

Literatur

- 1 Aus der Dissertation G. Jarre, Tübingen 1981.
- 2 B. Welz, Atomabsorption-Spektrometrie, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1976.
- 3 W. R. Hatch und W. L. Ott, Anal. Chem. 40, 2085 (1968).
- 4 H. Brandenberger und H. Bader, At. Absorpt. Newsl. 12, 101 (1973).
- 5 K. Dittrich, Zentralbl. Pharm. Pharmakother. Laboratoriumsdiagn. 117, 761 (1978).
- 6 R. Bock, Aufschlußmethoden der anorg. und org. Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 7 P. Tschöpel und G. Tölg, Vom Wasser 50, 247 (1978).
- 8 G. Tölg, Z. Anal. Chem. 283, 257 (1977).
- 9 D. Seifert, Vom Wasser 54, 197 (1980).
- 10 Dissertation U. Jörisson, Münster 1974.
- 11 G. Kaiser, D. Götz und G. Tölg, Fresenius Z. Anal. Chem. 291, 278 (1978).
- 12 E. Kunkel, Z. Anal. Chem. 258, 337 (1972).
- 13 I. Kunert, J. Komarek und L. Sommer, Anal. Chim. Acta 106, 285 (1979).
- 14 W. Matthes, R. Flucht und M. Stoeppler, Fresenius Z. Anal. Chem. 291, 20 (1978).
- 15 H. Kaiser, Z. Anal. Chem. 209, 1 (1965).
- 16 Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien des Bundesgesundheitsamtes, ZEBS-Bericht 1/79, Dietrich Reimer Verlag, Berlin 1979.
- 17 WHO, Food Additives Series 1972, Nr. 4.
- 18 W. Rauter, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 162, 1 (1976).

[Ph 481]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 674-680 (1982)

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga, 24. Mitt.¹⁾**Absolute Konfiguration und histaminartige Wirkung der Enantiomere von 4-(2-Aminopropyl)-5-methylimidazol**

Siegfried Schwarz** und Walter Schunack*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstr. 21, 6500 Mainz
Eingegangen am 25. August 1981

Es werden die Racematspaltung von 4-(2-Aminopropyl)-5-methylimidazol (**1**), die Bestimmung der absoluten Konfiguration sowie die histaminartige Wirksamkeit der Enantiomere am Ileum (H₁) und Atrium (H₂) des Meerschweinchens beschrieben.

Structure-Activity Relationships of Histamine Analogues, XXIV: Absolute Configuration and Histamine-Type Activity of the Enantiomers of 4-(2-Aminopropyl)-5-methylimidazole

The resolution of 4-(2-aminopropyl)-5-methylimidazole (**1**), the determination of the absolute configuration and the histamine-type activity of the enantiomers on the guinea pig ileum (H₁) and atrium (H₂) are reported.

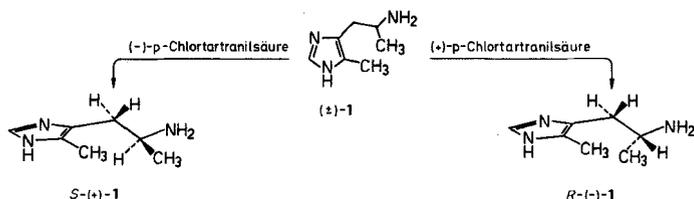
Die von uns untersuchten Enantiomerenpaare von Histaminanaloga mit verzweigter Seitenkette zeigen am H_1 -Rezeptor stets gleiche Wirksamkeit, während am H_2 -Rezeptor jeweils diejenigen Enantiomere höhere Aktivität aufweisen, deren Konfiguration derjenigen von *D*-Histidin (*R*-(-)-Histidin) entspricht bzw. die aus *D*-Histidin unter Konfigurationserhalt darstellbar sind¹⁻⁴). Diese Enantiomere verfügen zugleich über eine ausgeprägte H_2 -Selektivität der Wirkung.

Die an den Enantiomeren des bicyklischen Histaminanalogons 5-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol erhobenen Befunde²) veranlaßten uns, auch die Enantiomere der entsprechenden „ringoffenen“ Verbindung 4-(2-Aminopropyl)-5-methyl-imidazol (**1**) darzustellen.

Racemisches **1** besitzt keine lokalanästhetische Wirksamkeit⁵). Nach⁶) soll die blutdrucksenkende Wirkung (Hund) 1/1000, die kontrahierende Wirkung am Ileum des Meerschweinchens 1/300–1/600 derjenigen des Histamins betragen. Zudem bewirkt es am Hund eine starke Stimulation der Magensäuresekretion⁷). Bertaccini u. Mitarb.⁸⁻¹⁰), die (\pm)-**1** an verschiedenen Organen untersuchten, fanden eine 10fach schwächere H_2 -Aktivität als Histamin bei praktisch fehlender H_1 -Wirksamkeit. Sie errechneten daraus ein Aktivitätsverhältnis $H_2 : H_1 = > 500$.

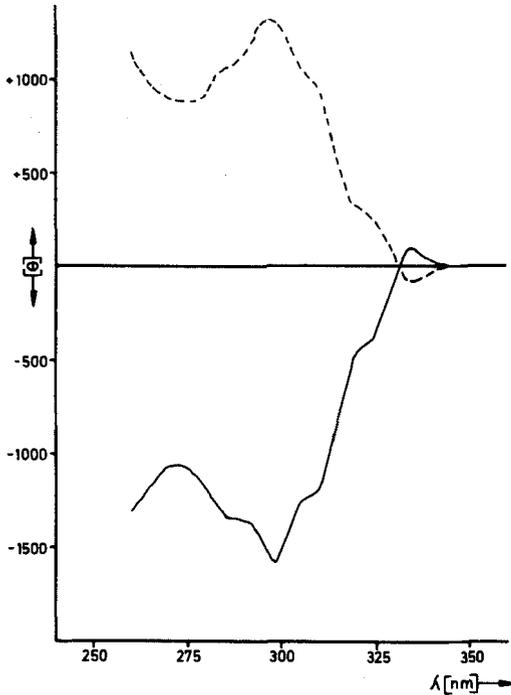
Die Synthese von (\pm)-**1** folgte im Prinzip dem erstmals von Sarasin¹¹) angegebenen Schema. Ausgehend von 2-Acetyl-4-pentensäureethylester, der aus Acetessigester und Allylbromid nach¹²) leicht zugänglich ist, wurde 3-Amino-5-hexen-2-on auf dem in¹³) beschriebenen Weg erhalten. Aus diesem ist 4-Allyl-5-methyl-imidazol¹³) durch Zyklisierung mit NH_4SCN und nachfolgende Oxidation erhältlich. Addition von HBr und Ammonolyse in konz. Ammoniak in Gegenwart von NH_4Cl ergibt **1** in insgesamt befriedigender Ausbeute.

Die Racematspaltung von **1** gelingt mit optisch aktiver *p*-Chlortartranilsäure. Zu deren Darstellung werden die Enantiomere der Weinsäure zunächst mit Acetanhydrid umgesetzt, wobei 2,3-Diacetoxybernsteinsäureanhydrid (Diacetylweinsäureanhydrid)¹⁴) entsteht, aus dem die optisch aktive *p*-Chlortartranilsäure durch Reaktion mit *p*-Chloranilin erhalten wird¹⁵). Mit 2*R*,3*R*-(+)-*p*-Chlortartranilsäure erhält man (-)-**1**, mit 2*S*,3*S*-(-)-*p*-Chlortartranilsäure (+)-**1**.



Die Aufklärung der absoluten Konfiguration erfolgte mittels CD-Messungen nach¹⁶), wozu (+)-**1** bzw. (-)-**1** mit Phthalsäureanhydrid in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat in die entsprechenden Phthalimidderivate [(+)- und (-)-**2**] überführt wurden¹⁷).

Aufgrund des negativen Cotton-Effektes von (+)-5-Methyl-4-(2-phthalimidpropyl)-imidazol bei 335 nm kann dem zugehörigen (+)-**1** *S*-Konfiguration zugeordnet



Ph 462.1

Abb. 1: CD-Spektren von (+)-5-Methyl-4-(2-phthalimidopropyl)-imidazol (---) und (-)-5-Methyl-4-(2-phthalimidopropyl)-imidazol (—).

werden. Analog zeigt (-)-5-Methyl-4-(2-phthalimidopropyl)-imidazol bei 335 nm einen positiven Cotton-Effekt, so daß (-)-**1** R-Konfiguration besitzt.

Als zusätzlicher Hinweis für die Richtigkeit der getroffenen Zuordnung ist die konfigurative Übereinstimmung mit den enantiomeren 4-(2-Aminopropyl)-imidazolen (α -Methylhistamine)³⁾ anzusehen, die sich von **1** nur durch die fehlende Methylgruppe am C-5 des Imidazolrings unterscheiden. Auch bei diesen besitzt das (-)-Enantiomer R-Konfiguration, was durch deduktive Ableitung aus der Konfiguration des entsprechenden Histidinenantiomers gesichert ist³⁾.

Pharmakologie

Die Bestimmung der H₁-agonistischen Aktivität erfolgte am isolierten Meerschweinchen-Ileum nach der in ¹⁸⁾ im Detail wiedergegebenen Methodik. Dabei wurden die Konzentrations-Wirkungskurven durch Gabe der Substanzen an demselben Organ in folgender Reihenfolge ermittelt: Histamin, (\pm)-**1**, Histamin, (+)-**1**, Histamin, (-)-**1**. Die H₁-agonistische Wirksamkeit ließ sich mit Diphenhydramin antagonisieren.

Die H₂-agonistische Aktivität wurde am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchen-Vorhof ebenfalls nach der in ¹⁹⁾ angegebenen Methodik – jedoch ohne Propranolol – bestimmt. Die H₂-agonistischen Effekte ließen sich mit Metamid antagonisieren.

Die Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

Tab. 1: Pharmakologische Parameter

Meerschweinchen-Ileum (H ₁)					
Substanz	i.a.	pD ₂	Rel. Akt. [%]	VB	H ₁ -Aktivitätsverhältnis
Histamin	1	6,85	100	± 0	
R/S-(±)-1	0,77	4,21	0,23	0,16–0,32	
S-(+)-1	0,76	4,26	0,26	0,21–0,31	$\frac{S(+)}{R(-)} = 0,8$
R(-)-1	0,77	4,37	0,33	0,26–0,46	
Meerschweinchen-Atrium (H ₂)					
Substanz	i.a.	pD ₂	Rel. Akt. [%]	VB	H ₂ -Aktivitätsverhältnis
Histamin	1	5,95	100	± 0	
R/S-(±)-1	0,82	4,77	6,61	4,68–9,33	
S-(+)-1	0,91	4,89	8,71	6,46–11,75	$\frac{S(+)}{R(-)} = 1,8$
R(-)-1	0,82	4,63	4,78	3,98–5,75	

i.a. = intrinsic activity; pD₂ vgl. ^{19,20)}; Rel. Akt. (%) = relative agonistische Aktivität bez. auf Histamin = 100; VB = 95 % Vertrauensbereich der rel. agonistischen Aktivität; p < 0,05, n ≥ 8.

Bei gleicher intrinsic activity von Racemat und Enantiomeren scheint R-1 höhere relative Aktivität am H₁-Rezeptor zu besitzen. Da jedoch weder Racemat noch Enantiomere eine signifikant unterschiedliche relative Aktivität aufweisen, muß von Wirkungsgleichheit ausgegangen werden. Somit ist für das S : R-Wirkverhältnis nicht der rechnerische Wert von 0,8 maßgebend, sondern es gilt S : R = 1.

Wie bei allen von uns bisher untersuchten enantiomeren α -verzweigten Histaminen¹⁻⁴⁾, besitzt auch hier das dem D-Histidin konfiguratativ entsprechende S-Enantiomer am H₂-Rezeptor nicht nur höhere intrinsic activity, sondern auch höhere relative Aktivität, was im Wirkverhältnis S : R = 1,8 zum Ausdruck kommt, jedoch nicht sehr ausgeprägt ist.

Der Grad der Selektivität der Wirkung eines Enantiomers wird durch das Aktivitätsverhältnis H₂ : H₁ ausgedrückt. Für die untersuchten Verbindungen ergaben sich folgende Werte:

	Aktivitätsverhältnis	
	H ₂	H ₁
R/S-(±)-1	24,5	1
S-(+)-1	32,3	1
R(-)-1	17,7	1

Wie ersichtlich, zeigen sowohl Racemat als auch beide Enantiomere einen hohen Grad an H₂-Rezeptorselektivität, wobei erneut das *S*-Enantiomer über die höhere H₂-Selektivität verfügt. Es stellt, wie das H₂ : H₁-Aktivitätsverhältnis von 32,3 belegt, einen hoch selektiven H₂-Agonisten dar.

Die Ergebnisse stützen die Befunde von Bertaccini et al.⁸⁻¹⁰, die (±)-**1** als hoch selektiven H₂-Agonisten bezeichnen. Das dort beschriebene Aktivitätsverhältnis H₂ : H₁ = > 500 konnte jedoch nicht bestätigt werden. Eine etwa 10fach schwächere H₂-Aktivität als Histamin⁸⁻¹⁰ wurde ebenfalls ermittelt. Für H₂ : H₁ = > 500 folgt daraus eine relative H₁-Wirkung < 0,02 %. Der von uns ermittelte Wert liegt jedoch bei 0,2 %. Der Aktivitätsunterschied ist somit allein auf die Schwierigkeit zurückzuführen, sehr schwache pharmakologische Effekte (hier: H₁-Aktivität) mit hinreichender Genauigkeit zu ermitteln.

Geht man von einer gestreckten Anordnung des Histaminmoleküls als der am Rezeptor aktiven Wirkform aus^{21,22}), so können die Enantiomere von **1** zwar *trans*-Konformation einnehmen, die für eine H₁-Aktivität als essentiell angesehene koplanare Orientierung des Imidazolrings zur *trans*-ständigen Histaminseitenkette bei maximalem N^π-N^α-Abstand^{23,24}) ist jedoch wegen der Interaktion der beiden Methylgruppen nicht möglich, was die geringe H₁-Aktivität erklären mag. Dagegen ist der funktionelle Anspruch des H₂-Rezeptorareals, die Befähigung zur 1,3-prototropen Tautomerie^{25,26}) natürlich bei beiden Enantiomeren gegeben.

Zugleich belegen die Befunde erneut die Bedeutung der Methylgruppe am C-5 des Imidazolrings für das H₂-Rezeptorareal. Die Enantiomere von α-Methylhistamin besitzen mit 1,7³) etwa das gleiche Aktivitätsverhältnis wie die Enantiomere von **1**, während der Grad der H₂-Selektivität der Enantiomere von **1** gegenüber den entsprechenden Enantiomeren von α-Methylhistamin etwa um den Faktor 10 ansteigt.

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

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Fus-O-mat, Heraeus. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. *CD-Spektren* Pharmakologisches Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Cary 61 CD-Spektralanalysator.

(±)-4-(2-Aminopropyl)-5-methylimidazol [(±)-**1**]

5 g (0,025 mol) 4-(2-Brompropyl)-5-methylimidazol¹¹) wurden in einer Lsg. von 10 g NH₄Cl in 2 l konz. Ammoniak 24 h bei 0° gerührt. Nach dem Einengen i. Vak. zur Trockne wurde der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit K₂CO₃ alkalisiert, mit Chloroform extrahiert, dieses eingedampft und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Nach dem Versetzen mit HCl wurde i. Vak. zur Trockne eingeeengt und aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausb.: 4,3 g = 80 % d. Th. Schmp.: 223-224° (Zers.) (Lit.¹³) 215-217°-

Racematspaltung von (±)-4-(2-Aminopropyl)-5-methylimidazol [(±)-**1**]

Die bei der Darstellung von (±)-**1** zunächst anfallende freie Base wurde zur Racematspaltung unmittelbar eingesetzt. 6,5 g (0,047 mol) (±)-**1** wurden in 900 ml Methanol gelöst und mit 24,4 g (0,94

mol) 2*R*,3*R*-(+)-*p*-Chlortartranilsäure, in 100 ml Methanol gelöst, versetzt und 72 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das auskristallisierte Salz wurde bis zur Drehwert- ($[\alpha]_{365}^{20} + 337^\circ$, Methanol, $c = 0,001$) und Schmp.-Konstanz (191-193°, Zers.) durch Lösen in 100 ml heißem Methanol/1 g Salz, anschließendes vorsichtiges Einengen auf 50 ml/1 g Salz und 48 h Stehenlassen bei Raumtemp. umkristallisiert. Das Salz wurde sodann in heißem H₂O gelöst, mit HCl zerlegt, auskristallisierte Säure abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt und aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausb.: 16 % d. Th., Schmp.: 274-275° (Zers.), $[\alpha]_{589}^{20} - 4^\circ$ (Methanol, $c = 0,001$).

Analog wurde mit 2*S*,3*S*-(-)-*p*-Chlortartranilsäure das (+)-Enantiomer erhalten. Ausb.: 17 % d. Th., Schmp.:

274-275°, $[\alpha]_{589}^{20} + 4^\circ$ (Methanol, $c = 0,001$).

C₇H₁₃N₃·2HCl (212,1)

Ber.: C 39,6 H 7,13 N 19,8

Gef.: (+)-1 C 39,7 H 7,00 N 19,4

(-)-1 C 39,8 H 7,30 N 20,2

(±)-1 C 39,2 H 7,47 N 19,7

(+)- und (-)-5-Methyl-4-(2-phthalimidopropyl)-imidazol [(+)-2; (-)-2]

Darstellung analog¹⁷⁾, Aufarbeiten analog²⁾. Das Massenspektrum der hygroskopischen Verbindungen zeigte den Molekülpeak m/z 269.

(+)-2: $[\alpha]_{589}^{20} + 126^\circ$ (Methanol, $c = 0,001$),

(-)-2: $[\alpha]_{589}^{20} - 126^\circ$ (Methanol, $c = 0,001$).

CD-Spektren

Die Ergebnisse werden als molare Elliptizität $[\Theta]$ (Grad x cm² x dmol⁻¹), bez. auf die gelöste Stoffmenge, angegeben. Schichtdicke 1 cm. (+)-2 in Methanol, $c = 7,43 \cdot 10^{-4}$ [mol/l]

$[\Theta]_{335} - 81$ (neg. Maximum); $[\Theta]_{331} 0$; $[\Theta]_{325} + 269$ (Schulter);

$[\Theta]_{310} + 943$ (Schulter); $[\Theta]_{300-295} + 1239$ (pos. Maximum);

$[\Theta]_{290} + 1131$ (Schulter).

(-)-2 in Methanol, $c = 7,43 \cdot 10^{-4}$ [mol/l]

$[\Theta]_{335} + 81$ (pos. Maximum); $[\Theta]_{332} 0$; $[\Theta]_{325} - 377$ (Schulter);

$[\Theta]_{310} - 1212$ (Schulter); $[\Theta]_{298} - 1589$ (neg. Maximum);

$[\Theta]_{290} - 1373$ (Schulter).

Literatur

**Ergebnisse der Dissertation S. Schwarz, Mainz 1980.

23. Mitt.: G. Gerhard und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1040 (1981).
- S. Schwarz und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 933 (1979).
- G. Gerhard und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 709 (1980).
- G. Gerhard und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 780 (1980).
- R. Rosenthal, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 96, 220 (1953).
- G. A. Alles, B. B. Wisegraver und M. A. Shull, J. Pharmacol. Exp. Ther. 77, 54 (1943).
- M. I. Grossmann, C. Robertson und C. E. Rosiere, J. Pharmacol. Exp. Ther. 104, 277 (1952).
- M. Impicciatore, G. Bertaccini, M. Chiavarini und E. Molina, Farmaco Ed. Sci. 33, 696 (1978).

- 9 G. Bertaccini in *Gastrointestinal Hormones and Pathology of the Digestive System*, S. 69, Ed.: M. Grossmann, V. Speranza, N. Basso und E. Lezoche, Plenum Press, New York 1978.
- 10 G. Bertaccini, E. Molina, T. Vitali und L. Zappia, *Br. J. Pharmacol.* **66**, 13 (1979).
- 11 J. Sarasin, *Helv. Chim. Acta*, **6**, 377 (1923).
- 12 *Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 11. Aufl., S. 535, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1972.
- 13 G. A. Alles, B. B. Wisegraver, N. B. Chapman und A. J. Tompsett, *J. Org. Chem.* **22**, 221 (1957).
- 14 N. Rabjohn, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, p. 242.
- 15 T. A. Montzka, T. L. Pindell und J. D. Matiskella, *J. Org. Chem.* **33**, 3993 (1968).
- 16 V. Ghislandi und A. La Manna, *Farmaco Ed. Sci.* **31**, 489 (1976).
- 17 G. Wanag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 719 (1942).
- 18 H. Lennartz, M. Hepp und W. Schunack, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **13**, 229 (1978).
- 19 J. M. van Rossum, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **143**, 299 (1963).
- 20 E. Ariens, *Arzneim.-Forsch.* **16**, 1376 (1966).
- 21 W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **306**, 934 (1973).
- 22 C. R. Ganellin, G. N. J. Port und W. G. Richards, *J. Med. Chem.* **16**, 616 (1973).
- 23 C. R. Ganellin, *J. Med. Chem.* **16**, 620 (1973).
- 24 Zur Terminologie: J. W. Black und C. R. Ganellin, *Experientia* **30**, 111 (1974).
- 25 G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, *J. Med. Chem.* **18**, 905 (1975).
- 26 G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, *Agents Actions* **7**, 39 (1977).

[Ph 482]

Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 680–684 (1982)

H₂-Antihistaminika, 9. Mitt.¹⁾

Keten-N,N-acetale mit H₂-antihistaminischer Wirkung

Rainer Barzen** und Walter Schunack*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstr. 21, 6500 Mainz 1
Eingegangen am 31. August 1981

Es wurden die Keten-N,N-acetale (Ketenaminale) **4a–e** dargestellt und auf ihre H₂-antihistaminische Wirksamkeit untersucht.

H₂-Antihistaminics, IX: Ketene N,N-acetals with H₂-Antihistaminic Activity

The ketene N,N-acetals (keteneaminals) **4a–e** were prepared and tested for their H₂-antihistaminic activity.

Von dem H₂-Antihistaminikum Metiamid²⁾ gelangt man durch Austausch des Schwefels der Thioharnstoffgruppe gegen einen Cyanimino-Rest zum bioisosteren³⁾ Cimetidin⁴⁾. Im