

Zyklische Harnstoffe, 2. Mitt.¹⁾:

Racemate und Enantiomere von Imidazolidin-2-onen

Synthese, Konfiguration und sedativ-hypnotische Wirkung

Joachim Knabe^{a)}*, Horst P. Büch^{b)} und Joachim Biewers^{a)+}^{a)} Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, D-6600 Saarbrücken^{b)} Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes, D-6650 Homburg/Saar

Eingegangen am 12. Mai 1992

Cyclic Ureas, II¹⁾: Racemates and Enantiomers of Imidazolidin-2-ones: Syntheses, Configurations and Sedative-hypnotic Activity

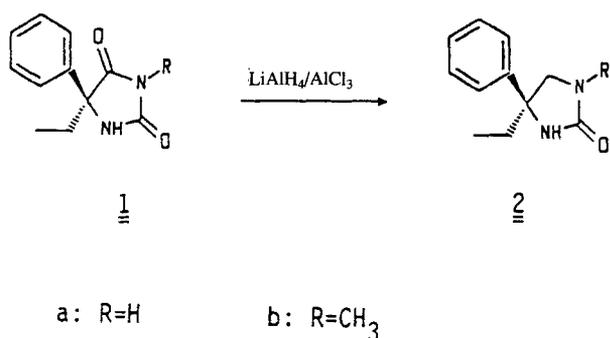
Die Racemate und die Enantiomere der Imidazolidin-2-one **2a** und **2b**, die man als zyklische Harnstoffe auffassen kann, werden aus den Racematen und den Enantiomeren der Hydantoine **1a** und **1b** durch Reduktion mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ gewonnen. Die in Ethanol rechtsdrehenden Enantiomere von **2a** und **2b** besitzen *S*-Konfiguration. - In Versuchen an Wistar-Ratten waren **2a** und **2b** sedativ-hypnotisch wirksam. Zwischen den Enantiomeren traten beachtliche enantioselektive Wirkungsunterschiede auf.

The racemates and the enantiomers of the imidazolidin-2-ones **2a** and **2b**, which can be considered as cyclic ureas, are obtained from the racemates and the enantiomers of the hydantoins **1a** and **1b** by reduction with $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$. The enantiomers that are dextrorotating in ethanol possess *S*-configuration. - In a study with Wistar-rats, **2a** and **2b** show sedative-hypnotic activity. The enantiomers exhibit marked enantioselective differences in their potency.

Alkylierte Harnstoffe werden in der Lit. als sedativ-hypnotisch wirksam beschrieben. In der vorhergehenden Mitt.¹⁾ wurde über die Synthese, die Konfiguration und enantioselektive Wirkungsunterschiede einiger Hexahydropyrimidin-2-one berichtet. Die Untersuchungen wurden auf einige Imidazolidin-2-one ausgedehnt, und die Ergebnisse werden hier mitgeteilt.

verhältnis 1:1 erhielten wir in 90proz. Ausbeute die racem. und die enantiomeren fünfgliedrigen zyklischen Harnstoffe (Imidazolidin-2-one) **2a** bzw. **2b**. Die Imidazolidin-2-one **2** sind kristallin. Die **2**-Enantiomere weisen in Ethanol die gleiche Drehrichtung auf wie die Ausgangssubstanzen **1**, die Drehbeträge liegen in der gleichen Größenordnung.

Synthese der Imidazolidin-2-one **2**



Marshall²⁾ erhielt bei der Reduktion *N*-unsubstituierter Hydantoine mit einem Überschuß an LiAlH_4 in etwa 50proz. Ausbeute Imidazolidin-2-one. Bei der Reduktion der racemischen und enantiomeren Hydantoine **1a** und **1b** mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ nach Komplexbildung mit AlCl_3 im Mol-

Absolute Konfiguration und enantiomere Reinheit

Die absol. Konfigurationen der Enantiomere der Imidazolidin-2-one **2a** und **2b** lassen sich aus den bekannten absol. Konfigurationen der Hydantoine **1a** und **1b** ableiten³⁾. Da bei der Reduktion die Prioritäten der Substituenten sowie die Drehrichtungen erhalten bleiben, besitzen die Ausgangs- und die Endprodukte die gleiche absol. Konfiguration. (+)-**2a** und (+)-**2b** sind *S*-konfiguriert. Da bei der Reduktion keine Racemisierung eintritt, entspricht die enantiomere Reinheit der Imidazolidin-2-one **2a** und **2b** der enantiomeren Reinheit der Ausgangsprodukte. Sie beträgt mindestens 98%.

Pharmakologische Untersuchungen

Material und Methoden

Substanzen

Die Racemate und die Enantiomere der Imidazolidin-2-one **2a** und **2b** wurden auf sedativ-hypnotische Wirkung untersucht. Hilfssubstanzen: Hexobarbital-Na (Evipan[®] Bayer), Traganth Ph. Eur. (Anzag).

^{+) Aus der Dissertation J. Biewers, Saarbrücken 1990.}

Tierversuche¹⁾

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden an weiblichen Wistar-Ratten (180-250 g) vorgenommen. Die Tiere hatten bis zur Durchführung der Versuche Futter (Ssniff Rattenfutter, Soest) und Wasser *ad libitum*. Die Schlafzeit (= Narkosedauer) wurde gemessen als Zeitraum zwischen dem Verlust und dem Wiederauftreten der Stell- und Haltere reflexe.

Prüfung auf Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit

Die Imidazolidin-2-one **2a** und **2b** wurden als Traganthsuspension i.p. verabreicht. 50 bzw. 100 mg der zu prüfenden Verbindungen wurden im Mörser fein zerrieben und in einer Lösung von 400 mg Traganth in 30,0 ml 0,9proz. NaCl-Lösung suspendiert. Die Ratten erhielten 1,5 ml/100 g der Suspension entsprechend einer Dosierung von 25 bzw. 50 mg/kg. Nach Ablauf des für die Vorbehandlung vorgesehenen Zeitintervalls (in der Regel 30 min, in anderen Versuchsreihen zusätzlich 15; 60 bzw. 120 min) wurden 0,5 ml/100 g einer 0,5proz. Hexobarbital-Na-Lösung (25 mg/kg) den Ratten in eine Schwanzvene appliziert. Gemessen wurde die Schlafzeit (Dauer der Seitenlage) nach der Injektion des Hexobarbitals. Zur Kontrolle wurde an jedem Versuchstag bei einigen nicht vorbehandelten Ratten die Hexobarbitalschlafzeit gemessen. Der Mittelwert dieser Kontrollbestimmung diente als Bezugspunkt für die Schlafzeitverlängerung nach Verabreichung der getesteten Substanzen.

Statistik

Aus den Einzelwerten der Schlafzeiten wurde das arithmetische Mittel \bar{x} und die Standardabweichung s_x berechnet. In den Balkendiagrammen entspricht die Höhe dem arithmetischen Mittel \bar{x} , der Strich am Balkenende der Standardabweichung s_x . Die Signifikanz wurde nach Wilcoxon geprüft^(4,5). Der Grad der Signifikanz wird durch Sternsymbole ausgedrückt. Unterschiede ab einem α -Wert von 0,05 wurden als signifikant erachtet.

Ergebnisse

Eigenwirkung des Racemats von 4-Ethyl-4-phenylimidazolidin-2-on (**2a**)

Racem. **2a** wurde in der Dosierung von 100 und 150 mg/kg als Traganthsuspension i.p. appliziert. Ungefähr 10 min nach der Injektion wurde bei den Ratten zunehmend Ataxie und Dämpfung der Spontanaktivität beobachtet. In der Dosierung von 100 mg/kg ($n = 6$) hielt dieser Zustand ungefähr 5-6 h an, die Wirkung ließ nur langsam nach. Eine Seitenlage wurde zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

In der höheren Dosierung (150 mg/kg) ($n = 8$) war die Wirkung deutlich stärker und länger. Sie erreichte nach 2-3 h ihren Höhepunkt, hier hatte eine Ratte zeitweise Seitenlage, alle anderen waren stark sediert. Die Ataxie war deutlich ausgeprägt. Danach ließ die Wirkung langsam nach, die Tiere waren aber auch am nächsten Tag noch leicht sediert.

Beeinflussung der Hexobarbitalschlafzeit nach Vorbehandlung mit den Enantiomeren bzw. dem Racemat von **2a** bzw. **2b**

Den Ratten wurde eine mit Traganth stabilisierte Suspension der Imidazolidin-2-one in einer Dosierung von 50 mg/kg i.p. appliziert. Im Zeitraum zwischen Vorbehand-

lung und Hexobarbitalnarkose (Seitenlage) war bei den Tieren eine geringe Dämpfung ihrer Spontanaktivität zu beobachten, die jeweils nach Gabe des (-)-(R)-Enantiomers stärker ausgeprägt war als nach Gabe des (+)-(S)-Enantiomers oder rac. **2a** bzw. **2b**.

Nach 30 min wurden den Ratten 25 mg/kg Hexobarbital-Na i.v. verabreicht. Eine Kontrollgruppe erhielt nur Hexobarbital injiziert. Die Narkose (Seitenlage) setzte sofort ein und wurde durch jede der untersuchten Verbindungen signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert (Abb. 1).

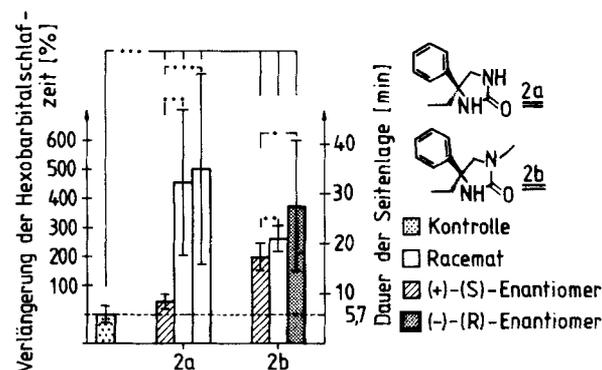


Abb. 1: Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit (25 mg/kg, i.v.) bei Ratten, die mit den Enantiomeren und dem jeweiligen Racemat von **2a** bzw. **2b** (50 mg/kg, i.p., $n = 6-9$) vorbehandelt wurden. Zeitintervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion: 30 min; Kontrolle $n = 28$
 $\bar{x} \pm s_x$, *: $\alpha < 0,05$, **: $\alpha < 0,02$, ***: $\alpha < 0,01$

Bei der *N*-unsubstituierten Verbindung **2a** verlängerte das (+)-(S)-Enantiomer die Hexobarbitalschlafzeit um den Faktor 1,4 gegenüber der Kontrolle. Das Racemat (Faktor 5,5) und das (-)-(R)-Enantiomer (Faktor 6,0) erwiesen sich demgegenüber als wesentlich stärker wirksam. (-)-(R)-**2a** war um den Faktor 4,3 wirksamer als (+)-(S)-**2a**.

Bei der *N*-methylierten Verbindung **2b** war der Unterschied nicht so deutlich. Das (-)-(R)-Enantiomer verlängerte die Narkose am stärksten (Faktor 4,3 gegenüber Kontrolle). Nach Verabreichung des (+)-(S)-Enantiomers war die Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit deutlich kürzer (Faktor 2,7), der Unterschied zum (-)-(R)-**2b** war nur schwach signifikant; nach Gabe des Racemats lag der Wert für die Dauer der Seitenlage ungefähr in der Mitte. (-)-(R)-**2b** ist um den Faktor 1,6 wirksamer als (+)-(S)-**2b**. Nach Wiedererlangen der Stell- und Haltere reflexe waren die Tiere im Gegensatz zu den Tieren der Kontrollgruppe stark sediert.

Einfluß des Zeitintervalls zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion auf die Verlängerung der Schlafzeit

15; 30; 60 und 120 min nach i.p. Applikation von 50 mg/kg der Enantiomere von **2b** wurde die Hexobarbitalschlafzeit (25 mg/kg i.v.) gemessen. Nach Gabe der Enantiomere trat gegenüber der Kontrolle, unabhängig vom Vor-

¹⁾ Eine entspr. Genehmigung der zuständigen Tierschutzbehörde zur Durchführung der Versuche mit Ratten lag vor.

behandlungszeitraum, immer eine signifikant narkoseverlängernde Wirkung auf (Abb. 2).

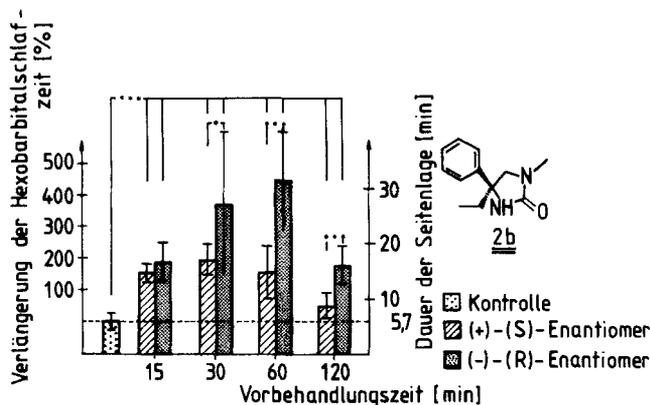


Abb. 2: Dauer der Seitenlage nach Hexobarbitalapplikation (25 mg/kg i.v.) bei Ratten, die mit den Enantiomeren von **2b** (50 mg/kg i.p.) vorbehandelt wurden. Zeitintervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion 15, 30, 60 und 120 min

$\bar{x} \pm s_x$, *: $\alpha < 0,05$, ***: $\alpha < 0,01$

Bei (+)-(S)-**2b** und (-)-(R)-**2b** gilt für den Unterschied 60/120 min Vorbehandlungszeit: $\alpha < 0,05$.

Während (+)-(S)- und (-)-(R)-**2b** nach 15 min Vorbehandlungszeit mit 14.6 bzw. 16.5 min Narkosedauer kaum unterschiedlich wirkten, war der stereoselektive Unterschied nach 30; 60 und 120 min Vorbehandlungszeit signifikant. Nach Gabe des (+)-(S)-Enantiomers war die Narkosedauer nach 30 min Vorbehandlungszeit mit einem Faktor von 2.7 gegenüber der Kontrolle maximal gesteigert; nach 120 min war sie annähernd auf den Wert der Kontrollgruppe gesunken. Nach Gabe des (-)-(R)-**2b** war die Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit bei den getesteten Zeitintervallen stets größer als nach der des (+)-(S)-Enantiomers. Hier erreichte die Narkosedauer nach 60 minütiger Vorbehandlung mit einem Faktor 5 gegenüber der Kontrolle ihr Maximum; auch nach 120 min war sie noch um den Faktor 2.8 länger als in der Kontrollgruppe.

Diskussion der Ergebnisse

Die Imidazolidin-2-one **2a** und **2b**, als Traganth suspension i.p. verabreicht, wirkten auch in hoher Dosierung (100 und 150 mg/kg) nicht narkotisch, sondern nur sedativ. Nur bei einem Tier trat kurzzeitig Seitenlage auf. Akute toxische Nebenwirkungen wurden auch nach dieser hohen Dosierung nicht beobachtet.

Bei den Versuchen zur Verlängerung der Hexobarbital-schlafzeit waren jeweils die (-)-(R)-Enantiomere beider Verbindungen signifikant wirksamer: Bei der N-methylierten Verbindung **2b** trat der Unterschied erst nach einer Vorbehandlungszeit von 60 und 120 min ganz deutlich in Erscheinung. Das nicht methylierte Imidazolidin-2-on (-)-(R)-**2a** ist wirksamer als die N-Methylverbindung (-)-(R)-**2b**. Der geringe Wirkungsunterschied zwischen racem. **2a** und (-)-(R)-**2a** ist möglicherweise auf die deutlich bessere

Löslichkeit des Racemats gegenüber den Enantiomeren zurückzuführen.

Ein Vergleich mit den pharmakologischen Eigenschaften der Ausgangshydantoine⁶⁾ zeigt, daß auch beim 5-Ethyl-5-phenylhydantoin (**1a**) und beim Mephentoin (**1b**) die (-)-(R)-Enantiomere stärker sedativ-hypnotisch wirken. Auch hier war die nicht methylierte Verbindung **1a** stärker wirksam.

Die nach Gabe der Enantiomere von **2b** beobachtete Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit war zeitabhängig. Bereits nach 15 min Vorbehandlungszeit war gegenüber der Kontrolle eine deutliche, allerdings nicht stereoselektive Schlafzeitverlängerung zu beobachten. Ein deutlicher stereoselektiver Wirkungsunterschied trat erst nach einer Vorbehandlungszeit von 60 und 120 min auf. Das Wirkungsmaximum stellte sich beim (+)-(S)-Enantiomer bereits nach 30, beim (-)-(R)-Enantiomer erst nach 60 min Vorbehandlungsdauer ein. Nach 120 min war die Hexobarbitalschlafzeit nach Gabe des (+)-(S)-**2b** annähernd auf den Wert der Kontrollgruppe abgesunken. (-)-(R)-**2b** dagegen verlängerte zu diesem Zeitpunkt noch die Dauer der Seitenlage gegenüber der Kontrolle um den Faktor 2.8.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Elementaranalysen: Heraeus Elementaranalysator CHN-Rapid, Fachr. Physikalische Chemie.- ¹H-NMR: AW 80 Bruker, TMS int.Stand. Kopplungskonstanten: 7 Hz.- IR: Perkin Elmer 398.- UV: Spectrophotometer Lambda 5 Perkin Elmer.- Schmp.: Kofler Heitzschmikroskop Thermo-pan.- Spez. Drehung: Polarimeter 241, Perkin Elmer.- DC: Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck Darmstadt.

Imidazolidin-2-one **2a** und **2b**, Allgemeine Vorschrift

Zu einer Suspension von 30 mmol LiAlH₄ in Ether wird eine Lösung von 30 mmol AlCl₃ in Ether rasch zugetropft. Zur rückfließenden Suspension des gemischten Hydrids wird eine Lösung von 10 mmol Hydantoin und 10 mmol AlCl₃ in einem Ether/THF-Gemisch langsam zugetropft. Der Ansatz wird bis zur vollständigen Umsetzung des Hydantoins (DC-Kontrolle) unter Rückfluß gekocht. Dann wird mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung alkalisiert. Der anorg. Rückstand wird nach dem Absaugen mit Ethanol extrahiert. Die vereinigten Lösungsmittelphasen werden i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird zur Entfernung von eventuell nicht umgesetztem Hydantoin mit Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Die so erhaltenen Imidazolidin-2-one **2a** und **2b** waren ohne Umkristallisation analysenrein. Standardfließmittel zur DC: Aceton/CH₂Cl₂ (1:1 Vol.). Detektion: Fluoreszenzminderung bei 254 nm oder Anlagerung von Iod in der Iodkammer.

4-Ethyl-4-phenylimidazolidin-2-on (**2a**)

Aus 5.0 g (24.5 mmol) **1a** wurden 4.1 g (21.6 mmol) **2a** (88%) erhalten. Schmp. 228°C (Lit.⁷⁾: 222°C.- IR (KBr): 3200 (NH); 2960; 2930; 2860 (CH aliph.); 1730 cm⁻¹ (breit, CO).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 7.2-7.4 (m; 5H arom.), 7.1-7.3 (breit; 1H, NH), 6.05-6.25 (breit; 1H, NH), 3.2-3.6 (m; 2H, CH₂), 1.8 (q; 2H, CH₂), 0.7 (t; 3H, CH₃).

(+)-4-Ethyl-4-phenylimidazolidin-2-on [(+)-2a]

Aus 3.0 g (14.7 mmol) (+)-**1a** wurden 2.53 g (13.3 mmol) (+)-**2a** (91%) erhalten. Schmp. 273°C (Kristallumwandlung).- $[\alpha]_D^{20} = +131.9^\circ$ (c = 0.4; Ethanol).- IR (KBr): 3200 (NH); 2980; 2950; 2920; 2880; (CH aliph.); 1730 cm^{-1} (breit, CO).- $^1\text{H-NMR}$: identisch mit dem des rac. **2a**.

(-)-4-Ethyl-4-phenylimidazolidin-2-on [(-)-2a]

Aus 3.0 g (14.7 mmol) (-)-**1a** wurden 2.55 g (13.4 mmol) (-)-**2a** (91%) erhalten. Schmp. 273°C (Kristallumwandlung).- $[\alpha]_D^{20} = -132.2$ (c = 0.49; Ethanol).- IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: identisch mit denen von (+)-**2a**. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (190.2) Ber. C 69.4 H 7.42 N 14.7 Gef. (+)-**2a**: C 69.2 H 7.27 N 14.6 Gef. (-)-**2a**: C 69.0 H 7.37 N 14.5.

4-Ethyl-1-methyl-4-phenylimidazolidin-2-on (2b)

Aus 1.9 g (8.7 mmol) **1b** wurden 1.58 g (7.75 mmol) **2b** (89%) erhalten. Schmp. 104°C.- IR (KBr): 3200 (NH); 3080; 3020 (CH arom.); 2970; 2930; 2910; 2850 (CH aliph.); 1700 cm^{-1} (breit, CO).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.2-7.5 (m; 5H arom.), 5.9-6.2 (breit; 1H, NH), 3.35-3.65 (m; 2H, CH_2), 2.75 (s; 3H, NCH_3), 1.95 (q; 2H, CH_2), 0.8 (t; 3H, CH_3).- UV (Octanol): λ max (log ϵ) = 263 (2.13), 257 (2.27), 251 (2.18), 210 nm (3.18).

(+)-4-Ethyl-1-methyl-4-phenylimidazolidin-2-on [(+)-2b]

Aus 2.7 g (12.4 mmol) (+)-**1b** wurden 2.3 g (11.3 mmol) (+)-**2b** (91%) erhalten. Schmp. 130°C.- $[\alpha]_D^{20} = +125.7^\circ$ (c = 0.49; Ethanol).- IR (KBr):

3280 (NH); 3050; 3020 (CH arom.); 2960; 2900; 2840 (CH aliph.); 1700 cm^{-1} (breit, CO).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.7-6.0 (breit; 1H, NH), sonst identisch mit dem des rac. **2b**.

(-)-4-Ethyl-1-methyl-4-phenylimidazolidin-2-on [(-)-2b]

Aus 2.47 g (11.3 mmol) (-)-**1b** wurden 2.05 g (10.1 mmol) (-)-**2b** (89%) erhalten. Schmp. 130°C.- $[\alpha]_D^{20} = -127.9^\circ$ (c = 0.5; Ethanol).- IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren identisch mit denen von (+)-**2b**.- $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (204.3) Ber. C 70.6 H 7.90 N 13.7 Gef. **2b**: C 70.8 H 7.83 N 13.7; Gef. (+)-**2b**: C 70.4 H 7.93 N 13.6; Gef. (-)-**2b**: C 70.2 H 7.77 N 13.6.

Literatur

1. Mitt.: J. Knabe, H.P. Büch, J. Biwersi, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1993**, 326, 79-84.
2. F.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3696-3697.
3. J. Knabe, W. Wunn, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1980**, 313, 538-543.
4. R. Richterlich, P. Colombo, *Klinische Chemie*, 4. Aufl., S. Karger, Basel, **1978**, S. 39.
5. Documenta Geigy, 7. Aufl., Wissensch. Tabellen, Ciba-Geigy AG, Basel, **1968**.
6. T.C. Butler, W.J. Wadell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1954**, 110, 120-125.
7. M.C.E. Carron, C.L.C. Carron, B.P. Bucher, *Fr. M.* 5,677 (Cl.A.61k, CO7d); *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 38963.

[Ph48]