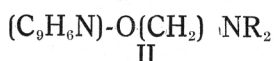
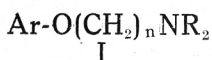


## O PRIPRAVI NEKIH KINOLINSKIH BAZA S ANALEPTIČKIM DJELOVANJEM

Viktor Hahn\*)

Rad, o kojemu ću ovdje kratko izvijestiti, nije novoga datuma. Izvršen je još g. 1936.—1938. u Laboratoriju za terapeutsku kemiju na Pasteur-ovom zavodu u Parisu (Laboratoire de Chimie Thérapeutique à l'Institut Pasteur de Paris) pod rukovodstvom prof. E. F o u r n e a u - a. Kako su rezultati toga rada sticajem okolnosti bili objavljeni samo u okviru doktorske disertacije<sup>1)</sup>, to će možda biti od stanovitog interesa, ako se i na ovom mjestu ukratko iznesu.

U okviru šire zasnovanog niza istraživanja, koja su imala svrhu da doprinesu boljem poznavanju veze između kemijske konstitucije i farmakološkog djelovanja jedne veoma zanimljive skupine simpatikolitika<sup>2)</sup>, kemijski karakteriziranih aminoalkoksi-skupinom vezanom na aromatski ostatak (I), priređen je niz aminoalkoksi-derivata kinolina (II):



Takvi derivati kinolina od interesa su prvenstveno s dva razloga: kinolinska jezgra sadržana je, kako je poznato, u velikom broju spojeva sa izrazitim i veoma raznolikim terapeutskim djelovanjem<sup>3)</sup>; variranjem pak aminoalkoksi-skupine i njenog položaja u kinolinskoj jezgri dolazimo do 7 nizova izomernih spojeva, čija je komparativna farmakološka analiza osobito pogodna za studij veze između kemijske konstitucije i fiziološkog djelovanja.

Premda su aminoalkoksi-derivati kinolina spojevi relativno jednostavne građe, nalazimo u literaturi opisano samo nekoliko predstavnika toga tipa. U dva patenta iz godine 1926.<sup>4)</sup> opisuje

\*) Sadanja adresa: Zavod za organsku kemiju Tehničkog fakulteta, Zagreb, Marulićev trg 20.

<sup>1)</sup> V. Hahn, Synthèse et étude pharmacologique de nouvelles bases quinoléiniques à fonction éther-oxyde aminée, Paris, 1938; Chem. Zentr. 1939. I., 3413; Chem. Abs. 1939, 4598.

<sup>2)</sup> E. Fourneau, P. Maderni, Y. de Lestrangle, J. Pharm. Chim., 18, 185 (1933). E. Fourneau, D. Bovet, Compt. rend. Soc. Biol., 113, 388 (1933); Arch. Intern. Pharmacol., 46, 178 (1933). D. Bovet, P. Maderni, Compt. rend. Soc. Biol. 114, 981 (1933). D. Bovet, A. Simon, J. Druet, Compt. rend. Soc. Biol., 120, 690 (1935). D. Bovet, A. Simon, Ann. Physiol., 12, 705 (1936). D. Bovet, A. Simon, Arch. Intern. Pharmacol., 55, 15 (1937).

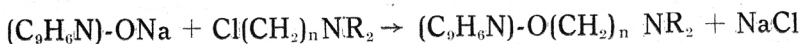
<sup>3)</sup> Vidi na pr. W. F. v. Oettingen, The Therapeutic Agents of the Quinoline Group, New York, 1933.

<sup>4)</sup> Winthrop Chemical Co. Inc. A. P. 1 572 768, Chem. Zentr. 1926. I. 3633. I. G. Farbenindustrie A.G. D.R.P. 430 960, Chem. Zentr. 1926. II., 1198.

se nekoliko aminoalkoksi-derivata kinaldina, lepidina, 5-metilkinolina i svega jedan jednostavni aminoalkoksiderivat kinolina (8-dietilamino-etoksi-kinolin), a da se pri tome ne daju točniji podaci o pripravi i farmakološkom djelovanju tih spojeva. Magidson i Strukov<sup>5)</sup> opisuju pripravu 6-dietilamino-etoksi-8-aminokinolina, koji se kod ispitivanja na anti-malaričko djelovanje pokazao potpuno neaktivnim.

Za pripravu aminoalkoksi-derivata kinolina dolaze u obzir tri jednostavne metode: 1) kondenzacija halogen-kinolina sa alkalijskim amino-alkoholatima, 2) djelovanje amina na  $\omega$ -halogen-alkoksi-kinoline i 3) kondenzacija halogen-alkil-amina sa hidroksikinolinima u prisutnosti alkalijskih alkoholata. Prvu metodu, koja je upotrebljena u spomenutim patentima<sup>4)</sup>, nisam uzeo u obzir radi njene neekonomičnosti, budući da je priprava većine halogen-kinolina kompliciranija od pripreve odgovarajućih hidroksikinolina, potrebnih za izvedbu drugih dviju metoda. Kako su s druge strane pokušaji da se pripreve  $\omega$ -halogen-alkoksi-kinolini poznatom metodom iz hidroksi-kinolina i  $\omega$ ,  $\omega'$ -dihalogen-alkana bili bezuspješni, odabrana je i detaljno razrađena treća spomenuta metoda, pomoću koje su uspješno priređeni razni amino-alkoksi-kinolini i u onim slučajevima, gdje nisu bile raspoložive veće količine izlaznog materijala.

Hidroksikinolini (7 izomera) bili su pripremljeni poznatim metodama, a od halogen-alkil-amina, koji su dobiveni djelovanjem tioniklorida na odgovarajuće aminoalkohole, pripremljeni su: 1-klor-2-dimetilamino-etan, 1-klor-2-dietilamino-etan, 1-klor-2-piperidino-etan i 1-klor-3-dietilamino-propan. Kondenzacija hidroksikinolina sa halogen-amino-alkanima tekla je glatko po shemi:



Reakcija se prema stečenim iskustvima izvodi najbolje tako, da se hidroksi-kinolin (1 mol.) otopi u apsolutnom etanolu (oko 2 vol.), pomiješa najprije sa odgovarajućom količinom otopine natrijeva etilata (1 mol.), zatim sa halogen-amino-alkanom u malom suvišku (1,1—1,2 mol.) i dobivena smjesa zagrijava 10—12 sati u zataljenoj cijevi na temperaturu od 135—150°C. Stvoreni aminoalkoksi-kinolini izoliraju se na uobičajeni način i mogu se destilirati u dobrom vakuumu bez raspadanja. Vrelište im se kretalo redovito između 150 i 200°C kod 1—2 mm tlaka. Samo maleni broj tih baza (većinom derivati 8-hidroksikinolina) kristaliziraju nakon nekog vremena, dok pretežna većina predstavlja gotovo bezbojna, gusta ulja, koja na zraku redovito po-

<sup>5)</sup> Arch. Pharm., 271, 569 (1933).

tamne. Budući da su to spojevi sa dvije bazne funkcije, to daju dvije vrste soli. Kako su monohidrokloridi neutralni na lakmus, a dihidrokloridi neutralni ili slabo kiseli na kongo, to se aminoalkoksi-kinolini mogu titrirati sa solnom kiselinom poznatog titra uz spomenute indikatore. Hidrokloridi aminoalkoksi-kinolina su općenito dobro kristalizirani spojevi, veoma topivi u vodi i vrućem alkoholu, dosta topivi u hladnom alkoholu, manje u acetonu, a u eteru su netopivi. Od svake je baze bio pripremljen po jedan kristalizirani hidroklorid i to redovito monohidroklorid. Samo u rijetkim slučajevima, gdje se monohidroklorid radi velike higroskopnosti nije dao prirediti u kristalnom obliku, pripremljeni su dihidrokloridi.

Na opisani način priređena su 23 aminoalkoksi-derivata kinolina, od kojih je svega jedan bio opisan u literaturi<sup>4)</sup> i to kao ulje, dok je meni uspjealo da ga pripravim u obliku kristalizirane tvari.

Svi sintetizirani aminoalkoksi-kinolini bili su u obliku potpuno čistih hidroklorida podvrgnuti farmakološkoj analizi. Ta su ispitivanja izvršili supruzi D. B o v e t u Laboratoriju za terapeutsku kemiju na Pasteur-ovom zavodu u Parisu. Kako bi iscrpan prikaz tih istraživanja prelazio okvir ovoga sastavka, to ću samo u glavnim crtama iznijeti dobivene rezultate.

1. T o k s i c i t e t aminoalkoksi-derivata kinolina kreće se između 20 i 60 mg/kg kod kunića, pa se u tom pogledu ovi spojevi ne razlikuju bitno od poznatih fenoksi-alkilamina, čiji se toksicitet kreće u istim granicama<sup>5)</sup>. Vrst radikala vezanog na dušik tercijarne aminoskupine jedva utječe na toksicitet spoja. Tome nasuprot jasno se pokazuje utjecaj položaja pobočnog lanca. Značajno je da su spojevi sa pobočnim lancem u položajima 4, 5 i 8 toksičniji od ostalih. To su upravo oni položaji, u kojima je kinolinska jezgra supstituirana kod brojnih prirodnih i sintetski priređenih derivata sa izrazitim farmakološkim djelovanjem.

2. U pogledu a n t i m a l a r i č k o g djelovanja nije se ni jedna od ispitanih tvari pokazala djelotvornom.

3. Djelovanje aminoalkoksi-kinolina na v e g e t a t i v n o ž i v č e v l j e bilo je od naročito interesa. No i u tom pogledu su se ti spojevi pokazali kao veoma slabo aktivni. Osim jednog predstavnika (2-dietilamino-etoksi-kinolina, 1573 F) koji izaziva inverziju hipertenzije, uzrokovane malim dozama adrenalina, u hipotenziju, ni jedna od ispitanih baza nema adrenolitskog ili simpatikolitskog djelovanja. Pojedini predstavnici uzrokuju tome

---

<sup>4)</sup> Tako na pr. dietilamino-etoksi-benzen (828 F) imade toksicitet 40—50 mg/kg, a dietilamino-metil-benzodioksan (Prosympal, 883 F) 20—30 mg/kg kod kunića.

nasuprot slabo pojačanje i produženje učinka adrenalina, što je uostalom bilo često zapaženo kod aminoalkohola.

4. **Analeptičko djelovanje.** Kod spojeva ovoga reda opaža se, nakon davanja većih doza, povećanje amplitude disanja i polipnoja (ubrzanje disanja) pokusnih životinja. Budući da su pojedini predstavnici pokazali izrazito djelovanje već u dozama, koje su daleko ispod toksičnih, odnosno letalnih doza, uzeta je u razmatranje mogućnost njihove primjene u terapiji kao analeptika. Iz usporedbe raznih izomera aminoalkoksi-kinolina proizlazi, da najjače analeptičko djelovanje pokazuju spojevi sa pobočnim lancem u položaju 2 i 6, od kojih se potonji odlikuju manjim toksicitetom. Kod usporedbe raznih 6-aminoalkoksi-kinolina pokazao se najdjelotvornijim dimetilamino-etoksi-derivat, iza kojega slijedi dietilamino-etoksi-derivat i konačno piperidino-etoksi-derivat, dok je 6-dietilamino-propoksi-kinolin bio bez djelovanja. Naročita pažnja bila je prema tome posvećena ispitivanju 6-dimetilamino-etoksi-kinolina (1363 F), koji se po svom djelovanju može staviti uz bok poznatim analepticima kao što su pentametilen-tetrazol (Cardiazol) i kamfor, dok kod životinja, prethodno umirenih morfinom, pokazuje bolje djelovanje od dietilamida nikotinske kiseline (Coramin-a).

Na kraju bih želio da izrazim svoju zahvalnost prof. E. FournEAU-u, koji me je ljubazno primio u svoj laboratorij, prateći s interesovanjem moj rad i pomažući mi dragocjenim savjetima. Također zahvaljujem njegovim saradnicima, u prvom redu supruzima J. TréfoU-êl i J. Matti-u, koji su mi stalno pomagali savjetima, te supruzima D. BoveT, koji su izvršili farmakološku analizu pripremljenih spojeva i time omogućili znatno proširenje okvira ovoga rada.

## EKSPERIMENTALNI DIO\*)

### 8-Dimetilamino-etoksi-kinolin

12 g 8-hidroksi-kinolina (1 mol.) otopi se u 20 ml apsolutnog etanola i pomiješa sa otopinom natrijeva etilata, koja je prethodno bila priređena iz 1,9 g natrija (1 mol.) i 30 ml aps. etanola. Nakon toga se doda 13 g 1-klor-2-dimetilamino-etana (1,2 mol.) i smjesa zagrijava u zataljenoj cijevi 10 sati na 140°C. Nakon ohladjenja odsiše se stvoreni natrijev klorid i alkohol odestilira pod smanjenim tlakom. Ostatku se doda 150—200 ml vode i toliko koncentrirane solne kiseline, da otopina reagira kiselo na kongo. Dobivena se otopina filtrira, zaluži viškom koncentrirane natrijeve lužine i nekoliko puta ekstrahira ete-

\*) Tališta (T. t.) nisu korigirana.



rom. Neproreagirani 8-hidroksi-kinolin (oko 3 g) može se iz vodenog luga regenerirati tako, da se ovaj oprezno neutralizira (lakmus) i podvrgne destilaciji vodenom parom. Eterska otopina suši se sa bezvodnim natrijevim sulfatom, eter otpari i ostatak destilira u dobrom vakuumu. Dobiveno je gusto, žućkasto ulje, T. v. 1,2 mm 148—153°, koje se nakon nekog vremena skrutne u kristalnu masu. Cijepljenje ubrzava kristalizaciju. Bezbojni kristali, T. t. 73—74°, iskorištenje 6 g (34%, odnosno 41% ako se uzme u obzir regenerirani 8-hidroksi-kinolin).

$C_{13}H_{16}ON_2$  (216,28) 0,9010 g tvari troši 4,15 ml n HCl (lakmus)  
rač. za 1 mol. HCl 4,17 ml n HCl

**Monohidroklorid (1362 F)** pripremljen je tako, da je neutralna otopina baze (lakmus) isparena u vakuumu do suha i tako dobiveni sirovi produkt prekrizaliziran iz acetona. Pločice, T. t. 62—63°.

$C_{13}H_{16}ON_2 \cdot HCl$  (252,75) rač. Cl 14,03%  
nađ. Cl 13,94%

### 8-Dietilamino-etoksi-kinolin

20 g 8-hidroksi-kinolina, 3,2 g natrija (1 mol.) i 21 g 1-klor-2-dietilamino-etana (1,1 mol.) u ukupno 75 ml aps. etanola zagrijavano je 12 sati na 135° i obrađeno kao u prethodnom slučaju. Dobiveno je žućkasto gusto ulje, T. v. 1,7 mm 170—173°, koje na zraku brzo potamni, a nakon nekoliko tjedana se skrutne u kristalnu masu (brže cijepljenjem). Dobiveni gotovo bezbojni kristali, T. t. 48—49°, oboje se na zraku crveno-ljubičastom bojom. Iskorištenje 20 g (60%), Isti je spoj opisan u jednom nje-mačkom patentu<sup>4)</sup> kao ulje, T. v. 20 mm 198—200°.

$C_{15}H_{20}ON_2$  (244,33) 0,8151 g tvari troši 3,35 ml n HCl (lakmus)  
rač. za 1 mol. HCl 3,34 ml n HCl

0,7501 g tvari troši 6,10 ml n HCl (kongo)  
rač. za 2 mol. HCl 6,14 ml n HCl

**Dihidroklorid (1267 F)**, osušen u vakuumu, kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog acetona u obliku higroskopskih pločica, T. t. 134—136°.

$C_{15}H_{20}ON_2 \cdot 2HCl$  (317,26) rač. Cl 22,35%  
nađ. Cl 22,12%

### 8-Piperidino-etoksi-kinolin

10 g 8-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11 g 1-klor-2-piperidino-etana u 45 ml aps. etanola grijano 10 sati na 140°. Dobiveno

6 g (34%) gustog ulja, T. v. 0,9 mm 180—182°, koje ubrzo kristalizira, T. t. 74—75°.

$C_{16}H_{20}ON_2$  (256,34) 4,8580 g tvari troši 19,0 ml n HCl (lakmus)  
rač. 18,95 ml n HCl

Dihidroklorid (1542 F). Higroskopne pločice iz smjese aps. etanola i bezvodnog acetona uz dodatak bezvodnog etera, T. t. 177—179°.

$C_{16}H_{20}ON_2 \cdot 2HCl$  (329,27) rač. Cl 21,54%  
nađ. Cl 21,6%

### 8-Dietilamino-propoksi-kinolin

10 g 8-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-3-dietilamino-propana u 50 ml aps. etanola grijano je 10 sati na 145°. Gusto, gotovo bezbojno ulje, T. v. 7 mm 198—201°, koje niti nakon nekoliko mjeseci stajanja nije kristaliziralo. Iskorištenje 12 g (67%).

$C_{16}H_{22}ON_2$  (258,36) 1,2912 g tvari troši 5,0 ml n HCl (lakmus)  
rač. 5,0 ml n HCl

Monohidroklorid (1553 F) kristalizira iz aps. etanola dodatkom bezvodnog etera. Prizme, T. t. 168—169°.

$C_{16}H_{22}ON_2 \cdot HCl$  (294,82) rač. Cl 12,03%  
nađ. Cl 12,12%

### 7-Dimetilamino-etoksi-kinolin

10 g 7-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11 g 1-klor-2-dimetilamino-etana u 55 ml aps. etanola grijano 10 sati na oko 150°. Dobiveno je gusto, žućkasto ulje, koje na zraku potamni. T. v. 1 mm 154—157°, iskorištenje 34%.

$C_{13}H_{16}ON_2$  (216,28) 1,0610 g tvari troši 4,85 ml n HCl (lakmus)  
rač. 4,91 ml n HCl

Monohidroklorid (1364 F) dobro kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog acetona uz dodatak bezvodnog etera. Prizme, T. t. 178—179°.

$C_{13}H_{16}ON_2 \cdot HCl$  (252,75) rač. Cl 14,03%  
nađ. Cl 14,14%

### 7-Dietilamino-etoksi-kinolin

Iz 10 g 7-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-2-dietilamino-etana u 50 ml aps. etanola grijanjem na 150° kroz

10 sati i uobičajenom obradbom dobiveno je 6,5 g (39<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) gustog, žutog, ulja koje na zraku potamni, T. v. 1 mm 170—175<sup>0</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub> (244,33) 0,9255 g tvari troši 3,85 ml n HCl (lakmus)  
rač. 3,79 ml n HCl

**M o n o h i d r o k l o r i d (1351 F)** kristalizira iz acetona, T. t. 176—177<sup>0</sup>

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>·HCl (280,80) rač. Cl 12,63%  
nađ. Cl 12,84%

### 7-Piperidino-etoksi-kinolin

10 g 7-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-2-piperidino-etana u 50 ml. aps. etanola grijano 10 sati na 145<sup>0</sup>. Dobiveno 6,5 g (37<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) gustog, žutog ulja, T. v. 1,3 mm 193—195<sup>0</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub> (256,34) 1,1428 g tvari troši 4,45 ml n HCl (lakmus)  
rač. 4,46 ml n HCl

**M o n o h i d r o k l o r i d (1372 F)** kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera. Pločice, T. t. 205—207<sup>0</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>·HCl (292,80) rač. Cl 12,11%  
nađ. Cl 12,18%

### 7-Dietilamino-propoksi-kinolin

10 g 7-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-3-dietilamino-propana u 50 ml aps. etanola grije se 10 sati na 140<sup>0</sup>. Dobiveno 9 g (51<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) gustog, gotovo bezbojnog, ulja, T. v. 1,7 mm 174—176<sup>0</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub> (258,36) 1,0290 g tvari troši 4,0 ml n HCl (lakmus)  
rač. 3,98 ml n HCl

**M o n o h i d r o k l o r i d (1557 F)** kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera u pločicama, T. t. 135—136<sup>0</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub>·HCl (294,82) rač. Cl 12,03%  
nađ. Cl 12,09%

### 6-Dimetilamino-etoksi-kinolin

12 g 6-hidroksi-kinolina, 2 g natrija i 13 g 1-klor--2-dimetilamino-etana u 55 ml aps. etanola grijano je 10 sati na 140—145<sup>0</sup>. Nakon uobičajene obrade dobiveno je gusto, žućkasto ulje, T. v. 1,1 mm 152—155<sup>0</sup>. Iskorištenje 37<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> (216,28) 1,0959 g tvari troši 5,05 ml n HCl (lakmus)  
rač. 5,07 ml n HCl

**Monohidroklorid (1363 F)** kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog acetona uz dodatak bezvodnog etera. Pločice, T. t. 174—175°.

$C_{13}H_{16}ON_2 \cdot HCl$  (252,75)

rač. Cl 14,03%  
nađ. Cl 14,11%

### 6-Dietilamino-etoksi-kinolin

Iz 14,5 g 6-hidroksi-kinolina, 2,3 g natrija i 15 g 1-klor-2-dietilamino-etana u 65 ml aps. etanola, grijanjem na 140—150° kroz 12 sati dobiveno je 14 g (57%) gustog, slabo žuto obojenog, ulja. T. v. 0,9 mm 165—166°.

$C_{15}H_{20}ON_2$  (244,33) 0,9721 g tvari

troši 4,0 ml n HCl (lakmus)  
rač. 3,98 ml n HCl

**Monohidroklorid (1350 F)** kristalizira iz acetona, T. t. 168—169°.

$C_{15}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (280,80)

rač. Cl 12,63%  
nađ. Cl 12,82%

### 6-Piperidino-etoksi-kinolin

14,5 g 6-hidroksi-kinolina, 2,3 g natrija i 16,5 g 1-klor-2-piperidino-etana u 65 ml aps. etanola grijano 10 sati na 140°. Žuto ulje, koje na zraku brzo potamni, T. v. 1 mm 187—189°, isko-rištenje 16 g (63%).

$C_{16}H_{20}ON_2$  (256,34) 1,0866 g tvari

troši 4,30 ml n HCl (lakmus)  
rač. 4,24 ml n HCl

**Monohidroklorid (1371 F)** kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera u pločicama, T. t. 185—186°.

$C_{16}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (292,80)

rač. Cl 12,11%  
nađ. Cl 12,08%

### 6-Dietilamino-propoksi-kinolin

10 g 6 hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-3-dietilamino-propana u 50 ml aps. etanola grijano 10 sati na 145°. Dobiveno 13 g (73%) gustog, gotovo bezbojnog, ulja, T. v. 1,2 mm 171—173°.

$C_{16}H_{22}ON_2$  (258,36) 1,3171 g tvari

troši 5,15 ml n HCl (lakmus)  
rač. 5,10 ml n HCl

**Monohidroklorid (1554 F)** kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera. Pločice, T. t. 144—145°.

$C_{16}H_{22}ON_2 \cdot HCl$  (294,82)

rač. Cl 12,03%  
nađ. Cl 12,20%

### 5-Dimetilamino-etoksi-kinolin

7 g 5-hidroksi-kinolina, 1,12 g natrija i 8 g 1-klor-2-dimetilamino-etana u 50 ml aps. etanola grijano 12 sati na 140°. Dobiveno je 5,5 g (54%) gustog, bezbojnog ulja, koje na zraku brzo potamni. T. v. 1,7 mm 163—165°.

$C_{13}H_{16}ON_2$  (216,28) 2,6057 g tvari troši 12,1 ml n HCl (lakmus)  
rač. 12,05 ml n HCl

Monohidroklorid (1562 F) kristalizira iz aps. etanola uz dodatak male količine bezvodnog etera. Prizme, T. t. 235—236° (rasp.).

$C_{13}H_{16}ON_2 \cdot HCl$  (252,75) rač. Cl 14,03%  
nađ. Cl 14,21%

### 5-Dietilamino-etoksi-kinolin

Iz 7 g 5-hidroksi-kinolina, 1,12 g natrija i 8 g 1-klor-2-dietilaminoetana u 50 ml aps. etanola, grijanjem na 140° kroz 12 sati i uobičajenom obradbom, dobiveno je 8 g (68%) slabo obojenog ulja, koje se na zraku oboji crveno-ljubičastom bojom, T. v. 1,2 mm 164—167°.

$C_{15}H_{20}ON_2$  (244,33) 3,1625 g tvari troši 13,0 ml n HCl (lakmus)  
rač. 12,95 ml n HCl

Monohidroklorid (1552 F) kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera u obliku iglica, T. t. 166—167°.

$C_{15}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (280,80) rač. Cl 12,63%  
nađ. Cl 12,73%

### 5-Piperidino-etoksi-kinolin

7 g 5-hidroksi-kinolina, 1,12 g natrija i 8,5 g 1-klor-2-piperidino-etana u 50 ml aps. etanola grijano 12 sati na 140°. Dobiveno 7 g (57%) gustog, bezbojnog ulja, T. v. 1 mm 183—185°.

$C_{16}H_{20}ON_2$  (256,34) 3,5940 g tvari troši 14,1 ml n HCl (lakmus)  
rač. 14,02 ml n HCl

Monohidroklorid (1563 F) kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera. Iglice, T. t. 193—194°.

$C_{16}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (292,80) rač. Cl 12,11%  
nađ. Cl 12,16%

### 5-Dietilamino-propoksi-kinolin

10 g 5-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-3-dietilamino-propana u 55 ml aps. etanola grijano je 12 sati na 135°. Dobiveno je bezbojno ulje, koje se na zraku oboji crveno-lju-

bičastom bojom. T. v. 1,5 mm 172—175°, iskorištenje 13 g (73%).

$C_{16}H_{22}ON_2$  (258,36) 1,0451 g tvari troši 4,0 ml n HCl (lakmus)  
rač. 4,05 ml n HCl

Monohidroklorid (1556 F) kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera u iglicama, T. t. 150°.

$C_{16}H_{22}ON_2 \cdot HCl$  (294,82) rač. Cl 12,03%  
nad. Cl 12,02%

#### 4-Dietilamino-etoksi-kinolin

4,5 g 4-hidroksi-kinolin-hidroklorida [ $(C_9H_7ON)_2 \cdot HCl, 2H_2O$ ], što odgovara 3,6 g 4-hidroksi-kinolina, otopi se u 20 ml aps. etanola i doda otopina 0,9 g natrija (3 mol.) u 25 ml aps. etanola. Nakon toga se doda 5 g 1-klor-2-dietilamino-etana i smjesa grije u zataljenoj cijevi 12 sati na 145°. Izlučeni natrijev klorid se odsiše i filtrat otpari u vakuumu na maleni volumen. Ostatku doda se veoma malo vode i suvišak konc. otopine natrijeve lužine, te se 4 puta ekstrahira eterom. Eterska otopina osuši se pomoću bezvodnog natrijevog sulfata, otapalo otpari, a ostatak destilira u dobrom vakuumu. Dobiveno je veoma gusto žućkasto ulje, dosta topivo u vodi, topivo također u raznim organskim otapalima. T. v. 1,7 mm 238—242°, iskorištenje 3,5 g (58%).

$C_{15}H_{20}ON_2$  (244,33) 2,2445 g tvari troši 9,1 ml n HCl (lakmus)  
rač. 9,19 ml n HCl

Monohidroklorid (1575 F), dobro osušen u vakuumu, kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog acetona uz dodatak bezvodnog etera. Prizme, T. t. 166—167°.

$C_{15}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (280,80) rač. Cl 12,63%  
nad. Cl 12,76%

#### 4-Dietilamino-propoksi-kinolin

4 g 4-hidroksi-kinolin-hidroklorida (vidi gore), što odgovara 3,2 g 4-hidroksi-kinolina, 0,85 g natrija i 5 g 1-klor-3-dietilamino-propana u 45 ml aps. etanola grijano je 12 sati na 137°. Nakon uobičajene obrade dobiveno je 3,2 g (56%) gustog, žućkastog ulja, koje je slabo topivo u vodi, T. v. 1,2 mm 170—175°.

$C_{16}H_{22}ON_2$  (258,36) 2,3325 g tvari troši 9,0 ml n HCl (lakmus)  
rač. 9,03 ml n HCl

Monohidroklorid (1589 F) dobro kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog acetona uz dodatak bezvodnog etera. Pločice, T. t. 124—125°.

$C_{16}H_{22}ON_2 \cdot HCl$  (294,82)

rač. Cl 12,03%

nađ. Cl 12,07%

### 3-Dietilamino-etoksi-kinolin

3,5 g 3-hidroksi-kinolina, 0,6 g natrija i 5 g 1-klor-3-dietilamino-etana u 35 ml aps. etanola grije se 10 sati na 140°. Dobiveno je 3,4 g (58<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) žućkastog ulja, T. v. 4 mm 178—182°.

$C_{15}H_{20}ON_2$  (244,33) 2,4452 g tvari troši 10,2 ml n HCl (lakmus)  
rač. 10,01 ml n HCl

Monohidroklorid (1574 F) kristalizira iz smjese aps. etanola i bezvodnog etera u pločicama, T. t. 132—133°.

$C_{15}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (280,80)

rač. Cl 12,63%

nađ. Cl 12,78%

### 3-Dietilamino-propoksi-kinolin

Iz 3,5 g 3-hidroksi-kinolina, 0,6 g natrija i 5 g 1-klor-3-dietilamino-propana u 40 ml aps. etanola, zagrijavanjem na 140° kroz 12 sati i uobičajenom obradbom dobiveno je 3,8 g (61<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) žućkastog ulja, T. v. 1,2 mm 180—182°.

$C_{16}H_{22}ON_2$  (258,36) 2,6341 g tvari troši 10,25 ml n HCl (lakmus)  
rač. 10,20 ml n HCl

Monohidroklorid (1584 F) kristalizira iz aps. etanola uz dodatak bezvodnog etera, T. t. 159—160°.

$C_{16}H_{22}ON_2 \cdot HCl$  (294,82)

rač. Cl 12,03<sup>0</sup>/<sub>0</sub>

nađ. Cl 12,0 %

### 2-Dietilamino-etoksi-kinolin

10 g 2-hidroksi-kinolina (karbostirila), 1,6 g natrija i 11 g 1-klor-2-dietilamino-etana u 55 ml aps. etanola grije se 12 sati na 145° i obrađuje na uobičajeni način. Dobiveno je gotovo bezbojno ulje, koje stajanjem poprima žućkastu boju, T. v. 2 mm 172—175°, iskorištenje 10,5 g (63<sup>0</sup>/<sub>0</sub>).

$C_{15}H_{20}ON_2$  (244,33) 1,1985 g tvari troši 4,85 ml n HCl (lakmus)  
rač. 4,91 ml n HCl

Monohidroklorid (1573 F) kristalizira iz acetona u lijevim prizmama, T. t. 158—159°.

$C_{15}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (280,80)

rač. Cl 12,63%

nađ. Cl 12,66%



## 2-Piperidino-etoksi-kinolin

10 g 2-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-2-piperidino-etana u 55 ml aps. etanola grijano 12 sati na 145°. Dobiveno je 11 g (62%) veoma gustog, žućkastog ulja, T. v.  $1,1 \text{ mm}$  188—196°, koje nakon nekog vremena kristalizira u bezbojnim kristalima, T. t. 98—100°.

$C_{16}H_{20}ON_2$  (256,34) 1,1358 g tvari troši 4,40 ml n HCl (lakmus)  
rač. 4,43 ml n HCl

Monohidroklorid (1593 F) kristalizira iz aps. etanola uz dodatak malo bezvodnog etera. Pločice sedefasta sjaja, T. t. 208—209° (rasp.).

$C_{16}H_{20}ON_2 \cdot HCl$  (292,80) rač. Cl 12,11%  
nađ. Cl 11,99%

## 2-Dietilamino-propoksi-kinolin

Iz 10 g 2-hidroksi-kinolina, 1,6 g natrija i 11,5 g 1-klor-3-dietilamino-propana u 55 ml aps. etanola, grijanjem na 140° kroz 12 sati, dobiveno je 11 g (62%) veoma gustog, žućkasto obojenog ulja, T. v.  $1,2 \text{ mm}$  175—178°.

$C_{16}H_{22}ON_2$  (258,36) 1,0916 g tvari troši 4,35 ml n HCl (lakmus)  
rač. 4,23 ml n HCl

Monohidroklorid (1555 F) kristalizira iz aps. etanola uz dodatak bezvodnog etera. Pločice, T. t. 190—191°.

$C_{16}H_{22}ON_2 \cdot HCl$  (294,82) rač. Cl 12,03%  
nađ. Cl 11,98%

## ZAKLJUČAK

1. Priređen je veći broj aminoalkoksi-derivata kinolina, pri čemu je s jedne strane bila varirana aminoalkoksi-skupina, a s druge strane njezin položaj u kinolinskoj jezgri. Tako je dobiveno 7 nizova međusobno izomernih spojeva (svega 23 spoja), čija priprava iz hidroksikinolina, natrijeva etilata i  $\omega$ -klor- $\omega'$ -amino-alkana nije predstavljala većih poteškoća.

2. Svi pripremljeni spojevi podvrgnuti su u obliku hidroklorida detaljnoj farmakološkoj analizi, pri čemu se ustanovilo, da oni a) nisu toksični; b) nemaju antimaričkiog djelovanja; c) nemaju izrazitijeg djelovanja na vegetativno (simpatičko) živčevlje; d) pokazuju u manjoj ili većoj mjeri analeptičko djelovanje.

## RÉSUMÉ

### Sur la préparation de bases quinoléiniques, douées de propriétés analeptiques

par

Viktor Hahn\*)

L'auteur rend compte des résultats de son travail, faisant partie de sa Thèse de Doctorat<sup>1)</sup>, effectué pendant les années 1936—1938 au Laboratoire de Chimie Thérapeutique à l'Institut Pasteur de Paris sous la direction de M. E. Fournéau.

Les recherches sur les sympathicolytiques de synthèse, effectuées par E. Fournéau et ses collaborateurs<sup>2)</sup>, ont démontré que plusieurs bases aromatiques à fonction éther-oxyde aminée (I), de constitution chimique autrement assez différente, ont une action analogue sur le système nerveux végétatif. Il a donc paru intéressant d'étudier le rapport entre la constitution chimique et l'action physiologique d'un nombre de composés à fonction éther-oxyde aminée. Parmi ces corps ce sont les *amino-alcoyloxy-quinoléines* (II), qui font l'objet de ce travail. Le noyau quinoléinique a été choisi pour deux raisons: 1<sup>o</sup> il est commun à un grand nombre de agents thérapeutiques<sup>3)</sup>; 2<sup>o</sup> en variant la position de la chaîne latérale dans le noyau d'une part et la fonction amine d'autre part, on aboutit à 7 séries de corps isomères, relativement simples, dont l'étude pharmacologique comparative a promis d'être particulièrement intéressante et instructive.

Les amino-alcoyloxy-quinoléines, jusqu'alors peu étudiées, ont été préparées en partant des hydroxy-quinoléines et des chloro-amino-alcanes correspondants par la méthode générale suivante: la solution de l'hydroxy-quinoléine (1 mol.) dans env. 2 volumes d'alcool absolu est soigneusement mélangée avec une solution concentrée d'éthylate de sodium (1 mol.) et additionnée du chloro-amino-alcane en excès (1,1—1,2 mol.). On chauffe ce mélange en tube scellé à 135—150° pendant 10 à 12 heures. Après refroidissement on essore le chlorure de sodium formé, chasse l'alcool dans le vide et reprend par de l'eau et d'acide chlorhydrique (acidité au congo). Après filtration on passe en milieu franchement alcalin par addition d'une solution de soude concentrée en excès et on extrait plusieurs fois à l'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium sec, l'éther chassé et le résidu distillé sous pression très réduite. De telle manière 23 différentes bases quinoléiniques ont été obtenues. Elles se sont présentées sous forme d'huiles denses, peu colorées, se colorant progressivement au contact de l'air. Quelques-unes ont cristallisé au bout d'un certain temps. Les rendements étaient de 50% en moyenne, mais ils ont atteint dans plusieurs cas 70 à 75%. Les monochlorhydrates (ou bien dans quelques cas exceptionnels les dichlorhydrates) de ces bases, corps en général bien cristallisés, ont pu, en solution aqueuse, être administrés aux animaux pour les essais physiologiques.

L'analyse pharmacologique des corps préparés, effectuée par Mme. et M. Daniel B o v e t, a donné les résultats suivants: 1<sup>o</sup> d'une manière générale, ces corps sont peu toxiques et voisins des dérivés phénoliques correspondants; 2<sup>o</sup> ils sont dépourvus d'activité sur le paludisme expérimental; 3<sup>o</sup> ils sont peu actifs sur le système nerveux végétatif et 4<sup>o</sup> l'action ana-

---

\*) Adresse actuelle: Institut de Chimie Organique, Faculté Technique de l'Université, Zagreb (Croatie), Marulićev trg 20.

leptique de plusieurs d'entre eux a été mise en évidence. L'action anapleptique de la *diméthylamino-éthoxy-6-quinoléine* (1363 F) est particulièrement remarquable.

*Diméthylamino-éthoxy-8-quinoléine*, Eb <sub>1,2 mm</sub> 148—153<sup>o</sup>, F. 73—74<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1362 F), plaquettes (acétone), F. 62—63<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-éthoxy-8-quinoléine*, Eb <sub>1,7 mm</sub> 170—173<sup>o</sup>, F. 48—49<sup>o</sup> (le même corps a été décrit dans un brevet allemand<sup>4</sup>) comme étant une huile, Eb <sub>20 mm</sub> 198—200<sup>o</sup>), *dichlorhydrate* (1267 F), plaquettes hygroscopiques (mélange d'alcool absolu et d'acétone anhydre), F. 134—136<sup>o</sup>. — *Pipéridino-éthoxy-8-quinoléine*, Eb <sub>0,9 mm</sub> 180—182<sup>o</sup>, F. 74—75<sup>o</sup>, *dichlorhydrate* (1542 F), plaquettes hygroscopiques (mélange d'alcool abs. et d'acétone anhydre, additionné d'éther anhydre), F. 177—179<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-propoxy-8-quinoléine*, Eb <sub>7 mm</sub> 198—201<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1553 F), prismes (alcool abs. add. d'éther anhydre), F. 168—169<sup>o</sup>. — *Diméthylamino-éthoxy-7-quinoléine*, Eb <sub>1 mm</sub> 154—157<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1364 F), prismes (mélange d'alcool abs. et d'acétone anhydre, add. d'éther anhydre), F. 178—179<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-éthoxy-7-quinoléine*, Eb <sub>1 mm</sub> 170—175<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1351 F), aiguilles (acétone), F. 176—177<sup>o</sup>. — *Pipéridino-éthoxy-7-quinoléine*, Eb <sub>1,8 mm</sub> 193—195<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1372 F), plaquettes (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 205—207<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-propoxy-7-quinoléine*, Eb <sub>1 mm</sub> 174—176<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1557 F), plaquettes (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 135—136<sup>o</sup>. — *Diméthylamino-éthoxy-6-quinoléine*, Eb <sub>1,1 mm</sub> 152—155<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1363 F), plaquettes (mélange d'alcool abs. et d'acétone anhydre add. d'éther anhydre), F. 174—175<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-éthoxy-6-quinoléine*, Eb <sub>0,9 mm</sub> 165—166<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1350 F), cristaux (acétone), F. 168—169<sup>o</sup>. — *Pipéridino-éthoxy-6-quinoléine*, Eb <sub>1 mm</sub> 187—189<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1371 F), plaquettes (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 185—186<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-propoxy-6-quinoléine*, Eb <sub>1,2 mm</sub> 171—173<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1554 F), plaquettes (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 144—145<sup>o</sup>. — *Diméthylamino-éthoxy-5-quinoléine*, Eb <sub>1,7 mm</sub> 163—165<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1562 F), prismes (alcool abs. add. de peu d'éther anhydre), F. 235—236<sup>o</sup> (décomp.). — *Diéthylamino-éthoxy-5-quinoléine*, Eb <sub>1,2 mm</sub> 164—167<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1563 F), aiguilles (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 166—167<sup>o</sup>. — *Pipéridino-éthoxy-5-quinoléine*, Eb <sub>1 mm</sub> 183—185<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1563 F), aiguilles (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 193—194<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-propoxy-5-quinoléine*, Eb <sub>1,5 mm</sub> 172—175<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1556 F), aiguilles (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 150<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-éthoxy-4-quinoléine*, Eb <sub>1,7 mm</sub> 238—242<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1575 F), prismes (mélange d'alcool abs. et d'acétone anhydre, add. d'éther anhydre), F. 166—167<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-propoxy-4-quinoléine*, Eb <sub>1,2 mm</sub> 170—175<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1589 F), plaquettes (mélange d'alcool abs. et d'acétone anhydre, add. d'éther anhydre), F. 124—125<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-éthoxy-3-quinoléine*, Eb <sub>4 mm</sub> 178—182<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1574 F), plaquettes (mélange d'alcool abs. et d'éther anhydre), F. 132—133<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-propoxy-3-quinoléine*, Eb <sub>1,2 mm</sub> 180—182<sup>o</sup>, *monochlorhydrate*, (1584 F), cristaux (alcool abs. add. d'éther anhydre), F. 159—160<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-éthoxy-2-quinoléine*, Eb <sub>2 mm</sub> 172—175<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1573 F), beaux prismes (acétone), F. 158—159<sup>o</sup>. — *Pipéridino-éthoxy-2-quinoléine*, Eb <sub>1,1 mm</sub> 188—196<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1593 F), plaquettes nacrées (alcool abs. add. de peu d'éther anhydre), F. 208—209<sup>o</sup>. — *Diéthylamino-propoxy-2-quinoléine*, Eb <sub>1,2 mm</sub> 175—178<sup>o</sup>, *monochlorhydrate* (1555 F), plaquettes (alcool abs. add. d'éther anhydre), F. 190—191<sup>o</sup>.

Reçu le 17 mars 1949