

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 529–536 (1977)

Peter Nickel, Rainer Zimmermann¹⁾ und Ernst Fink

Gegen Malaria wirksame 6-Aminochinoline, IX^{2,3)}

2- und 4-Hydroxymethyl-Derivate

Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg und Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
(Eingegangen am 6. August 1976)

Die Synthese der 2- und 4-Hydroxymethyl-Derivate **1i** und **1m** von 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxychinolin (**1a**) wird beschrieben. **1i** und **1m** werden als mögliche Metabolite der Methyl-derivate **1b** bzw. **1d** angesehen. **1i** und **1m** sind weniger toxisch und vergleichbar wirksam gegen *P. vinckei* wie **1b** bzw. **1d**.

Antimalarial 6-Aminoquinolines, IX: 2- and 4-Hydroxymethyl Derivatives

The 2- and 4-hydroxymethyl derivatives **1i** and **1m** of 6-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-quinoline (**1a**) were synthesized. **1i** and **1m** are regarded as potential metabolites of the methyl derivatives **1b** and **1d**, Hydroxylation of **1i** and **1m** reduces the toxicity and has little influence on the plasmodicidal activity.

Im Bilharziose-Mittel Lucanthion (Miracil D[®], **2a**) ist die 4-Methylgruppe für die schistosomicide Wirksamkeit unerlässlich^{4, 5)}. Im Säugetier wird **2a** zu **2b** (Hycanthon)

1 R. Zimmermann, Dissertation Erlangen 1971.

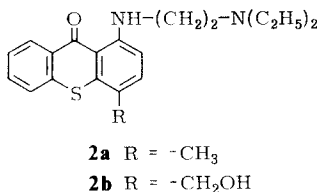
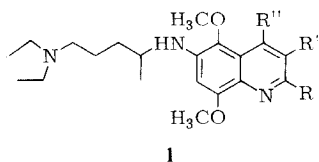
2 VIII. Mitt.: P. Nickel, H. Seidel, L. Preißinger, H. Barnickel, E. Fink und O. Dann, *Arzneim.-Forsch.* im Druck.

3 Über einen Teil der vorliegenden Arbeit wurde bereits auf der Chemiedozenten-Tagung in Hamburg 1971 berichtet.

4 A. Albert, *Selective Toxicity*, 5. Aufl., Chapman & Hall, London 1973.

5 R. Gönnert, *Bull. World Health Org.* 25, 702 (1961).

hydroxyliert⁶⁾. **2b** ist wesentlich wirksamer als **2a**, so daß **2a** als Pro-Wirkstoff anzusehen ist, der erst im Stoffwechsel in die eigentliche Wirkform **2b** überführt wird.



Bei den gegen Malaria wirksamen 6-Aminochinolinen vom Typ **1** bewirken Methylgruppen eine starke Verbesserung des chemotherapeutischen Index⁷⁾. Den stärksten Einfluß haben dabei Methylgruppen in 2- und/oder 4-Stellung des Chinolinringes (s. Tab. 1). Methylgruppen in 2- und 4-Stellung des Chinolinringes sind sehr reaktionsfähig, sie lassen sich leicht oxidieren⁸⁾. Eine solche Oxidation könnte auch in vivo eintreten, und es wäre denkbar, daß die im Vergleich zu **1a** günstigeren therapeutischen Eigenschaften der Methylderivate **1b**, **1d** oder **1f** ähnlich wie bei **2a** auf Metaboliten beruhen, in denen die Methylgruppen hydroxyliert sind.

Um diese Vermutung zu überprüfen wurden die 2- bzw. 4-Hydroxymethyl-derivate **1i** und **1m** hergestellt. Das Interesse an diesen Verbindungen wurde noch erhöht durch die Tatsache, daß im Chinin⁹⁾ und in den vom Chinin abgeleiteten Chinolyl-4-carbinolen¹⁰⁾ die 4-Hydroxymethylengruppe für die Wirksamkeit essentiell ist.

Die Hydroxymethyl-verbindungen **1i** und **1m** sind recht instabil. Als stabilere Derivate von **1i** und **1m** wurden die Ester **1j** und **1n** sowie der Methyläther **1k** und der Benzylthioäther **1l** hergestellt. Diese Derivate könnte man als Vorstufen ansehen, aus denen im Stoffwechsel **1i** bzw. **1m** entstehen könnte.

6 D.A. Berberian, H. Freele, D. Rosi, E.W. Dennis und S. Archer, Amer. J. Trop. Med. Hyg. 16, 489 (1967).

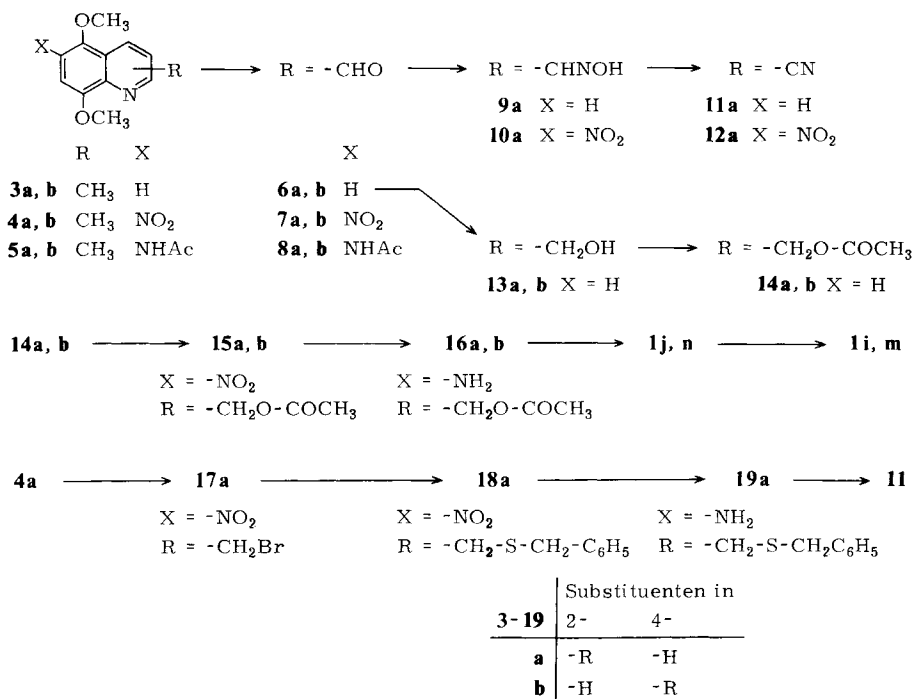
7 P. Nickel und E. Fink, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 367.

8 R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Bd. 4, John Wiley & Sons, Inc., New York 1952.

9 F.Y. Wiselogle, A Survey of Antimalarial Drugs 1941–1945, J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan 1946.

10 P.E. Thompson und L.M. Werbel, Antimalarial Agents, Academic Press, New York–London 1972.

Chemisch theoretischer Teil



Die Synthese der Hydroxymethylchinoline **1i** und **1m** erfolgte nach bekannten Methoden⁸⁾ auf dem im Formelschema 1 skizzierten Weg. Ausgangsprodukte waren die 2- bzw. 4-Methylchinoline **3a** bzw. **3b**, die mit Selenoxid in Dioxan zu den Aldehyden **6a** bzw. **6b** oxidiert wurden. Auf die gleiche Weise konnten auch das 6-Nitrochinaldin **4a** und das 6-Acetaminochinaldin **5a** zu den entsprechenden Aldehyden **7a** bzw. **8a** oxidiert werden. Diese Reaktion lieferte nur dann reproduzierbare Ergebnisse, wenn peroxidfreies Dioxan und frisch sublimiertes Selenoxid¹¹⁾ verwendet wurden. **6a** und **6b** wurden mit Natriumborant zu den 2- bzw. 4-Hydroxymethylchinolinolen **13a** bzw. **13b** reduziert, die mit Acetanhydrid/Pyridin zu **14a** bzw. **14b** acetyliert wurden. Die Nitrierung von **14a, b** zu **15a, b**, die Reduktion von **15a, b** zu **16a, b** und die Alkylierung von **16a, b** zu **1j** bzw. **1n** erfolgte glatt nach bereits beschriebenen Verfahren⁷⁾. Die 2- bzw. 4-Acetoxyethylchinoline **1j** bzw. **1n** wurden durch kurzes Erhitzen in Salzsäure zu **1i** bzw. **1m** verseift.

11 R.H. Baker und R.N. Maxson, Inorg. Syntheses I, 119 (1939).

Tab. 1: *Biolog. Daten der synthetisierten 6-Aminochinoline*

1	Substituenten in 2 --	3 --	4 --	MTD ^{a)} mg/kg	MED ^{b)} mg/kg
a	-H	-H	-H	1	1
b	-CH ₃	-H	-H	3.2 ^{c)}	0.4 ^{d)}
c	-H	-CH ₃	-H	1	1
d	-H	-H	-CH ₃	12.5	1
e	-CH ₃	-CH ₃	-H	20	0.5
f	-CH ₃	-H	-CH ₃	45 ^{c)}	0.5 ^{d)}
g	-H	-CH ₃	-CH ₃	20	1
h	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	50	1
i	-CH ₂ OH	-H	-H	10	1
j	-CH ₂ OAc ^{g)}	-H	-H	e)	w ^{e)}
k ^{f)}	-CH ₂ OCH ₃	-H	-H	10	1
l	-CH ₂ -S-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H	-H	50	1
m	-H	-H	-CH ₂ OH	50	5
n	-H	-H	-CH ₂ OAc	50	1

a) MTD maximal tolerierte Dosis bei einmaliger i.p.-Applikation (Maus)

b) MED minimal effektive Dosis i.p. (Maus/P. vinckeii)

c) LD₅₀d) ED₅₀

e) w = wirksam, die Substanz ist so instabil, daß bei der biologischen Prüfung keine reproduzierbaren Daten erhalten wurden, auf quantitative Angaben wurde deshalb verzichtet.

f) Die Synthese dieser Verbindung wird in der folgenden Publikation dieser Serie beschrieben.

g) Ac = COCH₃

Für die biologische Prüfung wurden von **1i,j,m,n** die Salze mit Naphthalin-1.5-disulfonsäure hergestellt. Die hygroskopischen Salze waren nur bei Aufbewahrung im Exsikkator haltbar.

Als Ausgangsprodukte für **13a,b** mußten auch 2- bzw. 4-Chlormethyl- oder Brommethyl-chinoline geeignet sein. Alle Versuche **3a** mit Chlor, Brom oder NBS selektiv zu halogenieren, führten unter heftiger Reaktion zu schwarzen Schmierern (vergl. ¹²⁾). Das 6-Nitrochinaldin **4a** ließ sich dagegen mit NBS selektiv zum 2-Brommethyl-5.8-dimethoxy-6-nitrochinolin **17a** bromieren, aus dem mit Benzylmercaptan in äthanolischer Natronlauge glatt das 2-Benzylmercaptomethyl-5.8-dimethoxy-6-nitrochinolin **18a** entstand. Dieses wurde zu **19a** reduziert. **19a** wurde auf übliche Weise zu **11** alkyliert.

Biologische Prüfung

Die Prüfung von **1i** – **1n** auf Malaria-Wirksamkeit erfolgte an mit *Plasmodium vinckei* infizierten Mäusen nach dem von *Fink* und *Kretschmar*¹³⁾ beschriebenen Verfahren. Die Ergebnisse dieser Prüfung sowie die Ergebnisse der Bestimmung der akuten Toxizität sind in Tab. 1 angegeben. Tab. 1 enthält ferner die bisher nicht publizierten Daten der biologischen Prüfung der Methylderivate **1b** – **1h**.

Diskussion

Die Hydroxymethylderivate **1i** bzw. **1m** besitzen eine deutlich geringere Toxizität als die entsprechenden Methylderivate **1b** bzw. **1d**. Einen vergleichbaren Toxizitätsmindernden Einfluß haben eine 4-Acetoxymethylgruppe (**1n**) sowie eine 2-Methoxymethylgruppe (**1k**) oder eine 2-Benzylmercaptomethylgruppe (**2l**). Auf die plasmodizide Wirksamkeit haben diese Substituenten dagegen praktisch keinen Einfluß. **1m** zeigt sogar eine geringere Wirksamkeit als die entsprechende Methylverbindung **1d**.

Im Gegensatz zu den Erfahrungen beim Lucanthon (**2a**) scheint daher eine Hydroxylierung von Methylgruppen bei den 6-Aminochinolininen für die Wirksamkeit keine Rolle zu spielen. Für die verminderte Toxizität von **1i** und **1m** könnte der erhöhte hydrophile Charakter dieser Verbindungen eine Rolle spielen, der zu einer schnelleren Ausscheidung führen könnte.

Wässrige Lösungen von Salzen von **1i**, **1j**, **1m** und **1n** sind sehr instabil. Die Toxizität solcher Lösungen nimmt mit dem Alter der Lösung zu. Ganz besonders ausgeprägt war dieses Verhalten bei der Verbindung **1j**, für die bei der biologischen Prüfung deshalb keine reproduzierbaren Ergebnisse erhalten werden konnten. **1k** und **1l** waren dagegen erwartungsgemäß stabiler.

Für eine Unterstützung dieser Arbeit durch Sach- und Personalmittel danken wir der Stiftung Volkswagenwerk, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Weltgesundheitsorganisation.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kupferblock nach Lindström, nicht korr. *SC*: neutrales Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I; Woelm). – Bestimmung der *Äquivalentgewichte* der Basen: Titriergerät Radiometer, Kopenhagen; *DC*: Glasplatten mit Kieselgel G nach *Stahl* (Merck).

A) 5.8-Dimethoxychinolin-2-(bzw. 4-)-aldehyde **6a,b**, **7a**, **8a**

Allgemeine Vorschrift: Eine heiße Lösung von 0.1 mol **3a** bzw. **3b**, **4a** oder **5a** in 100 ml peroxidfreiem Dioxan wird mit einer Lösung von 12.2 g (0.11 mol) frisch sublimiertem SeO₂¹¹⁾ in 10 ml

13 E. Fink und W. Kretschmar, Z. Tropenmed. Parasitol. 21, 167 (1970).

Tab. 2: 5,8-Dimethoxychinoline

Nr.	2	5,8-Dimethoxychinolin mit Substituenten in	a)	4	6	Edukt Vorschrift	% Ausbeute	Schmp.° f)	krist. aus	DC c) hRf	Nachweis	Summen- formel	Mol- (Äquiv.) Masse Ber.	Äquiv.- Masse d)	Gef.
6a	-CHO	-H	-H	-H	-H	3a A	64	115-116	AW	47 65	gf	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	217.2	215.0	
9a	-CHNOH	-H	-H	-H	-H	6a C	80	229-232	D	30 28	gf	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232.2	232.0	
11a	-CN	-H	-H	-H	-H	9a C	68	144-146	B	40 56	gf	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂	214.2	212.0	
7a	-CHO	-H	-H	-H	-H	4a A	51	213-215	B	62 64	gel	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅	262.2	262.0	e)
10a	-CHNOH	-H	-H	-H	-H	7a C	80	235-238	D	60 36	gel	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₅	277.2		e)
12a	-CN	-H	-H	-H	-H	10a C	42	246-248	C	63 61	gel	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₄	259.2		e)
8a	-CHO	-H	-H	-H	-H	5a A	20	203-205	B	28 20	gf	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄	274.3	279.0	
13a	-CH ₂ OH	-H	-H	-H	-H	6a Ba	92	116-119	BL	15 22	bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219.2	220.0	
14a	-CH ₂ O-COCH ₃	-H	-H	-H	-H	13a Bb	84	106-109	AW	40 61	bf	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261.3	262.0	
15a	-CH ₂ O-COCH ₃	-H	-H	-H	-H	14a g)	51	155-156	B	62 57	gel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆	306.3	302.0	
16a	-CH ₂ O-COCH ₃	-H	-H	-H	-H	15a h)	83	132-134	B	20 21	gf	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	276.3	280.0	
1j	-CH ₂ O-COCH ₃	-H	-H	-H	-H	16a i)	69	Öl		61	gf	C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₄	417.6	413.0	
						NHR							(208.8)	206.0	
li	-CH ₂ OH	-H	-H	-H	-H	1j F	60	Öl		30	gf	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₃	375.5	368.0	
													(187.8)	188.5	
													(125.2)	128.0	
6b	-H	-CHO	-H	-CHO	-H	3b A	65	125-126	AW	34 47	gel	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	217.2	222.0	
7b	-H	-CHO	-NO ₂	-CHO	-NO ₂	4b A	36	184-186		70	gel	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅	262.2	266.0	
5b	-H	-CH ₃	-NHAc	-CH ₃	-NHAc	k)	80	210-211	A	50	bf	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	260.3	260.0	
8b	-H	-CHO	-NHAc	-CHO	-NHAc	5b A	79	181-184	W	20	gel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄	274.3	275.0	
13b	-H	-CH ₂ OH	-H	-CH ₂ OH	-H	6b Ba	90	142-143	BL	6 11	bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219.2	227.0	

14b	-H	-CH ₂ O-COCH ₃	-H	13b	Bb	86	105-108	BL	20	41	bf	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261.3	260.0
15b	-H	-CH ₂ O-COCH ₃	-NO ₂	14b	g	55	156-158	B	38	46	gel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆	306.3	305.5
16b	-H	-CH ₂ O-COCH ₃	-NH ₂	15b	h	90	140-142	B	10	13	gf	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	276.3	279.0
1n	-H	-CH ₂ O-COCH ₃	-NHR	16b	i	73	Öl		42	42	gf	C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₂	417.6	198.0
													(208.8)	
1m	-H	-CH ₂ OH	-NHR	1n	F	60	Öl		21	21	gf	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₃	(139.2)	142.0
													375.5	376.0
													(187.8)	
													(125.2)	
17a	-CH ₂ Br	-H	-NO ₂	4a	D	66	181-184	E	72	72	gel	C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₄ Br	327.1	323.0
							(Zers.)							
18a	-CH ₂ -S-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H	-NO ₂	17a	E	67	116-118	A	65	65	gel	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	370.4	368.0
19a	-CH ₂ -S-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H	-NH ₂	18a	I	50	Öl		43	43	gf	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	340.4	m)
11	-CH ₂ -S-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H	-NHR	19a	n	30	Öl		63	63	gf	C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₂ S	481.7	478.0
													(240.9)	242.0

a) -NHAc = -NH-CO-CH₃, -NHR = -NH-CH(CH₃)(CH₂)₃-N(C₂H₅)₂

b) A = Äthanol, B = Benzol, C = Chlorbenzol, D = Dimethylformamid (DMF), E = Eisessig, G = Glykolmonomethyläther, L = Ligroin, M = Methanol, T = Toluol, W = Wasser.

c) DC Laufmittel: 1. Benzol/Pyridin 8+2, 2. Benzol/Diäthylamin 9+1; Nachweis unter UV-Licht (254 oder 360 nm): bf = blaue, gf = gelbgrüne, of = orange Fluoreszenz, gel = gelb und Fluoreszenz-Löschung nach Besprühen mit 0.04proz. Natriumfluoreszeinlösung.

d) Äquiv.-Massen bestimmt durch Titration mit 0.1 N HClO₄ (in Dioxan), Lösungsmittel: Eisessig, Acetanhydrid oder Acetonitril.

e) nicht titrierbar in Acetanhydrid.

f) 6a Lit.¹⁵⁾ Schmp. 113°.

g) Vorschrift N in 7).

h) Vorschrift O in 7).

i) Vorschrift Q in 7), nach der Hydrierung unterließ jedoch die Behandlung mit HCl.

j) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von 6b: dunkelrote Nadeln (DMF) Schmp. 275-276°.

k) hergestellt durch Erhitzen von 6-Amino-5,8-dimethoxylolepin⁷⁾ in Acetanhydrid.

l) Vorschrift G in 16).

m) nicht analysiert, als Rohprodukt weiter verarbeitet.

n) Vorschrift I in 16).

14 Houben-Weyl-Müller 7/1, S. 471, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

Wasser und 50 ml Dioxan versetzt und eine Std. gekocht. Der abgekühlte Ansatz wird i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird (evtl. nach SC Al_2O_3 /Benzol) aus dem in Tab. 2 angegebenen Lösungsmittel kristallisiert.

B) 2-Acetoxymethyl-5.8-dimethoxychinolin (14a)

a) Eine Lösung von 15 g (70 mmol) **6a** in 100 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 1.2 g (30 mmol) NaBH_4 in 5 ml Wasser versetzt. Nach 15 Min. wurde der Ansatz mit 20 ml Aceton und 100 ml Wasser versetzt und i. Vak. auf 50 ml eingengt. Das dabei ausfallende **13a** wurde aus Äthanol/Wasser kristallisiert.

b) 10 g **13a** wurden in 10 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin 1 Std. gekocht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen, das ausfallende **14a** aus Äthanol/Wasser kristallisiert.

14b wurde auf gleiche Weise aus **6b** hergestellt. Analytische Daten s. Tab. 2.

C) 2-Cyan-5.8-dimethoxychinolin (11a)

19 g Oxim **9a** (hergestellt¹⁴) aus **6a**) wurden in 40 ml Acetanhydrid 20 Std. gekocht. Der Ansatz wurde in verd. Ammoniak gegossen, das ausfallende **11a** aus Benzol kristallisiert.

Auf gleiche Weise wurde **12a** aus **7a** erhalten. Analytische Daten s. Tab. 2.

D) 2-Brommethyl-5.8-dimethoxy-6-nitrochinolin (17a)

20 g (80 mmol) **4a**⁷⁾, 14.3 g (80 mmol) NBS, 1 g Dibenzoylperoxid und 250 ml Benzol wurden unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe 5 Std. gekocht. Der abgekühlte Ansatz wurde i. Vak. auf 50 ml eingengt. Das dabei ausfallende gelbe Produkt (Schmp. $172-178^\circ$) wurde ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet. Zur Analyse wurde eine Probe aus Eisessig kristallisiert.

In CCl_4 verlief die gleiche Reaktion wesentlich langsamer (15 Std.) und ergab unreinere Produkte. Analytische Daten s. Tab. 2.

E) 2-Benzylmercaptomethyl-5.8-dimethoxy-6-nitro-chinolin (18a)

Eine Suspension von 9.5 g (27 mmol) **17a** in 10 ml wasserfr. Äthanol wurde unter Rühren bei Raumtemp. mit einer Lösung von 3.5 g (27 mmol) Benzylmercaptan und 1.1 g NaOH in 25 ml wasserfr. Äthanol versetzt. Nach 30 min. wurde das ausgefallene **18a** abfiltriert und aus Äthanol kristallisiert (orange gefärbte Krist.). Analytische Daten s. Tab. 2.

F) 2- bzw. 4-Hydroxymethylchinoxaline 1i und 1m

2 g **1j** bzw. **1n**, 15 ml konz. HCl und 10 ml Wasser wurden 10 Min. gekocht. Die Ansätze wurden mit NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Reinigung durch SC (Benzol/ Al_2O_3), analytische Daten s. Tab. 2.

15 C. Antonello, Gazz. Chim. Ital. 91, 926 (1961).

16 P. Nickel, H. Barnickel, A. Wolff, E. Fink und O. Dann, Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 81 (1977).