

**Literatur**

- 1 23. Mitt.: H. Böhme und P.N. Sutoyo, Justus Liebigs Ann. Chem., 1982, 1643.
- 2 H. Böhme und P. N. Sutoyo, Phosphorus Sulfur, 13, 235 (1982).
- 3 U. Schöllkopf und M. Eisert, Angew. Chem. 72, 349 (1960).
- 4 H. Böhme, R. Priesner und B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 931 (1966).
- 5 H. Böhme und R. Schweitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 170 (1970).
- 6 E. Schmitz, Chem. Ber. 91, 1133 (1958).
- 7 Kürzlich wurde als anscheinend erster Vertreter dieses Verbindungstyps 1-Benzylthio-isochroman durch Erhitzen von 1-Ethoxy-isochroman und Phenylmethanthiol dargestellt: M. Yamato, T. Ishikawa und T. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. 28, 2967 (1980).
- 8 S. Hünig und M. Kiessel, Chem. Ber. 91, 380 (1958).

[Ph 611]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 508–515 (1983)

**Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten, 18. Mitt.<sup>1)</sup>****Synthese neuer halogenhaltiger 5-Aroyl-4-pyridazin-carbonsäuren und Phenyl-4-pyridazinylketone**

Gottfried Heinisch\*, Ingrid Kirchner, Ingeborg Kurzmann<sup>2)</sup>, Gerhard Lötsch<sup>3)</sup> und Richard Waglechner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währingerstraße 10, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 6. Mai 1982

---

Die neuen Ketocarbonsäuren **4c–h** werden durch *Minisci*-Reaktion von Ethyl-4-pyridazincarboxylat, gefolgt von Hydrolyse der resultierenden Ester **2**, dargestellt. Man erhält sie auch direkt aus Pyridazin-4-carbonsäure durch homolytische Aroylierung. Durch Decarboxylierung von **4** gelangt man zu den bisher nicht bekannten Aryl-4-pyridazinylketonen **5c, d, f, g, h**.

**Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives, XVIII: Synthesis of Novel Halogen Containing 5-Aroylpyridazine-4-carboxylic Acids and Phenyl 4-Pyridazinyl Ketones**

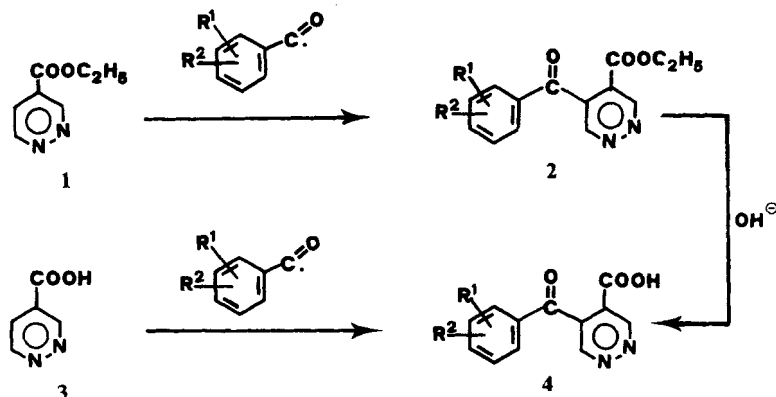
The ketocarboxylic acids **4c–h** were prepared by *Minisci*-reaction of ethyl pyridazine-4-carboxylate, followed by alkaline hydrolysis of the resulting esters **2**. Compounds **4** are also obtained by homolytic aroylation of pyridazine-4-carboxylic acid. The hitherto unknown aryl 4-pyridazinyl ketones **5c, d, f, g, h** were prepared by decarboxylation of the carboxylic acids **4**.

---

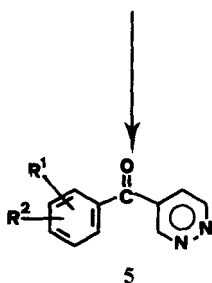
Für Synthesen potentiell biologisch aktiver Verbindungen mit dem 1,2-Diazinsystem als charakteristischer Partialstruktur waren 5-Aroyl-4-pyridazincarbonsäuren sowie Aryl-4-pyridazinylketone mit Halogensubstituenten an verschiedenen Positionen des Phenylrestes von Interesse.

Wie in einer vorangegangenen Mitt. gezeigt<sup>4)</sup>, sind **4a** und **4b** durch *Minisci*-Reaktion<sup>5)</sup> von Ethyl-4-pyridazin-carboxylat (**1**) mit Aroylradikalen, gefolgt von Hydrolyse zugänglich. Den Stammkörper dieser Verbindungsklasse **4a** erhält man auch, wie *Chimichi* und *Nesi*<sup>6)</sup> später fanden, durch *Friedl-Crafts*-Acylierung von Benzol mit Pyridazin-4,5-dicarbonsäureanhydrid.

Da naturgemäß bei letzterem Verfahren die Variabilität des Substituentenmusters am Carbocyclus eingeschränkt ist, untersuchten wir zunächst die Eignung der von uns vorgeschlagenen Vorgangsweise<sup>4)</sup> zur Darstellung der bisher nicht bekannten halogen-substituierten Carbonsäuren des Typs **4**. Durch homolytische Aroylierung von protoniertem **1** erhielten wir die neuen Ester **2c**, **d**, **e**, **g**, **h** in 40- bis 60proz. Rohausbeute. Dabei erwies es sich als vorteilhaft, die Reaktionen abweichend von der Lit.<sup>4)</sup> bei 5° zu führen, um so mit möglichst wenig Eisessig (als Cosolvens für die als Radikalpräkursoren dienenden Carbaldehyde) das Auslangen zu finden<sup>+</sup>). Die Abtrennung von überschüssigem Aldehyd ist nur im Fall von **2d** und **2e** auf destillativem Weg möglich, bei **2c** und **2g** gelingt sie durch Bildung der Bisulfit-Additionsverbindungen. Nur bei **2h** wird säulenchromatographische Trennung erforderlich. Durch zweimalige Kristallisation erhielt man **2c**, **d**, **e**, **g** in analysenreiner Form (vgl. Tab. 1).



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	H	H
b	4-Cl	H
c	4-Br	H
d	3-Cl	H
e	2-F	H
f	2-Cl	H
g	3-Cl	4-Cl
h	2-Cl	6-Cl



<sup>+</sup>) Versuche Eisessig durch Aceton zu ersetzen (wobei Eisen(II)-chlorid-tetrahydrat anstelle von Eisen(II)-sulfat Einsatz fand) erwiesen sich als nicht zielführend, da hier die Umsatzraten deutlich sinken.

Zu den angestrebten neuen Carbonsäuren **4c, d, f, g, h** gelangte man glatt durch alkalische Esterhydrolyse und Ansäuern auf pH ~ 2. Trotz praktisch quantitativer Reaktion von **2** zu **4** blieben die **4**-Ausbeuten (bez. auf **1**) jedoch hinter den Erwartungen zurück, nicht zuletzt infolge erheblicher Substanzverluste bei der Aufarbeitung der Ester **2**. Da anzunehmen war, daß die (im sauren Reaktionsmilieu vorliegende) Carboxylgruppe der gut zugänglichen Pyridazin-4-carbonsäure<sup>7)</sup> (**3**) die Position 5 des 1,2-Diazinsystems in vergleichbarem Ausmaß für einen Angriff durch nucleophile Kohlenstoff-Radikale aktiviert wie die Ethoxycarbonylgruppe in **1**, untersuchten wir nun auch homolytische Acylierungsreaktionen an **3**. Dabei ließen wir uns von der Überlegung leiten, daß Carbonsäuren des Typs **4** wesentlich einfacher von unumgesetzten Carbaldehyd und wenig polaren Reaktionsnebenprodukten abzutrennen sein sollten als Ester des Typs **2**. Darüber hinaus sollte die bei Eintritt von Aroylradikalen in **3** zu erwartende beträchtliche Zunahme der Lipophilie ausreichen, daß gebildete Aroylpyridazincarbonsäuren aus dem Reaktionsmedium, in dem **3** glatt löslich ist, ausfallen.

Im Fall von **4a, b, c, e, g** fanden wir dies bestätigt, nur bei **4f** ist Extraktion aus der Reaktionslösung mit Chloroform erforderlich. Abgesehen von der Reaktion mit 2-Chlorbenzoyl-Radikalen entsprechen die Umsetzungsraten bei der radikalischen Substitution von **3** weitgehend denen an **1**, so daß sich – bei Berücksichtigung des Umstandes, daß **2** bei Veresterung nach Lit.<sup>8)</sup> **1** in nur ca. 70proz. Ausbeute liefert – auf diesem Weg verbesserte **4**-Ausbeuten erzielen lassen. Ein weiterer Vorteil ist in der Einsparung von zwei Reaktionsschritten zu sehen.

**Tab. 1:** Kennzahlen der 5-(Halogenaroyl)-4-pyridazincarbonsäureethylester **2**

Verbindung	Schmp.° (krist. aus)	Ausb. % <sup>a)</sup>	Analysen – Ber.:					
			C	H	N	F	Cl	Br
<b>2c</b>	108–110 (Diethylether)	49	50,2	3,31	8,4	–	–	23,8
			50,2	3,37	8,4	–	–	23,7
<b>2d</b>	117–118 (Diethylether)	29	57,8	3,81	9,6	–	12,2	–
			57,8	3,92	9,7	–	12,2	–
<b>2e</b>	69–70 (Diethylether)	46	61,3	4,04	10,2	6,9	–	–
			61,2	4,07	10,2	7,0	–	–
<b>2g</b>	89–91 (Diisopropylether)	22	51,7	3,10	8,6	–	21,8	–
			51,5	3,15	8,6	–	21,5	–
<b>2h</b>	öliges Rohprodukt							

<sup>a)</sup> analysenreine Substanz, bez. auf **1**

Die Strukturen der neuen Verbindungen **2c, d, e, g, h** sowie **4c–h** erscheinen durch Elementaranalysen (für **2h** und die Carbonsäuren **4** anhand ihrer Folgeprodukte **5** ermittelt, vgl. Tab. 4) und spektroskopische Befunde gesichert. In den Massenspektren findet man die Molekülionenpeaks bei den berechneten *m/e*-Werten, die Basispeaks stammen von Ionen, die durch Fragmentierung zwischen dem C-5 des Diazinsystems und der Ketogruppe resultieren (Tab. 2, 3). Das Auftreten von jeweils zwei Dubletts mit der Kopplungskonstante  $J = 1$  Hz im Tieffeldbereich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (9, 82–9, 26 ppm) ist als Beweis dafür anzusehen, daß 4,5-Disubstitution des Pyridazinsystems gegeben ist. Das Vorliegen sowohl der Carbonsäuren **4** als auch der Ester **2** in „wahrer“ Ketocarbonsäure-Struktur<sup>+)</sup> im Festzustand folgt aus den IR-Spektren von KBr-Preßlingen (vgl. Tab. 2 und 3). Hier findet man je eine Carbonyl-Valenzschwingungsbande für die Ketogruppe ( $<1700\text{ cm}^{-1}$ ) und für die Carboxyl- bzw. Ester-C=O-Gruppe ( $>1700\text{ cm}^{-1}$ ).

**Tab. 2:** MS-, H-NMR- und IR-Daten der 5-(Halogenaroyl)-4-pyridazincarbonsäureethylester **2**

Verb.	Summenformel (Molmasse)	MS (% des Basispeaks)				H-NMR ( $\delta$ , ppm) ( $\text{CDCl}_3$ )		IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr)	
		$\text{M}^+$	$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	$\text{R}^1 > \text{C}_6\text{H}_3\text{CO}^+$	$\text{R}^2 > \text{C}_6\text{H}_3^+$	Pyridazin-H Phenyl-H	$-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}_3$	$\gamma_{\text{C=O}}$ (Keton)	$\gamma_{\text{C=O}}$ (Ester)
<b>2c</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ (335,2)	334/336 (20/20)	289/291 (8/8)	183/185 (100/100)	155/157 (27/27)	9,76 <sup>a)</sup> 9,30 <sup>a)</sup> 7,76–7,45 <sup>b)</sup>	4,24 <sup>d)</sup> 1,15 <sup>e)</sup>	1675	1727
<b>2d</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (290,7)	290/292 (33/11)	245/247 (12/4)	139/141 (100/33)	111/113 (45/15)	9,79 <sup>a)</sup> 9,35 <sup>a)</sup> 7,85–7,31 <sup>b)</sup>	4,24 <sup>d)</sup> 1,17 <sup>e)</sup>	1673	1725
<b>2e</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ (274,3)	274 (23)	229 (7)	123 (100)	95 (22)	9,69 <sup>a)</sup> 9,26 <sup>a)</sup> 8,27–6,82 <sup>b)</sup>	4,25 <sup>d)</sup> 1,15 <sup>e)</sup>	1668	1718
<b>2g</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$ (325,2)	324/326/328 (25/15/2,5)	279/281/283 (10/6/1)	173/175/177 (100/67/11)	145/147/149 (30/18/3)	9,79 <sup>a)</sup> 9,33 <sup>a)</sup> 7,92–7,40 <sup>c)</sup>	4,29 <sup>d)</sup> 1,22 <sup>e)</sup>	1674	1727

a) d, 1H,  $J = 1$  Hz b) m, 4H c) m, 3H d) q, 2H,  $J = 7$  Hz e) t, 3H,  $J = 7$  Hz

Die Substanzklasse halogener Phenyl-pyridylketone weist, wie aus Untersuchungen von Sauter et al.<sup>10)</sup> hervorgeht, ausgeprägt herbicide Eigenschaften auf; in Hinblick auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurden auch bereits analoge Pyrimidinderivate dargestellt<sup>11)</sup>. Die erfolgreiche Synthese der Carbonsäuren **4** ermöglichte nun auch den Zugang zu entsprechenden Aryl-4-pyridazinyketonen **5**. Auch als Ausgangsmaterialien für Diaza-Analoga pharmakodynamisch aktiver Diphenylmethanderivate interessierten diese Verbindungen. Wir erhielten sie bei thermisch induzierter Decarboxylierung der Säuren **4** entsprechend Lit.<sup>4)</sup>. Die dabei resultierenden, zum Teil nur mäßigen **5**-Ausbeuten konnten in einigen Fällen durch Erhitzen der Carbonsäuren in Gegenwart von Kupferpulver<sup>12)</sup> deutlich gesteigert werden. Zu analysenreinen Produkten gelangte

<sup>+) Bei aromatischen Carbonsäuren mit o-ständigem Aroylrest und ihren Derivaten ist mit der Möglichkeit der Ausbildung tautomerer cyclischer Strukturen („ $\Psi$ “-Formen) zu rechnen; vgl. hierzu Graf et al.<sup>9)</sup>.</sup>

Tab. 3: Kennzahlen und spektroskopische Daten der 5-Aroyl-4-pyridazincarbonsäuren 4

Verb.	Schmp. °	Ausb. % <sup>a)</sup>	Summenformel	MS (% des Basispeaks)	M <sup>+</sup>	R <sup>1</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CO <sup>+</sup> R <sup>2</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> <sup>+</sup>	H-NMR (δ, ppm)	IR (cm <sup>-1</sup> )
			(Molmasse)				(d <sub>c</sub> -DMSO)	(KBr)
	A <sup>b)</sup>	B <sup>c)</sup>					Pyridazin-H	γC=O
							Phenyl-H	(Keton) (Carboxyl)
4a	vgl. Lit. 4)	vgl. Lit. 4)	38 C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	228 (10)	105 (100)	77 (47)	8,02-7,55 <sup>d)</sup>	vgl. Lit. 4)
4b	vgl. Lit. 4)	vgl. Lit. 4)	53 C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl	262/264 (15/5)	139/141 (100/36)	111/113 (36/12)	7,77-7,49 <sup>g)</sup>	vgl. Lit. 4)
4c	235	34	52 C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br	306/308 (307,1)	183/185 (100/100)	155/157 (33/33)	7,91-7,54 <sup>h)</sup>	1680 1720
4d	224-226	20	- C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl	262/264 (262,7)	139/141 (100/33)	111/113 (74/24)	7,92-7,45 <sup>h)</sup>	1682 1715
4e	190-196	32	40 C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F	246 (246,2)	123 (100)	95 (33)	8,10-7,27 <sup>h)</sup>	1665 1710
4f	196-199	43	19 C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl	262/264 (262,7)	139/141 (100/34)	111/113 (43/14)	7,84-7,33 <sup>h)</sup>	1687 1720
4g	229-231	15	35 C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	296/298/300 (297,1)	173/175/177 (100/63/11)	145/147/149 (67/44/7)	8,07-7,56 <sup>i)</sup>	1672 1713
4h	144-146	20	- C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	296/198/300 (297,1)	173/175/177 (100/64/11)	145/147/149 (20/14/2)	7,79-7,43 <sup>i)</sup>	1693 1718

a) bez. auf 3<sup>b)</sup> Methode A: durch Hydrolyse der Ester 2<sup>c)</sup> Methode B: durch homolyt. Substitution der Carbonsäuren 3<sup>d)</sup> gelöst in 10proz. NaOD/D<sub>2</sub>O<sup>e)</sup> d, 1H, J = 1 Hz; <sup>f)</sup> m, 5H; <sup>g)</sup> m, 5H; <sup>h)</sup> m, 4H; <sup>i)</sup> m, 3H

man durch Kristallisation bzw. präparative Schichtchromatographie gefolgt von Destillation oder Sublimation im Hochvakuum. **5c**, **d**, **g** und **h** fallen kristallin an, **5f** konnte nur in Form eines gelben Öls erhalten werden. Die analytischen und spektroskopischen Daten der neuen Verbindungen, die mit den Erwartungen in Übereinstimmung stehen, sind in den Tab. 4 und 5 zusammengestellt.

Tab. 4: Kennzahlen der Aryl-4-pyridazinyllketone 5

Verbindung	Schmp.°	Ausb. % <sup>a)</sup>		Analysen – Ber.:		
				Gef.:		N
				C	H	
<b>5c</b>	155–156	44 <sup>b)</sup>	47 <sup>c)</sup>	50,2	2,68	10,7
				50,4	2,84	10,6
<b>5d</b>	92–94	40 <sup>b)</sup>	47 <sup>c)</sup>	60,4	3,23	12,8
				60,1	3,15	12,8
<b>5f</b>	< 25	16 <sup>b)</sup>		60,4	3,23	12,8
				60,7	3,45	12,5
<b>5g</b>	120–123	11 <sup>b)</sup>	32 <sup>c)</sup>	52,2	2,39	11,1
				52,3	2,51	11,1
<b>5h</b>	110–113	49 <sup>c)</sup>		52,2	2,39	11,1
				52,0	2,45	11,2

a) analysenreine Substanz b) durch Erhitzen c) durch Erhitzen mit gepulvertem Kupfer

Tab. 5: MS-, H-NMR- und IR-Daten der Aryl-4-pyridazinyllketone 5

Verb.	Summenformel (Molmasse)	MS (% des Basispeaks)			H-NMR ( $\delta$ , ppm) (CDCl <sub>3</sub> )		IR (cm <sup>-1</sup> ) $\gamma$ C=O
		M <sup>+</sup>	$\begin{matrix} R^1 \\   \\ R^2-C_6H_3CO^+ \\   \\ R^2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} R^1 \\   \\ R^2-C_6H_3^+ \\   \\ R^2 \end{matrix}$	H-3, H-6	H-5, Phenyl-H	
<b>5c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> OBr (263,1)	262/264 (29/29)	183/185 (100/100)	155/157 (36/36)	9,59–9,40 <sup>a)</sup>	7,89–7,59 <sup>b)</sup>	1659 <sup>f)</sup>
<b>5d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> OCl (218,6)	218/220 (36/13)	139/141 (100/33)	111/113 (47/16)	9,63–9,29 <sup>a)</sup>	7,89–7,31 <sup>b)</sup>	1662 <sup>f)</sup>
<b>5f</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> OCl (218,6)	218/220 (37/13)	139/141 (100/33)	111/113 (29/10)	9,56–9,29 <sup>a)</sup>	7,86–7,26 <sup>b)</sup>	1678 <sup>g)</sup>
<b>5g</b>	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> OCl <sub>2</sub> (253,1)	252/254/256 (40/26/4)	173/175/177 (100/67/11)	145/147/149 (40/25/4)	9,63–9,29 <sup>a)</sup>	8,03–7,55 <sup>c)</sup>	1665 <sup>f)</sup>
<b>5h</b>	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> OCl <sub>2</sub> (253,1)	252/254/256 (38/24/4)	173/175/177 (100/65/10)	145/147/149 (20/13/2)	9,66–9,38 <sup>a)</sup>	7,82–7,61 <sup>d)</sup> 7,48 <sup>e)</sup>	1692 <sup>f)</sup>

a) m, 2H b) m, 5H c) m, 4H d) m, 1H e) s, 3H f) KBr g) CHCl<sub>3</sub>

Bei den bisher auf herbicide Wirksamkeit geprüften Ketonen **5b**, **c**, **g**, Estern **2c**, **b** und Carbonsäuren **4b**, **c**, **g** ließ sich keine nennenswerte Aktivität nachweisen. Ebenso wenig war bei **2b**, **c**, **4b**, **c**, **5b**, **c** fungicide, acaricide bzw. insekticide Aktivität festzustellen.

Für Unterstützung der Arbeit sind wir der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien sehr zu Dank verpflichtet, für Testung der Substanzen auf biologische Aktivität der Chemie Linz AG. Fräulein U. Burda möchten wir für ambitionierte experimentelle Mitarbeit, Herrn Dr. J. Zak (Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie) für Ausführung der Elementaranalysen danken.

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Kofler-Heizmikroskop, unkorrr.; *IR*: Jasco IRA-1; <sup>1</sup>*H-NMR*: Varian EM 390 und Varian T 60 (TMS int.); *MS*: Varian MAT 111.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Ester 2

4,56 g (30 mmol) **1**<sup>8)</sup> werden bei 5° analog Lit.<sup>4)</sup> mit 90 mmol des entsprechenden Carbaldehyds, 90 mmol FeSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O und 90 mmol t-BuOOH in 60 ml 2N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, der so viel Eisessig zugesetzt wird, daß eben eine klare Lösung resultiert, zur Reaktion gebracht. Nach üblicher Aufarbeitung destilliert man im Fall von **2d** und **2e** überschüssigen Aldehyd bei 40°/10<sup>-1</sup> mbar ab und bringt durch Befeuchten mit Diisopropylether zur Kristallisation; bei **2c** und **2g** versetzt man mit 300 ml Diethylether und 200 ml ges. wäbr. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung, rührt 5 h bei Raumtemp. und saugt die Bisulfit-Verbindungen ab. Die etherische Phase trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und bringt i. Vak. zur Trockene. **2c** und **2g** kristallisieren nach Befeuchten mit Diisopropylether. Bei **2h** wird der Aldehydüberschuß durch SC auf Kieselgel 60 (Fa. Merck) 0,2–0,5 mm unter Verwendung von Chloroform/Ethylacetat (9 + 1) abgetrennt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren 4

a) *aus 2*: Die Ester **2c**, **d**, **f**, **g**, **h** werden entsprechend Lit.<sup>4)</sup> hydrolysiert, die Carbonsäuren **4c**, **d**, **f**, **g** durch Ansäuern der von Ethanol befreiten Lösungen auf pH ~ 2 in Form farbloser Kristalle gefällt. Der bei **4h** resultierende braune Niederschlag wird mit Chloroform farblos gewaschen.

b) *aus 3*: 4,96 g (40 mmol) **3**<sup>7)</sup> werden bei 0° analog Lit.<sup>4)</sup> mit 120 mmol der entsprechenden Carbaldehyde, 120 mmol FeSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O und 120 mmol t-BuOOH in 80 ml 6N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, der so viel Eisessig zugesetzt wird, daß eben eine klare Lösung entsteht, zur Reaktion gebracht. Nach 1 h Rühren sind **4a**, **b**, **c**, **e**, **g** praktisch quantitativ aus der Lösung ausgefallen. Zur Isolierung von **4f** extrahiert man 5mal mit je 200 ml Chloroform, schüttelt die Chloroform-Phasen mit 2N-NaOH aus und stellt mit 2N-HCl auf pH ~ 2. Farblose Produkte erhält man durch Kristallisation unter Zuhilfenahme von Aktivkohle.

### Decarboxylierung von 4 zu den Ketonen 5

a) 100 mg **4** werden im Kugelrohr bei 10<sup>-1</sup> mbar analog Lit.<sup>4)</sup> 20 min auf eine Temp. von 10° über dem Schmp. erhitzt.

b) Die Verreibung von 1 g **4** und 1 g Kupferpulver wird 30 min im Kugelrohr bei 120/10<sup>-1</sup> mbar erhitzt.

Die erhaltenen Destillate werden nach Lösen in Chloroform durch Extraktion mit ges. wäbr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung von allenfalls vorhandenen **4**-Anteilen befreit. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bringt man i. Vak. zur Trockene.

**5c** und **5h** werden durch mehrfache Kristallisation (Benzol/Petrolbenzin 50–70°) gereinigt, **5d** durch Sublimation (80°/10<sup>-1</sup> mbar), **5f** und **5g** durch präparative SC [Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), Schichtdicke 2 mm, Benzol/Ethylacetat/Methanol (5 + 4 + 1)] und Destillation (80°/10<sup>-1</sup> mbar) bzw. Sublimation (100°/10<sup>-1</sup> 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<sub>2</sub>-Antihistaminika, 15. Mitt.<sup>1)</sup>

### 1,n-Bis(2-imidazolyl)alkane

Armin Buschauer<sup>+</sup>, 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<sub>2</sub>-funktionellen Seitenketten an C-4 der Imidazolringe dargestellt und auf H<sub>2</sub>-antihistaminische Aktivität untersucht.

#### H<sub>2</sub>-Antihistaminics, XV: 1,n-Bis(2-imidazolyl)alkanes

1,n-Bis(2-imidazolyl)alkanes with histamine H<sub>2</sub>-functional side-chains at C-4 of the imidazole rings were prepared and tested for H<sub>2</sub>-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<sup>2)</sup>, in flüssigem Ammoniak<sup>3,4)</sup>, bei 50°/20 bar mit Dihydroxyaceton zu