

3-(4-Benzoyloxy-2,5-dimethoxyanilino)-crotonsäureethylester (13b)

Die Synthese erfolgte aus **11b** und Acetessigester analog Vorschrift A in ⁹⁾. Ausb. 60 %, Farbl. Krist. (Ethanol), Schmp. 77–79°. C₂₁H₂₅NO₅ (371,4).

2-Methyl-5,6,8-trimethoxy-1H,4-chinolon (14a)

14a wurde aus **11a** über **13a** (Öl, hergestellt analog Vorschrift A in ⁹⁾) analog Vorschrift B in ⁹⁾ hergestellt. Farblose Krist., Schmp. 197–198° (Ethanol/Wasser). C₁₃H₁₅NO₄ (249,3) Molmasse gef.: 249 (ms).

Literatur

- 1 1. Mitt.: P. Nickel und K.-P. Juling, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 104 (1981).
- 2 Aus der Dissertation K.-P. Juling, Erlangen 1977.
- 3 W. Steuding, P. Nickel, E. Fink und O. Dann. Zur Wirkungsweise von malariaaktiven 6- und 8-Aminochinolinen, Vortrag auf der Vortragsveranstaltung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 28.9.1979 in Hamburg.
- 4 R. Fabinyi und T. Széki, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 2293 (1911).
- 5 F. Schönhöfer und W. Schulemann, D.B.P. 1.186,861; C.A. 58, 3405 f (1963).
- 6 Privatmitteilung N.D. Heindel.
- 7 H. Gilman und P.R.v.Ess, J. Am. Chem. Soc. 61, 1370 (1939).
- 8 H. Meerwein in Houben-Weyl, Methoden der Organ-Chemie, Bd. 6/3, S. 145, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- 9 P. Nickel und E. Fink, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 367.
- 10 Lit.⁹⁾, Vorschrift B.

[Ph 356]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 846–849 (1981)

Potentielle Malariamittel, 3. Mitt.¹⁾**6-[(4-Diethylamino-1-methylbutyl)-aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin****Peter Nickel* und Klaus-Peter Juling²⁾**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33 und
 Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg
 Eingegangen am 22. Dezember 1980

Die Titelverbindung **4** wurde, ausgehend vom 6-Aminochinolin **5**, über das 6-Cyanochinolin **7** und das 6-Aminomethylchinolin **8** synthetisiert. **4** zeigt keine Wirkung gegen Plasmodium vinckei. **4** ist gegen eine Oxidation beständiger als das 6-Aminochinolin **1**.

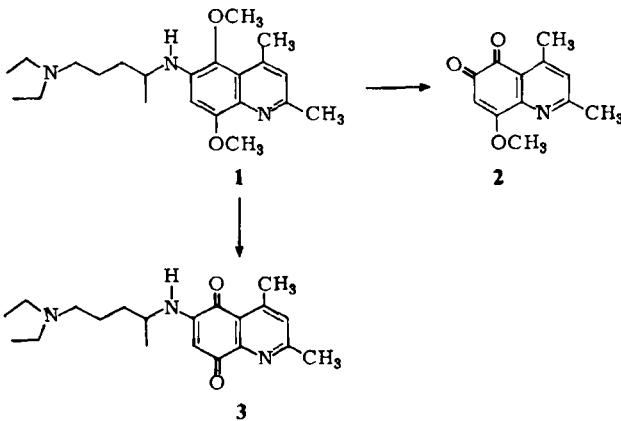
0365-6233/81/1010-0846 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1981

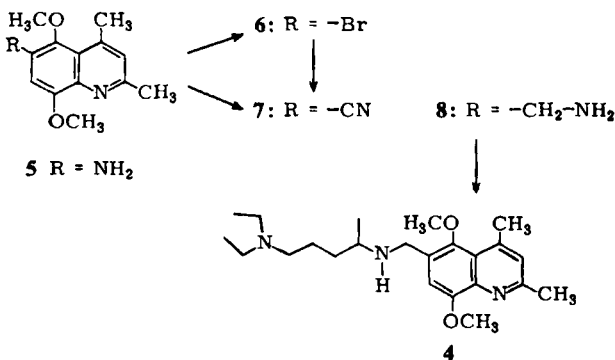
Potential Antimalarials, III:**6-[(4-Diethylamino-1-methylbutyl)aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylquinoline**

The title compound **4** was synthesized from the 6-aminoquinoline **5** via the 6-cyanoquinoline **7** and the 6-(aminomethyl)quinoline **8**. Compound **4** is not active against *Plasmodium vinckei* (mouse). It is more resistant against oxidation than the 6-aminoquinoline **1**.

Aus 6-Aminochinolinen vom Typ **1** können durch Oxidation o-Chinone **2** und p-Chinone **3** entstehen. Beide Chinontypen werden als Metabolite diskutiert, die für die Wirksamkeit von **1** gegen Plasmodien verantwortlich sein sollen³⁾.



4 unterscheidet sich von **1** durch eine Methylengruppe, die zwischen den aromatischen Ring und die 6-Aminogruppe von **1** eingeschoben wurde. Anhand von **4** sollte überprüft werden, ob Substanzen, die **1** stark ähneln, die sich aber im Gegensatz zu **1** nur noch zu einem p-Chinon oxidieren lassen, ebenfalls eine Wirkung gegen Plasmodien zeigen.



Ausgangsprodukt für die Synthese von **4** war das 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (**5**)⁴⁾, aus dem durch Diazotieren und anschließende Sandmeyer-Reaktion das 6-Cyanochinolin **7** in mäßiger Ausbeute erhalten wurde. Als günstiger erwies es sich, aus **5** zunächst das entsprechende 6-Bromchinolin **6** herzustellen und in diesem das Brom mit Kupfer(I)-cyanid gegen die Cyanogruppe auszutauschen. Die Reduktion von **7** zum entsprechenden 6-Aminomethylderivat **8** bereitete unerwartete Schwierigkeiten. Die Reduktion von **7** mit Lithiumalanat gelang weder in Ether noch in Tetrahydrofuran, noch in dem höher siedenden Diglyme. Auch die katalytische Reduktion von **7** lieferte unbefriedigende Ergebnisse. In Methanol und Methanol/Ammoniak wurden nach DC stets mehrere Hydrierungsprodukte erhalten. Die besten Ergebnisse lieferte eine Hydrierung von **7** mit Raney-Nickel⁵⁾ in methanolischer Natronlauge. Aus dem bei der Hydrierung entstehenden Substanzgemisch ließen sich unerwünschte Nebenprodukte aus phosphatgepufferter Lösung bei pH 3.5 selektiv mit Benzol extrahieren. Anschließend konnte bei pH 7 **8** selektiv mit Benzol extrahiert werden.

Die Alkylierung von **8** zu **4** wurde analog der Synthese von **1** durchgeführt⁴⁾ durch Umsetzen von **8** mit 4,4-Diethoxy-1-diethylaminopentan und anschließende Hydrierung der entstandenen Schiffschen Base.

Biologische Prüfung⁶⁾ und Diskussion

4 wurde nach dem Verfahren von *Fink* und *Kretschmar*⁷⁾ an mit *P. vinckei* infizierten Mäusen untersucht.

4 zeigte keine Wirkung gegen *P. vinckei*. Der Metabolismus von **4** wurde nicht untersucht. Es ist daher nicht bekannt, ob **4** in nennenswertem Maß zu einem Chinon oxidiert wird. Gegenüber Oxidationsmitteln ist **4** erheblich stabiler als **1**. So wird **1** bei pH 7 durch Kaliumhexacyanoferrat(III) sehr schnell in hoher Ausbeute zu **2** oxidiert⁸⁾. **4** wird unter den gleichen Bedingungen nicht verändert. Sollte die chemische Oxidierbarkeit einen Anhaltspunkt für einen möglichen metabolischen Abbau liefern, dann könnte die Unwirksamkeit von **4** auch darauf beruhen, daß es im Organismus nicht zu Metaboliten mit Chinonstruktur oxidiert wird.

Experimenteller Teil

Schmp. sind nicht korr. Äqu.-Massen wurden durch Titration mit 0.1 N-HClO₄ in Eisessig oder Acetonitril ermittelt. SC: Al₂O₃ Woelm Aktivitätsstufe I, Toluol. DC: Kieselgel-Fertigplatten der Firma E. Merck, Darmstadt.

6-Cyano-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (**7**)

a) aus 6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (**6**): 14,8 g (50 mmol) **6**²⁾, 10 g CuCN und 60 ml N-Methylpyrrolidon(2) wurden 30 min gekocht. Der Ansatz wurde in eine Lösung von 20 g NaCN in 100 ml Wasser gegossen und 1 h gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde durch SC (Toluol/Al₂O₃) und durch Kristallisation aus Toluol gereinigt. Ausb. 6 g (49 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 211–213°.

b) aus 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (**5**): zu einer Lösung von 7,5 g (32 mmol) **5**⁴⁾ in 20 ml 9 M-H₂SO₄ wurde bei 0° eine Lösung von 2,2 g (32 mmol) NaNO₂ in 15 ml Wasser getropft. Die Diazoniumsalzlösung wurde bei 0° in eine Lösung von 4,5 g CuCN, 7 g NaCN und 22 g wasserfr. Na₂CO₃ in 80 ml Wasser getropft. Anschließend wurde der Ansatz mit 100 ml Wasser verdünnt und 30 min auf 100° erwärmt. Das ausfallende braune Produkt wurde sc und durch Kristallisation aus Toluol gereinigt (1,7 g, 22 % d.Th.). Es war nach Schmp., DC und IR identisch mit dem unter a) hergestellten Produkt.

C₁₄H₁₄N₂O₂ (242,3) Gef.: Molmasse: 242 (ms), Aequ. Masse 240.

6-Aminomethyl-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (**8**)

4,8g **7** wurden in 400 ml Methanol nach Zusatz von 20 ml 5 N-NaOH und ca. 2 g Raney-Nickel⁵⁾ bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Die theoret. H₂-Menge wurde in 8 h aufgenommen. Der Hydrieransatz wurde filtriert und i. Vak. eingeengt. Der kristalline Rückstand, der nach DC drei fluoreszierende Stoffe enthielt, wurde in 100 ml 1 M-H₃PO₄ gelöst. Die Lösung wurde mit 1 N-NaOH auf pH 3,5 eingestellt und in einem flüssig-flüssig-Extraktor mit Benzol kontinuierlich extrahiert, bis in der wäßrigen Phase nur noch ein Stoff dc nachweisbar war. Dann wurde die wäßrige Phase auf pH 7 eingestellt und erneut mit Benzol extrahiert. Aus diesem Benzolextrakt wurden 1,8 g (37 % d.Th.) eines dc einheitlichen Produktes isoliert, das nach Kristallisation aus Benzol/Cyclohexan gelbliche Kristalle vom Schmp. 86–88° lieferte. C₁₄H₁₈N₂O₂ (246,3) Äquiv.-Masse ber.: 123,2 Gef.: Molmasse 246 (ms), Äquiv.-Masse 126,5 (titr.).

6-[(4-Diethylamino-1-methylbutyl)-aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (**4**)

Die Synthese erfolgte analog Vorschrift Q in ⁴⁾. Aus 2 g (8 mmol) **8** und 2,3 g (10 mmol) 4,4-Diethoxy-1-diethylaminopentan wurden nach schichtchromatographischer Reinigung 0,5 g (16 % d.Th.) **4** als gelblich grünes, stark fluoreszierendes Öl erhalten. C₂₃H₃₇N₃O₂ (387,6) Gef.: Molmasse 387 (ms). Äquiv.-Massen Ber.: 129,2; 193,8; 387,6 Gef.: 189,4. Aus **4** wurde für die biologische Prüfung nach Vorschrift Q in ⁴⁾ das Salz mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure gebildet (gelbliche Kristalle).

Literatur

2. Mitt.: P. Nickel und K.-P. Juling, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 842 (1981).
- Aus der Dissertation K.-P. Juling, Erlangen 1977.
- W. Steuding, P. Nickel, E. Fink und O. Dann, Zur Wirkungsweise von malariaaktiven 6- und 8-Aminochinolinen, Vortrag auf der Vortragsveranstaltung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 28.9.1979 in Hamburg.
- P. Nickel und E. Fink, Justus Liebig's Ann. Chem. 1976, 367.
- Raney-Nickel gebrauchsfertig der Firma E. Merck, Darmstadt.
- Für die Durchführung der biologischen Prüfung danken wir Herrn Dr. Dr. E. Fink, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg.
- E. Fink und W. Kretschmar, Tropenmed. Parasitol. 21, 167 (1970).
- P. Nickel, W. Steuding und O. Dann, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 971 (1979).