

Gegen Malaria wirksame 6-Aminoquinoline, 12. Mitt.¹⁾

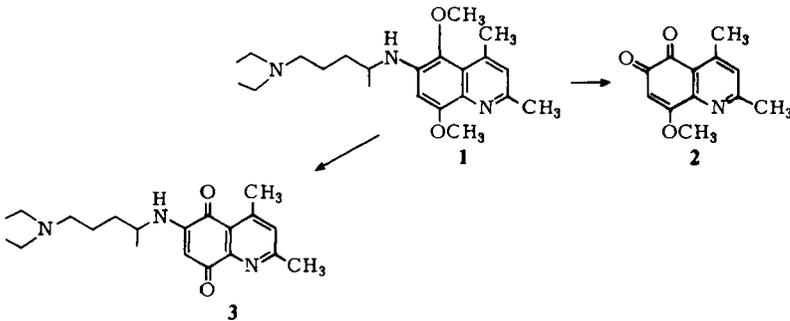
8-Methoxy-2.4-dimethyl-chinolin-5.6-dion

Peter Nickel*, Wolfgang Steuding** und Otto Dann**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33 und
 Institut für Pharmazie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstraße 19, D-8520 Erlangen**
 Eingegangen am 1. August 1979

*Schönhöfer*²⁾ vermutete, daß nur solche Aminoquinolin-Derivate eine Wirksamkeit gegen Plasmodien besitzen, die leicht in Verbindungen mit Chinonstruktur übergehen können (Chinon-Hypothese). Tatsächlich sind bei einigen 8-Aminoquinolinen, so dem Plasmochin®, dem Pentaquin® und dem Isopentaquin®, basisch alkylierte 8-Aminoquinolin-5.6-dione als Metabolite gefunden worden^{3,4,5)}, die in vitro hochwirksam gegen Plasmodien sind⁴⁾.

Bei den 6-Aminoquinolinen vom Typ **1**, deren Bearbeitung von *Schönhöfer*⁶⁾ begonnen und von uns fortgesetzt wurde, sind für eine hohe Wirksamkeit zwei Methoxy- (bzw. Alkoxy-)gruppen in 5- und 8-Stellung erforderlich. Man kann daher auch **1** als eine Vorstufe für Chinonstrukturen ansehen. Aus **1** könnten die Chinone **2** und **3** entstehen. Ein basisch alkyliertes Chinolin-5.8-chinon vom Typ **3** ist als wahrscheinliche Wirkform von 6-Aminoquinolinen postuliert worden^{7,8)}.



1 läßt sich in wäßriger Lösung bei pH 7 und Raumtemp. mit Kaliumhexacyanoferrat-(III) in hoher Ausbeute zum Chinon **3** oxidieren.

Diese leichte Oxidierbarkeit von **1** veranlaßte uns, im Rahmen von Struktur-Wirkungsuntersuchungen, zu überprüfen, ob zwischen der Oxidationsgeschwindigkeit von Substanzen von Typ **1** und deren biologischer Wirksamkeit ein Zusammenhang besteht. Darüber wird in einer späteren Veröffentlichung dieser Reihe berichtet werden.

Experimenteller Teil

8-Methoxy-2.4-dimethyl-chinolin-5.6-dion (2)

Zu einer Lösung von 9.9 g (15 mmol) 6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-5.8-dimethoxy-2.4-dimethylchinolin-naphthalin-1.5-disulfonat (**1**)⁹⁾ in 90 ml Wasser wurde unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 19,8 g (60 mmol) $K_3[Fe(CN)_6]$ in 100 ml Wasser getropft. Durch gleichzeitige Zugabe von 2N-NaOH wurde der pH auf 6.8–7.0 gehalten. Ca. 10 min nach beendeter Zugabe begann unter Anstieg des pH-Wertes ein gelbes Produkt auszufallen. Durch Zusatz von 2N-HCl wurde der pH auf 7.0 gehalten. Nach 30 min wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde mit Chloroform extrahiert. Der nach Verjagen des Chloroforms verbleibende Rückstand und das ausgefallene Produkt ergaben nach einer Kristallisation aus Toluol goldgelbe Nadeln (2.3 g; 71 % d. Th.) vom Schmp. 200–203° (Zers.). DC (Benzol/Diethylamin 9 + 1) hRf 34. $C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2) Äquiv.-Masse Gef. 217.6 (Titration mit 0.1 N-HClO₄).

IR (KBr): 1688 (C=O), 1654 cm^{-1} (C=O); UV (CHCl₃): λ_{max} (log ϵ) = 251 (sh), 257 (4.53), 272 (sh), 385 nm (3.15); MS (70 eV): m/e = 217 (M⁺), 219 (M+2), 202 (M-CH₃), 189 (M-CO), 161 (M-2CO). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.18 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

Literatur

11. Mitt.: P. Nickel, R. Zimmermann, L. Preißinger und E. Fink, *Arzneim. Forsch.* 28, 723 (1978).
- F. Schönhöfer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 247, 1 (1942).
- R. W. Berliner, *Privatmitt.*, ref. in E. S. Josephson, D. J. Taylor, J. Greenberg und A. P. Ray, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 76, 700 (1951).
- J. Greenberg, D. J. Taylor und E. S. Josephson, *J. Infect. Dis.* 88, 163 (1951).
- Q. M. Geiman, *Proceedings of the Fourth International Congress on Tropical Medicine and Malaria*, D. C. Department of State Publication 1, 3246 (1948).
- F. Schönhöfer und W. Schulemann, a) D. B. P. 1 186 861 (7. Okt. 1965). Franz. Pat. N 2433; C.A. 61, 13 290h (1964); b) Bel. Pat. 614 245; C.A. 58, 3405f (1963).
- E. F. Elslager, M. P. Hutt und L. M. Werbel, *J. Heterocycl. Chem.* 6, 99 (1969).
- Habilitationschrift P. Nickel, Erlangen 1969.
- P. Nickel und E. Fink, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 1976, 367.

[KPh 163]