂(p)

XII: R = C₆Cl₅

XIII: R = CH₂ · C₆H₅

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Nicotinsäurechlorides¹³⁾

16,2 g (0,1 Mol) Kaliumnicotinat werden in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 12 g (0,1 Mol) Thionylchlorid zunächst 1 Stde. bei 20° gerührt und dann 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 16stündigem Stehen saugt man das Kaliumchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß ab, entfernt das Lösungsmittel durch Abdestillieren und destilliert das zurückbleibende Säurechlorid im Vakuum. Ausbeute 10,6—11,6 g (74—82% d. Th.), farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₅ 90—92°, Sdp.₂₁ 98—100°.

Darstellung der Nicotinsäureester

1. Nicotinsäure-o-tolyester (Ia): 12,8 g (0,105 Moll.) Nicotinsäure werden mit 70 g Thionylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid zunächst bei Atmosphärendruck und dann bei 12 Torr abdestilliert, der feste Rückstand 2 Stdn. mit 50 ccm Chloroform und 20 ccm Pyridin auf 90° erhitzt, wobei aus dem Hydrochlorid das freie Nicotinsäurechlorid gebildet wird. Dann kühlt man auf 0° ab, gibt unter Rühren eine Lösung von 10,8 g (0,1 Mol) o-Kresol in 120 ccm Chloroform hinzu, läßt 16 Stdn. bei 20° stehen und schüttelt die Lösung mit 50 ccm Eiswasser, zweimal mit je 20 ccm eiskalter 0,5n NaOH und schließlich wieder mit Eiswasser bis zur neutralen Reaktion. Die Chloroformschicht wird dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand bei 0,2 Torr und 150° destilliert, das

¹²⁾ G. Tappi und P. Forni, Chim. e Ind. [Milano] 33, 135 (1951).

¹³⁾ H. Thielsch, C. 1957, 1749.

¹⁴⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach „Boëtius“ bestimmt.

Destillat aus Petroläther (Sdp. 30—50°) umkristallisiert. Ausbeute 17,0 g (79% d. Th.), farblose Prismen, Schmp. 52,5—53,5°.

$C_{13}H_{11}O_2N$ (213,2)	Ber.: C 73,22	H 5,20	N 6,57
	Gef.: „ 73,29	„ 5,32	„ 6,72

2. Nicotinsäure-m-tolyester (IIa) wird wie zuvor mit m-Kresol dargestellt. Der rohe Ester wird bei 0,3 Torr und 160° destilliert und dann aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 17,6 g (82% d. Th.), Prismen, Schmp. 45—46°.

$C_{13}H_{11}O_2N$ (213,2)	Ber.: C 73,22	H 5,20	N 6,57
	Gef.: „ 73,46	H 5,19	„ 6,82

3. Nicotinsäure-p-tolyester (IIIa) wird wie unter 1. dargestellt. Das nach dem Verdampfen des Chloroforms zurückbleibende Rohprodukt wird jedoch ohne vorherige Vakuumdestillation aus Petroläther (Sdp. 60—70°) umkristallisiert. Ausbeute 17,5 g (82% d. Th.), Prismen, Schmp. 74,5°.

$C_{13}H_{11}O_2N$ (213,2)	Ber.: C 73,22	H 5,20	N 6,57
	Gef.: „ 73,23	„ 5,28	„ 7,01

4. Nicotinsäure-o-chlorphenylester (Ib) wird mit 12,8 g (0,1 Mol) o-Chlorphenol wie unter 1. gewonnen. Das Rohprodukt wird bei 0,1 Torr und 155° destilliert und aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 19,4 g (83% d. Th.), Platten, Schmp. 42 bis 42,5°.

$C_{12}H_8O_2NCl$ (233,6)	Ber.: C 61,68	H 3,45	N 6,00
	Gef.: „ 61,68	„ 3,16	„ 6,11

5. Nicotinsäure-m-chlorphenylester (IIb) wird wie vorstehend dargestellt, bei 0,15 Torr und 160—163° destilliert und aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 20,6 g (88% d. Th.), Prismen, Schmp. 70°.

$C_{12}H_8O_2NCl$ (233,6)	Ber.: C 61,68	H 3,45	N 6,00
	Gef.: „ 61,70	„ 3,22	„ 5,87

6. Nicotinsäure-p-chlorphenylester (IIIb): Darstellung wie unter 3., Ausbeute 17,7 g (76% d. Th.), lange Nadeln aus Alkohol/Wasser (2:1), Schmp. 83°.

$C_{12}H_8O_2NCl$ (233,6)	Ber.: C 61,68	H 3,45	N 6,00
	Gef.: „ 61,80	„ 3,58	„ 6,21

7. Nicotinsäure-o-nitrophenylester (Ic) wird mit 13,9 g (0,1 Mol) o-Nitrophenol wie unter 3. bereitet. Der in Chloroform gelöste rohe Ester wird jedoch wegen der leichten Hydrolysierbarkeit schnell mit eiskalter 5%iger Sodalösung und mit Eiswasser gewaschen. Dann trocknet man über Natriumsulfat, dampft die Lösung ein und kristallisiert den Rückstand um. Ausbeute 16,7 g (67% d. Th.) gelbliche Prismen aus Benzol/Benzin (1:2), Schmp. 71,5°.

$C_{12}H_8O_4N_2$ (244,2)	Ber.: C 59,02	H 3,30	N 11,47
	Gef.: „ 59,18	„ 3,23	„ 11,52

8. Nicotinsäure-m-nitrophenylester (IIc): Darstellung wie zuvor, Ausbeute 18,1 g (74% d. Th.), Nadeln aus Äthanol, Schmp. 126°. Beim Erhitzen lagert sich die Verbindung in eine zweite Modifikation vom Schmp. 134—135° um.

$C_{12}H_8O_4N_2$ (244,2)	Ber.: C 59,02	H 3,30	N 11,47
	Gef.: „ 58,90	„ 3,31	„ 11,31

9. Nicotinsäure-p-nitrophenylester (IIIc): Darstellung wie unter 7. angegeben, Ausbeute 16,9 g (69% d. Th.), Nadeln aus Äthanol, Schmp. 172°, Sublimieren ab 140°.

$C_{12}H_8O_4N_2$ (244,2)	Ber.: C 59,02	H 3,30	N 11,47
	Gef.: „ 59,27	„ 3,58	„ 11,63

10. 1,2-Bis-nicotinyloxy-benzol (Id): Aus 18,4 g (0,15 Moll.) Nicotinsäure wird wie unter 1. das Nicotinsäurechlorid dargestellt und dieses mit 5,5 g (0,05 Moll.) Brenzcatechin versetzt. Die Chloroformlösung wird nach 16stündigem Stehen bei 20° noch 3 Stdn. auf 50° erwärmt und dann wie unter 7. aufgearbeitet. Ausbeute 15,4 g (96% d. Th.), Prismen aus Benzin/Benzol (5:1), Schmp. 106—106,5°.

$C_{18}H_{12}O_4N_2$ (320,3)	Ber.: C 67,50	H 3,78	N 8,75
	Gef.: „ 67,40	„ 3,86	„ 8,82

11. 1,3-Bis-nicotinyloxy-benzol (IIId)⁷⁾: Darstellung wie zuvor, Ausbeute 12,8 g (80% d. Th.), Nadeln aus Äthanol, Schmp. 120—121°.

12. 1,4-Bis-nicotinyloxy-benzol (IIIId): Eine Lösung von 1,1 g (0,01 Mol) Hydrochinon in 70 ccm Chloroform und 3 ccm Pyridin wird mit 4,2 g (0,03 Moll.) Nicotinsäurechlorid 3 Stdn. auf 40° erwärmt. Die Lösung wird dann mit 50 ccm Chloroform verdünnt und wie unter 7. aufgearbeitet. Ausbeute 2,9 g (90% d. Th.), Nadeln aus Xylol, Schmp. 210—211°.

Die Substanz tritt noch in 2 Modifikationen vom Schmp. 177° bzw. 196—197° auf.

$C_{18}H_{12}O_4N_2$ (320,3)	Ber.: C 67,50	H 3,78	N 8,75
	Gef.: „ 67,83	„ 3,85	„ 8,71

13. Nicotinsäure-2,4,6-trichlor-phenylester (IVa) wird mit 19,8 g (0,1 Mol) 2,4,6-Trichlor-phenol wie unter 10. dargestellt. Man erhält nach dem Eindampfen der Chloroformlösung die Verbindung zunächst in einer Modifikation vom Schmp. 64 bis 68°, die sich nach 2 Tagen in eine zweite Modifikation (Schmp. 94—98°) umlagert. Diese läßt sich aus Benzin umkristallisieren. Ausbeute 26,2 g (87% d. Th.), Prismen, Schmp. 99,5°.

$C_{12}H_6O_2NCl_3$ (302,6)	Ber.: C 47,63	N 2,00	N 4,63
	Gef.: „ 47,76	„ 2,23	„ 4,75

14. Nicotinsäure-pentachlor-phenylester (IVb) wird mit 26,6 g (0,1 Mol) Pentachlor-phenol wie unter 3. dargestellt. Ausbeute 31,6 g (85% d. Th.), Blättchen aus Äthanol, Schmp. 182,5°, Sublimieren ab 155°.

$C_{12}H_4O_2NCl_5$ (371,5)	Ber.: C 38,80	H 1,08	N 3,77
	Gef.: „ 38,87	„ 1,35	„ 3,82

15. 4-Chlorthymyl-nicotinat (Va) wird mit 18,5 g (0,1 Mol) 4-Chlorthymol wie unter 1. dargestellt, das Rohprodukt bei 0,15 Torr und 183° destilliert, dann aus Methanol/Wasser (4:1) umkristallisiert. Ausbeute 24,0 g (83% d. Th.), Prismen. Schmp. 63,5°.

$C_{16}H_{16}O_2NCl$ (289,8)	Ber.: C 66,32	H 5,57	N 4,83
	Gef.: „ 66,44	„ 5,77	„ 4,81

16. 4-Rhodanthymyl-nicotinat (Vb): Eine Lösung von 4,1 g (0,02 Moll.) 4-Rhodanthymol in 50 ccm Chloroform wird mit 4 ccm Pyridin und dann tropfenweise mit 3,0 g (0,022 Moll.) Nicotinsäurechlorid versetzt, 12 Stdn. bei 20° stehengelassen und 1 Stde. auf 60° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird dann wie unter 3. aufgearbeitet. Ausbeute 5,4 g (86% d. Th.), Prismen aus Benzin, Schmp. 89—90°.

$C_{17}H_{16}O_2N_2S$ (312,4)	Ber.: C 65,36	H 5,16	N 8,97
	Gef.: „ 65,55	„ 5,32	„ 8,86

17. 2-Nicotinyloxy-benzaldehyd (VIa) wird mit 12,2 g (0,1 Mol) Salicylaldehyd wie unter 3. gewonnen. Ausbeute 14,1 g (82% d. Th.), Blättchen aus 80%igem Äthanol, Schmp. 102—102,5°.

$C_{13}H_9O_3N$ (227,2)	Ber.: C 68,72	H 3,99	N 6,17
	Gef.: „ 68,94	„ 4,04	„ 6,11

Thiosemicarbazon: 1,1 g VIa und 0,5 g Thiosemicarbazid werden 60 Min. in 30 ccm absol. Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende Rohprodukt wird aus viel absol. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1,38 g (91% d. Th.), Nadeln, Schmp. 205—206,5°.

$C_{14}H_{12}O_2N_4S$ (300,3)	Ber.: C 55,99	H 4,00	N 18,66
	Gef.: „ 56,25	„ 4,25	„ 18,42

18. 2-Nicotinyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (VIb) wird mit 15,2 g (0,1 Mol) o-Vanillin wie unter 3. gewonnen. Ausbeute 19,3 g (75% d. Th.), Blättchen aus Benzol/Äthanol (2:1), Schmp. 141°.

$C_{14}H_{11}O_4N$ (257,2)	Ber.: C 65,36	H 4,31	N 5,45
	Gef.: „ 65,53	„ 4,41	„ 5,54

Phenylhydrazon: 1,0 g VIb und 0,6 g Phenylhydrazin läßt man in 15 ccm absol. Äthanol 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das ausgefallene Rohprodukt wird aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1,2 g (86% d. Th.), gelbe Prismen, Schmp. 180 bis 182°.

$C_{20}H_{17}O_3N_3$ (347,4)	Ber.: C 69,15	H 4,93	N 12,10
	Gef.: „ 68,86	„ 5,08	„ 12,03

19. 2-Nicotinyloxy-3,5-dibrom-benzaldehyd (VIc) wird mit 5,6 g (0,02 Moll.) 3,5-Dibrom-salicylaldehyd wie unter 16. gewonnen. Ausbeute 7,4 g (96% d. Th.), Nadeln aus Benzin/Benzol (5:2), Schmp. 102—102,5°.

$C_{13}H_7O_3NBr_2$ (385,0)	Ber.: C 40,55	H 1,83	N 3,64
	Gef.: „ 40,54	„ 1,74	„ 3,74

20. Thiolnicotinsäure-phenylester (VIIa): 5,5 g (0,05 Moll.) Thiophenol und 7,2 g (0,051 Moll.) Nicotinsäurechlorid werden in 30 ccm Chloroform gelöst. Nach 10 Min. erwärmt sich das Gemisch; nach dem Abkühlen gibt man 4,5 ccm Pyridin hinzu, läßt 1 Stde. stehen, schüttelt mit 30 ccm Eiswasser, extrahiert die wäßrige Phase mit 30 ccm Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroformschichten zweimal mit je 10 ccm 3%iger Sodalösung und mit 10 ccm Eiswasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird bei 0,3 Torr und 175° destilliert und dann aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 10,2 g (94% d. Th.), Blättchen, Schmp. 46—46,5°.

$C_{12}H_9ONS$ (215,3)	Ber.: C 66,95	H 4,21	N 6,51
	Gef.: „ 67,08	„ 4,35	„ 6,52

21. Thiolnicotinsäure-p-tolyester (VIIb) wird wie zuvor mit 6,2 g (0,05 Moll.) p-Thiokresol gewonnen, man erwärmt jedoch das Reaktionsgemisch zusätzlich 1 Stde. auf 50°. Das Rohprodukt wird bei 0,1 Torr und 175° destilliert und anschließend aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 10,3 g (90% d. Th.), Prismen, Schmp. 51—52°.

$C_{13}H_{11}ONS$ (229,3)	Ber.: C 68,09	H 4,84	N 6,11
	Gef.: „ 68,38	„ 4,82	„ 6,14

22. 2-Nicotinyloxy-2'-hydroxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid (VIIIA): 14,4 g (0,05 Moll.) 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid werden in 100 ccm Äther gelöst, mit 5 ccm Pyridin und dann unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 7,0 g (0,05 Moll.) Nicotinsäurechlorid in 25 ccm Äther versetzt. Dann dampft man das Lösungsmittel ab, wäscht den Rückstand mit 5%iger Sodalösung und Wasser und kristallisiert nach dem Trocknen aus Benzin/Xylol (4:1) um. Ausbeute 13,9 g (71% d. Th.), Nadeln, Schmp. 175°.

$C_{18}H_{11}O_3NSCl_2$ (392,3)	Ber.: C 55,11	H 2,83	N 3,57
	Gef.: „ 55,21	„ 2,98	„ 3,73

23. 2,2'-Bis-nicotinyloxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid (VIIIb) wird mit 2,9 g (0,01 Mol) 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid wie unter 12. gewonnen. Ausbeute 2,5 g (50% d. Th.), Prismen aus Äthanol, Schmp. 115–115,5°.

$C_{34}H_{11}O_4N_2SCl_2$ (497,3) Ber.: C 57,96 H 2,85 N 5,63
Gef.: „ 57,68 „ 3,13 „ 5,64

24. 2,2'-Bis-nicotinyloxy-5,5'-dibrom-benzil (IX) wird mit 3,94 g (0,01 Mol) 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dibrom-benzil wie unter 12. dargestellt. Ausbeute 4,75 g (78% d. Th.), Prismen aus Äthanol, Schmp. 180°.

$C_{26}H_{14}O_6N_2Br_2$ (610,2) Ber.: C 51,17 H 2,31 N 4,59
Gef.: „ 51,07 „ 2,28 „ 4,51

25. 8-Nicotinyloxy-chinolin (Xa)¹⁵: 2,9 g (0,02 Moll.) 8-Hydroxy-chinolin werden in 45 ccm Chloroform mit 1,5 ccm Pyridin und 2,83 g Nicotinsäurechlorid 12 Stdn. bei 20° stehengelassen. Dann kühlt man auf 0° ab, schüttelt mit 15 ccm Eiswasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Benzin um. Ausbeute 4,45 g (89% d. Th.), Platten, Schmp. 102,5°.

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ (250,3) Ber.: C 71,99 H 4,03 N 11,20
Gef.: „ 72,38 „ 4,13 „ 11,36

26. 5-Chlor-8-nicotinyloxy-chinolin (Xb) wird mit 3,6 g (0,02 Moll.) 5-Chlor-8-hydroxy-chinolin wie zuvor gewonnen. Ausbeute 4,9 g (86% d. Th.), Nadeln aus Benzin, Schmp. 156°.

$C_{15}H_9O_2N_2Cl$ (284,7) Ber.: C 63,28 H 3,19 N 9,84
Gef.: „ 63,63 „ 3,32 „ 9,77

27. 5,7-Dichlor-8-nicotinyloxy-chinolin (Xc): 4,28 g (0,02 Moll.) 5,7-Dichlor-8-hydroxy-chinolin werden in 20 ccm Pyridin mit 2,83 g Nicotinsäurechlorid 12 Stdn. bei 20° und 2 Stdn. bei 50° aufbewahrt. Dann kühlt man auf 0° ab, fügt 100 ccm Eiswasser hinzu, extrahiert schnell mit Chloroform und arbeitet den Extrakt wie unter 25. auf. Ausbeute 5,1 g (80% d. Th.), Prismen aus Benzin, Schmp. 105 bis 106°.

$C_{15}H_8O_2N_2Cl_2$ (319,1) Ber.: C 56,45 H 2,53 N 8,78
Gef.: „ 56,58 „ 2,63 „ 9,17

28. 5,6,7-Trichlor-8-nicotinyloxy-chinolin (Xd) wird mit 5,0 g (0,02 Moll.) 5,6,7-Trichlor-8-hydroxy-chinolin wie zuvor dargestellt. Ausbeute 5,85 g (84% d. Th.), Prismen aus Benzin/Benzol (4:1), Schmp. 184–184,5°.

$C_{15}H_7O_2N_2Cl_3$ (353,6) Ber.: C 50,95 H 2,00 N 7,92
Gef.: „ 50,98 „ 1,99 „ 7,96

29. 5,7-Dibrom-8-nicotinyloxy-chinolin (Xe) wird aus 6,1 g (0,02 Moll.) 5,7-Dibrom-8-hydroxy-chinolin nach 27. dargestellt. Ausbeute 7,6 g (93% d. Th.), Prismen aus Benzin/Benzol (3:1), Schmp. 116,5–117°.

$C_{15}H_8O_2N_2Br_2$ (408,1) Ber.: C 44,15 H 1,98 N 6,87
Gef.: „ 44,37 „ 2,08 „ 6,87

¹⁵ R. Charonnat, L. Chevillard, H. Giono, M. Harispe und J. V. Harispe, Ann. pharmac. franc. 6, 490 (1948); Erwähnung des Esters bei pharmakologischen Untersuchungen am Herzen und der gestreiften Muskulatur.

Darstellung der Nicotinsäure-1-oxyd-ester

1. Nicotinsäure-1-oxyd-p-nitrophenylester (XI): 2,44 g (0,01 Mol) Nicotinsäure-p-nitrophenylester (IIIc) werden in 11,5 ccm Eisessig, der 1,52 g (0,02 Moll.) Peressigsäure enthält, 2 Stdn. auf 55° erwärmt. Dann kühlt man ab, gibt 50 ccm Eiswasser hinzu, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab, trocknet im Vakuum und kristallisiert aus Xylol um. Ausbeute 1,1 g (38% d. Th.), Nadeln, Schmp. 230,5—231,5°.

$C_{12}H_8O_5N_2$ (260,2)	Ber.: C 55,39	H 3,10	N 10,77
	Gef.: „ 55,20	„ 3,29	„ 10,99

2. Nicotinsäure-1-oxyd-pentachlor-phenylester (XII): a) 3,71 g (0,01 Mol) Nicotinsäure-pentachlor-phenylester (IVb) werden in 70 ccm Eisessig bei Gegenwart von 1 ccm Acetanhydrid mit 1,2 ccm 30%iger Wasserstoffperoxyd 2 Stdn. auf 75° erwärmt. Dann fügt man weitere 0,8 ccm Wasserstoffperoxyd hinzu, erwärmt noch 4 Stdn. auf 75°, kühlt ab, gibt 50 ccm Eiswasser hinzu und kristallisiert das ausfallende Rohprodukt aus Äthanol um. Ausbeute 1,2 g (32% d. Th.), Prismen. Die frisch umkristallisierte Verbindung schmilzt zunächst bei 203—205°, sie lagert sich nach einigen Tagen in eine zweite Modifikation vom Schmp. 208—210° (Zers.) um.

b) 1,78 g (0,01 Mol) Kaliumnicotinat-1-oxyd werden in 25 ccm Chloroform suspendiert, im Eisbad abgekühlt und mit 1,3 g (0,01 Mol) Oxalylchlorid in 10 ccm Chloroform versetzt. Das Eisbad wird nach 60 Min. entfernt und das Gemisch langsam auf 65° gebracht, wo man es noch 30 Min. beläßt. Zu dem abgekühlten Gemisch werden 2,66 g (0,01 Mol) Pentachlor-phenol und 1 ccm Pyridin in 40 ccm Chloroform zugegeben. Nach 16stündigem Stehen wird 2 Stdn. auf 50° erwärmt, abgekühlt, mit Wasser, 30 ccm 0,5 n NaOH und wiederum mit Wasser geschüttelt. Dann trocknet man die Chloroformschicht über Natriumsulfat, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um Ausbeute 3,1 g (80% d. Th.).

$C_{12}H_4O_5Cl_5$ (387,5)	Ber.: C 37,20	H 1,04	N 3,62
	Gef.: „ 37,51	„ 1,01	„ 3,81

3. Nicotinsäure-1-oxyd-benzylester (XIII): a) 2,13 g (0,01 Mol) Nicotinsäurebenzylester werden wie unter 1. zur Reaktion gebracht. Dann destilliert man den Eisessig im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht mit 40 ccm 5%iger Sodalösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft zu einem Sirup ein, der beim Stehen im Eisschrank in Prismen kristallisiert. Diese werden aus Benzin/Benzol umkristallisiert. Ausbeute 1,46 g (64% d. Th.), Prismen, Schmp. 85—92°.

b) Mit 1,08 g (0,01 Mol) Benzylalkohol erhält man wie unter 2b) 1,26 g (55% d. Th.) Prismen.

$C_{13}H_{11}O_3N$ (229,2)	Ber.: C 68,11	H 4,84	N 6,11
	Gef.: „ 68,12	„ 4,89	„ 6,13

Pikrat: 0,23 g XIII werden mit 0,26 g Pikrinsäure in 250 ccm Äthanol kurz zum Sieden erhitzt. Dann läßt man abkühlen, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert es aus Äthanol um. Ausbeute 0,41 g (83% d. Th.), gelbe Prismen, Schmp. 126°.

$C_{19}H_{14}O_{10}N_4$ (458,3)	Ber.: C 49,79	H 3,08
	Gef.: „ 50,06	„ 3,22