

152. Heterocyclisch anellierte Derivate des Strychnins: Imidazo-, Oxazolo- und (1,3-Dioxolo)strychnine

von Albrecht Edenhofer und Wolf Arnold

Pharmazeutische Forschungsabteilung und Zentrale Forschungseinheiten der
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel, Schweiz

Herrn Prof. Hellmut Brederbeck zum 75. Geburtstag gewidmet

(20.IV.79)

Heterocyclic anellated derivatives of strychnine: Imidazo-, oxazolo- and (1,3-dioxolo)strychnine

Summary

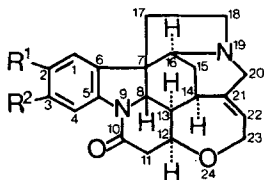
The synthesis of imidazo-, oxazolo- and dioxolo-strychnine derivatives, anellated at the 2,3-position of the aromatic nucleus is described. The spectroscopic properties of these compounds and of some intermediates are given.

Zielsetzung. Während 2- und 3-substituierte Strychninderivate schon seit langem bekannt sind [1] und auch in neuerer Zeit das Interesse pharmakologischer Forschung gefunden haben [2], ist über heterocyclische Anellierungen des aromatischen Kerns von Strychnin (**1**) bisher nichts bekannt geworden. Im Zusammenhang mit der von Häusler & Thorens [3] aufgefundenen unerwarteten Wirkung von Strychnin (**1**) *in vitro* auf die glatte Gefässmuskulatur interessierte die Herstellung von Imidazo-, Oxazolo- und (1,3-Dioxolo)derivaten von **1**, um die erwünschte vasodilatatorische von der unerwünschten konvulsiven Wirkung zu dissoziieren.

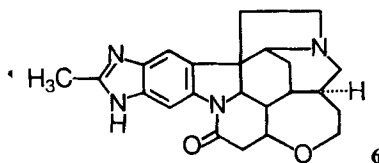
Imidazo-strychnin 3 und *Imidazolino-strychnin 8*¹⁾. Die Herstellung von Benzimidazolen aus acylierten Derivaten des *o*-Phenylendiamins ist eine schon seit langem bekannte Methode [4]. 2,3-Diacetamidostrychnin (**2**), das nach *Tedeschi et al.* [5] hergestellt wurde, liess sich durch partielle Hydrolyse und Ringschluss mit 1 N HCl leicht zum gewünschten (2-Methylimidazo)derivat **3** umsetzen. Das Massenspektrum von **3** wurde vom Molekularpik (M^+ , 388) dominiert, während **2** über ein Muster von M^+ (448), $M^+ - H_2O$ (430), $M^+ - H_2O - CH_2CO$ (388) fragmentiert wurde (vgl. unten, *Tab. 2*). Im IR.-Spektrum waren erwartungsgemäss keine

¹⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten Verbindungen werden der Einfachheit halber als Derivate des Strychnins (**1**) formuliert, wobei die übliche, im *Schema* angegebene Numerierung benutzt wird. Der systematische Name von **1** lautet: (7bR, 7cS, 7dR, 10aS, 11aR, 15aS)-10,12-Methano-1,2, 7d, 9, 10, 10a, 11, 11a, 14, 15a-decahydro-3*H*, 7*bH*, 7*cH*, 8*H*-indolo[3,2,1-*i*]oxepino[2,3,4-*de*]pyrrolo-[2,3-*h*]chinolin-10-on.

Schema



- 1 $R^1, R^2 = H$
 2 $R^1, R^2 = CH_3CONH$
 3 $R^1 - R^2 = N=C(CH_3)-NH$
 4 $R^1 = CH_3CONH, R^2 = NO_2$
 5 $R^1 = CH_3CONH, R^2 = NH_2$
 7 $R^1, R^2 = NH_2$
 8 $R^1 - R^2 = NH-CO-NH$



- 9 $R^1 = NH_2, R^2 = NO_2$
 10 $R^1 = OH, R^2 = NH_2$
 11 $R^1 = CH_3COO, R^2 = CH_3CONH$
 12 $R^1 - R^2 = O-CO-NH$
 13 $R^1, R^2 = OH$
 14 $R^1 - R^2 = O-CH_2-O$

charakteristischen Unterschiede zwischen **2** und **3** feststellbar, dagegen erschien im 270-MHz-¹H-NMR.-Spektrum von **3** das Signal einer Methylgruppe bei 2,61 ppm, also wie erwartet bei deutlich tieferem Feld als die beiden Acetylgruppen (2,04 und 2,05 ppm) von **2** (vgl. unten, Tab. 3).

Alternativ liess sich **3** auch aus **4** [5] in bekannter Weise durch Reduktion mit Zink in essigsaurer Lösung herstellen. Das intermediär zu postulierende 2-Aceto-amido-3-aminostrychnin (**5**) konnte nicht gefasst werden, woraus geschlossen wurde, dass unter den angewandten Bedingungen ein spontaner Ringschluss erfolgen musste. Katalytische Hydrierung von **4** in schwach saurer Lösung führte daher ausser zur erwarteten Hydrierung der C(21), C(22)-Doppelbindung ebenfalls zur Cyclisierung unter Bildung des extrem luftempfindlichen Dihydrochlorids von **6**²⁾. Zunächst farblose Lösungen von **6** · 2 HCl verfärbten sich im Kontakt mit Luft sehr rasch dunkelrot bis schwarz; **6** · 2 HCl konnte nie völlig rein hergestellt werden, es enthielt gemäss Massenspektrum stets noch etwas **3** (M^+ 388) und überhydriertes **6** (M^+ 392)³⁾.

Die Herstellung des (2-Oxoimidazolino)derivates **8** auf an sich bekanntem Weg [4] setzte die Bereitstellung von 2,3-Diaminostrychnin (**7**) voraus. Abweichend von [5] wurde durch Reduktion von 2-Amino-3-nitrostrychnin (**9**) [7] mit Zink in 3N HCl nicht **7**, sondern 3-Amino-2-hydroxystrychnin (**10**) erhalten, wie weiter unten dargelegt wird. Durch Verwendung von 3N CH₃COOH statt HCl gelang die Synthese von **7**⁴⁾. Harnstoffschmelze von **7** führte zum gewünschten Derivat **8** mit einem ausgeprägten Molekularpik im Massenspektrum und einer charakteristischen IR.-Bande der Fünfring-Carbonylgruppe bei 1702 cm⁻¹ (vgl. exper. Teil, Tab. 2).

(2-Oxo-oxazolino)strychnin **12**. Benzoxazolone können aus *o*-Aminophenolen mit Hilfe von Carbonylreagenzien hergestellt werden [8]. Nun resultierte, wie bereits kurz erwähnt, bei der Behandlung von **9** unter den von *Tedeschi et al.* [5] angegebene-

- 2) Die absolute Konfiguration an C(21) von **6** wurde durch die Röntgenstrukturanalyse eines verwandten Dihydroderivates bestimmt [6].
 3) Die Vermutung liegt nahe, dass es sich dabei um das im Imidazolring an der (C=N)-Doppelbindung hydrierte Derivat handeln könnte.
 4) Eine Charakterisierung von **7** (vgl. [5]) ist nicht durchgeführt worden.

nen Bedingungen zur Herstellung von **7** eine neue Verbindung **10**, die gemäss Massenspektrum eine gegenüber **7** um eine Einheit höhere Masse besass. Durch Hochauflösung des Molekularpiks wurde die Summenformel $C_{21}H_{23}N_3O_3$ (Reaktand **9**: $C_{21}H_{22}N_4O_5$; **7**: $C_{21}H_{24}N_4O_2$) ermittelt. Im NMR.-Spektrum des Dihydrochlorids von **10** war getrennt von den Signalen für H_2N und HCl ein HO-Signal bei 10,68 ppm als Singulett feststellbar. So war offensichtlich ein Aminohydroxystrychnin durch Hydrolyse des intermediär auftretenden Diaminostrychnins **7** entstanden, wie leicht durch Behandeln von **7** mit verdünnter Mineralsäure in der Hitze bewiesen werden konnte. Theoretische Argumente sprechen für das Vorliegen von 3-Amino-2-hydroxystrychnin (**10**) und gegen dasjenige von 2-Amino-3-hydroxystrychnin. Die erhöhte Elektronendichte an C(2) macht eine Protonierung der daran haftenden Aminogruppe wahrscheinlicher, weshalb eine Hydrolyse bevorzugt an dieser Stelle zu erwarten ist. Durch die chemischen Verschiebungen der Protonen an C(1) und C(4) im NMR.-Spektrum und deren Änderungen bei der Bildung des Diacetylderivats **11** (vgl. Tab. 3) liess sich die angenommene Stellung der OH- und NH_2 -Gruppe bestätigen. Ringschluss von **10** zum (2-Oxo-oxazolino)strychnin **12** durch Harnstoffschmelze trat nicht ein, erfolgte jedoch durch mehrtägiges Erhitzen einer Lösung von **10** in Pyridin mit Chlorameisensäureäthylester. Die physikalischen Eigenschaften von **12** entsprachen in jeder Hinsicht der angenommenen Struktur (vgl. Tab. 1-3).

(2H-1,3-Dioxolo)strychnin **14**. Obwohl die Methylendioxygruppe in vielen Naturstoffen vorkommt [9], ist das entsprechende Strychninderivat bisher nicht beschrieben worden. Benzodioxole sind aus *o*-Hydrochinonen nach verschiedenen Methoden zugänglich [10]. Unter Anwendung der erst kürzlich erschienenen Methode von Miller *et al.* [11] wurde das Brenzcatechin **13** [12] in Dimethylformamid in Gegenwart eines Überschusses von Cäsiumfluorid mit Dichlormethan zum gewünschten Produkt **14** umgesetzt, das die erwarteten analytischen und spektroskopischen Eigenschaften aufwies (vgl. Tab. 1-3).

Physikalische Daten. Die Charakterisierung der oben beschriebenen Substanzen erfolgte ausser durch Bestimmung der optischen Drehung und der Elementarzusammensetzung (Tab. 1) vor allem durch IR.- und Massenspektroskopie (Tab. 2) sowie durch 1H -NMR.-Spektroskopie (Tab. 3).

Durch Messung der 1H -NMR.-Spektren bei 270 MHz konnte nicht nur der für die jeweilige Reaktion relevante Strukturteil der Molekel überprüft, sondern auch die Zuordnung des gesamten Spektrums durchgeführt werden. Die von uns gegebene Zuordnung entspricht der von Carter *et al.* [13] für Strychnin (**1**) gegebenen.

Durch Doppelresonanzexperimente - ausgehend von H-C(8), das ein immer gut erkennbares Dublett mit etwa 11,3 Hz Kopplung zeigt - konnte fortschreitend die Sequenz der Protonen an C(13), C(14), C(15) und C(16) sowie an C(12) und C(11) sicher festgelegt werden. Diese Doppelresonanzexperimente mussten nicht notwendigerweise alle an der gleichen Verbindung durchgeführt werden, denn es konnte davon ausgegangen werden, dass bei Strukturänderungen am aromatischen Teil der Molekel der restliche Teil (C(7) bis C(23)) nur wenig beeinflusst würde. Insbesondere die Spin-Spin-Kopplungen der Protonen wurden als konstant erwartet, so dass einmal bestimmten Protonen zugeordnete Signale an ihrer Form und Aufspaltung auch dann wieder erkannt wurden, wenn sich ihre chemische Verschiebung etwas verändert hatte oder sie mehr oder weniger von anderen Signalen verdeckt waren. Die Doppelresonanzexperimente wurden dann jeweils an ähnlichen Verbindungen vorgenommen, bei denen das einzustrahlende Signal und die zu beobachtenden Signale besonders günstig zuein-

Tabelle 1. *Optische Drehungen und Mikroanalysen*

Verbindung	Optische Drehung		Bruttoformel	Mol.-Gew.		Mikroanalyse							
	$[\alpha]_D^{25}$	c		Lösungs- mittel	Ber. %	C	H	Cl	N	Gef. %	C	H	Cl
3	- 37,3	1	Methanol	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ ^{b)}	388,47	70,96	5,99		14,23	71,11	6,23		14,42
3 · 2 HCl	+ 4,0	1	Wasser	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 2 HCl ^{c)}	461,39	59,87	5,68	15,37	12,14	59,91	5,57	15,22	12,25
6 · 2 HCl	a)			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ · 2 HCl ^{d)}	463,41	59,49	5,85	15,51	11,80	59,61	6,09	15,30	12,09
7 [5]	- 120,4	1	DMF	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	364,45	69,21	6,64		15,37	69,04	6,66		14,94
7 · 2 HCl	- 19,6	1	Wasser	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 2 HCl ^{e)}	441,02	57,23	5,87	16,41	12,14	57,19	5,97	16,88	12,70
8 · HCl	a)			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ · HCl ^{f)}	426,90	58,21	5,77	7,81	12,34	58,29	5,86	8,04	12,12
10	a)			C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ ^{g)}	365,43	69,02	6,34		11,50	68,98	6,45		11,36
10 · 2 HCl	a)			C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ · 2 HCl ^{h)}	438,36	57,31	5,84	15,31	9,55	57,25	5,83	15,34	9,40
11 · HCl	a)			C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₅ · HCl ⁱ⁾	485,97	61,98	6,00	7,40	8,81	61,34	6,05	7,32	8,72
12	- 103,0	0,3	DMF	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	391,43	67,51	5,41		10,74	66,81	5,50		10,57
12 · HCl	+ 18,6	1	DMF	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ · HCl ^{k)}	427,88	60,45	5,07	8,11	9,61	60,62	5,23	8,03	9,53
14	a)			C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₄	378,43	69,83	5,86		7,40	69,54	5,80		7,31
14-Fumarat	a)			C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₄ · C ₄ H ₄ O ₄ ^{l)}	494,50	61,29	5,14		5,17	61,39	5,40		5,10

a) Wegen Lichtundurchlässigkeit nicht messbar.

b) Mit 2,72% H₂O.

c) Mit 4,78% H₂O.

d) Mit 4,39% H₂O.

e) Mit 2,1 mol HCl.

f) Mit 1,5 mol H₂O.

g) Mit 1,20% H₂O.

h) Mit 1,9 mol HCl und 0,2 mol H₂O.

i) Mit 1,03% H₂O.

k) Mit 0,2 mol C₂H₅OH.

l) Mit 1,4 mol C₄H₄O₄.

Tabelle 2. IR- und Massenspektren

Verbindung	IR. (in KBr, cm^{-1})	MS. (m/e , % rel. Intensität)
2 [5]	3166 (NH); 1692 (C=O, Amid); 1617, 1486 (Aromat); 1525 (Amid-II-Bande); 1107 (C-O-C, Äther)	448 (M^+ , 50), 430 ($M^+ - H_2O$, 50), 388 (430 - C_2H_2O , 100), 60 (Essigsäure, 55)
3 · 2 HCl	2586 (NH ⁺); 1675 (C=O, Amid); 1572 (Aromat); 1105 (C-O-C, Äther)	388 (M^+ , 100), 357 (11), 197 (8)
4 [5]	3434, 3394 (NH); 1682 (C=O, Amid); 1629, 1592 (Aromat); 1490 (Amid-II-Bande); 1490, 1378, 1338 (NO ₂); 1111 (C-O-C, Äther)	436 (M^+ , 100), 406 (19), 388 (35), 60 (Essigsäure, 94)
6 · 2 HCl	3440 (NH); 2732, 2600 (NH ⁺); 1680 (C=O, Amid); 1637 (C=N); 1575 (Aromat); 1102 (C-O-C, Äther)	390 (M^+ , 100), 392 (10), 388 (8)
7 [5]	3426, 3376 (NH ₂); 1662 (C=O, Amid); 1606, 1506 (Aromat); 1111 (C-O-C, Äther)	364 (M^+ , 100), 113 (21)
7 · 2 HCl	3410, 3236 (NH ₂); 2576 (NH ⁺); 1674 (C=O, Amid); 1498 (Aromat); 1114 (C-O-C, Äther)	-
8	3146, 2782, 2690 (NH); 1702 (C=O, 5-Ringharnstoff); 1666 (C=O, Amid); 1483 (Aromat); 1107 (C-O-C, Äther)	390 (M^+ , 100), 199 (10)
8 · HCl	3440, 3162 (NH); 2770, 2630, 2528 (NH ⁺); 1710 (C=O, 5-Ringharnstoff); 1666 (C=O, Amid); 1109 (C-O-C, Äther)	-
9 · ½ H ₂ SO ₄ [7]	3468, 3370, 3196 (NH ₂); 2540 (NH ⁺); 1678 (C=O, Amid); 1506, 1480, 1317 (NO ₂); 1112 (C-O-C, Äther)	394 (M^+ , 100), 364 ($M^+ - NO$, 23)
10	3466, 3328, 3204 (NH ₂); 2716, 2672, 2574 (OH, gebunden); 1654 (C=O, Amid); 1111 (C-O-C, Äther)	365 (M^+ , 100), 174 (10)
10 · 2 HCl	3222 (OH); 2582 (NH ⁺); 1636 (C=O, Amid); 1306, 1295 (Phenol); 1110 (C-O-C, Äther)	-
11 · HCl	3420 (NH); 2576, 2520 (NH ⁺); 1768 (Phenolester); 1682 (C=O, Amid); 1523 (Amid-II-Bande); 1198 (Phenolester); 1114 (C-O-C, Äther)	449 (M^+ , 4), 407 ($M^+ - C_2H_2O$, 69), 389 (407 - H_2O , 54), 365 (407 - C_2H_2O , 100)
12	3294 (NH); 1780 (C=O, 5-Ringcarbammat); 1666 (C=O, Amid); 1289 (Ester); 1107 (C-O-C, Äther)	391 (M^+ , 100), 360 (9)
12 · HCl	2768, 2700 (NH ⁺); 1779 (C=O, 5-Ringcarbammat); 1656 (C=O, Amid); 1285 (Ester)	391 (M^+ , 100), 373 (10)
14	1672 (C=O, Amid); 1280, 1184, 1040 (Aryläther)	378 (M^+ , 100), 186 (16)
14-Fumarat	2528 (NH ⁺); 1717 (COOH); 1671 (C=O, Amid); 1567, 1398 (COO ⁻); 1282, 1191, 1038 (Aryläther)	-

Tabelle 3. ¹H-NMR.-Spektren^{a)}

Proton	2	3	3 · 2HCl	7	8 · HCl	10	10 · 2HCl	11 · HCl	12 · HCl	13	13 · HCl	14
Lösungsmittel												
	DMSO-d ₆	CDCl ₃	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆
H-C(1)	7,40	7,41	7,78	6,37	6,90	6,47	7,00	7,21	7,43	6,60	6,69	6,61
H-C(4)	8,05	8,35	8,20	7,26	7,67	7,33	7,94	8,41	7,72	7,48	7,48	7,73
H-C(8)	3,79	3,91	4,21	3,58	4,03	3,62	4,06	4,09	4,09	3,66	3,94	3,82
H _a -C(11)	2,57	2,74	2,70	2,48	2,62	2,49	2,60	2,63	2,64	2,51	2,57	2,63
H _b -C(11)	2,92	3,17	3,01	2,83	2,93	2,85	2,94	2,95	2,95	2,85	2,89	3,10
H-C(12)	4,29	4,33	4,40	4,25	4,36	4,26	4,36	4,37	4,37	4,26	4,34	4,28
H-C(13)	1,25	1,33	1,33	1,07	1,40	1,13	1,42	1,48	1,45	1,13	1,33	1,26
H-C(14)	3,12	ca. 3,2b)	3,36	3,07	3,31	3,09	3,31	3,31	3,38	3,08	3,28	3,14
H _a -C(15)	1,31	1,50	1,61	1,24	1,60	1,27	1,61	1,59	1,61	1,26	1,54	1,45
H _b -C(15)	2,27	2,37	2,49	2,20	2,46	2,23	2,47	2,47	2,47	2,22	2,44	2,34
H-C(16)	3,74	4,03	4,61	ca. 3,57b)	4,39	3,59	4,27	4,30	4,42	ca. 3,64b)	4,20	ca. 3,8b)
H _a -C(17)	1,67	ca. 1,95	1,96	1,59	1,86	ca. 1,6	1,80	1,76	1,87	1,62	1,76	ca. 1,84
H _b -C(17)	1,86	1,86	2,27	1,68	2,16	ca. 1,7	2,19	2,21	2,17	1,74	2,09	2,83
H _a -C(18)	2,71	ca. 2,9	3,16	2,63	3,10	ca. 2,65	3,10	3,09	3,11	ca. 2,67	3,05	2,83
H _b -C(18)	3,04	ca. 3,2b)	3,75	2,95	3,70	2,96	3,70	3,68	3,70	2,98	3,66	ca. 3,15b)
H _a -C(20)	2,61	2,77	3,54	2,55	3,51	2,56	3,51	3,47	3,48	2,59	3,48	2,70
H _b -C(20)	3,57	3,74	4,10	3,54	4,08	3,55	ca. 4,06	4,04	ca. 4,07b)	3,55	4,04	3,68
H-C(22)	5,85	5,94	6,36	5,78	6,33	5,80	6,33	6,32	6,33	5,83	6,31	5,88
H _a -C(23)	ca. 4,03	4,08	ca. 4,18	ca. 4,0	ca. 4,13	ca. 4,01	ca. 4,14	ca. 4,13	ca. 4,14	ca. 4,01	ca. 4,11	4,05
H _b -C(23)	4,17	4,17	ca. 4,18	ca. 4,0	ca. 4,13	ca. 4,01	ca. 4,14	ca. 4,13	ca. 4,14	ca. 4,01	ca. 4,11	4,13

Weitere Signale von

2 HN	H ₃ C-C(2)	H ₃ C-C(2)	2 H ₂ N	HN-CO	H ₂ N	H ₃ N ⁺	CH ₃ CO-N	HN-CO	2 HO	OCH ₃ O
9,26	2,61	2,80	ca. 4,3	10,76	4,59	ca. 9,7	2,06	11,81	ca. 8,9	5,94 ₂
9,33	HN	HN	ca. 4,5	10,78	HO	HO	CH ₃ COO	HN ⁺	(sehr br.)	5,94 ₆
2 CH ₃ CO	ca. 9,7	und	HN ⁺	HN ⁺	8,89	10,68	2,28	ca. 11,9	HN ⁺	J _{gem}
2,03 ₇		HN ⁺	ca. 12,1	(br.)		ca. 12,2	HN-CO	ca. 12,05	ca. 1 Hz	
2,04 ₈		10-11				9,51	HN ⁺			
ca. 0,5 mol		(sehr br.)				ca. 12,2	HN ⁺			
AcOH		und				ca. 12,2	HN ⁺			
1,89 ₈		12,2					ca. 12,2			

a) Chemische Verschiebungen in ppm bezüglich internen TMS (= 0 ppm). Bei Multipletten bezieht sich der angegebene Wert auf die arithmetische Mitte des Signals.

b) Von andern Signalen verdeckt.

ander und zu anderen Signalen lagen. Ebenso trugen $^1\text{H-NMR}$ -Messungen an anderen verwandten Substanzen [6] zur Absicherung der in *Tabelle 3* gegebenen Zuordnung bei.

Aufgrund ihrer chemischen Verschiebung und ihrer Aufspaltung liessen sich die Signale der Protonen an C(20), C(22) und C(23) auch ohne Doppelresonanzexperimente eindeutig zuordnen. Die Signale der Protonen an C(18) zeigten erwartungsgemäss durch Salzbildung eine relativ starke Verschiebung nach tieferem Feld, ebenso die Protonen an C(20). Ausgehend von H-C(18) führten Doppelresonanzversuche zur Zuordnung von H-C(17). Die beiden Protonen an C(17) zeigten bei den freien Basen und vor allem bei Messungen in CDCl_3 nur eine sehr geringe Differenz ihrer chemischen Verschiebungen. In den Salzen hingegen war dieser Unterschied gross genug, um die chemische Verschiebung der beiden Protonen getrennt angeben und die Kopplungskonstante $J_{17a,17b}$ ablesen zu können. Letztere bestimmten wir in mehreren Verbindungen aus Interpretationen erster Ordnung zu etwa 13 Hz, während *Carter et al.* [13] für den entsprechenden Wert im Strychnin 0,02 Hz angeben (gefunden mittels LACOON-III-Programm). Für die weiteren Kopplungen der Protonen an C(17) und C(18) fanden wir: $J_{\text{H}_a\text{-C}(18),\text{H}_b\text{-C}(18)} \approx 12$ Hz, $J_{\text{H}_a\text{-C}(17),\text{H}_a\text{-C}(18)} \approx 12$ Hz, $J_{\text{H}_a\text{-C}(17),\text{H}_b\text{-C}(18)} \approx 8$ Hz, $J_{\text{H}_b\text{-C}(17),\text{H}_a\text{-C}(18)} \approx 6$ Hz und $J_{\text{H}_b\text{-C}(17),\text{H}_b\text{-C}(18)} \approx 0-1$ Hz. Die anderen Kopplungen der untersuchten Verbindungen entsprechen den bei *Carter et al.* [13] für Strychnin (1) angegebenen Werten.

Die Autoren danken den Herren Dr. *L. Chopard* und *W. Meister* für die Aufnahme und Interpretation der IR.- und Massenspektren, Frau Dr. *M. Grosjean* für die Bestimmung der optischen Drehungen, Herrn Dr. *A. Dirscherl* für die Mikroanalysen, Fr. *Ch. Weber*, Fr. *B. Kocher* und Herrn *S. Müller* für die experimentelle Mitarbeit, Herrn *W. Grunauer* für die Aufnahme der NMR.-Spektren und Herrn *F. Wild* für die Bestimmung der Schmelzpunkte.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die IR.-Spektren wurden auf einem Gerät IR 9 (*Beckman*), die Fourier-Transformations- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auf einem *Bruker-HX-270*-Instrument und die Massenspektren auf einem MS-9-Gerät der Firma *AEI* (Manchester) gemessen. Die Hochauflösung einzelner MS.-Pike wurde auf einem Gerät MS 902 (*AEI*) durchgeführt. DC. = Dünnschichtchromatographie, RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer, Smp. = Schmelzpunkt, HV. = Hochvakuum. DC.: *Merck* Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} , Schichtdicke 0,25 mm; Laufmittel: System 1: Butylacetat/Eisessig/Wasser 3:2:1 (Vol.-Teile); System 2: Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 66:6:0,45; Anfärbung mit Ninhydrin. Smp. nicht korrigiert, im offenen Röhrchen bestimmt.

2'-Methylimidazo[4',5':2,3]strychnin-dihydrochlorid (3 · 2 HCl). a) Eine Lösung von 2,07 g (4,1 mmol) 2,3-Diacetamidostrychnin (2) [5] in 45 ml 1N HCl wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und im RV. zur Trockene eingedampft. Zur Kristallisation wurde der feste Rückstand mit Äthanol/Aceton behandelt und zur Reinigung das Salz aus Äthanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert: 930 mg (49%) 3 · 2 HCl als braugelbe Kristalle, Smp. 202° (Zers.).

b) *Aus 4.* In eine Lösung von 990 mg (2 mmol) 2-Acetamido-3-nitrostrychnin (4)⁵ [5] in 20 ml Eisessig wurden unter Rühren portionenweise 1,5 g Zinkstaub gegeben, wobei völlige Entfärbung und schwache Erwärmung stattfand. Es wurde noch 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, filtriert und das Filtrat auf Eis gegossen. Unter Eiskühlung wurde konz. Ammoniak bis pH 10 zur Fällung von 3 zugefügt. Nach Filtration und gründlichem Waschen mit Wasser wurde aus Äthanol umkristallisiert: 700 mg (90%) 3, Smp. 204,5°.

2'-Methyl-21,22-dihydro-imidazo[4',5':2,3]strychnin-dihydrochlorid (6 · 2 HCl). Eine Lösung von 4,0 g (8,06 mmol) 3 in 120 ml 1N HCl/1N Essigsäure 1:2 wurde mit 1 g Platindioxid versetzt und bei RT. bis zur Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (2 Std.) hydriert. Da sich bei Luftzutritt die

⁵) Wir danken Herrn *P. von Allmen* für die Herstellung dieser Verbindung.

Lösung rasch verfärbte, wurden die nachfolgenden Operationen unter einem Schutzgas durchgeführt. Die Lösung wurde filtriert, im RV. eingedampft und der Rückstand mit Äthanol/Essigester zur Kristallisation gebracht. Die hygroskopischen Kristalle wurden rasch in der gleichen Weise umkristallisiert: 560 mg (15%) **6** · 2 HCl als dunkelgraues Pulver, Smp. 165,5° (Zers.).

2,3-Diaminostrychnin (7) [5]. Zu 6,0 g (13,5 mmol) 2-Ammonio-3-nitrostrychnin-hydrogensulfat (**9** · $\frac{1}{2}$ H₂SO₄) [7], gelöst in 180 ml 3N CH₃COOH, wurden unter Rühren rasch 21 g Zn-Staub gegeben. Dann wurde unter fortgesetztem Rühren 1,5 Std. auf 60-70° erwärmt, wobei sich zu Beginn stark Wasserstoff entwickelte und eine Farbaufhellung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat unter Zusatz von Eis mit konz. Ammoniak auf pH 11 gebracht. Erschöpfende Extraktion mit Methylenchlorid ergab 4,39 g Rohprodukt, das aus Methanol/Äthanol umkristallisiert wurde: 2,84 g (58%) **7**, Smp. > 300°. Die Substanz war in festem Zustand, vor allem aber in Lösung luftempfindlich. Die Überführung in das Dihydrochlorid erfolgte durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure in Methanol/Essigester: **7** · 2 HCl als rötlichbraune Kristalle vom Smp. 211°.

2'-Oxoimidazolino [4',5':2,3]strychnin-hydrochlorid (8 · HCl). Unter energischem Rühren wurden rasch 2,19 g (6 mmol) **7** in geschmolzenen Harnstoff bei 150° eingetragen. Das Gemisch wurde 1 Std. bei dieser Temp. gehalten, wobei neben starker Entwicklung von Ammoniak eine dunkelbraune Verfärbung beobachtet wurde. Noch heiss wurden unter weiterem Rühren 20 ml Wasser zugegeben. Die rohe Base wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und ohne weitere Reinigung in das Chlorhydrat übergeführt. Hierzu wurde eine Suspension der Base in Äthanol mit alkoholischer Salzsäure zur kongensuren Reaktion versetzt und auf dem Dampfbad bis zur völligen Lösung erwärmt. Durch Zugabe von Essigester wurde das Salz ausgefällt: 1,33 g (46%) **8** · HCl als ockerfarbige Kristalle. Smp.: Zers. ab ca. 250°.

3-Amino-2-hydroxystrychnin (10). a) Zu einer heissen Lösung von 7,88 g (17,8 mmol) **9** · $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ [7] in 200 ml 3N HCl wurden portionenweise 32 g Zn-Staub gegeben. Die anfänglich heftige Reaktion wurde gegen Ende der Zugabe deutlich schwächer und die Farbe änderte sich von dunkelrotbraun nach hellbraun. Dann wurde noch 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und heiss filtriert. Das beim Abkühlen des Filtrats ausfallende Zn-Salz wurde isoliert und in 500 ml heissem Wasser gelöst. Durch Einleiten von H₂S wurde das Zink als Sulfid entfernt, aus dem Filtrat das rohe **10** durch Zusatz von konz. Ammoniak bei pH 10 ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert: 3,63 g (56%) **10** als graues Pulver, Smp. 311° (Zers.). Das Dihydrochlorid **10** · 2 HCl wurde auf dem üblichen Weg in Äthanol/Äther hergestellt, Smp. > 300°.

b) Aus **7**. Eine Lösung von 2,0 g (5,5 mmol) **7** in 40 ml 3N H₂SO₄ wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt (DC.-Kontrolle). Unter Rühren und Eiskühlung wurde der pH-Wert durch Zugabe von konz. Ammoniak vorsichtig auf 9-10 gebracht, wobei das Rohprodukt sehr fein ausfiel. Nach dem Abnutschen wurde noch mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen und der Nutschkuchen aus ca. 550 ml Methanol umkristallisiert: 1,10 g (55%) **10**.

3-Acetamido-2-acetoxystrychnin-hydrochlorid (11 · HCl). Eine Lösung von 2,0 g (5,4 mmol) **10** in 10 ml Eisessig und 1,4 g Acetanhydrid wurde 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurde die Mischung über Nacht bei RT. aufbewahrt und im RV. zur Trockene eingedampft. Durch Behandeln des Rückstands mit alkoholischer Salzsäure unter Zusatz von Essigester wurde das Hydrochlorid zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Äthanol ergab 1,33 g (50%) **11** · HCl als gelbe Kristalle, Smp. 255° (Zers.).

2'-Oxo-oxazolino [5',4':2,3]strychnin-hydrochlorid (12 · HCl). Zu einer Lösung von 2,07 g (5,6 mmol) **10** in 400 ml abs. Pyridin wurden unter Begasung mit Stickstoff bei max. 5° unter Rühren 1,4 g (12,9 mmol) Chlorameisensäureäthylester getropft. Es wurde 6 Tage unter Rückfluss erhitzt, wobei sich ein im DC. nachweisbares, nicht isoliertes Zwischenprodukt allmählich in das Endprodukt umwandelte. Nach azeotropem Verdampfen des Pyridins i.RV. und i.HV. unter Zusatz von Wasser wurde der Rückstand unter Zugabe von wenig Wasser zur Kristallisation gebracht. Das daraus erhaltene Hydrochlorid **12** · HCl wurde zur Reinigung aus Äthanol und wenig Wasser umkristallisiert: 0,86 g (39%) als beige Kristalle vom Smp. 185,5° (Zers. ab ca. 230°).

[1',3']Dioxolo [4',5':2,3]strychnin (14). Zu einer Suspension von 1,5 g (4,1 mmol) 2,3-Dihydroxystrychnin (**13**) [12] in 100 ml wasserfreiem DMF (getrocknet über Molekularsieb 4A) bei RT. unter Stickstoff wurden unter Rühren 3,0 g (20 mmol) Cäsiumfluorid gegeben, wobei eine schwache Erhö-

hung der Temp. und vollständige Lösung unter Braunfärbung beobachtet wurde. Dann wurden 10 ml trockenes Methylenchlorid (filtriert durch Aluminiumoxid) zugegeben. Unter fortgesetztem Rühren wurde auf 110-120° (Innentemp.) erhitzt, wonach im DC. kein Reaktand mehr nachweisbar war. Nach Filtration wurde die Lösung i.HV. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1N NaOH basisch gestellt und mehrmals mit Äther extrahiert. Aus diesen vereinigten Extrakten wurden 0,25 g Rohprodukt gewonnen und mit Äthanol/Essigester zur Kristallisation gebracht: 0,21 g (14%) **14**, Smp. 269-270° (Zers.).

14-Fumarat. Äquivalente Mengen **14** und Fumarsäure wurden in Aceton/Äther 1:1 gelöst. Nach Verdampfen der Lösungsmittel im RV. wurde der Rückstand mit Äther behandelt: schwach gelbes Pulver. Smp.: Zers. ab 245°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Übersicht: *G. F. Smith*, 'Strychnos Alkaloids', in 'The Alkaloids', Vol. VIII, Herausgeber R.H.F. Manske, Academic Press, New York 1965, S. 599-600.
- [2] *L. Bohlin, Y. Ali & G. M. Iskander*, Acta pharm. Suec. 12, 461 (1975).
- [3] *G. Häusler & S. Thorens*, Experientia 33, 805 (1977).
- [4] *E. S. Schipper & A. R. Day*, 'Imidazoles and Condensed Imidazoles', in 'Heterocyclic Compounds', Vol. 5, Herausgeber R.C. Elderfield, John Wiley & Sons Inc., New York 1957, S. 274-288.
- [5] *E. Tedeschi, S. Dukler, P. Pfeffer & L. Lavie*, Tetrahedron 24, 4573 (1968).
- [6] *A. Edenhofer & W. Arnold*, in Vorbereitung.
- [7] *P. Rosenmund & H. Franke*, Chem. Ber. 97, 1677 (1964).
- [8] *J. W. Cornforth*, 'Benzoxazoles and Related Systems', in [4], S. 440-444.
- [9] Vgl. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London 1963.
- [10] *R. C. Elderfield & F. W. Short*, '1,3-Dioxolone and Derivatives', in [4], S. 1-44.
- [11] *J. H. Clark, H. L. Holland & J. M. Miller*, Tetrahedron Letters 1976, 3361.
- [12] *H. Leuchs, H. Seeger & K. Jaegers*, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 2023 (1938).
- [13] *J. C. Carter, C. W. Luther & T. C. Long*, J. magn. Res. 15, 122 (1974).