

Institut für Pharmazie, Universität Hamburg, Germany

Synthese und antiplasmodiale Wirksamkeit von [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolinen

T. MEYER, D. GEFFKEN

Eingegangen am 13. August, 2003, angenommen am 5. November 2003

Dr. Thomas Meyer, Abtlg. Pharmazeutische Chemie, Institut für Pharmazie, Bundesstr. 45, D-20146 Hamburg

Pharmazie 59: 593–596 (2004)

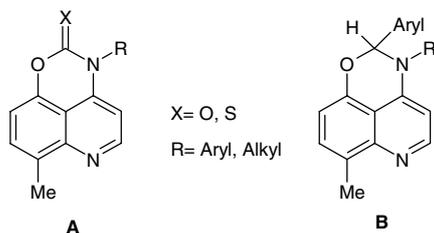
1,3-Oxazino-anellierte Chinolin-Verbindungen können leicht aus 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen erhalten werden. Dabei ergibt die Cyclisierung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol oder 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol 2,3-Dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-one (**2**) bzw. 2,3-Dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-thione (**3**). Die Cyclocondensation von **1** mit Aldehyden ergibt 2,3-Dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinoline (**4**). Die neuen tricyclischen Substanzen zeigen wachstumshemmende Wirkung gegen *Plasmodium falciparum*.

Synthesis and antiprotozoal activity of [1,3]oxazino[4,5,6-*de*]quinolines

The synthesis of 1,3-oxazino-anellated 4-amino-5-hydroxy-quinolines has been investigated. Cyclisation to 2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]quinoline-2-ones/-2-thiones (**2/3**) was achieved by reaction with 1,1'-carbonyldiimidazole or 1,1'-thiocarbonyldiimidazole. Cyclocondensation with aldehydes yielded 2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]quinoline-derivatives (**5**). All new tricyclic compounds exhibited weak antiprotozoal activity against *Plasmodium falciparum*.

1. Einleitung

4-Aminochinolone sind bekannte Malaria-wirksame Arzneistoffe, die durch resistente Krankheitserreger in zunehmendem Maße wirkungslos werden (Wernsdorfer und Payne 1991).



In letzter Zeit konnten neue 4-Amino-5-hydroxy-chinolone (**1**) gewonnen werden (Meyer et al. 2001), die eine gute Wirksamkeit gegen *Plasmodium falciparum* aufwiesen (Meyer 2000). Wir haben nun durch Cyclisierung von **1** bislang unbekannte [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-Derivate (Strukturen **A** und **B**) erschlossen und auf ihre Antimalariawirksamkeit untersucht.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

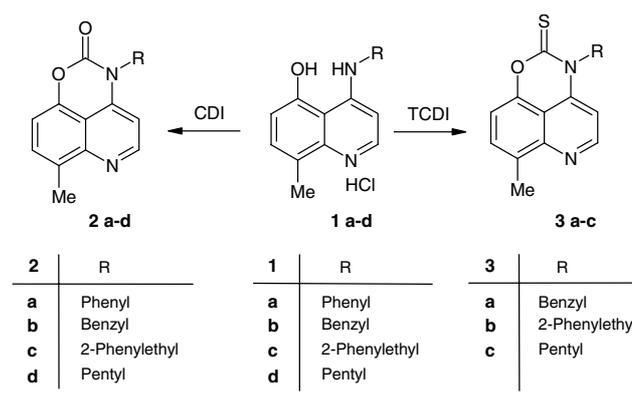
2.1. Darstellung der 4-Amino-5-hydroxy-chinolone

Die für die Cyclisierungsreaktionen eingesetzten 4-Amino-5-hydroxy-chinolone **1a–d** wurden gemäß literaturbekannter Methode (Meyer et al. 2001) hergestellt.

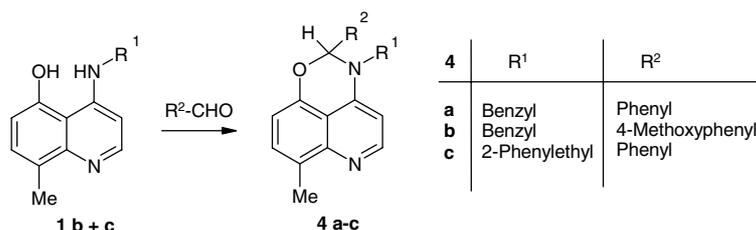
2.2. Synthese von 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-onen (**2**) und -2-thionen (**3**)

4-Alkyl- und 4-Aryl-amino-5-hydroxy-chinolone-hydrochloride **1a–d** wurden in Anlehnung an Literaturvorschriften (Staab 1957; Staab et al. 1998) mit äquimolaren Mengen 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in Dichlormethan zu 3-substituierten 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-onen **2a–d** in Ausbeuten von 70 bis 80% cyclisiert (Schema 1). Die Umsetzung erfolgte zunächst bei Raumtemperatur, anschließend bei 80 °C, wobei sich das Fortschreiten der Ringschlussreaktion gut an der Aus-

Scheme 1



Scheme 2



prägung der für **2** typischen (C=O)-Bande bei 1735 cm^{-1} verfolgen ließ.

Auf analoge Weise konnten **1a–d** mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) bei Raumtemperatur in die 3-substituierten 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-thione **3a–c** überführt werden (Schema 1), welche sich im IR-Spektrum durch eine charakteristische IR-Absorptionsbande der (C=S)-Valenzschwingung bei 1231 cm^{-1} zu erkennen gaben.

2.3. Synthese von 2-aryl-substituierten 2,3-Dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolinen (4)

Durch Umsetzen der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline **1b**, **1c** mit aromatischen Aldehyden in siedendem Toluol in Anlehnung an eine Literaturvorschrift (Zigeuner und Rauter 1965) ließen sich die 2-Aryl-2,3-dihydro[1,3]oxazino-[4,5,6-de]chinolin-Verbindungen **4a–c** als hydrolyseempfindliche Substanzen in Ausbeuten von 40–74% gewinnen (Schema 2).

2.4. Mikrobiologische Prüfung

Alle dargestellten Verbindungen wurden auf ihre Aktivität gegen den multi-resistenten *Plasmodium falciparum*-Stamm Dd2 untersucht. Um den Einfluss der Cyclisierung auf die biologische Wirksamkeit erkennen zu können, ließ man auch die ringoffenen Edukte **1a–d** auf den Erreger einwirken. Aus der Vitalität der Protozoen nach Bebrütung ließ sich der wachstumshemmende Effekt unterschiedlich konzentrierter Lösungen der Substanzen erkennen. Die Tabelle zeigt deutlich den geringen Unterschied in der Wirkung des Cyclisierungsproduktes (**2,3**) zu der des ringoffenen 4-Amino-5-hydroxy-chinolins (**1**), es zeigt sich überwiegend jeweils eine starke Vitalitätsabnahme. Der bestimmende Einfluss auf die inhibitorische Aktivität gegenüber Plasmodien geht von dem 4-Amino-Substituenten aus, der als Benzyl- oder 2-Phenylethyl-Rest in diesem Test den günstigsten Effekt auf die antiplasmodiale Wirksamkeit zeigt.

Tabelle: Wirksamkeit der synthetisierten Verbindungen gegen *Plasmodium falciparum* Dd2

Verbindung	Vitalität (%) 100 µmol/ml	Vitalität (%) 10 µmol/ml	Vitalität (%) 1 µmol/ml
1a	19	20	94
1b	11	10	–
1c	02	02	06
2a	15	12	100
2b	02	02	100
2c	14	14	33
2d	13	15	91
3a	02	02	100
3b	11	11	77
3c	13	17	10
4a	08	14	–

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Methoden

Schmelztemperaturen sind unkorrigiert und wurden am Electrothermal IA9000 SERIES-Digital Schmelzpunkt-Apparat bestimmt. IR-Spektren wurden als KBr-Pressling auf dem Perkin Elmer 1600 FTIR-Spektrophotometer aufgenommen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)- und $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz)-Spektren wurden am Bruker AMX400-Spektrometer erstellt. Die chemische Verschiebung (δ) wird in „parts per million“ Tieffeldverschiebung von Tetramethylsilan angegeben. Elementaranalysen wurden an einer Heraeus CHN-O-Rapid-Verbrennungsapparatur durchgeführt, dabei fanden sich die gemessenen Werte innerhalb einer Abweichung von 0.4% der jeweils berechneten Werte. Von allen Substanzen wurden Massenspektren am Finnigan MAT311A-Spektrometer erstellt.

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-one (**2a–d**) (AAV 1)

Eine Suspension von 2 mmol 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin **1a–d** in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 2 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol, das in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst wurde, versetzt. Man lässt zunächst 16 h bei Raumtemperatur rühren und erhitzt danach 4 h auf dem Ölbad von $80\text{ }^\circ\text{C}$ unter Rückfluss. Nach Abkühlung werden 5 ml Wasser hinzugegeben. Aus dem Flüssigkeitsgemisch wird das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der ausfallende Feststoff wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat werden schwach gefärbte nadelförmige Kristalle erhalten.

3.3. 7-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-on (**2a**)

Nach AAV 1 aus 0,40 g (1 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-phenyl-amino-chinolin-hydrochlorid (**1a**) und 0,17 g (1 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Gelbgraue Nadeln aus Ethylacetat. Ausbeute 70%: Schmp. $200\text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3033 (CH, arom.), 2933 (CH, aliph.), 1746 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ [ppm] 2.60 (3H, s, CH_3), 5.96 (1H, d, $J=5.1$ Hz, C4-H), 7.13 (1H, d, $J=8.2$ Hz, C9-H), 7.55 – 7.67 (6H, m, Phenyl und C8-H), 8.57 (1H, d, $J=5.1$, C5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO) δ [ppm] 16.84 (CH_3), 101.60 (C4), 107.51 (C9), 128.50 und 129.38 und 130.01 und 130.45 (C1', C2', C3', C4', C5', C6'), 130.23 (C8), 1345.89 (C7), 144.71 (C10), 145.78 (C9a), 146.20 (C2), 151.89 (C5). MS (EI): m/z (%) = 276.1 (100) [M^+], 248.2 (38), 231.2 (10), 40.2 (8). $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (276.3)

3.4. 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-on (**2b**)

Nach AAV 1 aus 0,60 g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (**1b**) und 0,33 g (2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Blassgelbe Nadeln aus Ethylacetat. Ausbeute 80%: Schmp. $181\text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3044 (CH, arom.), 2923 (CH, aliph.), 1735 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ [ppm] 2.58 (3H, s, CH_3), 5.22 (2H, s, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 6.85 (1H, d, $J=5.12$ Hz, C4-H), 7.11 (1H, d, $J=7.60$ Hz, C9-H), 7.27–7.44 (5H, m, Phenyl), 7.61 (1H, d, $J=7.64$ Hz, C8-H), 8.67 (1H, d, $J=5.08$, C5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO) δ [ppm] 16.83 (CH_3), 47.29 ($-\text{CH}_2-\text{N}$), 101.65 (C4), 107.52 (C9), 126.62 und 127.42 und 128.62 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.09 (C1'), 130.39 (C8), 134.96 (C7), 142.46 (C10), 145.73 (C9a), 147.40 (C2), 152.01 (C5). $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (290.3)

3.5. 7-Methyl-3-(2-phenylethylamino)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-on (**2c**)

Nach AAV 1 aus 0,35 g (1 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-(2-phenylethyl-amino)-chinolin-hydrochlorid (**1c**) und 0,17 g (1 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Blassgelbe Nadeln aus Ethylacetat. Ausbeute 80%: Schmp. $180\text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3029 (CH, arom.), 2923 und 2854 (CH, aliph.), 1732 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ [ppm] 2.58 (3H, s, CH_3), 2.99 (2H, t, $J=7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{Phenyl}$), 4.15 (2H, t, $J=7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{N}$),

7.02–7.34 (6H, m, Phenyl und C9-H), 7.05 (1H, d, J=5.1 Hz, C4-H), 7.57 (1H, d, J=8.2 Hz, C8-H), 8.73 (1H, d, J=5.1, C5-H); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 16.85 (CH₃), 31.54 (-CH₂-Phenyl), 45.27 (-CH₂-N), 101.18 (C4), 107.29 (C9), 126.45 und 128.37 und 128.84 und 129.98 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.31 (C1'), 130.39 (C8), 137.80 (C7), 142.25 (C10), 145.79 (C9a), 146.59 (C2), 152.17 (C5). C₁₉H₁₆N₂O₂ (304.4)

3.6. 7-Methyl-3-pentyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-on (2d)

Nach AAV 1 aus 0,10 g (0,4 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-pentylamino-chinolin-hydrochlorid (**1d**) und 0,08 g (0,5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Graue Nadeln aus Ethylacetat. Ausbeute 75%: Schmp. 135 °C; IR (KBr): 3028 (CH, arom.), 2956 und 2854 (CH, aliph.), 1734 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 0.88 (3H, t, J=7.1 Hz, C5'-H₃), 1.35–1.38 (4H, m, C3'-H₂ und C4'-H₂), 1.67 (2H, m, C2'-H₂), 2.58 (3H, s, CH₃), 3.94 (2H, dt, J=6.6 Hz, -CH₂-N), 7.01 (1H, d, J=5.1 Hz, C4-H), 7.05 (1H, d, J=8.2 Hz, C9-H), 7.58 (1H, d, J=8.2 Hz, C8-H), 8.74 (1H, d, J=5.1 Hz, C5-H); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) δ [ppm] 13.76 (C5'), 16.65 (C8-CH₃), 21.79 (C4'), 25.23 (C3'), 28.04 (C2'), 44.01 (C1'), 101.08 (C4), 107.23 (C9), 129.92 (C8), 130.31 (C7), 142.46 (C10), 144.82 (C9a), 147.60 (C2), 152.20 (C5) C₁₆H₁₈N₂O₂ (270.3)

3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 7-Methyl-2,3-dihydro-[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-thione (3 a-c) (AAV 2)

Eine Suspension von 2 mmol 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (**1b–d**) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 2 mmol 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur werden 5 ml Wasser hinzugegeben. Aus dem Flüssigkeitsgemisch wird das organische Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der ausfallende Feststoff abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat werden schwach gefärbte nadelförmige Kristalle erhalten.

3.8. 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-thion (3a)

Nach AAV 2 aus 0,60 g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (**1b**) und 0,36 g (2 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol. Grau-gelbe Nadeln aus Ethylacetat. Ausbeute 54%: Schmp. 161 °C; IR (KBr): 3031 (CH, arom.), 2911 (CH, aliph.), 1231 (C=S) cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 2.59 (3H, s, CH₃), 5.81 (2H, s, -CH₂-N), 6.81 (1H, d, J=5.6 Hz, C4-H), 7.21 (1H, d, J=7.6 Hz, C9-H), 7.27–7.44 (5H, m, Phenyl), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz, C8-H), 8.72 (1H, d, J=5.6, C5-H); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) δ [ppm] 16.83 (CH₃), 53.20 (-CH₂-N), 102.51 (C4), 107.31 (C9), 108.44 (C9b), 126.18 und 127.37 und 128.65 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.55 (C8), 130.74 (C1'), 133.56 (C7), 138.95 (C6a), 144.76 (C9a), 144.76 (C9a), 145.53 (C3a), 152.42 (C5), 181.69 (C2). C₁₈H₁₄N₂OS (306.3)

3.9. 7-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-thion (3b)

Nach AAV 2 aus 0,08 g (0,3 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-(2-phenylethyl-amino)-chinolin-hydrochlorid (**1e**) und 0,05 g (0,3 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol. Gelbbraune Nadeln aus Ethylacetat. Ausbeute 85%: m.p. 118 °C; IR (KBr): 3011 (CH, arom.), 2922 (CH, aliph.), 1227 (C=S) cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 2.59 (3H, s, CH₃), 3.09 (2H, t, J=8.2 Hz, -CH₂-Phenyl), 4.63 (2H, unscharfes t, -CH₂-N), 7.13–7.43 (7H, m, Phenyl und C4-H und C9-H), 7.62 (1H, d, J=7.6 Hz, C8-H), 8.82 (1H, d, J=4.6 Hz, C5-H) 2.58 (3H, s, CH₃); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 16.86 (CH₃), 30.08 (-CH₂-Phenyl), 50.93 (-CH₂-N), 102.02 (C4), 107.09 (C9), 126.59 und 128.45 und 128.84 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.49 (C1'), 130.61 (C8), 137.48 (C7), 138.70 (C10), 144.68 (C9a), 152.68 (C5), 180.31 (C2). C₁₉H₁₆N₂OS (320.4)

3.10. 7-Methyl-3-pentyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolino-2-thion (3c)

Nach AAV 2 aus 0,100 g (0,4 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-pentylamino-chinolin-hydrochlorid (**1d**) und 0,07 g (0,5 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol. Hellgraue Nadeln aus Ethylacetat. Ausbeute 80%: Schmp. 89 °C; IR (KBr): 3011 (CH, arom.), 2954 und 2870 (CH, aliph.), 1227 (C=S) cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 0.91 (3H, t, J=7.1 Hz, C5'-H₃), 1.35–1.40 (4H, m, C3'-H₂ und C4'-H₂), 1.77 (2H, m, J=7.1 Hz und 8.1 Hz, C2'-H₂), 2.77 (3H, s, C7-CH₃), 4.42 (2H, m, -CH₂-Phenyl), 7.07 (1H, d, C4-H), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz, C8-H), 7.60 (1H, d, J=7.6 Hz, C9-H), 8.81 (1H, d, J=5.1 Hz, C5-H); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 13.79 (C5'), 16.86 (C7-CH₃), 21.75 (C4'), 23.73 (C3'), 28.02 (C2'), 49.80 (C1'), 101.91 (C4), 107.02 (C9), 108.51 (6a), 130.47 (3a), 130.56 (C8), 138.75 (C7), 144.71 (C10), 145.68 (C9a), 152.66 (C5), 180.28 (C2). C₁₆H₁₈N₂OS (286.4)

3.11. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-aryl-substituierten 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-Verbindungen (4a–c) (AAV 3)

Eine Suspension von 2 mmol 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**1a–b**) in 30 ml Toluol wird mit 3 mmol aromatischem Aldehyd in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure für 5 bis 24 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird der Niederschlag vom Lösungsmittel abgetrennt, mit Toluol gewaschen und anschließend getrocknet.

3.12. 7-Methyl-3-benzyl-2-phenyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin (4a)

Nach AAV 3 aus der Umsetzung von 0,51 g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**1a**) mit 0,23 g (2,2 mmol) Benzaldehyd für 24 h. Hellgraues Pulver. Ausbeute 74%: Schmp. 213 °C; IR (KBr): 3026 (CH, arom.), 2942 (CH, aliph.) cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 2.33 (3H, s, CH₃), 4.65 (2H, s, -CH₂-N), 6.35 (1H, d, J=5.6 Hz, C-H), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz, C9-H), 7.14–7.36 (10H, m, Phenyl), 7.48 (1H, d, J=8.1 Hz, C8-H), 8.00 (1H, d, J=5.6 Hz, C2-H) 2.58 (3H, s, CH₃); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 18.30 (CH₃), 45.78 (-CH₂-N), 83.21 (C2), 100.42 (C4), 102.34 (C9), 125.40 - 128.57 (Phenyl), 128.72 (C8), 130.56 (C7), 146.34 (C5) C₂₄H₂₆N₂O (352.4)

3.13. Methyl-2-phenyl-3-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin (4b)

Nach AAV 3 aus der Umsetzung von 0,82 g (3 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-(2-phenylethylamino)-chinolin (**1b**) mit 0,33 g (3,2 mmol) Benzaldehyd für 8 h. Graugrünes Pulver. Ausbeute 40%: Schmp. 199 °C; IR (KBr): 3055 (CH, arom.), 2944 (CH, aliph.) cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 2.39 (3H, s, CH₃), 2.96 (2H, unscharfes t, -CH₂-Phenyl), 3.66 (2H, unscharfes t, -CH₂-N), 6.56 (1H, d, J=7.1 Hz, C4-H), 7.08–7.28 (11H, m, Phenyl und C9-H), 7.49 (1H, d, J=8.1 Hz, C8-H), 7.63 (1H, unscharfes s, C2-H bzw. CH=O), 8.06 (1H, d, J=6.1 Hz, C5-H); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 17.29 (CH₃), 34.40 (-CH₂-Phenyl), 40.11 (C2), 44.57 (-CH₂-N), 96.60 (C9), 108.90 (C4), 126.33 (C8), 127.80–129.15 (Phenyl), 138.42 (C7), 140.67 (C5), 158.95 (C9a), 160.07 (C3a). C₂₅H₂₂N₂O (366)

3.14. 7-Methyl-3-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin (4c)

Nach AAV 3 aus der Umsetzung von 0,51 g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**1a**) mit 0,30 g (2,2 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd für 5 h. Hellgraues Pulver. Ausbeute 65%: Schmp. 191 °C; IR (KBr): 3026 (CH, arom.), 2936 (CH, aliph.) cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 2.30 (3H, s, OCH₃), 2.40 (3H, s, C7-CH₃), 3.77 (1H, s, C2-H), 4.69 (2H, s, -CH₂-N), 6.46 (1H, d, J=7.6 Hz, C4-H), 6.85 (1H, d, J=7.1 Hz, C9-H), 7.10–7.38 (9H, m, Phenyl), 8.06 (1H, d, J=7.1 Hz, C8-H), 8.19 (1H, d, J=7.6 Hz, C5-H); ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] 17.31 (C7-CH₃), 21.08 (OCH₃), 48.20 (-CH₂-N), 82.03 (C2), 100.21 (C9), 112.65 (C4), 126.74 (C8), 128.22 - 130.11 (Phenyl), 137.32 (C6a), 138.76 (C7), 150.81 (C5) 18.30 (CH₃), 45.78 (-CH₂-N), 83.21 (C2), 100.42 (C4), 102.34 (C9), 125.40 - 128.57 (Phenyl), 128.72 (C8), 130.56 (C7), 146.34 (C5). C₂₅H₂₂N₂O₂ (382.4)

3.15. Biologische Methoden

Nach der Methode von Trager und Jensen (1976) wurde *Plasmodium falciparum* Dd2 in Human-Erythrocyten (Typ A) mit 25 mmol HEPES-Puffer und 10%-Serum (Typ A) bei einem Hämatokrit-Wert von 2% gezüchtet und nach Versetzen mit der Verdünnungsreihe der Testsubstanz für 48 h bebrütet. Nach Zugabe von 3,0 × 10⁴ Bq [³H]-Hypoxanthin in 50 µl Medium pro Kavität wurde die Inkubation der Platten für 24 h fortgesetzt. Die aufgenommene Radioaktivität wurde nach Filtration auf Glasfibrern bestimmt (Ancelin et al. 1998).

Danksagung: Die Autoren danken Herrn Dr. Jochen Wiesner, Biochemisches Institut der Universitätsklinik Gießen für die Durchführung der mikrobiologischen Prüfungen.

Literatur

- Ancelin ML, Calas M, Bompard J, Cordina G, Martin D, Ben Bair M, Jai T, Druilhe P, Vial HJ (1998) Antimalarial activity of 77 phospholipid polar head analogs: close correlation between inhibition of Phospholipid metabolism and *in vitro* *Plasmodium falciparum* growth. Blood 91: 1426–1437.
Meyer T (2000) Synthese, Cyclisierung und biologische Wirksamkeit von 4-Amino-5-hydroxy-chinolin, Diss. Universität Hamburg.

- Meyer T, Lemcke T, Geffken D, Kaulfers, PM (2001) Synthesis and antibacterial activity of 5- and 6-hydroxy substituted 4-amino-quinolines and derivatives. *Pharmazie* 56: 691–695.
- Staab HA (1957) Reaktionsfähige heterocyclische Diamide der Kohlensäure. *Liebigs Ann. Chem.* 609: 75–83.
- Staab HA, Bauer H, Schneider KM (1998) Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry, WILEY-VCH, Weinheim.
- Trager W, Jensen JB (1976) Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193: 673–675.
- Wernsdorfer WH, Payne D (1991) The dynamics of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol Ther* 50: 95–121.
- Zigeuner G, Rauter W (1965) 1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxaoctahydrophenanthrene. *Monatsh Chem* 96: 1943–1949.