

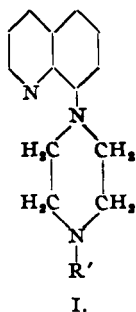
## 224. Eugen Cerkovnikov und Vlado Prelog: Über einige 8-Piperazino- und 8-Piperidino-chinoline.

[Aus d. Wissenschaftl. Laborat. d. Kaštel A.-G. u. d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Fakultät, Universität Zagreb, Kroatien.]

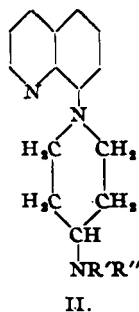
(Eingegangen am 5. August 1941.)

Die 8-Amino-chinolin-Derivate mit einer basisch substituierten aliphatischen Seitenkette am Amino-Stickstoff waren als wichtige Malaria-Bekämpfungsmittel der Gegenstand vieler gründlichen Untersuchungen. Wir versuchten den Amino-Stickstoff des 8-Amino-chinolins und seines 6-Methoxy-Derivates in einen Piperazin- oder aminosubstituierten Piperidin-Ring einzubauen und so einen weiteren Beitrag zur Frage der Abhängigkeit der chemotherapeutischen Wirksamkeit von der Struktur des basischen Substituenten in der 8-Stellung des Chinolins zu bringen.

Zu diesem Zwecke wurden 8-Amino-chinolin und 6-Methoxy-8-amino-chinolin mit  $\beta,\beta'$ -Dibrom-diäthylamin-hydrobromid und seinem *N*-Methyl-Derivat zu Piperazin-Derivaten I<sup>1)</sup> und mit 1.5-Dibrom-3-amino-pentan-hydrobromid und seinem *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethyl-Derivat zu Piperidin-Derivaten II<sup>2)</sup> kondensiert.



- a.  $R' = H$   
b.  $R' = CH_3$



- a.  $R' = R'' = H$   
b.  $R' = H$   
 $R'' = CH_3$   
c.  $R' = R'' = CH_3$

Es gelang nur mit nichtsubstituiertem 8-Amino-chinolin die erwünschten Produkte zu isolieren. Die Kondensation mit 6-Methoxy-8-amino-chinolin verlief nicht glatt und lieferte mit Dibromamin-Salzen nichteinheitliche Produkte, aus welchen sich in einigen Fällen die entmethylierten Verbindungen mit freier Hydroxyl-Gruppe in 6-Stellung isolieren ließen.

### Beschreibung der Versuche.

#### 8-Piperazino-chinolin (Ia).

8 g  $\beta,\beta'$ -Dibrom-diäthylamin-hydrobromid, 11.2 g 8-Amino-chinolin und 15 ccm absol. Alkohol wurden 12 Stdn. im Bombenrohr auf 130—140° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und die in Freiheit gesetzten Basen wurden ausgeäthert und im Vak. destilliert. Ausb. an öligem Produkt, Sdp.<sub>0.2</sub> 175°, 2.3 g (42% d. Th.).

<sup>1)</sup> Coll. Trav. chim. Tchécoslovaquie 5, 497 [1933]; 6, 211 [1934]; 7, 93 [1935].

<sup>2)</sup> S. vorangehende Mitteilungen.

Trihydrochlorid: Gelbe Nadelchen. Schmp. 273—274° (korr.) (aus absol. Alkohol).

4.731 mg Sbst.: 0.521 ccm N<sub>2</sub> (21°, 746 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> (322.53). Ber. N 13.00. Gef. N 12.60.

Dipikrat: Schmp. 237—238° (aus Wasser).

24.865 mg Sbst.: 40.5 mg CO<sub>2</sub>, 7.1 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub> (671.24). Ber. C 44.69, H 3.15. Gef. C 44.42, H 3.19.

#### 8-[N'-Methyl-piperazino]-chinolin (Ib).

Aus 6.4 g N-Methyl-β.β'-dibrom-diäthylamin-hydrobromid, 11.5 g 8-Amino-chinolin und 15 ccm absol. Alkohol wurden durch 12-stdg. Erhitzen im Bombenrohr auf 130—140° 2.3 g (52% d. Th.) der öligen Base, Sdp.<sub>0.3</sub> 150—155° gewonnen.

Dipikrat: Schmp. 203—204° (aus Eisessig).

3.340 mg Sbst.: 0.539 ccm N<sub>2</sub> (27°, 755 mm).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub> (685.28). Ber. N 18.40. Gef. N 18.27.

Sulfosalicylat: Gelbe Stäbchen aus wäbr. Alkohol.

5.475 mg Sbst.: 0.470 ccm N<sub>2</sub> (27°, 755 mm).

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>S (445.27). Ber. N 9.44. Gef. N 9.72.

#### 8-[4-Amino-piperidino]-chinolin (IIa).

Aus 4.9 g 1.5-Dibrom-3-amino-pentan-hydrobromid, 8.6 g 8-Amino-chinolin und 10 ccm absol. Alkohol erhielten wir nach 24-stdg. Erhitzen bei 130—140° auf übliche Weise 1.5 g (44% d. Th.) einer gelblichen, öligen Base, Sdp.<sub>0.5</sub> 185—200°.

Dihydrochlorid: Schmp. 239.5—240° (aus absol. Alkohol).

4.307 mg Sbst.: 0.510 ccm N<sub>2</sub> (18.5°, 754 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (300.10). Ber. N 14.00. Gef. N 13.76.

#### 8-[4-Methylamino-piperidino]-chinolin (IIb).

Aus 5 g 1.5-Dibrom-3-methylamino-pentan-hydrobromid und 7.7 g 8-Amino-chinolin wurden auf übliche Weise 1.7 g (49% d. Th.) der gelblichen öligen Base, Sdp.<sub>0.25</sub> um 190°, gewonnen.

Dipikrat: Gelbe Sechsecke aus Wasser, Schmp. 117—118°.

24.296 mg Sbst.: 44.7 mg CO<sub>2</sub>, 10.5 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub> (709.35). Ber. C 50.08, H 4.97. Gef. C 50.18, H 4.84.

Dimekonat: Schmp. 154—155° (aus absol. Alkohol-Äthylacetat).

6.291 mg Sbst.: 0.356 ccm N<sub>2</sub> (20.5°, 752 mm).

C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub> (641.24). Ber. N 6.55. Gef. N 6.51.

#### 8-[4-Dimethylamino-piperidino]-chinolin (IIc).

Aus 5 g 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentan-hydrobromid und 8.2 g 8-Amino-chinolin wurden 2.2 g (61% d. Th.) der Base, Sdp.<sub>0.1</sub> 198—200°, erhalten.

Dihydrochlorid: Schmp. 245.5—246.5° (aus absol. Alkohol-Äther).

3.385 mg Sbst.: 0.373 ccm N<sub>2</sub> (25°, 764 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (328.11). Ber. N 12.81. Gef. N 12.71.

Dihydrobromid: Lange Stäbchen aus absol. Alkohol-Äther vom Schmp. 257—258°.

16.685 mg Sbst.: 28.2 mg CO<sub>2</sub>, 8.2 mg H<sub>2</sub>O. — 3.145 mg Sbst.: 0.294 ccm N<sub>2</sub> (25°, 756 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (417.03). Ber. C 46.04, H 5.56, N 10.1. Gef. C 46.09, H 5.50, N 10.6.

#### 6-Oxy-8-piperazino-chinolin.

1.8 g β.β'-Dibrom-diäthylamin-hydrobromid und 1 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin wurden mit 15 ccm absol. Alkohol 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Hydrobromide der entstandenen Basen wurden einer fraktionierten Krystallisation aus absol. Alkohol unterworfen. Aus der löslicheren Fraktion wurde ein Dihydrobromid mit dem Zers.-Punkt 196—198° isoliert, dessen Analyse und Methoxyl-Bestimmung (es wurde kein Methoxyl gefunden) auf das entmethylierte Kondensationsprodukt deuteten.

30.259 mg Sbst.: 44.3 mg CO<sub>2</sub>, 12.9 mg H<sub>2</sub>O. — 3.964 mg Sbst.: 0.356 ccm N<sub>2</sub> (24°, 768 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (390.97). Ber. 39.90, H 4.38, N 10.74. Gef. C 39.93, H 4.78, N 10.43.

Dimekonat der Base: Schmp. 175° (aus absol. Alkohol).

5.882 mg Sbst.: 0.365 ccm N<sub>2</sub> (24°, 755 mm).

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (629.18). Ber. N 6.68. Gef. N 7.07.

#### 6-Oxy-8-[N'-methyl-piperazino]-chinolin.

1.9 g N-Methyl-β.β'-dibrom-diäthylamin-hydrobromid und 1 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin wurden in 20 ccm absol. Alkohol unter Rückfluß 22 Stdn. gekocht. Die Base wurde auf übliche Weise isoliert und in ihr Dimekonat übergeführt. Dieses schmolz, aus Wasser umkrystallisiert, bei 168—169°.

31.484 mg Sbst.: 60.7 mg CO<sub>2</sub>, 11.8 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (643.20). Ber. C 52.95, H 4.14. Gef. C 52.58, H 4.19.

#### 6-Oxy-8-[4-methylamino-piperidino]-chinolin

6.1 g 1.5-Dibrom-3-methylamino-pentan-hydrobromid, 12.0 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin und 15 ccm absol. Alkohol wurden im Bombenrohr 12 Stdn. auf 130—140° erhitzt. Die Base, Sdp<sub>0,4</sub> um 210°, wurde in Form ihres Dipikrates charakterisiert. Rhombenförmige Krystalle aus Eisessig, Schmp. 183—184°.

36.729 mg Sbst.: 61.4 mg CO<sub>2</sub>, 12.2 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (715.27). Ber. C 45.30, H 3.52. Gef. C 45.59, H 3.71.