

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

Über die Synthese von prostaglandinanalogen Imidazolen,
1. Mitt.

Von

Matthias Pailer und Hans Gutwillinger

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 7. Dezember 1976)

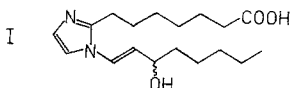
Synthesis
of *rac.* 1-[3-Hydroxy-1-(*E*)-octenyl]-2-imidazoleheptanoic Acid

The synthesis of an analogue of natural prostaglandins (I) is described, where the cyclopentane ringsystem is substituted by imidazole.

The pharmacological activity of sodium-salt **14** is compared with that of natural prostaglandins.

Da sich in letzter Zeit die Veröffentlichungen über Synthesen von prostaglandinähnlichen Verbindungen, bei denen der Cyclopentanring der natürlich vorkommenden Prostaglandine durch andere Ringe, vor allem durch heterocyclische Fünfferringsysteme ersetzt wurde, häufen, sehen wir uns veranlaßt, über bestimmte Ergebnisse unserer seit 1971 laufenden Arbeiten¹ auf diesem pharmakologisch interessanten Gebiet zu berichten.

Im Rahmen dieser Untersuchungen synthetisierten wir Prostaglandinanaloge, bei denen bei gleichbleibenden Seitenketten der Cyclopentanring durch den Imidazolring ersetzt wurde.



Von den fünf möglichen Isomeren, bei denen die Seitenketten in ortho-Stellung am Imidazolring haften, wird voerst eine gezielte Synthese eines der beiden 1,2-Isomeren, der *rac.* 1-[3-Hydroxy-1-(*E*)-octenyl]-2-imidazol-heptansäure (I) beschrieben.

Zur Darstellung von 2-alkylsubstituierten Imidazolderivaten bot sich als geeignetste Methode eine von *Fargher* und *Pyman*² modifizierte und später auch von *Schubert* und *Ladisch*³ verwendete Imidazolsynthese von *Maquenne*⁴ an. Hierbei wird Weinsäuredinitrat mit einem Aldehyd bei -5 bis -10°C in wäßrig-ammoniakalischer Lösung zur 2-Alkylimidazol-4,5-dicarbonsäure kondensiert. Diese wird durch Erhitzen über den Schmelzpunkt (200 – 250°C) zum entsprechenden 2-Alkylimidazol decarboxyliert.

Der für die Synthese von Imidazol-heptansäure-methylester (5) als Ausgangsaldehyd benötigte 8-Oxo-octansäuremethylester (1) ließ sich durch Anwendung einer von *Brown* und *McFarlin* entwickelten, selektiven Reduktionsmethode erhalten⁵. Dazu wurde 7-Chloroformylheptansäure-methylester in Diglyme gelöst und bei -75°C mit frisch hergestelltem Lithiumtri-*t*-butoxyaluminiumhydrid reduziert. Die Ausbeuten waren bei kleinen Ansätzen (5 – 10 g Säurechlorid) sehr gut, sanken jedoch bei Erhöhung der Ausgangsmenge beträchtlich, weil bereits bei -60°C das Säurechlorid zum entsprechenden Alkohol reduziert wurde, der sich dann mit unverbrauchtem Säurechlorid zum Ester umsetzte.

Die Kondensation des Aldehyds 1 mit Weinsäuredinitrat zur 2-(6-Methoxycarbonylhexyl)-imidazol-4,5-dicarbonsäure (3) verlief mit guter Ausbeute.

Während sich 2-Propylimidazol-4,5-dicarbonsäure (Schmp. 253 – 255°C , Zers.), die analog zu 2 aus Butyraldehyd und Weinsäuredinitrat hergestellt wurde, in sauberer und fast quantitativer Ausbeute durch Erhitzen auf 250 – 270°C in 2-Propylimidazol überführen ließ, bereitete die Decarboxylierung von 2-(6-Methoxycarbonylhexyl)-imidazol-4,5-dicarbonsäure (3) wegen ihrer Verharzungstendenz Schwierigkeiten. Nach einer Reihe von Optimierungsversuchen erwies sich die Decarboxylierung durch Erhitzen der Substanz mit Kupferpulver auf 200°C unter sofortigem Abdestillieren des Reaktionsproduktes aus dem Reaktionsgemisch bei $0,01$ – $0,02$ Torr am günstigsten. Die Ausbeuten waren trotzdem, besonders bei größeren Ansätzen, unbefriedigend.

Daher wurde für die weiteren Synthesen der 2-Imidazol-heptansäure-methylester (5) auf einem anderen Weg, und zwar über die 2-(6-Cyanoethyl)-imidazol-4,5-dicarbonsäure (4) dargestellt. Das für die Synthese dieser Verbindung notwendige 8-Oxo-octannitril (2) läßt sich leicht, auch in größeren Ansätzen, nach einer bewährten Synthesemethode⁶ aus Cycloocten erhalten.

Der Ringschluß zur 2-(6-Cyanoethyl)-imidazol-4,5-dicarbonsäure (4) wurde analog zu der oben erwähnten Synthese von 3 durchgeführt, wobei 4 in 60 – 70 proz. Ausbeute gewonnen wurde. Die Decarboxylierung der Dicarbonsäure 4 bei 280°C lieferte in 75% Ausbeute das

2-Imidazol-heptannitril (**6**). **6** konnte durch Erhitzen mit konz. HCl in 2-Imidazol-heptansäure (**7**) übergeführt werden.

Um den gewünschten Methylester **5** zu erhalten, wurde die Carbonsäure **7** mit Methanol und konz. H₂SO₄ verestert. Der Methylester wurde aber auch direkt aus dem Nitril **6** durch Umsetzung mit Methanol und Schwefelsäure erhalten. Beim Versuch, die Carbonsäure mit ätherischer Diazomethanlösung zu verestern, erhielten wir aber nicht **5**, sondern den 1-Methyl-2-imidazol-heptansäure-methylester.

Zum Aufbau der zweiten Seitenkette wurde ein Acetylderivat mit einer aktivierten Dreifachbindung benötigt, an die das Imidazolderivat addiert werden konnte. Die Darstellung des entsprechenden Acetylenketons, des 1-Octin-3-ons, wurde nach drei verschiedenen Methoden studiert.

Durch die Reaktion von Acetylen-mono-magnesiumbromid mit *n*-Hexanal in Tetrahydrofuran analog zu ⁷ wurde das 1-Octin-3-ol erhalten, das durch Destillation von mitgebildetem 7-Tetradecin-6,9-diol gereinigt werden konnte. Die Oxidation von 1-Octin-3-ol mit Chromtrioxid in einem Gemisch von Aceton und 35proz. wäßriger Schwefelsäure bei 5 °C, analog zu ähnlichen Reaktionen⁸, lieferte 1-Octin-3-on.

Die zweite Variante zur Darstellung von 1-Octin-3-on stellt die Ketonsynthese mit cadmiumorganischen Verbindungen aus Säurechloriden dar⁹. Dazu wurde das aus Acetylen-mono-magnesiumbromid und Cadmiumbromid dargestellte Di-(mono-acetylen)-cadmium mit Hexansäurechlorid umgesetzt und ebenfalls das 1-Octin-3-on erhalten. Obwohl Ausbeute und Reinheit nicht so hoch wie bei der ersten Methode waren, liegt der Vorteil dieser Synthese in der einfacheren Durchführbarkeit in *einem* Schritt. Die Hauptverunreinigung, das 7-Tetradecin-6,9-dion konnte wieder durch Destillation gut entfernt werden.

Eine weitere Darstellungsmethode ist die Äthinylierung von Hexanal bei Normaldruck¹⁰ zu 1-Octin-3-ol, das dann wieder mit Jones-Reagens zum 1-Octin-3-on oxidiert wird. Diese Methode erwies sich als ungeeignet, da als Hauptmenge das 7-Tetradecin-6,9-diol gebildet wurde.

An die Dreifachbindung des 1-Octin-3-ons wurde nun der 2-Imidazol-heptansäure-methylester (**5**) unter Bildung von **10** addiert. Ähnliche Reaktionen wurden seinerzeit von *Hoffmann* et al.¹¹ und in jüngster Zeit von *Acheson* et al.¹² am Acetylacetylen studiert. Beide Autoren konnten zeigen, daß diese Addition das (*E*)-isomere Enon ergibt. Auch in unserem Fall ließ sich an Hand der ¹H-NMR-Spektren beweisen, daß bei dieser Reaktion quantitativ das *trans*-Produkt entsteht. Nach eingehendem Studium der Reaktionsbedingungen erwies sich die erarbeitete Methode (siehe exper. Teil) für die Herstellung von **10** als

besonders geeignet. Sie lieferte ein sauberes Produkt in hoher Ausbeute. In gleicher Weise ließen sich auch **8** und **9** erhalten.

Bei Versuchen, die nach dieser Reaktion dargestellten Imidazol-enone **8**, **9** und **10** durch Hochvakuumdestillation zu reinigen, stellten wir fest, daß bei **9** und **10** eine teilweise Isomerisierung der *trans*-Doppelbindung eintrat, während die Verbindung **8** unverändert destilliert werden konnte.

Aus den NMR-Spektren der Substanz **9** konnte leicht das Verhältnis von (*Z*)-isomerem zu (*E*)-isomerem Enon bestimmt werden. Die Signale des *AB*-Systems des gewünschten (*E*)-Enons **9** (*A*-Teil: $\delta = 7,83$ ppm; *B*-Teil: $\delta = 6,34$ ppm; Kopplungskonstante $J_{AB} = 14,5$ Hz) sind von einem bei etwas höherem Feld liegenden zweiten *AB*-System mit kleinerer Kopplungskonstante überlagert (*A*-Teil: $\delta = 6,80$ ppm; *B*-Teil: $\delta = 5,73$ ppm, $J_{AB} = 10,7$ Hz). Der deutlichste Beweis, daß es sich bei der Verunreinigung um das (*Z*)-Enon handelt, ist die drastische Verschiebung des Signales eines Imidazol-H zu tieferem Feld (Entschirmung). Wie man am Molekülmodell gut zeigen kann, kommt nur beim (*Z*)-Enon ein Imidazol-H in den Anisotropiekegel des Carbonylsauerstoffes zu liegen, wodurch besonders in unpolaren Lösungsmitteln (CCl_4) auf Grund der starken Entschirmung eine paramagnetische Verschiebung des Signals von 7,27 ppm im (*E*)-Enon nach 8,02 ppm im (*Z*)-Enon bewirkt wird. In polaren Lösungsmitteln (CH_3CN) ist dieser Effekt nicht mehr so stark wirksam (Verschiebung von 7,4 nach 7,78 ppm).

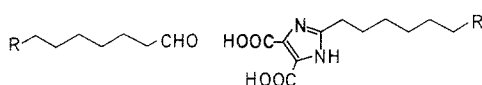
Bei dem 2-Propylderivat **9** wurde nach der Destillation auf Grund des NMR-Spektrums ein Gemisch von 83% (*E*)-Enon und 17% (*Z*)-Enon ermittelt. Da die Enone **9** und **10** weder kristallisierbar noch wegen der Isomerisierbarkeit und Veränderung bei höheren Temperaturen destillierbar waren, wurden sie durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Auf Grund ihrer Enaminstruktur sind die Verbindungen **8**, **9** und **10** in saurem, wäßrigen Milieu hydrolysierbar, wobei es zu einer Abspaltung der ungesättigten Seitenkette am Imidazol kommt.

Die Behandlung mit 35proz. wäßr. Schwefelsäure ergab bei allen drei Verbindungen (**8**, **9**, **10**) Hydrolyseprodukte, die mit GC-MS-Kombination identifiziert wurden. Als hauptsächliche Verbindungen wurden erwartungsgemäß das 3-Oxoheptanal und das Methyl-*n*-pentylketon nachgewiesen. Weitere Untersuchungen über die Hydrolyse werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.

Um zu den entsprechenden Carbinolen **11**, **12** und **13** zu gelangen, reduzierten wir **8**, **9** und **10** in wäßrig-äthanolischer Lösung bei 0 °C mit Natriumborhydrid. Die so erhaltenen *rac.* Alkohole ließen sich wieder durch präparative Säulenchromatographie reinigen. Zur Verseifung der Estergruppe in der Verbindung **13** wurde die Substanz mit der ber. Menge 5proz., wäßriger NaOH unter Zugabe von Methanol als

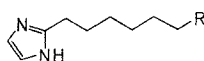
Lösungsvermittler verseift. Nach Abdestillieren von Wasser und Methanol im Vak. hinterblieb das Natriumsalz **14** als farbloses, hygroskopisches Pulver. Aus der auf 0 °C gekühlten, wäßrigen Lösung des Natriumsalzes wurde die Carbonsäure **15** mit der ber. Menge 10proz. wäßriger Zitronensäurelösung als farbloses Öl ausgefällt und durch Extraktion mit Äther abgetrennt.

Das Natriumsalz **14** wurde *in vitro* an isolierten Organen und *in vivo* an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen eingehend getestet. Dabei ergab sich im Vergleich mit PGE 1, PGE 2, PGF 2 α und PGA 2 bei verschiedenen Testungen auf die speziellen Prostaglandinwirkungen eine geringere oder keine Aktivität. Auch antagonistische Eigenschaften zu den Prostaglandinen konnten nicht festgestellt werden. Zu erwähnen ist jedoch die im Vergleich mit PGA 2 gleich starke systolische und diastolische Blutdrucksenkung.

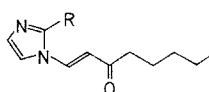


1: R = COOCH₃
2: R = CN

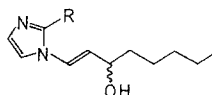
3: R = COOCH₃
4: R = CN



5: R = COOCH₃
6: R = CN
7: R = COOH



8: R = H
9: R = n-Propyl
10: R = (CH₂)₆COOCH₃



11: R = H
12: R = n-Propyl
13: R = (CH₂)₆COOCH₃
14: R = (CH₂)₆COO⁻Na⁺
15: R = (CH₂)₆COOH

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer 237, die Massenspektren mit einem Varian MAT 111 (80 eV Ionisierungsspannung) aufgenommen. Für die Aufnahme von NMR-Spektren standen ein Varian A-60 A, ein Varian T 60 und ein Varian XL 100 zur Verfügung. Die UV-Spektren wurden auf einem Beckman DB aufgenommen. Schmelzpunkte

wurden auf einem Heiztischmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Vakuumdestillationen wurden in Kugelrohren durchgeführt, wobei die angegebene Temperatur der Luftbadtemperatur entspricht.

8-Oxo-octansäure-methylester (1)

Herstellung der Tri-*t*-Butoxylithiumaluminiumhydrid-Lösung:

In 20 ml wasserfr. Diglyme werden 0,86 g LiAlH_4 suspendiert und unter Rühren und Kühlung auf 5–10 °C 5 ml absol. *tert.*-Butanol zugetropft. Nach Abklingen der H_2 -Entwicklung rührt man noch 30–60 Min. und bringt die Reagenslösung unter Feuchtigkeitsausschluß in einen Tropftrichter.

Reduktion: Zu einer Lösung von 5 g 7-Chloroformyl-heptansäure-methylester in 20–30 ml Diglyme, die unter N_2 -Atmosphäre und Rühren mit Aceton–Trockeneis auf –78 °C abgekühlt wurde, tropft man im Laufe von 1 Stde. die frisch hergestellte Reduktionslösung. Nach beendeter Zugabe rührt man noch etwa 1 Stde. bei –78 °C, läßt auf 20 °C erwärmen, gibt etwa 50 g Eis und 1 ml konz. HCl zu und extrahiert mit Äther; man wäscht die Ätherlösung mehrmals mit Wasser, trocknet die org. Phase mit Na_2SO_4 und dampft bei 12 Torr und etwa 30–40 °C (Wassertemp.) ein. 4 g Rohprodukt; gelbl. Flüssigkeit. Kugelrohrdestillation bei 80 °C/0,2 Torr.

GC (SE 30, 140 °C): einheitlicher Peak.

IR (Film): 2710 cm^{-1} (—CH=O), 1720–1740 cm^{-1} (C=O von Ester und Aldehyd), 1200–1150 cm^{-1} (C—O, Ester).

MS [m/e (%): 172 (M^+), 141 (21), 129 (45), 97 (68), 87 (95), 74 (100).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: orange Nadeln, Schmp. 81–83 °C.

2-(Methoxycarbonylhexyl)-imidazol-4,5-dicarbonsäure (3)

Die Darstellung von Weinsäuredinitrat erfolgt nach ². Zur wäßr., auf –10 °C gekühlten Lösung des aus 10 g Weinsäure frisch dargestellten Dinitrates tropft man unter Rühren und Kühlung 45 ml konz. NH_3 in dem Maße zu, daß die Temp. nicht über –5 °C ansteigt. Hierauf setzt man 6 g 8-Oxo-octansäuremethylester (1), gelöst in 50 ml Methanol, unter starkem Rühren zu. Als Lösungsvermittler werden noch 100–200 ml Methanol zugegeben. Man läßt unter weiterem starken Rühren im Verlauf von 10 bis 12 Stdn. auf 20 °C erwärmen.

Hernach wird zur Entfernung von überschüss. Aldehyd die ammoniakal. Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Beim Ansäuern mit konz. HCl fällt die gebildete Dicarbonsäure **3** aus, die in kaltem Wasser, Äthanol, CHCl_3 und Äther schwer löslich ist.

Zur Reinigung kristallisiert man aus 50proz. wäßr. Methanol um; 4,5 g (68%, bez. auf den eingesetzten Aldehyd) **3**, farbl. Plättchen, Schmp. 212–220 °C (Zers.).

IR (KBr): 3550, 3300–2200 (breit, COOH), 1720, 1550 cm^{-1} .

MS [m/e (%): 298 (M^+), 181 (29), 163 (29), 152 (25), 139 (64), 126 (65), 121 (47), 108 (71), 82 (43), 44 (100).

2-(6-Cyanoethyl)-imidazol-4,5-dicarbonsäure (4)

Die Darstellung von **4** wird analog zu der Synthese von **3** durchgeführt. Ausb. 60–70%, bez. auf das eingesetzte 8-Oxo-octannitril (2)⁶. Man erhält

die Dicarbonsäure als farbl., feinkristalline Substanz, Schmp. (aus $EtOH-H_2O$) 233—234 °C (Zers.); schwer löslich in kaltem Wasser und den üblichen org. Lösungsmitteln.

IR (KBr): 3500, 3400, 2240 ($C\equiv N$), 1720 cm^{-1} .

MS [m/e (%): 265 (M^+), 181 (55), 163 (65), 152 (30), 126 (100), 121 (50), 108 (75), 44 (95).

1-Octin-3-on

I. Oxidation von 1-Octin-3-ol mit Jones-Reagens⁸: 12,6 g (0,1 Mol) 1-Octin-3-ol (analog zu ⁷ hergestellt) werden in 35 ml Aceton gelöst; unter Rühren und Kühlung auf 5—10 °C tropft man eine Lösung von 10 g (0,1 Mol) CrO_3 in 50 ml 35proz. Schwefelsäure zu. Die Reaktionsdauer beträgt 15 bis 20 Min. Dann wird mit 80 ml Wasser verdünnt, das Keton mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther im Vak. abdestilliert. Nach Kugelrohrdestillation bei 50—70 °C (Luftbadtemp.)/12 Torr erhält man 9,9 g (80% d. Th.) 1-Octin-3-on, eine farblose Flüssigkeit, die sich beim Stehen im Licht dunkel färbt.

II. Ketonsynthese mit Di-(mono-acetylen)-cadmium: Zu einer nach ⁷ frisch hergestellten Lösung von 12,9 g (0,1 Mol) mono-Äthynylmagnesiumbromid in 150 ml absol. *THF* gibt man unter gutem Rühren bei etwa 30 °C Innentemp. 30 g (0,11 Mol) gepulv., 3 Stdn. bei 120 °C getrockn. $CdBr_2$ zu. Man rührt noch 30 Min., kühlt dann auf 0—5 °C und tropft unter starkem Rühren eine Lösung von 13,4 g (0,1 Mol) frisch destill. Hexansäurechlorids in 20 ml absol. *THF* so langsam zu, daß die Temp. nicht über 5 °C ansteigt. 1 Stde. nach beendeter Zugabe hydrolysiert man mit 250 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung, extrahiert mit Äther, trocknet die äther. Lösung über Na_2SO_4 und dampft bei 25 °C den Äther vorsichtig im Vak. ab. Reinigung durch frakt. Destillation (Sdp.₇₆₀ 168—170 °C), 9,3 g 1-Octin-3-on (75% d. Th.); farblose Flüssigkeit, n_D^{20} 1,4315.

GC (A 8, 120 °C): einheitlicher Peak, geringfügige Verunreinigungen (3%).

IR (Film) 3250 cm^{-1} (C—H, Alkin), 2090 cm^{-1} ($C\equiv C$), 1680 cm^{-1} (C=O).

MS [m/e (%): 124 (M^+), 95 (29), 81 (62), 68 (100), 53 (94), 43 (76), 41 (70).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 81—83 °C.

Decarboxylierung der 2-substituierten Imidazol-4,5-dicarbonsäuren 3 und 4

I. Man vermennt 0,5 g Imidazol-dicarbonsäure 3 bzw. 4 mit 0,5 g Kupferpulver und erhitzt das Gemisch in einem Kugelrohr langsam auf 200 °C, wobei man ein Vak. von 0,01—0,02 Torr anlegt. Bei etwa 180 °C beginnt die Decarboxylierung und das gebildete 2-substituierte Imidazol 5 bzw. 6 destilliert sofort aus dem Reaktionsgemisch in die Vorlage, wo es zu einer gelbl. Kristallmasse erstarrt.

II. 2 g Imidazol-4,5-dicarbonsäure 3 oder 4 werden mit 1 g Kupferbronze und 2 g reinem Seesand verrieben und unter Normaldruck bei 240—260 °C decarboxyliert. Nach dem Aufhören der CO_2 -Entwicklung wird das 2-substituierte Imidazolderivat bei 260—280 °C/0,2 Torr aus dem Reaktionsgemisch destilliert und als farblose bis gelbl. Kristallmasse erhalten.

2-Imidazol-heptansäure-methylester (5)

5 wird durch Decarboxylierung von **3** nach einer der beiden oben angegebenen Varianten in 50—62% Ausb. gewonnen oder durch Veresterung der 2-Imidazol-heptansäure (**7**) mit Methanol erhalten:

4 g **7** werden mit 2 ml konz. Schwefelsäure und 30 ml Methanol 4—6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt die abgekühlte Reaktionsmischung auf 100 ml, neutralisiert mit NaHCO_3 und extrahiert den Ester **5** durch mehrmaliges Ausschütteln mit CHCl_3 ; gegebenenfalls bleibt die noch vorhandene Säure **7** in der wäßr. Phase. Die org. Phase wird über Na_2CO_3 getrocknet und das CHCl_3 im Vak. abdestilliert. Der gelbl. ölige Rückstand erstarrt zu einer Kristallmasse; 3,7 g (86% d. Th.). Schmp. von **5** (aus Di-isopropyläther) 52—54 °C (farblose Kristalle).

IR (CCl_4): 3300—2300 cm^{-1} (N—H . . . N), 1730 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{O}$ Ester), 1160—1120 cm^{-1} .

MS [m/e (%)]: 210 (M^+), 179 (11), 137 (34), 95 (65), 82 (100).

NMR (CCl_4 δ , 60 MHz): 13,66 (1 H verbreitert, mit D_2O austauschbar), 6,8 (2 H, s), 3,5 (3 H, s), 2,72 (2 H, t verbreitert); 2,12 (2 H, t verbreitert), 1—2 (8 H, m).

2-Imidazolheptan-nitril (6)

6 wird durch Decarboxylierung von **4** nach einer der beiden oben angegebenen Varianten in 75% Ausb. als farblose Kristallmasse gewonnen, die durch Umkristallisieren aus Di-isopropyläther gereinigt wird; farblose Kristalle, Schmp. 108—110 °C.

IR (CHCl_3): 2240 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$).

MS [m/e (%)]: 177 (M^+), 137 (41,5), 95 (30,2), 82 (100), 81 (39,6).

2-Imidazol-heptansäure (7)

2stdg. Kochen des Nitrils **6** mit konstant sied. HCl unter Rückfluß und Entfernen der überschüss. HCl durch Einengen gibt das *Hydrochlorid* von **7**; man löst den Kristallbrei in Wasser und stellt den pH-Wert durch Zugabe von gesätt. NaHCO_3 -Lösung auf 5—6 ein. Die Carbonsäure **7** fällt in Form von farblosen Plättchen aus, die sich aus Wasser, Äthanol oder Methanol umkristallisieren lassen; Schmp. 96—98 °C.

MS [m/e (%)]: 196 (M^+), 137 (37), 109 (10), 96 (12), 95 (40), 82 (100), 81 (27).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Addition von Imidazolderivaten an 1-Octin-3-on

Zu einer Lösung von 0,1 Mol Imidazolderivat in 50 ml Dimethoxyäthan oder Acetonitril tropft man im Verlauf von 30 Min. eine Lösung von 0,095 bis 0,1 Mol 1-Octin-3-on in 20 ml Dimethoxyäthan oder Acetonitril und erwärmt 5—6 Stdn. auf 60—70 °C. Hernach destilliert man im Vak. ab und reinigt den verbleibenden, öligen Rückstand, wie in den speziellen Fällen angegeben.

1-[3-Oxo-1-(E)-octenyl]-imidazol (8)

Das durch Addition von Imidazol an 1-Octin-3-on erhaltene gelbe, zähe Rohprodukt wird in CHCl_3 aufgenommen, die Lösung zur Entfernung von nicht umgesetztem Imidazol mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt; man

trocknet die org. Phase über wasserfr. Na_2CO_3 . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand entweder durch Umkristallisieren aus Cyclohexan, Di-isopropyläther oder CCl_4 oder besser durch Kugelrohrdestillation bei 110–120 °C (Luftbadtemp.)/0,2 Torr gereinigt; farblose glimmerartige Kristallplättchen, Schmp. 70–71 °C. Ausb. 75% d. Th.

IR (CCl_4): 1695 cm^{-1} (C=O konjug. zu C=C), 1615 cm^{-1} (C=C), 1485, 1290, 1210, 1015 und 950 cm^{-1} .

MS [m/e (%]): 192 (M^+), 136 (93), 135 (97), 121 (100), 95 (46), 93 (66), 69 (53), 45 (67).

NMR (CDCl_3 , δ , 60 MHz): 7,90, 6,47 (2 H, AB-System, $J_{AB} = 14,5$ Hz), 7,87 (1 H, s), 7,19 (1 H, s verbreitert), 7,19 (1 H, s).

1-[3-Oxo-1-(E)-octenyl]-2-propyl-imidazol (9)

9 erhält man nach der oben angegebenen Methode durch Addition von 1,1 g (0,01 Mol) 2-Propylimidazol (Schmp. 61–63°, $\text{Sdp}_{0,2}$ 100°) an 1,24 g (0,01 Mol) 1-Octin-3-on in 5 ml Dimethoxyäthan. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. verbleibt ein gelbes, viskoses Öl, das im DC (SiO_2 , Merck-Fertigplatten, Äthylacetat/ CHCl_3 /Methanol = 60/30/1) Verunreinigungen mit den Ausgangssubstanzen zeigt.

Beim Versuch, die Substanz durch Kugelrohrdestillation zu reinigen, kann man an Hand des NMR-Spektrums Isomerisierung der *trans*-Doppelbindung zu einem Gemisch von etwa 17% *cis*- und 83% *trans*-Enon **9** feststellen.

Daher wurde das Rohprodukt durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck KG 60) gereinigt. 2,2 g Substanz/100 g Kieselgel, Laufmittel Äthylacetat; als Detektor dient eine UV-Durchflußmeßzelle (LKB) bei 254 nm mit angeschlossenem Schreiber. Nach Einengen der Hauptfraktion erhält man 1,95 g chromatographisch reines *trans*-Enon **9** (88,5% Ausb.) als schwach gelbliches, viskoses Öl.

IR (Film): 1680 cm^{-1} (C=O konjug. zu C=C), 1605 cm^{-1} (konjug. C=C), 1490, 1410, 1260, 1050, 950 cm^{-1} .

MS [m/e (%]): 234 (M^+), 178 (33), 163 (100), 135 (96), 121 (31), 109 (77), 107 (53), 95 (25), 82 (79), 81 (38).

Lösungs- mittel		NMR (δ , 60 MHz)				
		Imidazol (δ , ppm)		AB-System (δ , ppm)		
		H-4	H-5	H_A	H_B	J_{AB} , Hz
CCl_4	<i>trans</i> -Enon (9)	6,93	7,27	7,83	6,44	14,5
	<i>cis</i> -Enon	6,83	8,02	6,80	5,73	10,7
CH_3CN	<i>trans</i> -Enon (9)	6,90	7,4	7,84	6,44	14,5
	<i>cis</i> -Enon	6,87	7,78	6,92	5,93	10,7

2-{1-[3-Oxo-1-(E)-octenyl]-imidazol}-heptansäure-methylester (10)

10 wird nach der oben angegebenen Methode durch Reaktion von 4,2 g (0,02 Mol) **5** mit 2,48 g (0,02 Mol) 1-Octin-3-on in 20 ml Dimethoxyäthan erhalten und das gelbe, viskose Öl (6,6 g) durch präparative Säulenchromatographie an 250 g Kieselgel (Merck KG 60) gereinigt; als Laufmittel wird

Äthylacetat verwendet. Die Hauptfraktion ergibt nach Abdestillieren des Eluens 5,4 g (82% Ausb.) gelbliches, reines **10**.

IR (CCl_4): 1730 cm^{-1} (C=O Ester), 1690 cm^{-1} (C=O konjug. zu C=C), 1610 cm^{-1} (konjug. C=C), $1250\text{--}1150\text{ cm}^{-1}$ (C-O).

MS [m/e (%): 334 (M^+), 261 (25), 163 (98), 135 (100), 121 (43), 109 (80), 107 (93), 95 (26), 82 (67), 81 (35).

NMR (CCl_4 , δ , 60 MHz): 7,59 (1 H), 6,13 (1 H) AB -System, $J_{AB\text{ trans}} = 14\text{ Hz}$, 7,02 (1 H, s), 6,75 (1 H, s), 3,5 (3 H, s), 2—3 (6 H, drei überlappende Triplette), 0,7—2 (17 H, m).

Reduktion von **8**, **9** und **10** mit NaBH_4

Zu 5 g Keton (**8**, **9** oder **10**), gelöst in 100 ml Methanol, werden unter Kühlung auf $0\text{--}5^\circ\text{C}$ und Rühren 50 ml einer eisgekühlten, wäßr. Lösung von 300 mg NaBH_4 zugetropft. Dann läßt man unter Rühren im Verlauf von 1 Stde. auf Raumtemp. erwärmen, verdünnt auf das doppelte Volumen mit Wasser und schüttelt mit Äther aus. Die Ätherphase wird über wasserfr. Na_2CO_3 getrocknet, der Äther abdestilliert und das zurückbleibende gelbliche, viskose Öl entweder durch präparative DC oder präparative Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

rac. 1-[3-Hydroxy-1-(*E*)-octenyl]-imidazol (**11**)

0,5 g **8** werden nach der oben angegebenen Methode mit 30 mg NaBH_4 reduziert. Die Reinigung des gelbgefärbten Öles erfolgt durch präparative DC auf Kieselgel mit Äthylacetat/ CHCl_3 /Methanol = 60/30/1.

Nach Abdestillieren des Laufmittels bei 12 Torr und $30\text{--}40^\circ\text{C}$ erhält man aus der Hauptfraktion 0,4 g (80% d. Th.) chromatographisch reines Carbinol **11**.

MS [m/e (%): 194 (M^+), 135 (55), 123 (100), 121 (36), 119 (43), 96 (95), 95 (67), 82 (30), 69 (46).

rac. 1-[3-Hydroxy-1-(*E*)-octenyl]-2-propyl-imidazol (**12**)

0,5 g **9** werden nach der oben angeführten Methode mit 30 mg NaBH_4 reduziert und aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch präparative DC auf Kieselgel mit Äthylacetat/ CHCl_3 /Methanol = 60/30/1. Man erhält so 0,42 g farbloses, chromatographisch reines Carbinol **12**. Zur Entfernung von gelöstem Kieselgel wird in CCl_4 aufgenommen und abfiltriert, oder durch Zentrifugieren abgetrennt. Nach Abdestillieren des CCl_4 bei 12 Torr und $30\text{--}40^\circ\text{C}$ bleibt das Carbinol **12** als viskoses, farbloses Öl zurück.

IR (CCl_4): $3500\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (O-H), 1660 cm^{-1} (C=C), 1490, 1280, 1150, 1070.

MS [m/e (%): 236 (M^+), 165 (48), 137 (30), 111 (30), 107 (43), 96 (100), 83 (60), 82 (41), 81 (30).

NMR (CCl_4 , δ , 60 MHz): 6,7 (1 H), 5,62 (1 H), 4,1 (1 H) (ABX -System, $J_{AB} = 14\text{ Hz}$, $J_{BX} = 5,5\text{ Hz}$), 6,87 (1 H, s), 6,55 (1 H, s), 2,53 (2 H, t breit), 5,25 (1 H, breit, mit D_2O austauschbar).

rac. 1-[3-Hydroxy-1-(*E*)-octenyl]-2-imidazol-heptansäure-methylester (**13**)

20 g **10** werden nach der oben angeführten Methode mit 1,2 g NaBH_4 reduziert und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das gelbe Öl in möglichst

konzentrierter CHCl_3 -Lösung auf eine Säule mit 700 g Kieselgel (Merck, KG 60, Korngröße 0,063—0,2 mm) aufgetragen und mit Äthylacetat chromatographiert. Als Indikator dient eine UV-Durchflußmeßzelle (254 nm, LKB) mit angeschlossenem Schreiber. Durch Abdestillieren des Laufmittels aus der gesammelten Hauptfraktion erhält man 16 g (80%) **13** als fast farbloses, viskoses Öl. Entfernung des gelösten Kieselgels wie bei **12**.

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (336,4). Ber. C 67,62, H 9,65, N 8,23.

Gef. C 67,82, H 9,59, N 8,33.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 10\,960$.

IR (CCl_4): $3500\text{—}3100 \text{ cm}^{-1}$ (O—H), 1730 cm^{-1} (C=O Ester), 1660 cm^{-1} (C=C), $1250\text{—}1150 \text{ cm}^{-1}$ (C—O).

MS [m/e (%): 336 (M^+), 263 (44), 221 (31), 121 (23), 107 (100), 96 (21), 83 (31), 82 (48).

NMR (CCl_4 , δ , 100 MHz): 6,90 (1 H, d), 5,83 (1 H, dd), 4,27 (1 H, m), ABX-System $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$ (*trans*), $J_{BX} = 6 \text{ Hz}$; 7,06 (1 H, s), 6,83 (1 H, s), 5,1 (1 H, breit, mit D_2O austauschbar), 4,65 (3 H, s), 2,66 (2 H, t breit), 2,28 (2 H, t).

Na-Salz der rac. 1-[3-Hydroxy-1-(E)-octenyl]-2-imidazol-heptansäure (14)

Zu 3,36 g (0,01 Mol) des chromatographisch gereinigten Methylesters **13** gibt man die ber. Menge 5proz. wäbr. NaOH (0,4 g/8 ml) und versetzt die heterogene Mischung mit Methanol, bis eine homogene Lösung entsteht. Man kocht hierauf 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abkühlen verdünnt man auf das doppelte Volumen mit Wasser, extrahiert gegebenenfalls vorhandene Neutralstoffe mit Äther und dampft bei 40°C im Vak. ein. Zur Entfärbung des gelbl. Na-Salzes löst man in Äthanol, erwärmt mit Tierkohle 30 Min. auf 70°C , filtriert und dampft bei 12 Torr und $40\text{—}50^\circ\text{C}$ ab. Den farblosen pulverisierten Rückstand trocknet man 3 Stdn. bei $70^\circ\text{C}/0,2 \text{ Torr}$ über P_2O_5 . Man erhält **14** als hygroskopisches, weißes Pulver; Schmp. $100\text{—}103^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ (344,43). Ber. C 62,77, H 8,48, N 8,13, Na 6,67.

Gef. C 62,55, H 8,45, N 8,05, Na 6,75.

UV (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 10\,100$; (H_2O): $\lambda_{\text{max}} = 226 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 9300$.

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

NMR (D_2O , δ , 100 MHz): ABX-System: 7,02 (1 H, d), 5,87 (1 H, dd), 4,03 (1 H, m), $J_{AB} = 14 \text{ Hz}$ (*trans*), $J_{BX} = 6 \text{ Hz}$, 2,75 (2 H, m), 2,2 (2 H, t breit).

rac. 1-[3-Hydroxy-1-(E)-octenyl]-2-imidazol-heptansäure (15)

Die auf 0°C gekühlte Lösung des Na-Salzes **14** in Wasser wird mit ber. Menge 10proz. Zitronensäurelösung unter Rühren und Kühlung auf einen pH-Wert von 5,5—6 eingestellt. Die Carbonsäure **15** wird mit Äther sofort extrahiert. Die äther. Lösung trocknet man über Na_2SO_4 , destilliert den Äther im Vak. bei 12 Torr und $20\text{—}30^\circ$ ab und erhält so **15** als farbloses, zähes Öl.

MS [m/e (%): 322 (M^+), 263 (100), 251 (40), 233 (35), 221 (55), 208 (27,5), 121 (32), 107 (92), 96 (32), 83 (50), 82 (67).

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

Für die Aufnahme einiger 100 MHz-H-NMR-Spektren danken wir Herrn Dr. *E. Haslinger* (Organ. Chem. Institut d. Univ. Wien). 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

- ¹ *H. Gutwillinger*, Dissertation Universität Wien 1973.
- ² *R. Fargher* und *F. L. Pyman*, *J. Chem. Soc.* **115**, 227 (1919); *Organic Syntheses*, Coll. Vol. III, 471.
- ³ *H. Schubert* und *H. Ladisch*, *J. Prakt. Chem.* [4] **18**, 202 (1962).
- ⁴ *H. Maquenne*, *Ann. Chim. Phys.* **24**, 525 (1891).
- ⁵ *H. C. Brown* und *R. F. McFarlin*, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 5372 (1958).
- ⁶ *Organic Syntheses*, Vol. **49**, 27 (1969).
- ⁷ *Organic Syntheses*, Coll. Vol. IV, 792.
- ⁸ *K. Bowden*, *J. M. Heilbron*, *E. R. H. Jones* und *B. C. I. Weedon*, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
- ⁹ *Organic Reactions* **8**, 28 (1954); *J. Cason*, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 2078 (1946).
- ¹⁰ *S. R. Sandler* und *W. Karo*, *Organic Functional Group Preparations* (*Organic Chemistry, A Series of Monographs*, Vol. **12**), S. 71. New York-London: Academic Press. 1968.
- ¹¹ *S. Hoffmann* und *E. Mühle*, *Z. Chem.* **8**, 419 (1968).
- ¹² *R. M. Acheson* und *J. Woolard*, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1975, 446.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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