

## Synthese von *rac.* 2-[3-Hydroxy-1(*E*)-octenyl]-1-imidazolheptansäure

Über die Synthese von prostaglandinanalogen Imidazolen,  
2. Mitt.

Von

**Matthias Pailer und Hans Gutwillinger**

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 15. März 1977)

### *Synthesis of rac. 2-[3-Hydroxy-1(*E*)-octenyl]-1-imidazol-heptanoic Acid*

The synthesis of a further analogue of natural prostaglandins (**10**) is described, where the cyclopentane ringsystem is substituted by imidazole. **10** is the isomer of the recently described 1,2-disubstituted compound<sup>1</sup>.

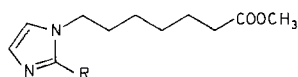
The pharmacological activity of sodium salt **9** is compared with that of natural prostaglandins.

Im Anschluß an unsere kürzlich veröffentlichte Synthese von *rac.* 1-[3-Hydroxy-1(*E*)-octenyl]-2-imidazol-heptansäure<sup>1</sup> berichten wir nun über die Darstellung des zweiten 1,2-Isomeren, der *rac.* 2-[3-Hydroxy-1(*E*)-octenyl]-1-imidazol-heptansäure (**10**). Die Synthese dieser Verbindungen diente in erster Linie zur Beantwortung der Frage, ob derartige Prostaglandinanaloge, bei denen der Cyclopentanring durch den basischen und aromatischen Imidazolring ersetzt ist, eine den natürlichen Prostaglandinen ähnliche oder gegebenenfalls spezifischere pharmakologische Wirkung zeigen.

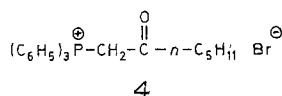
Für die Darstellung der Ausgangsverbindung, des 1-Imidazolheptansäure-methylesters (**1**) durch N-Alkylierung des Imidazols eignete sich, wie einige orientierende Vorversuche ergaben, bezüglich der Ausbeute und Reinheit des gebildeten Produktes die Methode nach *Fournari*<sup>2</sup> am besten. Hierbei wurde in Anlehnung an ähnliche beschriebene Alkylierungen das Kaliumsalz des Imidazols mit 7-Bromheptansäuremethylester<sup>3</sup> in benzolischer Lösung umgesetzt. Die Reaktion verlief mit guter Ausbeute ohne merkliche Bildung von quartären Imidazoliumsalzen; **1** konnte destillativ gut gereinigt werden.

Die Hydroxymethylierung von Imidazolen mit wäBr. Formaldehydlösung bei 130—160 °C im Autoklaven ist eine bekannte Reaktion

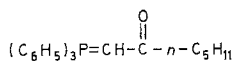
und wurde von mehreren Autoren beschrieben. So ergibt Imidazol selbst ein Gemisch von 1-Hydroxymethyl-, 1,2-Bis-(hydroxymethyl)- und 2,4,5-Tris-(hydroxy-methyl)-imidazol<sup>4</sup>. Bei N-Alkyl- und N-Benzyl-imidazolen tritt jedoch die Hydroxymethylgruppe ausschließ-



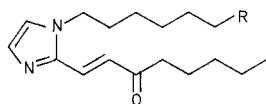
- 1: R=H  
2: R=CH<sub>2</sub>OH  
3: R=CHO



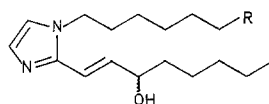
4



5



- 6: R=COOCH<sub>3</sub>  
7: R=COOH



- 8: R=COOCH<sub>3</sub>  
9: R=COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>  
10: R=COOH

lich in Position 2 ein<sup>5, 6</sup>. Für die zu diesen Reaktionen analoge Darstellung von 2-Hydroxymethyl-1-imidazol-heptansäure-methylester (**2**) erwies sich eine Variation der Reaktionsbedingungen günstig, indem nämlich zur wäbr. Formalinlösung Methanol zugesetzt wurde, um die Verseifung des Methylesters **1** bei der Autoklavenreaktion möglichst zu verringern. Umsetzung bei 140—160 °C ergab die besten Ausbeuten an **2**, während bei höheren Temperaturen (160—180 °C) erhebliche Bildung von Nebenprodukten zu beobachten war. Es wurde das mit etwa 5% Ausgangsverbindung **1** verunreinigte 2-Hydroxymethyl-derivat **2**, das beim Destillieren bei 140—160 °C/0,01 Torr beträchtliche Zersetzung und Verharzung zeigte, ungereinigt für die nachfolgende MnO<sub>2</sub>-Oxidation eingesetzt und **1** erst vom entstandenen Aldehyd **3** durch präparative Säulenchromatographie abgetrennt.

Durch das NMR-Spektrum von **2** konnte eindeutig bewiesen werden, daß bei dieser Reaktion ausschließlich das 2-Hydroxymethyl-produkt gebildet wurde: Wenn das 2-H am Imidazol nicht durch die Hydroxymethylgruppe substituiert wäre, müßte ein Signal bei 7,7—7,8 ppm vorhanden sein. Ein Signal in diesem Bereich fehlt. Wären das 4-H oder 5-H (6,73 und 6,78 ppm) substituiert, müßte eines dieser Signale fehlen oder bei einer Mischung dürfte die Integration des Signals nicht je 1 H entsprechen. Weiters dürfte keine o-Kopplung zu beobachten sein. Auch hier zeigte sich, daß die Signale bei 6,73 und 6,78 ppm je einem H entsprachen und durch eine o-Kopplung von 1,5 Hz zu Doubletts aufgespalten waren.

Die Oxidation der Hydroxymethylgruppe in **2** zur Formylgruppe in **3** wurde in Analogie zur Methode von *Schubert* und *Rudorf*<sup>7, 8</sup> mit

frisch hergestelltem aktiviertem  $\text{MnO}_2^9$  in  $\text{CCl}_4$  bei Raumtemperatur durchgeführt und ergab in hoher Ausbeute den gewünschten Aldehyd **3**, der durch präparative Säulenchromatographie gereinigt wurde.

Die zweite Seitenkette wurde nun durch die *Wittig*-Reaktion von 2-Oxoheptyl-triphenylphosphoniumylid (**5**) mit dem Imidazolaldehyd **3** eingeführt.

Das Ylid **5**, das wegen der  $\beta$ -ständigen konjugierten Carbonylgruppe ein „stabilisiertes“ Ylid<sup>10</sup> ist, wird schon durch Einwirkung von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  als Base aus dem entsprechenden Phosphoniumsalz **4** freigesetzt und reagiert mit Aldehyden in salzfreien, unpolaren Lösungsmitteln stereospezifisch zu *trans*-Olefinen<sup>11</sup>. Derartige Olefinierungsreaktionen wurden sowohl bei einigen Prostaglandinsynthesen<sup>12, 13</sup> verwendet, als auch an heterocyclischen Aldehyden, wie dem Pyridin-2-, -3- und -4-aldehyd<sup>14</sup> und Theophyllin-8-aldehyd<sup>15</sup> studiert.

Für die *Wittig*-Reaktion wurde der Imidazolaldehyd **3** mit einem Überschuß an frisch bereiteter und getrockneter benzolischer Lösung des Ylides **5** 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Fortgang der Reaktion konnte leicht durch *DC* des Reaktionsgemisches beobachtet werden, wobei man das gebildete, ungesättigte Keton **6** durch Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung als orangeroten Fleck sichtbar machen konnte, während der nicht umgesetzte Aldehyd **3** als gelber Fleck erschien.

Zur Reinigung des ungesättigten Ketons **6** vom gebildeten Triphenylphosphinoxid und nicht umgesetzten Ylid **5** bewährte sich, nach einer Abtrennung der Hauptmenge Triphenylphosphinoxid durch Kristallisation, präparative Säulenchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Den Beweis, daß es sich bei der Doppelbindung um eine *trans*-Doppelbindung handelt, lieferte die Kopplungskonstante des *AB*-Systems ( $J_{AB} = 15$  Hz) im NMR-Spektrum. Auch sämtliche anderen spektroskopischen Daten standen in Einklang mit der Struktur der gewünschten Verbindung.

Durch Verseifung der Methoxycarbonylgruppe in **6** mit  $\text{NaOH}$  und nachfolgendes Ansäuern auf pH 5 wurde die Carbonsäure **7** erhalten.

Zur Überführung des ungesättigten Ketons **6** in das Carbinol **8** wurde die Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid in methanolischer Lösung bei 0 °C reduziert. Für die Reinigung von **8** eignete sich wieder die präparative Säulenchromatographie, da es sich auch bei dieser Substanz um ein zähflüssiges, bei 0,001 Torr nur unter Zersetzung destillierbares Öl handelt.

Das *ABX*-System des Strukturelementes  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}$  zeigte durch die Kopplungskonstante  $J_{AB} = 16$  Hz das Vorliegen der erwünschten *trans*-Doppelbindung an.

Da für eine Anzahl von pharmakologischen Untersuchungen wegen

der einfacheren Applikation eine wasserlösliche Form dieser Verbindung wünschenswert erschien, wurde **8** durch Verseifen mit einer äquivalenten Menge NaOH in wäbr.-äthanolischer Lösung in das Natriumsalz **9** übergeführt, das man als hygroskopisches, weißes Pulver erhielt.

Die entsprechende Carbonsäure **10** wurde nach dem Einstellen einer wäbr. Lösung des Na-Salzes **9** auf pH 5,5–6 und Extraktion mit Äther als viskoses Öl erhalten. Auch die spektroskopischen Daten dieser Verbindung stimmten mit der gewünschten Struktur vollkommen überein.

Die pharmakologischen Untersuchungen, die mit dem Natriumsalz **9** sowohl an isolierten Organen als auch an narkotisierten Versuchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen) unternommen wurden, zeigten im Vergleich mit den natürlichen Prostaglandinen (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGA<sub>2</sub>) keine nennenswerte Aktivität. Auch die bei der früher beschriebenen isomeren Verbindung<sup>1</sup> beobachtete blutdrucksenkende Wirkung fehlt.

### Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer 237 aufgenommen, wobei die Substanz entweder als Film zwischen NaCl-Fenstern oder als Lösung in NaCl-Küvetten zur Untersuchung kam.

Für die Aufnahme von Massenspektren stand ein Varian MAT 111 (GNOM) (80 eV Ionisierungsspannung) zur Verfügung. Zur Aufnahme von NMR-Spektren dienten ein Varian A-60 A und ein Varian XL 100. UV-Spektren wurden auf einem Beckman DB aufgenommen.

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztischmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert.

Vakuumdestillationen wurden in Kugelrohren durchgeführt, wobei die angegebene Temperatur der Luftbadtemp. entspricht.

#### 1-Imidazol-heptansäure-methylester (**1**)

Zu einer gut gerührten, unter Rückfluß kochenden Suspension von frisch aus 3 g Kalium und 6,6 g Imidazol in 100 ml trockenem Benzol hergestelltem Imidazol-Kalium, tropft man 17,1 g 7-Brom-heptansäure-methylester (Sdp.<sub>5</sub> 112 °C)<sup>3</sup>. Nach 10 Stdn. Reaktionszeit wird abgekühlt, das ausgefallene KBr abfiltriert, mit CHCl<sub>3</sub> gewaschen und das Filtrat im Vak. eingengt. Der Rückstand — ein gelbbraunes, viskoses Öl — wird in 50 ml CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und zur Entfernung des nicht umgesetzten Imidazols mit 3 × 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Nachdem die CHCl<sub>3</sub>-Lösung über wasserfr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet wurde, destilliert man das Lösungsmittel im Vak. ab. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt durch Kugelrohrdestillation bei 0,2 Torr: Nach einem Vorlauf bei 80 °C (0,5 g nicht umgesetzter 7-Brom-heptansäuremethylester) geht die Hauptfraktion (13,2 g = 77% d. Th.) bei 120–130 °C/0,2 Torr als farbloses, viskoses Öl über.

IR (Film): 3100, 1730 (C=O Ester), 1250 cm<sup>-1</sup>.

MS [*m/e* (%): 210 (*M*<sup>+</sup>), 209 (100), 179 (37), 95 (33), 82 (90), 81 (58), 69 (62), 55 (53), 41 (40).

*Pikrat*: Schmp. 84–85 °C.

*2-Hydroxymethyl-1-imidazol-heptansäure-methylester (2)*

Zu einer Mischung von 7 g **1** und 20 ml 35proz. wäbr. Formaldehydlösung gibt man 10 ml Methanol und erhitzt 10 Stdn. im Autoklaven auf 140—160 °C. Man erhält eine klare Lösung, die man in 50 ml CHCl<sub>3</sub> aufnimmt. Die org. Phase wäscht man zur Entfernung der wasserlöslichen Reaktionsprodukte mehrmals mit Wasser. Durch Ausschütteln der CHCl<sub>3</sub>-Lösung mit 15proz. HCl geht das Imidazolderivat in die wäbr. Phase, aus der es nach Neutralisation mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Sättigung mit NaCl wieder mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert wird. Durch diesen Reinigungsschritt ist eine gute Abtrennung der basischen Reaktionsprodukte von den neutralen Verunreinigungen möglich. Nach der Trocknung der CHCl<sub>3</sub>-Lösung über wasserfr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> destilliert man das Lösungsmittel im Vak. ab: 7,8 g (97,5% d. Th.) Rohprodukt, gelbes, sehr viskoses Öl. Kleine Mengen (0,1—0,5 g) lassen sich durch Kugelrohrdestillation bei 140—160 °C/0,01 Torr reinigen, wobei man ein schwach gefärbtes Öl erhält. Bei größeren Mengen (10 g) und den dadurch bedingten längeren Destillationszeiten ist jedoch merkliche Zersetzung und Verharzung zu beobachten. Es ist daher vorteilhafter, das vorgereinigte, aber nicht destillierte Rohprodukt als Ausgangssubstanz für die folgende MnO<sub>2</sub>-Oxidation einzusetzen und gegebenenfalls vorhandene Verunreinigungen erst vom gebildeten Aldehyd **3** abzutrennen.

IR (Film): 3600—3100 (OH, stark assoz.), 1730 (C=O Ester), 1270 bis 1160 cm<sup>-1</sup>.

MS [*m/e* (%): 240 (*M*<sup>+</sup>), 209 (100), 177 (26), 123 (35), 81 (63), 69 (46), 55 (92).

NMR (CCl<sub>4</sub>, δ, 60 MHz): 6,73, 6,78 (2 H, 2 d, o-Kopplung, *J* = 1,5 Hz), 5,8 (1 H, breit, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 4,5 (2 H, s), 4,03 (2 H, t, verbreitert), 3,6 (3 H, s).

Pikrat: Schmp. 109—110 °C.

*2-Formyl-1-imidazol-heptansäure-methylester (3)*

Zu einer Lösung von 6 g **2** (Rohprodukt) in 150 ml CCl<sub>4</sub> gibt man 18 g aktiviertes MnO<sub>2</sub>, das durch Pyrolyse von MnCO<sub>3</sub> bei 250 °C hergestellt wurde, und rührt die Suspension 75 Stdn. bei 25 °C. Hernach filtriert man MnO<sub>2</sub> ab, wäscht es mehrmals mit CCl<sub>4</sub> und dampft das Filtrat im Vak. ein; 5,7 g gelbes Öl, das durch präp. Säulenchromatographie an 200 g Kieselgel (Merck KG 60) mit Äthylacetat/CHCl<sub>3</sub>/Äthanol = 60/30/1 als Laufmittel gereinigt wird. Die Hauptfraktion ergibt nach Abdestillieren des Eluens im Vak. und nachfolgender Kugelrohrdestillation bei 120 °C/0,2 Torr 4,2 g **3** (70,5% d. Th. bezogen auf eingesetztes, ungereinigtes **2**) als farbloses Öl.

IR (Film): 1730 (C=O Ester), 1680 cm<sup>-1</sup>. (C=O Aldehyd).

MS [*m/e* (%): 238 (*M*<sup>+</sup>), 209 (73), 207 (38), 177 (47), 137 (51), 123 (85), 97 (58), 82 (100), 81 (46), 69 (49), 55 (73), 41 (62).

NMR (CCl<sub>4</sub>, δ, 60 MHz): 9,8 (1 H, s); 7,2 (2 H, s); 4,43 (2 H, t, verbreitert); 3,63 (3 H, s); 1,1—2,5 (10 H, mm).

*2-Oxoheptyl-triphenylphosphoniumbromid (4)*

Zu einer Lösung von 10 g Triphenylphosphin in 50 ml CHCl<sub>3</sub> werden unter Schütteln 7 g 1-Brom-heptan-2-on zugegeben. Die einsetzende Reaktion zeigt sich durch deutliche Erwärmung der Lösung auf etwa 40 °C. Man kocht die Reaktionsmischung 2 Stdn. unter Rückfluß, destilliert

das  $\text{CHCl}_3$  im Vak. ab und nimmt den viskosen Rückstand in wenig Äthylacetat auf. Beim Animpfen der Lösung und gegebenenfalls durch Zugabe von Petroläther kristallisiert das Phosphoniumsalz in farblosen Kristallen, Schmp. 193—195 °C, aus.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1710, 1587, 1485, 1440, 1237  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 60 MHz): 6,0 (2 H, breites d,  $J_{P,H} = 12$  Hz); 3,0 (2 H, breites t).

*Darstellung des 2-Oxo-heptyl-triphenylphosphoniumylides (5)*

2 g **4** werden in 5—10 ml *MeOH* gelöst; man setzt soviel Wasser zu, daß noch keine bleibende Trübung der Lösung eintritt. Unter Rühren bei Raumtemp. erfolgt die Zugabe eines mehrfachen Überschusses an kalt gesätt.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung. Das ölige Ylid **5** beginnt sofort sich aus der Lösung auszuschcheiden. Man rührt noch 15—20 Min. bei 20 °C, extrahiert das Ylid mit Benzol und trocknet die benzol. Lösung über wasserfr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Für die nachfolgende Wittigreaktion wird diese frisch bereitete Ylidlösung ohne weitere Reinigung verwendet.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1520, 1480, 1435, 1400, 1205  $\text{cm}^{-1}$ .

*2-[3-Oxo-1(E)-octenyl]-1-imidazol-heptansäure-methylester (6)*

Eine Lösung von 1 g des Aldehyds **3** in 5 ml Benzol kocht man mit der aus 2 g Triphenylphosphoniumbromid **4** frisch bereiteten und über wasserfr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten benzol. Lösung des Ylides **5** 24 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des Benzols im Vak. wird der Rückstand in wenig Äther aufgenommen und die Lösung vorsichtig mit Petroläther versetzt, wobei die Hauptmenge des bei der Reaktion gebildeten Triphenylphosphinoxides in Form von farblosen Kristallen (Schmp. 154 °C) ausfällt, während das gewünschte Wittigprodukt in Lösung bleibt. Eine vollständige Abtrennung des Triphenylphosphinoxides wird aber weder durch mehrfaches Umkristallisieren noch durch Kugelrohrdestillation bei 150 bis 170 °C/0,01 Torr erreicht. Daher ist eine präparative Säulenchromatographie auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merk standard.) mit Petroläther/Benzol/Äthylacetat = 3/1/1 als Eluens empfehlenswert. Von 1,5 g aufgetragenem Rohprodukt erhält man nach Einengen der Hauptfraktion im Vak. 1,06 g (75% d. Th. bez. auf den Aldehyd **3**) gelbes viskoses Öl, das sich bei längerem Stehen im Licht braun färbt und daher zum Schutz gegen Autoxidation kühl und dunkel aufbewahrt werden soll.

DC:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Laufmittel: Petroläther/Benzol/Äthylacetat = 3/1/1,  $R_f = 0,5$ , starke Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, beim Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung rot-oranger Fleck ( $\alpha\beta$ -ungesätt. Keton).

IR (Film): 1730 (C=O Ester), 1680 (C=O ungesätt. Keton), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (—C=C—C=O).

MS [ $m/e$  (%): 334 ( $M^+$ ), 277 (26), 263 (100), 121 (38), 83 (34), 71 (22), 69 (28), 57 (30), 55 (43), 43 (38).

NMR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , 60 MHz): 7,30, 7,13 (2 H) *AB*-System,  $J_{AB,trans} = 15$  Hz); 7,05 (2 H, s); 4,05 (2 H, t verbreitert); 3,6, (3 H, s); 2,6 (2 H, t verbreitert); 2,25 (2 H, t verbreitert).

*2-[3-Oxo-1(E)-octenyl]-1-imidazol-heptansäure (7)*

0,1 g **6** wird  $\frac{1}{2}$  Stde. in einer Lösung von 0,05 g NaOH in 10 ml 50proz. wäbr. *MeOH* unter Rühren auf 50—60 °C verseift. Hernach säuert man

mit verd. HCl auf pH 5 an, extrahiert die Carbonsäure mit  $\text{CHCl}_3$  und trocknet die org. Phase über wasserfr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. verbleiben 0,8 g eines farblosen, viskosen Öles, das in der Trockenpistole bei 50–60 °C/0,1 Torr getrocknet wird.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600–2500 (COOH), 1710 (C=O Carbonsäure), 1680 ( $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 1605  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ).

MS [ $m/e$  (%): 320 ( $M^+$ ), 249 (100), 195 (33), 177 (20), 121 (55), 83 (62), 60 (91).

NMR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , 60 MHz): 12,5 (1 H, breit, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), Spektrum ist identisch mit dem von **6**, nur fehlt das Singulett bei 3,69 ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ).

*rac. 2-[3-Hydroxy-1(E)-octenyl]-1-imidazol-heptansäure-methylester (8)*

Zu einer auf 0–5 °C gekühlten Lösung von 0,3 g **6** in 5 ml *MeOH* tropft man unter Rühren eine ebenfalls eiskühlte Lösung von 0,1 g  $\text{NaBH}_4$  in 5 ml *MeOH* zu und läßt die Reaktionsmischung nach beendeter Zugabe sich innerhalb 1 Stde. auf Raumtemp. erwärmen. Hierauf verdünnt man die methanol. Lösung mit 25 ml Wasser, extrahiert das gebildete Carbinol **8** mit Äther, trocknet die org. Phase über wasserfr.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und erhält nach dem Abdestillieren des Äthers im Vak. ein zähflüssiges Öl als Rückstand. Dieses wird durch präp. Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Merck KG 60) mit  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}/\text{konz. NH}_3 = 100/10/0,1$  gereinigt. Nach Abdestillieren des Eluens im Vak. erhält man aus der Hauptfraktion 0,27 g (89,5% d. Th.) farbloses, zähflüssiges Öl, das bei 70 °C/0,01 Torr getrocknet wird.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600–3100 (O—H), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O Ester).

MS [ $m/e$  (%): 336 ( $M^+$ ), 305 (18), 251 (64), 237 (100), 123 (31), 95 (46), 83 (28), 69 (22), 55 (36), 41 (35).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 100 MHz): 7,04, 6,86 (2 H, 2 s); *ABX*-System: 6,86 (1 H, dd), 6,5 (1 H, d), 4,33 (1 H, m),  $J_{AB} = 16$  Hz (*trans*),  $J_{AX} = 5$  Hz; 4,36 (1 H, breit, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar); 3,94 (2 H, t verbreitert); 3,69 (3 H, s); 2,30 (2 H, t verbreitert); 2,0–0,75 (19 H, mm).

*Na-Salz der rac. 2-[3-Hydroxy-1(E)-octenyl]-1-imidazol-heptansäure (9)*

**8** wird mit der äquiv. Menge 5proz. NaOH und mit soviel Äthanol als Lösungsvermittler versetzt, bis gerade eine klare Lösung entsteht. Nach 2 Stdn. Erwärmen auf 70 °C extrahiert man noch gegebenenfalls vorhandene Neutralstoffe mit Äther und destilliert das Äthanol—Wassergemisch bei 40–60 °C im Vak. mittels eines Rotationsverdampfers ab. Nach mehrmaligem Aufnehmen des Rückstandes in *EtOH* und wiederholtem Abdampfen bis zur Trockne erhält man das Na-Salz als hygroskopisches Pulver, das 3 Stdn. bei 70 °C/0,2 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet wird; Ausb. fast quantit.

UV (*EtOH*):  $\lambda_{\text{max}}$  263 nm,  $\epsilon_{\text{max}}$  10 600.

IR (KBr): 3500–3100, 1710, 1560, 1400  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ . Ber. C 62,77, H 8,48, N 8,13, Na 6,67.

Gef. C 62,49, H 8,53, N 8,20, Na 6,59.

*rac. 2-[3-Hydroxy-1(E)-octenyl]-1-imidazol-heptansäure (10)*

**10** wird durch Ansäuern der wäBr. Lösung von **9** mit 10proz. Zitronensäurelösung auf einen pH-Wert von 5,5–6 erhalten, wobei das aus der

wäßr. Lösung unter Trübung ausfallende Öl mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert wird. Nach der Trocknung der org. Phase über wasserfr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. verbleibt die Carbonsäure **10** als farbloses, zähes Öl, das bei 60–70 °C/0,2 Torr getrocknet wird.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600—2300, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

MS [ $m/e$  (%): 322 ( $M^+$ ), 251 (19), 223 (30), 123 (100), 95 (49), 81 (19), 69 (21).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 60 MHz): entspricht dem des Methylesters **8**, aber 3,69 (3 H, s) fehlt; statt dessen 12,5 (1 H, breit, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar).

Wir danken der Fa. Montavit, Hall in Tirol, für die gute Zusammenarbeit, die tatkräftige Unterstützung unserer Arbeit und für die Ermöglichung von pharmakologischen Testungen der synthetisierten Verbindungen.

Ebenso danken wir Herrn Ing. H. Begutter für die Aufnahme der Massenspektren am Massenspektrometer Varian MAT 111 (GNOM), welches aus Mitteln des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung angeschafft wurde.

### Literatur

- <sup>1</sup> M. Pailer und H. Gutwillinger, *Mh. Chem.* **108**, 653 (1977).
- <sup>2</sup> P. Fournari, P. De Cointet und E. Laviron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 2438.
- <sup>3</sup> H. und Cl. Hunsdiecker, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **75**, 291 (1942).
- <sup>4</sup> P. W. Alley, *J. Org. Chem.* **40**, 1837 (1975).
- <sup>5</sup> R. Grindley und F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1927**, 3128.
- <sup>6</sup> S. R. G. Jones, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 383 (1949).
- <sup>7</sup> H. Schubert und H. D. Rudorf, *Angew. Chem.* **78**, 715 (1966).
- <sup>8</sup> H. Schubert und H. D. Rudorf, *Z. Chem.* **11**, 175 (1971).
- <sup>9</sup> M. Harfenist, A. Bavey und W. A. Lazier, *J. Org. Chem.* **19**, 1608 (1954).
- <sup>10</sup> Houben-Weyl, *Methoden d. org. Chem.* **5/1b**, 872 (1972).
- <sup>11</sup> H. O. House, V. K. Jones und G. A. Frank, *J. Org. Chem.* **29**, 3327 (1964).
- <sup>12</sup> M. Miyano und G. R. Dorn, *J. Org. Chem.* **37**, 1810, 1818 (1972).
- <sup>13</sup> M. P. L. Caton, E. J. C. Coffee und G. L. Watkins, *Tetr. Lett.* **1972**, 773.
- <sup>14</sup> S. Sugawara und H. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.* **8**, 918 (1960); *Chem. Abstr.* **55**, 20901a (1961).
- <sup>15</sup> H. Bredereck und B. Föhlisch, *Chem. Ber.* **95**, 414 (1962).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Pailer  
 Pharmazeutisch-Chemisches Institut  
 Universität Wien  
 Währinger Straße 10  
 A-1090 Wien  
 Österreich