

6-Chlor-2-methoxy-9-(β -dipropylamino-butyl)-amino-acridin IVi. Das Dihydrochlorid wurde aus Wasser umkristallisiert, Smp. 240°.

2,467 mg Subst. gaben 0,195 cm³ N₂ (24°, 752 mm)

104,8 mg Subst. gaben 92,3 mg AgCl

C₂₄H₃₄ON₃Cl₃ Ber. N 8,63 Cl 21,85%

Gef. „ 8,99 „ 21,79%

6-Chlor-2-methoxy-9-(β -dibutylamino-butyl)-amino-acridin IVj. Das Dihydrochlorid kristallisierte aus Wasser mit 1 Mol Krystallwasser, Smp. 218°.

3,518 mg Subst. gaben 0,231 cm³ N₂ (23°, 762 mm)

C₂₆H₄₀O₂N₃Cl₃ Ber. N 7,89 Gef. N 7,59%

Die Analysen wurden von Frau I. Mašek-Guštak und von Frau N. Murza-Cerkovnikov ausgeführt.

Wissenschaftliches Laboratorium der *Kaštel A.G.*, Zagreb,
und Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

121. Chemische Konstitution und antiplasmodische Wirkung.

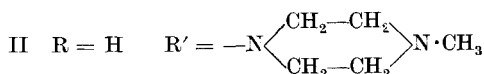
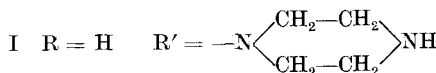
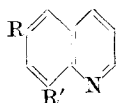
(6. Mitteilung)¹⁾.

Über einige heterocyclische Derivate des 8-Amino-chinolins und des 6-Methoxy-8-amino chinolins

von E. Cerkovnikov, V. Prelog und P. Stern.

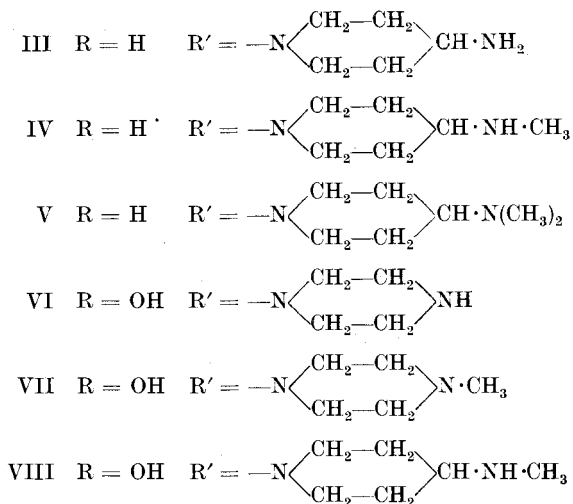
(14. V. 43.)

In der 3. Mitteilung²⁾ dieser Untersuchungsreihe haben wir die Herstellung einiger 8-Piperazino- und 8-Piperidino-chinoline (I—V) beschrieben, welche aus 8-Amino-chinolin durch Umsetzung mit β , β' -Dihalogen-diäthylamin-salzen bzw. 1,5-Dibrom-3-amino-pentan-salzen erhalten worden waren. Die Herstellung der entsprechenden 6-Methoxy-Derivate bereitete uns zuerst Schwierigkeiten, da die Methoxy-Gruppe durch die bei der Umsetzung frei werdende Halogenwasserstoffsäure aufgespalten wird, so dass Verbindungen mit freier Hydroxyl-Gruppe in 6-Stellung (VI—VIII) entstanden.

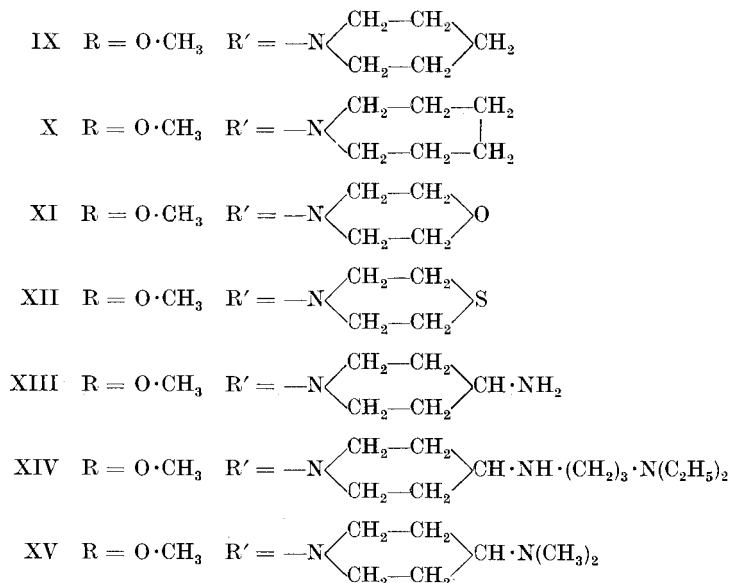


¹⁾ 5. Mitt. Helv. **26**, 1172 (1943).

²⁾ B. **74**, 1661 (1941).



Bei der Fortsetzung der Untersuchungen liess sich nun durch Zugabe von Calciumcarbonat die Spaltung der Methoxy-Gruppe vermeiden. Infolgedessen konnten wir jetzt durch Umsetzen von 6-Methoxy-8-amino-chinolin mit verschiedenen ω, ω' -Dihalogen-Derivaten folgende 6-Methoxy-chinolin-Derivate mit stickstoffhaltigen Heterocyclen in 8-Stellung erhalten:



Die Verbindungsreihe I—XV stellten wir her, um den Einfluss der chemischen Konstitution der sog. basischen Seitenkette auf die antiplasmodische Wirkung verschiedener Chinolin-Derivate mit stick-

stoffhaltigen Heterocyclen in 8-Stellung zu untersuchen. Die Resultate der chemotherapeutischen Prüfung sind in der Tabelle B zusammengestellt. Die Verbindungen ohne Methoxy- bzw. Hydroxy-Gruppe in 6-Stellung (I—V) haben sich als unwirksam erwiesen. Von den übrigen Derivaten waren nur diejenigen wirksam, welche wenigstens ein an Stickstoff gebundenes freies Wasserstoffatom enthielten (VI, VIII, XIII und XIV). Dieses braucht jedoch nicht, wie manchmal angenommen wird¹⁾, an dem Stickstoffatom zu sitzen, welches direkt am Chinolinkern gebunden ist, denn bei allen hier untersuchten Verbindungen ist dieses letztere Stickstoffatom tertiär.

Die chemotherapeutische Prüfung wurde in üblicher Weise an Kanarienvögeln, welche mit *Plasmodium relictum* infiziert waren (Roehl-Test, vgl. vorstehende Mitteilung), durchgeführt. Die minimalen letalen Dosen DLM wurden auch diesmal an 20 g schweren weissen Mäusen bei subcutaner Darreichung ermittelt.

Tabelle B.

Formel	Verwendetes Salz	DCM mg/20 g	I	DLM mg/20 g
I	Trihydrochlorid	—	0	2
II	Sulfosalicylat	—	0	7,5
III	Dihydrochlorid	—	0	15
IV	Dimekonat	—	0	4
V	Dihydrochlorid	—	0	8
VI	Dihydrobromid	1	1 : 4	4
VII	Dimekonat	—	0	— ²⁾
VIII	Dihydrochlorid	0,1	1 : 20	7,5
IX	Dihydrochlorid	—	0	15
X	Dihydrochlorid (?)	—	0	25
XI	Sulfosalicylat	—	0	10
XII	Hydrochlorid	—	0	4
XIII	Trihydrochlorid	0,5	1 : 6	3
XIV	Tetrahydrochlorid	0,1	1 : 15	2
XV	Trihydrochlorid (?)	—	0	4

Experimenteller Teil.

6-Methoxy-8-piperidino-chinolin IX.

6,5 g 1,5-Dibrom-pentan, 5,0 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin, 2,9 g Calciumcarbonat und 10 cm³ 50-proz. Alkohol wurden 24 Stunden auf 150° im Einschlussrohr erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nach Abdestillieren des Alkohols mit Salzsäure angesäuert und mit Äther von neutralen Anteilen befreit. Die salzsaure Lösung wurde mit überschüssiger Natronlauge versetzt und die Basen in Äther aufgenommen. Durch Destillation im Vakuum erhielten wir 5,74 g (84 %

¹⁾ Vgl. O. J. Magidson und I. T. Strukow, Arch. Pharm. **271**, 569 (1933).

²⁾ Nicht bestimmt.

d. Th.) eines krystallinen Produktes, Sdp._{0,8 mm} 240°, welches aus Normalbenzin in sechseckigen Prismen vom Smp. 57—58° krystallisierte.

23,010 mg Subst. gaben 62,8 mg CO₂ und 15,4 mg H₂O

C₁₅H₁₈ON₂ Ber. C 74,35 H 7,49%
Gef. „ 74,48 „ 7,49%

Das Dihydrochlorid krystallisierte aus absolutem Alkohol in viereckigen Prismen vom Smp. 141—142°.

20,964 mg Subst. verbrauchten 11,99 cm³ 0,0333-n. Na₂S₂O₃¹⁾

C₁₅H₂₀ON₂Cl₂ Ber. OCH₃ 9,85 Gef. OCH₃ 9,96%

6-Methoxy-8-hexamethylenimino-chinolin X.

Aus 5,0 g 1,6-Dibrom-hexan, 3,8 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin, 2,1 g Calciumcarbonat und 30 cm³ 50-proz. Alkohol wurde auf analoge Weise 1,0 g einer öligen Base Sdp._{0,7 mm} 240—245° erhalten (21% d. Th.). Das Dipikrat der Base wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert und schmolz bei 168—169°.

3,089 mg Subst. gaben 0,431 cm³ N₂ (24°, 767 mm)

C₈H₂₆O₁₅N₈ Ber. N 15,68 Gef. N 16,19%

Für die chemotherapeutische Untersuchung wurde aus dem reinen Pikrat das Hydrochlorid hergestellt und in wässriger Lösung verwendet.

Das Dipikrolonat der Base krystallisierte aus Wasser, Smp. 222 bis 223°.

3,418 mg Subst. gaben 0,531 cm³ N₂ (29°, 764 mm)

C₃₆H₃₆O₁₁N₁₀ Ber. N 17,85 Gef. N 17,65%

6-Methoxy-8-morpholino-chinolin XI.

Aus 5,0 g β,β'-Dichlor-diäthyl-äther, 6,1 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin, 3,5 g Calciumcarbonat und 10 cm³ 50-proz. Alkohol wurden 4,1 g (39,1% d. Th.) der krystallisierten Base vom Sdp._{0,5 mm} 238° erhalten. Die Base krystallisierte aus absolutem Alkohol in viereckigen zugespitzten Prismen vom Smp. 122—123°.

18,455 mg Subst. gaben 46,6 mg CO₂ und 11,0 mg H₂O

6,235 mg Subst. gaben 0,626 cm³ N₂ (25°, 757 mm)

C₁₄H₁₆O₂N₂ Ber. C 68,83 H 6,61 N 11,48%
Gef. „ 68,91 „ 6,67 „ 11,45%

Das Sulfosalicylat krystallisierte aus Alkohol in Nadeln vom Smp. 235—236°.

3,941 mg Subst. gaben 0,230 cm³ N₂ (28°, 761 mm)

C₂₁H₂₂O₈N₂S Ber. N 6,06 Gef. N 6,62%

6-Methoxy-8-thiomorpholino-chinolin XII.

Aus 3,2 g β,β'-Dichlor-diäthyl-sulfid, 3,5 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin, 1,0 g Calciumcarbonat in 10 cm³ 50-proz. Alkohol erhielten

¹⁾ Nach Zeisel-Viebück-Brecher.

wir 0,9 g (14% d. Th.) eines Produktes vom Sdp._{0,3 mm} 240—241°. Das Pikrat krystallisierte aus Wasser oder Alkohol und schmolz bei 191—192°.

26,162 mg Subst. gaben 47,1 mg CO₂ und 9,1 mg H₂O
 $C_{20}H_{19}O_3N_5S$ Ber. C 49,08 H 3,91%
 Gef. ,, 49,13 ,, 3,89%

Das Hydrochlorid krystallisierte aus absolutem Alkohol in gelben Stäbchen vom Smp. 218—219°.

6-Methoxy-8-(4'-amino-piperidino)-chinolin XIII.

Aus 6,5 g 1,5-Dibrom-3-amino-pentan-hydrobromid, 3,5 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin, 3,0 g Calciumcarbonat und 20 cm³ 50-proz. Alkohol wurden 2,0 g (39% d. Th.) eines Öls vom Sdp._{0,1 mm} 205—209° erhalten. Das Trihydrochlorid krystallisierte aus absolutem Alkohol in viereckigen Tafelchen vom Smp. 219—220°.

3,174 mg Subst. gaben 0,330 cm³ N₂ (26°, 754 mm)
 $C_{15}H_{22}ON_3Cl_3$ Ber. N 11,46 Gef. N 11,78%

Das Dipikrat krystallisierte aus absolutem Alkohol in Würfelchen vom Smp. 209—210°.

23,681 mg Subst. gaben 39,1 mg CO₂ und 7,7 mg H₂O
 $C_{15}H_{25}O_{15}N_9$ Ber. C 45,32 H 3,52%
 Gef. ,, 45,06 ,, 3,64%

6-Methoxy-8-[4'-(γ-diäthylamino-propylamino)-piperidino]-chinolin XIV.

2,6 g 6-Methoxy-8-(4'-amino-piperidino)-chinolin-trihydrochlorid, 0,7 g Kaliumhydroxyd, 0,7 g Diäthyl-(γ-chlorpropyl)-amin-hydrochlorid und 10 cm³ absoluter Alkohol wurden 20 Stunden im Einschlußrohr auf 140° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielten wir 0,80 g (43% d. Th.) des öligen Reaktionsproduktes vom Sdp._{0,2 mm} 235°. Das Tetrahydrochlorid krystallisierte aus absolutem Alkohol in gelben Nadelchen vom Smp. 217—218° (Zers.).

3,750 mg Subst. gaben 0,340 cm³ N₂ (17°, 759 mm)
 $C_{22}H_{38}ON_4Cl_4$ Ber. N 10,85 Gef. N 10,66%

6-Methoxy-8-(4'-dimethylamino-piperidino)-chinolin XV.

Aus 5 g 1,5-Dibrom-3-dimethylamino-pentan-hydrobromid, 2,5 g 6-Methoxy-8-amino-chinolin, 1,3 g Calciumcarbonat in 10 cm³ 50-proz. Alkohol erhielten wir 1,3 g (32% d. Th.) der öligen Base, Sdp._{0,3 mm} 225 bis 230°. Zur Charakterisierung wurde das Dipikrat hergestellt. Es krystallisierte aus 50-proz. Alkohol in gelben, spitzen Stäbchen vom Smp. 208—209° (Zers.).

21,460 mg Subst. gaben 37,0 mg CO₂ und 7,7 mg H₂O
 4,700 mg Subst. gaben 0,706 cm³ N₂ (27,5°, 761 mm)
 $C_{29}H_{29}O_{15}N_9$ Ber. C 46,84 H 3,93 N 16,95%
 Gef. ,, 47,05 ,, 4,02 ,, 17,11%

Für die chemotherapeutische Prüfung wurde das reine Pikrat in das salzsaure Salz übergeführt.

Die Analysen wurden von Frau *I. Mašek-Guštak* und Frau *N. Murza-Cerkovnikov* ausgeführt.

Wissenschaftliches Laboratorium der *Kastel-A.G.*, Zagreb, und Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

122. Fettstoffwechsel-Untersuchungen mit Deuterium als Indikator.

II. Beitrag zur Entstehung der Ölsäure aus Kohlenhydraten¹⁾

von **Karl Bernhard** und **François Bullet**.

(14. V. 43.)

Versuche über Fettbildung bei kohlenhydratreich ernährten Mäusen und Ratten unter Anwendung des schweren Wasserstoff-Isotopen als Indikator ergaben für die ungesättigten Fettsäuren immer tiefere Werte an stabil gebundenem, im Verlaufe der Synthese aus dem Körperwasser aufgenommenem Deuterium, als für die gesättigten Säuren²⁾. Weil Linol- und Octadecatriensäure (wahrscheinlich Linolensäure) unter solchen Bedingungen praktisch D-frei sind, wurde geschlossen, der Tierkörper vermöge diese Verbindungen nicht aufzubauen³⁾. Ihre Entstehung aus Kohlenhydrat müsste denn ohne alle Beteiligung der Körperflüssigkeit erfolgen, oder aus derselben aufgenommene H- bzw. D-Atome in der Folge wieder völlig ausgetauscht werden. Als lebensnotwendige oder essentielle Fettsäuren (*Burr* und *Burr*) sind diese höher ungesättigten Komponenten, besonders die Linolsäure, wie ganz kürzlich *Karrer* und *König*⁴⁾ wieder zeigten, von besonderer Bedeutung.

Der niedere D-Gehalt der ungesättigten Fettsäuren lässt sich aber nicht bloss durch die Gegenwart wechselnder Mengen D-freier Linolsäure erklären, da ein verhältnismässig grosser Gehalt an dieser vorausgesetzt werden müsste.

Wir konnten vielmehr zeigen, dass die Ölsäure stets weniger Deuterium als die Stearin- und Palmitinsäure enthält. Unsere Versuche

¹⁾ Teilweise mitgeteilt an der 22. Tagung des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen am 30. Januar 1943 in Zürich.

²⁾ *D. Rittenberg* und *R. Schoenheimer*, *J. Biol. Chem.* **121**, 235 (1937); *K. Bernhard* und *R. Schoenheimer*, *J. Biol. Chem.* **133**, 713 (1940).

³⁾ *K. Bernhard* und *R. Schoenheimer*, *J. Biol. Chem.* **133**, 707 (1940); *K. Bernhard*, *H. Steinhauser* und *F. Bullet*, *Helv.* **25**, 1313 (1942).

⁴⁾ *P. Karrer* und *H. König*, *Helv.* **26**, 619 (1943).