5c und **5h** werden durch mehrfache Kristallisation (Benzol/Petrolbenzin 50–70°) gereinigt, **5d** durch Sublimation (80°/10^{-1} mbar), **5f** und **5g** durch präparative SC [Kieselgel 60 F_{254} (Merck), Schichtdicke 2 mm, Benzol/Ethylacetat/Methanol (5 + 4 + 1)] und Destillation (80°/10^{-1} mbar) bzw. Sublimation (100°/10^{-1} mbar). **5f** ist auch unter Lichtschutz und Temp. < 0° nur kurzfristig beständig.

Literatur

1 17. Mitt.: G. Heinisch und A. Mayrhofer, Sci. Pharm. *50*, 120 (1982).
2 Teilergebnisse der Diplomarbeit *I. Kurzmann*, Wien 1982.
3 Teilergebnisse der Diplomarbeit *G. Lötsch*, Wien 1980.
4 G. Heinisch und I. Kirchner, Monatsh. Chem. *110*, 365 (1979).
5 a) F. Minisci, Synthesis *1973*, 1; b) F. Minisci, Top. Curr. Chem. *62*, 1 (1976).
6 S. Chimichi und R. Nesi, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 *1979*, 2215.
7 G. Heinisch, Monatsh. Chem. *104*, 953 (1973).
8 W. Leanza, H. Becker und E. Rogers, J. Am. Chem. Soc. *75*, 4086 (1953).
9 W. Graf, E. Girod, E. Schmid und W. Stoll, Helv. Chim. Acta *42*, 1085 (1959).
10 F. Sauter, P. Stanetty und A. Mesbah, Monatsh. Chem. *107*, 1449 (1976).
11 F. Sauter, P. Stanetty und A. Mesbah, J. Chem. Res. S. *1977*, 186.
12 H. Henecka in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VIII/3, S. 486, 489, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

[Ph 612]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 515–520 (1983)

H_2-Antihistaminika, 15. Mitt.[1)]

1,n-Bis(2-imidazolyl)alkane

Armin Buschauer+, Kurt Wegner und Walter Schunack*

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstr. 21, 6500 Mainz 1
Eingegangen am 10. Mai 1982.

Es wurden 1,n-Bis(2-imidazolyl)alkane mit Histamin-H_2-funktionellen Seitenketten an C-4 der Imidazolringe dargestellt und auf H_2-antihistaminische Aktivität untersucht.

H_2-Antihistaminics, XV: 1,n-Bis(2-imidazolyl)alkanes

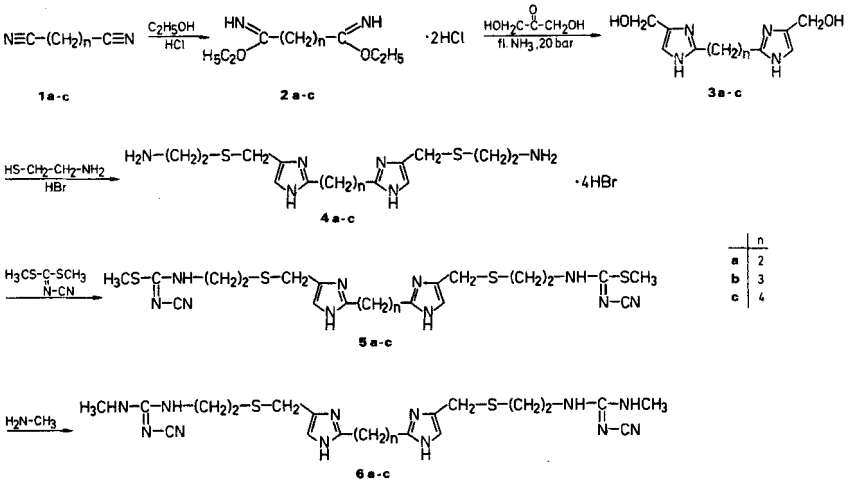
1,n-Bis(2-imidazolyl)alkanes with histamine H_2-functional side-chains at C-4 of the imidazole rings were prepared and tested for H_2-antihistaminic activity.

Zur Synthese von **6a–c** und **7a–c**, die sich durch bisfunktionelle Gruppierungen auszeichnen, wurden die Imidoester **2a–c**, die aus den entsprechenden Dinitrilen **1a–c** leicht darstellbar sind[2)], in flüssigem Ammoniak[3,4)], bei 50°/20 bar mit Dihydroxyaceton zu

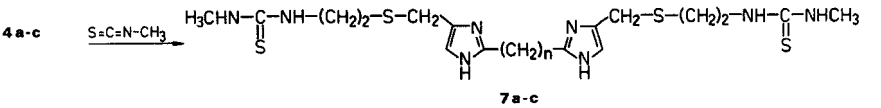
0365-6233/83/0606-0515 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983

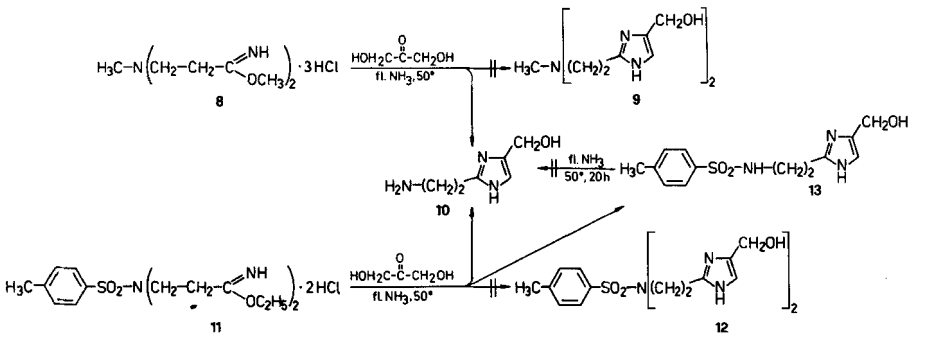
den Hydroxymethylimidazolen **3a–c** umgesetzt. Kondensation mit Cysteaminhydrochlorid in konz. Bromwasserstoffsäure ergab die primären Amine **4a–c**, aus denen die Isothioharnstoffe **5a–c** durch Reaktion mit N-Cyano-S,S'-dimethyl-dithioimidocarbonat[5] erhalten wurden. Weitere Umsetzung mit überschüssiger ethanol. Methylaminlösung führte zu den Cyanoguanidinen **6a–c**.



Aus **4a–c** ließen sich die Thioharnstoffe **7a–c** durch Reaktion mit Methylisothiocyanat darstellen. **5a–c** und **6a,b** neigen bei der Kristallisation zum Einschluß von polaren Lösungsmitteln, die sich nur durch intensives Trocknen beseitigen lassen. Die so behandelten Substanzen besitzen z.T. keinen scharfen Schmelzpunkt.



Bei dem Versuch, den Imidoester **8** mit Dihydroxyaceton in flüssigem Ammoniak zu **9** umzusetzen, konnte nur das primäre Amin **10** isoliert werden, über dessen Entstehung bei vergleichbaren Reaktionen bereits berichtet wurde[6]. Die Aufarbeitung nach der dort angegebenen Methode ergab **10** · 2HCl mit 26proz. Ausbeute. Ebenso erhält man aus dem Imidoester **11** nicht **12** sondern ebenfalls **10** sowie das Tosylamid **13**.



Daß in diesem Fall eine gewisse Analogie zu basisch katalysierten Decyanethylierungen an N,N-Bis(2-cyanethyl)amiden[7] besteht, konnte durch quantitative Umsetzung von N-p-Tosyl-bis(2-cyanethyl)amin[8] in flüssigem Ammoniak (Raumtemp./8–10 bar/8 h) zu 3-(p-Tosylamino)-propionitril[9] und 3-Aminopropionitril gezeigt werden, wobei das intermediär entstehende Acrylnitril sofort Ammoniak addiert.

Während bei der Reaktion von **8** zu **10** der in[6] diskutierte Mechanismus der Elimination einer vinylogen Verbindung mit nachfolgender Addition von Ammoniak zweimal erfolgen muß, spielt sich dieser Vorgang bei der entsprechenden Umsetzung von **11** nur einmal ab. Das Hydroxymethylimidazol **13**, das auch aus 3-(p-Tosyl-amino)-propionimidsäureethylester[9] darstellbar ist[10], blieb in flüssigem Ammoniak bei 50°/20 bar/20 h unverändert.

6a–c und **7a–c** zeigten am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens keine H_2-antihistaminische Wirkung.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Gewährung einer Forschungsbeihilfe.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*, Büchi SMP-20. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. *^{1}H-NMR-Spektren*: Varian EM-360 A.

1,n-Bis(4-hydroxymethyl-2-imidazolyl)alkane **(3a–c)**

0,15 mol **2a–c** und 0,3 mol Dihydroxyaceton wurden in 400 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und 20 h bei 50° (ca. 20 bar) autoklaviert. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks wurde der Rückstand mit wenig Isopropanol versetzt, abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert.

1,n-Bis{4-[(2-amino-ethylmercapto)-methyl]-2-imidazolyl}alkane **(4a–c)**

0,05 mol **3a–c** und 0,1 mol Cysteamin · HCl wurden 2 h in 150 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß gekocht, anschließend i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus Wasser/Ethanol umkristallisiert.

1,n-Bis{4-[(2-(N'-cyano-S-methyl-isothioureido)-ethylmercapto)-methyl]-2-imidazolyl}alkane **(5a–c)**

0,02 mol **4a–c** · 4HBr wurden in 100 ml Ethanol unter Zusatz von 0,08 mol Triethylamin gelöst, mit 0,04 mol N-Cyano-S,S'-dimethyl-dithioimidocarbonat versetzt und über Nacht gerührt. **5a–c** wurden nach Zusatz von Wasser abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

1,n-Bis{4-[(2-(N'-cyano-N''-methyl-guanidino)-ethylmercapto)-methyl]-2-imidazolyl}alkane **(6a–c)**

0,01 mol **5a–c** wurden mit 50 ml 33proz. ethanol. Methylaminlösung über Nacht gerührt, i.Vak. eingeengt und wie folgt isoliert und gereinigt: **6a** aus Wasser/Acetonitril; aus Methanol kristallisiert **6a** · $2CH_3OH$. **6b** aus Methanol/Wasser. **6c**: Reinigung und Isolierung durch präp. Schichtchromatographie auf Kieselgel 60 F_{254} (Merck). (Fließmittel: Chloroform/Methanol (80 + 20), Ammoniakatmosphäre).

1,n-Bis{4-[(2-(N'-methyl-thioureido)-ethylmercapto)-methyl]-2-imidazolyl}alkane **(7a–c)**

2 mmol **4a–c** · 4HBr wurden in 150 ml Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat auf pH 8 gebracht und nach Zusatz von 4,2 mmol Methylisothiocyanat 30 min unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisieren **7a–c** aus. Umkristallisation aus Ethanol/Wasser.

3,3'-Methylamino-bis(propionimidsäuremethylester) **(8)**

0,25 mol N-Methyl-bis(2-cyanethyl)amin, mit dem gleichen Vol. Methanol verdünnt, wurden bei 10–15° in 150 ml HCl-Gas gesättigtes absol. Methanol eingetropft, der Ansatz 2 h gerührt, mit Ether versetzt, das ausgefallene **8** · 3HCl mit Ether gewaschen und getrocknet. Umkristallisation für analyt. Zwecke aus Methanol/Ether.

3,3'-p-Tosylamino-bis(propionimidsäureethylester) **(11)**

0,1 mol N-p-Tosyl-bis(2-cyanethyl)amin, in 150 ml Ethanol suspendiert, wurden bei 10–15° bis zur Sättigung mit trockenem HCl begast, über Nacht bei 0° aufbewahrt, der Ansatz i.Vak. bei 25° eingeengt und mit Ether zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation für analyt. Zwecke aus Ethanol/Ether.

4-Hydroxymethyl-2-(2-p-tosylamino-ethyl)-imidazol **(13)**

0,15 mol **11** und 0,3 mol Dihydroxyaceton wurden in 400 ml flüssiges Ammoniak eingetragen, 18 h bei 50–55° autoklaviert und das gebildete **13** nach Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks aus Wasser kristallisiert. Schmp. von **13** · HCl: 203° (Lit.[10] 203°).

Substanz Nr.	Ausb. %	Schmp.°	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C	H	Ber.: Gef.: N
3a	89	188	$C_{10}H_{14}N_4O_2$ (222,2)	54,0 54,1	6,35 6,33	25,2 25,3
3b	50	178	$C_{11}H_{16}N_4O_2$ (236,3)	55,9 56,2	6,83 6,97	23,7 24,0
3c	80	179	$C_{12}H_{18}N_4O_2$ (250,3)	57,6 57,4	7,25 7,34	22,4 22,4
4a	82	276–277	$C_{14}H_{24}N_6S_2 \cdot 4HBr$ (664,3)	25,3 25,6	4,25 4,39	12,7 12,4
4b	78	246–247	$C_{15}H_{26}N_6S_2 \cdot 4HBr$ (678,2)	26,6 26,5	4,46 4,35	12,4 12,4
4c	82	290–291	$C_{16}H_{28}N_6S_2 \cdot 4HBr$ (692,2)	27,8 27,9	4,66 4,62	12,1 12,2
5a	90	201	$C_{20}H_{28}N_{10}S_4$ (536,8)	44,8 44,6	5,26 5,20	26,1 26,4
5b	90	137	$C_{21}H_{30}N_{10}S_4$ (550,8)	45,8 45,8	5,49 5,68	25,4 25,2

5c	85	128	$C_{22}H_{32}N_{10}S_4$ (564,8)	46,8 46,8	5,71 6,01	24,8 24,9
6a	80	90–93	$C_{20}H_{30}N_{12}S_2$ (502,7)	47,8 47,6	6,02 6,06	33,4 33,5
6a	–	106	$C_{20}H_{30}N_{12}S_2 \cdot 2CH_3OH$ (566,8)	46,6 46,5	6,76 6,75	29,7 29,5
6b	80	99–101	$C_{21}H_{32}N_{12}S_2$ (516,7)	48,8 48,8	6,24 6,36	32,5 32,3
6c	45	93–96	$C_{22}H_{34}N_{12}S_2$ (530,7)	49,8 49,7	6,46 6,70	31,7 31,5
7a	77	200	$C_{18}H_{30}N_8S_4$ (486,7)	44,4 44,4	6,21 6,45	23,0 22,9
7b	75	159	$C_{19}H_{32}H_8S_4$ (500,8)	45,6 45,2	6,44 6,68	22,4 21,9
7c	70	171	$C_{20}H_{34}N_8S_4$ (514,8)	46,7 46,7	6,66 6,80	21,8 21,7
8	71	107	$C_9H_{19}N_3O_2 \cdot 3HCl$ (310,7)	34,8 34,6	7,14 7,26	13,5 13,2
11	90	139	$C_{17}H_{27}N_3O_4S \cdot 2HCl$ (442,4)	46,2 46,4	6,61 6,76	9,50 9,66
13	76	149	$C_{13}H_{17}N_3O_3S$ (295,4)	52,9 52,8	5,80 5,67	14,2 14,3

^{1}H-NMR (CD_3OD)

3a: δ (ppm) = 6,90 (s; 2 H arom.), 4,53 (s; 4 H, $-CH_2-O-$), 3,06 (s; 4 H, $-CH_2-CH_2-$)

3b: δ (ppm) = 6,86 (s; 2 H arom.), 4,50 (s; 4 H, $-CH_2-O-$), 2,66 (t; 4 H, $-\underline{CH_2}-CH_2-\underline{CH_2}-$), 2,00 (m; 2H, $-CH_2-$)

3c: δ (ppm) = 6,88 (s; 2 H arom.), 4,53 (s; 4 H, $-CH_2-O-$), 2,70 (m; 4 H, $-\underline{CH_2}-CH_2-CH_2-\underline{CH_2}-$), 1,68 (m; 4H, $-CH_2-CH_2-$)

Literatur

+ Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation *A. Buschauer*, Mainz.

1 14.Mitt.: A. Buschauer, K. Wegner und W. Schunack. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. *17*, 505 (1982).

2 R. Hoffmann und K. Hartke, Justus Liebigs Ann. Chem. *1977*, 1743.

3 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) *306*, 347 (1973).

4 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 470 (1974).

5 J. Herke und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. *14*, 203 (1979).

6 A. Buschauer, H.-J. Sattler und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 563 (1982).
7 L.A. Pursglove, J. Org. Chem. *24*, 576 (1959).
8 J.D. Loudon und D.K.V. Steel, J. Chem. Soc. *1954*, 1163.
9 G. Hilgetag, H. Paul, J. Günther und M. Witt, Chem. Ber. *97*, 709 (1964).
10 Dissertation *P. Dziuron*, Mainz 1974.

[Ph 614]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 520–524 (1983)

Zur Synthese des Phaeantharins, 2. Mitt.[1]

Versuche zur Synthese des Bausteines B: 6,6′,7-Trimethoxy-7′,8-diisochinolylether

Joachim Knabe* und Wigand Weirich**

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken
Eingegangen am 11. Mai 1982

Es wird die Synthese der Isochinoline **2** und **3** beschrieben, die durch *Ullmann*-Reaktion zum Ether **1** verknüpft werden sollten. Trotz zahlreicher Variationen der Versuchsbedingungen wurde **1** nur in Spuren gebildet, als Hauptreaktion erfolgte Dehalogenierung von **3**. Auch der Einsatz des N-Formyltetrahydroisochinolins **9** anstelle von **3** führte nicht zum Erfolg.

On the Synthesis of Phaeantharine, II: Attemps to Synthesize the Unit B: 6,6′,7-Trimethoxy-7′,8-diisoquinolyl Ether

The synthesis of the isoquinolines **2** and **3** is described. They were to be combined by the *Ullmann* reaction to yield the ether **1**. Despite many variations of the reaction conditions, **1** was formed in traces only. The main reaction is the dehalogenation of the isoquinoline **3**. The use of *N*-formyltetrahydroisoquinoline **9** instead of **3** was not successful, either.

Die Darstellung des für die Synthese des Phaeantharins benötigten Bausteines **B**: 6,6′,7-Trimethoxy-7′,8-diisochinolylether **(1)** sollte durch *Ullmann*-Reaktion[2] zwischen 7-Hydroxy-6-methoxyisochinolin **(2)** und 8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolin **(3)** erfolgen. Eine *Ullmann*-Reaktion zwischen 2 Isochinolinen ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Zunächst mußten die beiden Ausgangsisochinoline **2** und **3** hergestellt werden. **2** ließ sich aus Vanillin über das Nitrostyrol[3)4)5a)], das mit $LiAlH_4$ zum Amin reduziert wurde, nach *Bischler-Napieralski*[6] über 8 Stufen in einer Gesamtausbeute von 10 % darstellen. Für die Synthese des Nitrostyrols erwies sich dabei die Ammoniumacetatmethode[5b)] als am günstigsten. Bei der Synthese von **2** aus Homoveratrylamin nach *Bischler-Napieralski*[6]

0365-6233/83/0606-0520 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983