

## 231. Zur Konstitution der Alkaloide Olivacin, Guatambuïn und u-Alkaloid D

*Aspidosperma*-Alkaloide, 5. Mitteilung<sup>1)</sup>

von G. B. Marini-Bettolo und J. Schmutz

(26. VIII. 59)

Durch eine soeben erschienene Mitteilung<sup>2)</sup> sehen wir uns veranlasst, unsere bisherigen Resultate zur Konstitution der im Titel genannten Alkaloide bekannt zu geben.

Olivacin wurde von uns erstmals aus *Aspidosperma olivaceum* MÜLL. ARG. isoliert und näher charakterisiert<sup>3)</sup>; etwas später fanden wir dieses Alkaloid auch in *Aspidosperma longepetiolatum* KUHLM.<sup>4)5)</sup>. Gleichzeitig wurde von GORMAN, NEUSS & CONE<sup>6)</sup> neben anderen Alkaloiden das gelbe Alkaloid «205» aus *Tabernaemontana psychotriifolia* isoliert, das später mit Olivacin identifiziert werden konnte<sup>7)</sup>. Soeben wurde dieses Alkaloid auch von ONDETTI & DEULOFEU<sup>2)</sup> in *Aspidosperma australe* MÜLL. ARG. aufgefunden.

Olivacin, C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, Smp. 318–324°,  $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$ , zeigt nach unseren früheren Untersuchungen ein sehr charakteristisches UV.-Spektrum, das auf eine polycyclisch-aromatische Natur schliessen lässt. Die Basizität des Alkaloides ist allerdings für einen aromatisch gebundenen Stickstoff auffallend hoch. Weder eine N-Methyl- noch eine C-Alkyl-Gruppe konnte nachgewiesen werden. Eine C-Äthyl- oder 2 C-Methyl-Gruppen durften allerdings nicht ausgeschlossen werden, da diese an einem aromatischen System nach der Methode von KUHN-ROTH bekanntlich nicht erfasst werden.

Olivacin ist isomer mit dem kürzlich näher charakterisierten, gelben Alkaloid Ellipticin<sup>8)</sup>, das aus der Apocynacee *Ochrosia elliptica* LABILL. isoliert wurde<sup>9)</sup>. Obwohl beide Alkaloide praktisch den selben Schmelzpunkt und das selbe UV.-Spektrum aufweisen, sind sie voneinander eindeutig verschieden: sie geben zusammen eine

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung: J. SCHMUTZ & H. LEHNER, Helv. **42**, 874 (1959).

<sup>2)</sup> M. A. ONDETTI & V. DEULOFEU, Tetrahedron Letters **1959**, No. 7, 1.

<sup>3)</sup> J. SCHMUTZ & F. HUNZIKER, Pharmac. Acta Helv. **33**, 341 (1958).

<sup>4)</sup> P. CARVALHO FERREIRA, G. B. MARINI-BETTOLO & J. SCHMUTZ, Experientia **15**, 179 (1959).

<sup>5)</sup> G. B. MARINI-BETTOLO, Ann. Chimica **49**, 869 (1959).

<sup>6)</sup> M. GORMAN, N. NEUSS & N. CONE, Amer. chem. Soc., Div. org. Chem., San Francisco, Abstr. Papers p. 57 N (April 1958).

<sup>7)</sup> Wir danken Herrn Dr. N. NEUSS, THE LILLY RESEARCH LAB., Indianapolis, USA, für die Überlassung einer Probe des gelben Alkaloides «205», das sich nach Smp., UV.- und IR.-Spektrum als identisch mit Olivacin erwies.

<sup>8)</sup> S. GOODWIN, A. F. SMITH & E. C. HORNING, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1903 (1959); S. M. GOODWIN, Internat. Kongress f. reine und angew. Chem., Zürich 1955, Referatenband, pag. 158.

<sup>9)</sup> Olivacin ist ebenfalls isomer zu dem gelben Alkaloid Flavopereirin, O. BEJAR, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT & A. LE HIR, C. r. Séances hebdom. Acad. Sci. **244**, 2066 (1957), gehört aber nicht dieser Gruppe an

Schmelzpunktsdepression, unterscheiden sich im IR.-Spektrum und in ihrer Basizität (siehe Tab.)<sup>10)</sup>. Olivacin und Ellipticin besitzen somit das selbe chromophore System und sind die ersten Vertreter eines neuen Alkaloidtypus.

Olivacin bildet ein *gelbes* Methojodid<sup>5)</sup>, aus dem wir jetzt mit Lauge eine *tiefrote*, in organischen Lösungsmitteln lösliche Base erhielten. Ihr UV.-Spektrum (Fig. 3), sowie die leichte Rückbildung zum gelben, quaternären Salz ist für das Vorliegen einer Anhydronium-Base charakteristisch<sup>11)12)</sup>. Das Methojodid liess sich nach MIRZA<sup>13)</sup> mit Natriumborhydrid zum N-Methyl-tetrahydro-olivacin reduzieren, dessen UV.-Spektrum für ein *Carbazol*-Derivat charakteristisch ist, wie wir dies früher für die Alkaloide Guatambuïn (u-Alkaloid C) und u-Alkaloid B gezeigt haben<sup>14)</sup>.

Die leichte Reduktion des Methojodides und die Bildung einer Anhydronium-Base lassen vermuten, dass Olivacin als chromophores System einen mit einem Carbazol-System kondensierten Pyridinring besitzt (Pyridocarbazol)<sup>15)</sup>.

Nach KUHN-ROTH konnten wir im N-Methyl-tetrahydro-olivacin 1 bis 2 C-Alkyle bestimmen; unter Verwendung der Modifikation nach KARRER-SCHMID<sup>16)</sup> wurde papierchromatographisch nur Essigsäure nachgewiesen. Diese Resultate schliessen also eine C-Äthylgruppe aus und sprechen für 2 C-Methylgruppen im Olivacin. Es darf aber nicht ohne weiteres geschlossen werden, dass die beiden C-Methylgruppen im Pyridinring lokalisiert sind, da die Resultate der KUHN-ROTH-Bestimmung bei Carbazol-Derivaten anders interpretiert werden müssen<sup>17)</sup>.

Auf Grund dieser Befunde liess sich zum vornherein für Olivacin eine Chindolin-Struktur, wie sie im Alkaloid Cryptolepin<sup>12)</sup> vorliegt, eliminieren. Zudem ist das UV.-Spektrum<sup>12)18)</sup> von Chindolin I und dessen pK (s. Tab.) von den entsprechenden Konstanten des Olivacin stark verschieden.

Als chromophores System für Olivacin schien eine Pyridocarbazol-Struktur sehr wahrscheinlich. Das lineare und anguläre Pyridocarbazol II und III<sup>19)20)</sup>, die sich

<sup>10)</sup> Wir danken Dr. S. GOODWIN, National Heart Institute, Bethesda, USA, sowie Dr. F. A. HOCHSTEIN, CHAS. PFIZER & Co., Brooklyn, USA, für die Überlassung einer Probe Ellipticin. Durch Synthese wurde soeben die Struktur des Ellipticin abgeklärt; es handelt sich um das 5,11-Dimethyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol, siehe R. B. WOODWARD, G. A. IACOBUCCI & F. A. HOCHSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4434 (1959). Wir danken Herrn Dr. F. A. HOCHSTEIN für seine anregende Diskussion und für die freundliche Übermittlung des Manuskriptes vor der Publikation; Ellipticin wurde aus *Aspidosperma subincanum* MART. isoliert.

<sup>11)</sup> Vgl. H. SCHWARZ & E. SCHLITTLER, Helv. **34**, 629 (1951).

<sup>12)</sup> E. GELLÉRT, RAYMOND-HAMET & E. SCHLITTLER, Helv. **34**, 642 (1951).

<sup>13)</sup> R. MIRZA, J. chem. Soc. **1957**, 4400.

<sup>14)</sup> J. SCHMUTZ & F. HUNZIKER, Helv. **41**, 288 (1958).

<sup>15)</sup> Zum gleichen Resultat sind jetzt auch ONDETTI & DEULOFEU<sup>2)</sup> gekommen.

<sup>16)</sup> H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **38**, 649 (1955); C. F. GARBES, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **37**, 1336 (1954); M. JUREČEK, M. SOUČEK, J. CHURÁČEK & F. RENGER, Z. analyt. Chem. **165**, 109 (1959).

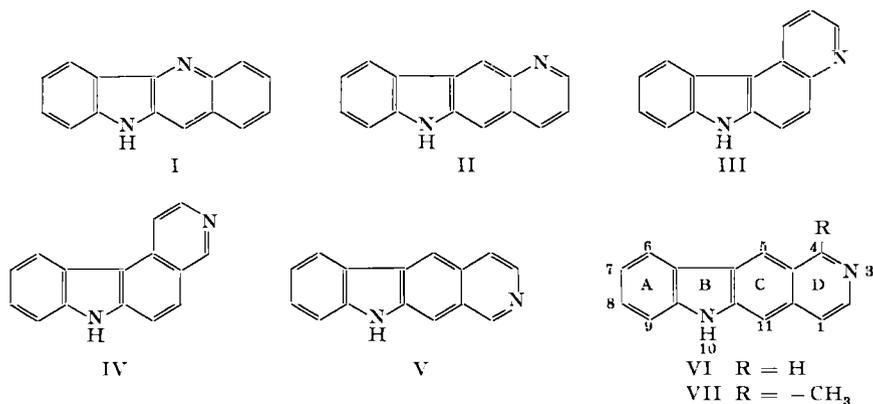
<sup>17)</sup> Wir verdanken diese Feststellung einer privaten Mitteilung von Herrn Prof. Dr. G. BÜCHI, Cambridge, Massachusetts, USA. Niederalkylierte Carbazolderivate geben im Gegensatz zu den entsprechenden Benzolderivaten nach KUHN-ROTH Essigsäure, d. h. sie verhalten sich bei der Oxydation nicht wie Benzolderivate, sondern wie substituierte Aniline.

<sup>18)</sup> G. R. CLEMO & D. G. I. FELTON, J. chem. Soc. **1951**, 671.

<sup>19)</sup> M. KULKA & R. H. F. MANSKE, Canad. J. Chem. **30**, 711 (1952).

<sup>20)</sup> Wir danken den Herren Dr. R. H. F. MANSKE und Dr. M. KULKA, DOMINION RUBBER Co., Guelph, Canada, für die freundliche Überlassung einer Probe der Pyridocarbazole II bis VI.

vom *Chinolin*-System ableiten, konnten wir wegen ihrer UV.-Spektren und des  $pK$ -Wertes (s. Tab.) ausscheiden; III hat eine Basizität von der Grössenordnung des Isochinolins. Demgegenüber zeigen die Pyridocarbazole IV–VII<sup>21)</sup>, die sich vom *Isochinolin*-System ableiten, auffallend hohe  $pK$ -Werte (s. Tab.), was auf eine erhöhte Elektronendichte am Pyridin-Stickstoff zurückzuführen ist. Die Differenz zwischen der Chinolin- und Isochinolin-Reihe beträgt ca. 1,1–1,6  $pK$ -Einheiten.

 $pK$ -Werte

Formel	Substanz	$pK_{MCS}^*$ <sup>a)</sup>
	Chinolin . . . . .	ca. 3,2 <sup>b)</sup>
	Isochinolin . . . . .	ca. 3,5 <sup>b)</sup>
I	Chindolin . . . . .	ca. 3,4 <sup>b)</sup>
III	7H-Pyrido-(2,3-c)-carbazol <sup>19)</sup> <sup>20)</sup> . . . . .	ca. 3,7 <sup>c)</sup>
IV	7H-Pyrido-(3,4-c)-carbazol <sup>19)</sup> <sup>20)</sup> . . . . .	4,98
V	10H-Pyrido-(3,4-b)-carbazol <sup>20)</sup> <sup>21)</sup> . . . . .	4,88
VI	10H-Pyrido-(4,3-b)-carbazol . . . . .	5,35
	Ellipticin [5,11-Dimethyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol] <sup>10)</sup> . . . . .	5,78
VII	4-Methyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol . . . . .	6,07
VIII	Olivacin <sup>9)</sup> . . . . .	6,05
	1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolin . . . . .	6,40
X	1,2-Dihydro-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol . . . . .	7,02
XI	1,2-Dihydro-4-methyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol . . . . .	7,95
XII	u-Alkaloid D <sup>14)</sup> . . . . .	7,76

<sup>a)</sup>  $pK_{MCS}^*$  = scheinbare Dissoziationskonstanten gemessen in 80 Gew.% Methylcellosolve (MCS)/20 Gew.% H<sub>2</sub>O; die angegebenen Werte sind das arithmetische Mittel zweier Messungen; Standardfehler ca. + 0,05  $pK_{MCS}^{*22)}$ .

<sup>b)</sup> Keine Stufe zu beobachten, jedoch deutliches Puffergebiet vorhanden.

<sup>c)</sup> Lage der Stufe nicht sicher lokalisierbar.

<sup>21)</sup> R. H. F. MANSKE & M. KULKA, *Canad. J. Res.* **27B**, 291 (1949); *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4997 (1950).

<sup>22)</sup> Die Bestimmung dieser Konstanten verdanken wir Herrn Dr. W. SIMON, ETH, Zürich. Vgl. W. SIMON, *Helv.* **39**, 883 (1956); *Chimia* **10**, 286 (1956); W. SIMON & E. HEILBRONNER, *Helv.* **40**, 210 (1957).

Das UV.-Spektrum von Olivacin in Alkohol und in Alkohol-HCl ist eindeutig verschieden von denjenigen der Pyridocarbazole IV und V (Fig. 1), dagegen praktisch identisch mit denjenigen von VI und VII (Fig. 2 und 3). Olivacin ist demnach ein mit 2 Methylgruppen substituiertes 10H-Pyrido-(4,3-b)-carbazol (VI).

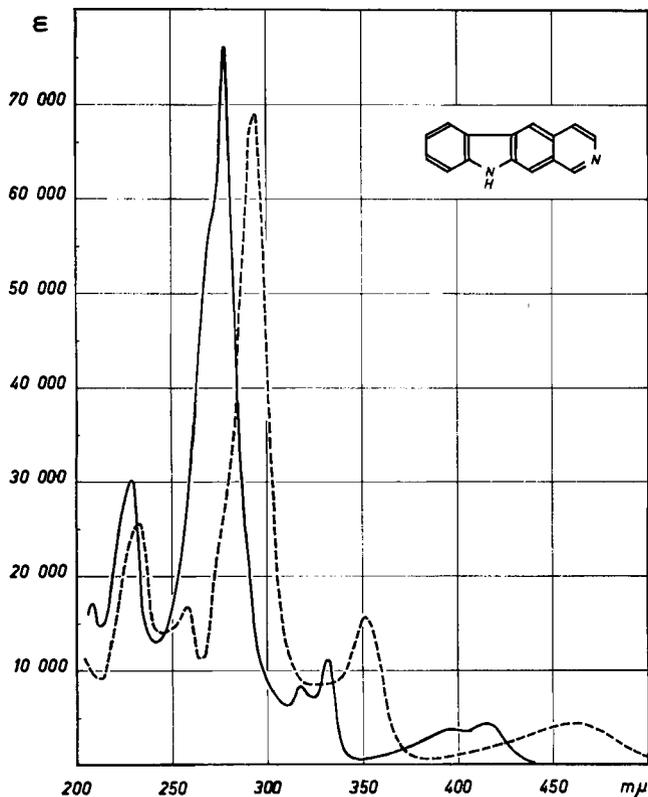


Fig. 1. 10H-Pyrido-(3,4-b)-carbazol (V)

— UV.-Spektrum in Alkohol

- - - - UV.-Spektrum in Alkohol +  $10^{-2}$ -m. HCl

Die pK-Differenz zwischen dem unsubstituierten Pyridocarbazol VI und Ellipticin beträgt 0,43 Einheiten, was auf den Einfluss der beiden Methylgruppen in 5- und 11-Stellung zurückzuführen ist. Die pK-Differenz zwischen dem unsubstituierten Pyridocarbazol VI und Olivacin beträgt 0,70 Einheiten, was uns gestattet, eine Methylgruppe im Olivacin in *ortho*-Stellung zum Pyridinstickstoff zu lokalisieren. Erwartungsgemäss haben das methylsubstituierte Pyridocarbazol VII und Olivacin praktisch das gleiche pK (vgl. die basizitätserhöhende Wirkung von Alkylgruppen am Pyridinring<sup>23</sup>).

<sup>23</sup> A. GERO & J. J. MARKHAM, J. org. Chemistry **16**, 1835 (1952); H. C. BROWN, D. H. MCDANIEL & O. HÄFLIGER in E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD, Determination of Organic Structures by Physical Methods, New York 1955, p. 567.

Auf Grund der IR.-Spektren und auch aus biogenetischen Überlegungen (s. unten) lokalisieren wir eine Methylgruppe in 4-Stellung des Ringes D und die zweite Methylgruppe in 5- oder 11-Stellung des Ringes C, wobei wir der 5-Stellung den Vorzug geben (Biogenese). Wir stellen daher für Olivacin Formel VIII zur Diskussion, die noch durch Synthese bewiesen werden soll.

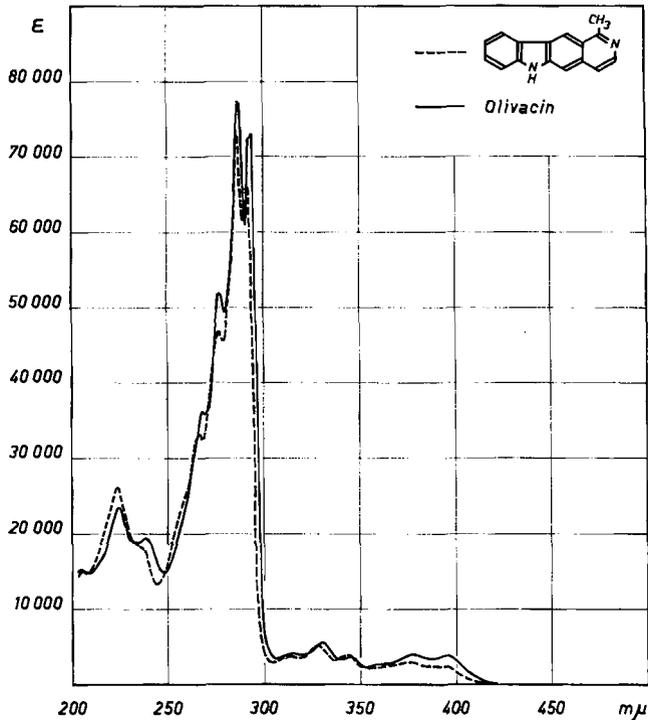
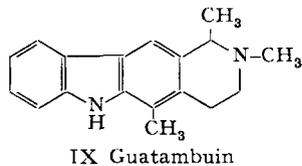
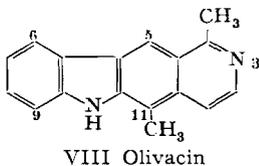


Fig. 2. UV.-Spektren in Alkohol

— Olivacin  
 - - - - 4-Methyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (VII)

IR.-Spektren<sup>24)</sup>. Die Pyridocarbazole VI, VII, Ellipticin und Olivacin zeigen bei 740–750  $\text{cm}^{-1}$  eine starke Bande, die man auf die 4 benachbarten Wasserstoffatome im Ring A zurückführen kann. Die Bande bei 810–815  $\text{cm}^{-1}$  in Ellipticin und Olivacin kann den beiden benachbarten Wasserstoffatomen des Pyridinringes zugeordnet werden (vgl. substituierte Pyridine, Chinoline und Isochinoline<sup>25)</sup>).



<sup>24)</sup> Wir verdanken die Interpretation der IR.-Spektren Herrn Dr. C. BÉGUIN, Bern.

<sup>25)</sup> L. J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und Konstitution, Darmstadt 1955, p. 219.

Guatambuïn (= u-Alkaloid C) wurde von uns erstmals in geringer Menge aus *Aspidosperma ulei* MGF.<sup>14)</sup> isoliert und etwas später als Hauptalkaloid in *Aspidosperma longepetiolatum* KUHLM.<sup>4)5)</sup> aufgefunden. Nach unseren früheren Untersuchungen<sup>14)</sup> stellten wir für Guatambuïn, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, Smp. 249–252°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 112°, eine Teilformel auf mit einer Carbazolstruktur, mit 1 bis 2 C-Methylgruppen und einer N-Methylgruppe. Es ist uns jetzt gelungen, Guatambuïn, das wir noch als Methojodid

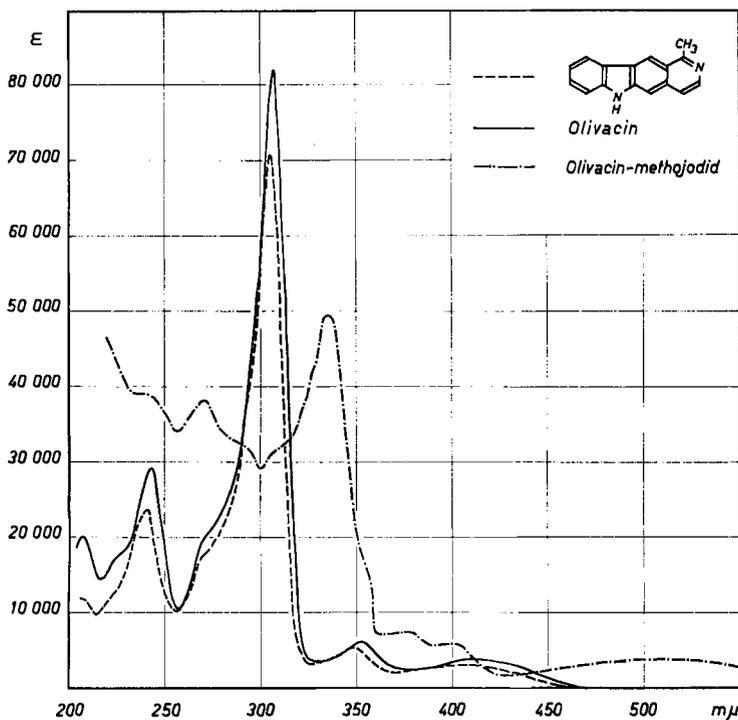


Fig. 3. UV.-Spektren in Alkohol + 10<sup>-2</sup>-m. HCl

- Olivacin  
 - - - - - 4-Methyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (VII)  
 - · - · Olivacin-methojodid in 0,05-n. alkohol. NaOH

charakterisiert haben, mit Selen unter Abspaltung der N-Methylgruppe zu einem gelben Alkaloid zu dehydrieren, welches sich papierchromatographisch und nach UV.- und IR.-Spektrum als identisch mit Olivacin erwies. Die gleiche Überführung, durch Dehydrierung mit Platin, gelang soeben auch ONDETTI & DEULOFEU<sup>2)</sup>, die Guatambuïn (= u-Alkaloid C) aus *Aspidosperma australe* MÜLL. ARG. isoliert haben. Guatambuïn ist somit das N-Methyl-tetrahydro-olivacin, für welches wir die Formel IX zur Diskussion stellen. Damit ist auch seine optische Aktivität gegenüber dem inaktiven u-Alkaloid B (N-Methyl-tetrahydro-ellipticin)<sup>8)14)</sup> erklärt.

Diese Verknüpfung von Guatambuïn mit Olivacin stellt eine interessante Parallele dar zur kürzlich von GOODWIN, SMITH & HORNING<sup>8)</sup> durchgeführten Umwandlung von Ellipticin in u-Alkaloid B<sup>14)</sup> (N-Methyl-tetrahydro-ellipticin).

*u*-Alkaloid D,  $C_{17}H_{16}N_2$ , Smp. 308–312°,  $[\alpha]_D^{21} = 0^\circ$ , hatten wir ebenfalls in geringer Menge aus *Aspidosperma ulei* MGF.<sup>14)</sup> isoliert. Es besitzt eine leicht hydrierbare Doppelbindung, die nach UV.- und IR.-Spektrum als C=N-Doppelbindung vorliegen muss. Das Dihydro-*u*-alkaloid D wies im UV. ein typisches Carbazol-Spektrum auf, womit die nahe Verwandtschaft zu Guatambuïn und *u*-Alkaloid B aufgezeigt war.

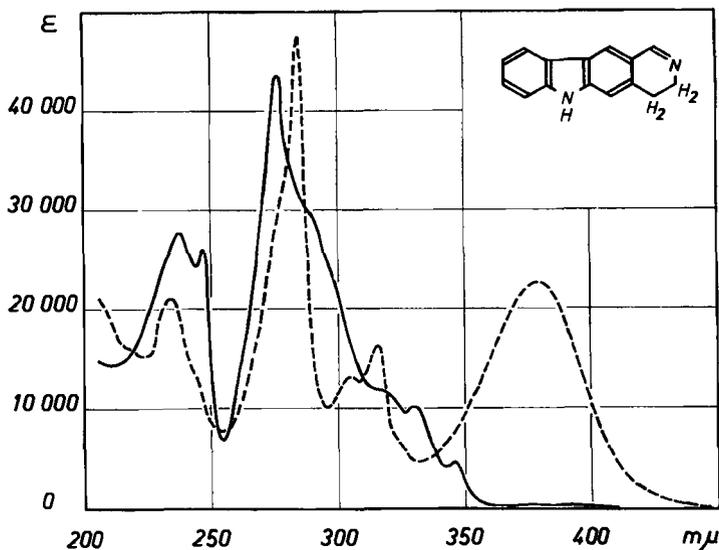
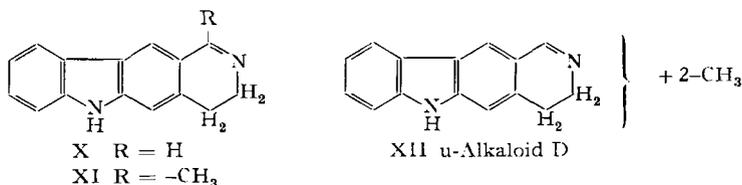


Fig. 4. 1,2-Dihydro-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (X)

— UV.-Spektrum in Alkohol

- - - UV.-Spektrum in Alkohol +  $10^{-2}$ -m.HCl

Die Vermutung lag nahe, dass *u*-Alkaloid D mit dem 1,2-Dihydro-olivacin bzw. -ellipticin identisch sein könnte. Die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe konnte nun bestätigt werden. Die UV.-Spektren von *u*-Alkaloid D in Alkohol *und* in Alkohol-HCl<sup>14)</sup> sind praktisch identisch mit denjenigen des 1,2-Dihydro-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (X, Fig. 4).

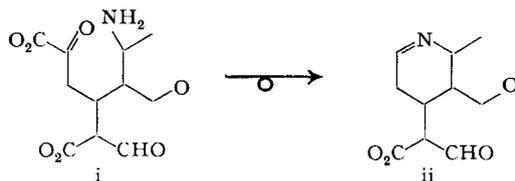


Die Dihydro-pyridocarbazole X und XI sind, verglichen mit 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolin, wiederum auffallend starke Basen (s. Tab.); der Einfluss der Methylgruppe in 4-Stellung beträgt fast eine ganze pK-Einheit. *u*-Alkaloid D ist eine um 0,19 Einheiten schwächere Base als das substituierte Dihydro-carbazol XI. In diesem Fall erlauben uns die Resultate die Zuordnung des Alkaloids in die Olivacin- oder Ellipticin-Reihe nicht, da die basizitätserhöhende Wirkung einer Methylgruppe im Ring C des Grundkörpers X unbekannt ist. Die Interpretation der IR.-Spektren

brachte auch keine Entscheidung, so dass u-Alkaloid D vorläufig nur durch Formel XII wiedergegeben werden kann. Sobald wir wieder Material haben, soll der definitive Strukturbeweis durch Dehydrierung von u-Alkaloid D erbracht werden.

Vom biogenetischen Standpunkt aus gesehen ist es interessant, dass in der Familie der Apocynaceen die Alkaloide Olivacin, u-Alkaloid D (1,2-Dihydro-olivacin oder -ellipticin), Guatambuïn (u-Alkaloid C = N-Methyl-tetrahydro-olivacin) einerseits und Ellipticin, u-Alkaloid B (N-Methyl-tetrahydro-ellipticin) andererseits aufgefunden wurden. Man darf annehmen, dass diese Alkaloide nach einem gemeinsamen biogenetischen Prinzip aufgebaut werden, wie dies WOODWARD<sup>26)</sup> und neuerdings WENKERT<sup>27)</sup> für Indolalkaloide gezeigt haben. In das gleiche Schema fügt sich auch Ulein ein, worauf bereits WOODWARD, IACOBUCCI & HOCHSTEIN<sup>10)</sup> hingewiesen haben, und dessen Konstitution soeben von BÜCHI & WARNHOFF<sup>28)</sup> aufgeklärt wurde.

Als Zwischenstufen der biogenetischen Synthese in der *Olivacin*-Reihe sind die von WENKERT<sup>27b)</sup> vorgeschlagenen Strukturen i und ii denkbar, welche die Elemente für den Aufbau der Ringe C und D enthalten und die Stellung 4 bzw. 11 der beiden Methylgruppen wahrscheinlich machen.



*Bemerkungen zur Synthese der Pyridocarbazole VI und VII.* Für die Synthese der Modellsubstanzen haben wir uns an die Angaben von MANSKE & KULKA<sup>21)</sup> gehalten. Die Autoren cyclisieren das N-Formyl-2- $\beta$ -aminoäthyl-carbazol mit  $\text{POCl}_3$  und erhalten dabei ohne spezielle Dehydrierung direkt das 10H-Pyrido-(4,3-b)-carbazol (VI). Wir dagegen erhielten auf diese Weise die Dihydroverbindung X, die wir mit Pd-Kohle in Decalin dehydrieren mussten. VI und X besitzen praktisch den gleichen Schmelzpunkt und geben zusammen keine Depression, unterscheiden sich aber eindeutig durch ihre UV.-Spektren. Die von MANSKE & KULKA<sup>21)</sup> für VI angegebenen Analysen stimmen wesentlich besser auf die Dihydroverbindung X, so dass auch diese Autoren wahrscheinlich nicht VI, sondern X erhalten haben. Diese Vermutung konnte nun durch direkten Vergleich bestätigt werden<sup>20)</sup>. Nach der gleichen Methode synthetisierten wir das noch unbekanntes 4-Methyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (VII).

### Experimenteller Teil

Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen, IR.- und UV.-Spektren verdanken wir den Herren Drs. H. LEHNER, C. BÉGUIN und A. V. WILLI, Bern. *Anhydroniumbase von Olivacin-methojodid*<sup>5)</sup>: Die gelbe, wässrige Lösung des Methojodides

<sup>26)</sup> R. B. WOODWARD, *Nature* **162**, 155 (1948); *Angew. Chem.* **68**, 13 (1956); vgl. R. ROBINSON, *The structural relations of natural products*, Oxford 1955.

<sup>27)</sup> a) E. WENKERT, *Experientia* **15**, 165 (1959); b) E. WENKERT & N. V. BRINGI, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1474 (1959).

<sup>28)</sup> G. BÜCHI & E. W. WARNHOFF, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 4433 (1959). Wir danken Herrn Prof. Dr. G. BÜCHI, Cambridge, Massachusetts, USA, für die freundliche Übermittlung seines Manuskriptes vor der Publikation.

versetzt man mit verd. Natronlauge; es entstand sofort eine tiefrote Färbung und die Anhydroniumbase begann sich in dunkelroten, amorphen Flocken abzuscheiden, die auf Zusatz von verd. Salzsäure wieder mit gelber Farbe in Lösung gingen.

*UV.-Spektrum von Olivacin-methojodid in 0,05-n. alkoholischer Natronlauge* (Fig. 3).  $\lambda_{\max}$ : 270 m $\mu$  ( $\epsilon = 3800$ ); 336 m $\mu$  ( $\epsilon = 49500$ ); 373 m $\mu$  ( $\epsilon = 7500$ ); 400 m $\mu$  ( $\epsilon = 6000$ ); 510 m $\mu$  ( $\epsilon = 4000$ ).

*Reduktion von Olivacin-methojodid mit NaBH<sub>4</sub>*<sup>13</sup>): 50 mg Methojodid<sup>5</sup>) wurden in einer Mischung von 20 ml Methanol und 2 ml Wasser warm gelöst. Nach dem Abkühlen gab man unter Rühren so lange fein pulverisiertes NaBH<sub>4</sub> zu, bis die gelbe Farbe und die intensive blaue Fluoreszenz verschwunden waren. Darauf wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand der Chloroformauszüge wurde mit Essigester verrieben und abgenutscht. Man erhielt schwach gelb gefärbte Kristalle, Smp. 190–200° (Zers.), die in Chloroform gelöst über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert und aus Aceton umkristallisiert wurden, Smp. 212–217° (Zers.). Das UV.-Spektrum in Alkohol war praktisch identisch mit denjenigen der Carbazolalkaloide Guatambuïn und u-Alkaloid B<sup>14</sup>).

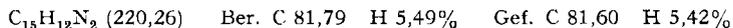


*Guatambuïn-methojodid*: 10 mg Guatambuïn löste man in 10 ml Aceton und liess die Lösung mit 0,5 ml Methyljodid über Nacht stehen. Nach Zusatz von Äther wurde abgenutscht und die Kristalle aus Methanol-Aceton umkristallisiert; man erhielt feine Nadeln vom Smp. 305–307° (Zers.).

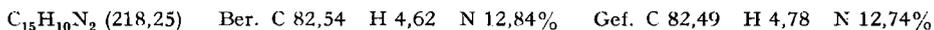


*Dehydrierung von Guatambuïn mit Selen*: 50 mg Guatambuïn wurden mit 100 mg pulv. Selen gut vermischt, in einem Glasröhrchen unter Stickstoff langsam auf 300° erhitzt und 1 Std. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wurde mit wenig Methanol gewaschen und die Mischung erschöpfend mit verd. wässriger Essigsäure extrahiert. Die essigsauren Auszüge brachte man im Vakuum zur Trockne und chromatographierte den kristallinen, gelben Rückstand an einer Cellulosesäule (0,5 cm  $\times$  8 cm) mit Butanol-Essigsäure-Wasser (49:1:50). Aus Alkohol erhielt man gelbe, prismatische Kristalle vom Smp. 312–317° (Zers.). Diese verhielten sich papierchromatographisch gleich wie Olivacin (WHATMAN-Papier Nr. 1, Fließmittel: Butanol-Essigsäure-Wasser und Butanol-Ameisensäure-Wasser; WHATMAN-Papier Nr. 1 vom pH 4, Citrat-Phosphat-Puffer, Fließmittel: Toluol-Isobutanol-Wasser). UV.-Spektrum in Alkohol und IR.-Spektrum in KBr waren identisch mit denjenigen von Olivacin.

*1,2-Dihydro-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (X)*: 1,5 g N-Formyl-2- $\beta$ -aminoäthyl-carbazol<sup>21</sup>) wurden in einer Mischung von 320 ml abs. Toluol, 6 ml Äthylformiat und 6 ml POCl<sub>3</sub> 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte darauf das Lösungsmittel im Vakuum, extrahierte den Rückstand mit heisser, verd. wässriger Salzsäure und filtrierte von wenig Unlöslichem ab. Das saure Filtrat stellte man mit Ammoniaklösung alkalisch und schüttelte erschöpfend mit Chloroform aus. Die über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrockneten Auszüge wurden im Vakuum bis zur Kristallisation stark eingengt und die Kristalle nach Zusatz von Äther abgenutscht. Man erhielt 1,1 g Kristalle vom Smp. 210–274°, die aus Aceton 0,35 g schwach gelbe, prismatische Kristalle vom Smp. 287–292° (Zers.) gaben. *UV.-Spektrum in Alkohol* (Fig. 4),  $\lambda_{\max}$ : 238 m $\mu$  ( $\epsilon = 27700$ ); 247 m $\mu$  ( $\epsilon = 26020$ ); 276 m $\mu$  ( $\epsilon = 43600$ ); Schulter bei 288 m $\mu$  ( $\epsilon = 30000$ ); 331 m $\mu$  ( $\epsilon = 10150$ ); 346 m $\mu$  ( $\epsilon = 4590$ ). *UV.-Spektrum in Alkohol + 10<sup>-2</sup>-m. HCl* (Fig. 4),  $\lambda_{\max}$ : 234 m $\mu$  ( $\epsilon = 20650$ ); 285 m $\mu$  ( $\epsilon = 47500$ ); 305 m $\mu$  ( $\epsilon = 13130$ ); 316 m $\mu$  ( $\epsilon = 16400$ ); 379 m $\mu$  ( $\epsilon = 22680$ ).



*10H-Pyrido-(4,3-b)-carbazol (VI)*: 0,3 g Dihydro-Verbindung X wurden in 40 ml Decalin mit 0,4 g Pd-Kohle 5-proz. 1½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0° nutschte man die auskristallisierte Substanz mit dem Katalysator ab, löste heiss in Aceton, filtrierte vom Katalysator ab und kristallisierte aus Aceton-Äther. Man erhielt 0,25 g flache, gelbe Nadeln vom Smp. 286–289° (Zers.). *UV.-Spektrum in Alkohol*,  $\lambda_{\max}$ : 223 m $\mu$  ( $\epsilon = 30600$ ); 236 m $\mu$  ( $\epsilon = 19280$ ); 271 m $\mu$  ( $\epsilon = 49500$ ); 282 m $\mu$  ( $\epsilon = 69000$ ); 291 m $\mu$  ( $\epsilon = 76200$ ); 311 m $\mu$  ( $\epsilon = 4050$ ); 325 m $\mu$  ( $\epsilon = 5100$ ); 371 m $\mu$  ( $\epsilon = 3090$ ). *UV.-Spektrum in Alkohol + 10<sup>-2</sup>-m. HCl*,  $\lambda_{\max}$ : 235 m $\mu$  ( $\epsilon = 28150$ ); 306 m $\mu$  ( $\epsilon = 73700$ ); 350 m $\mu$  ( $\epsilon = 5920$ ); 410 m $\mu$  ( $\epsilon = 4060$ ).



*N*-Acetyl-2- $\beta$ -aminoäthyl-carbazol: 1,1 g 2- $\beta$ -Aminoäthyl-carbazol<sup>21)</sup> wurden warm in 50 ml abs. Pyridin gelöst, mit 0,6 ml Acetanhydrid versetzt und 1 Std. stehengelassen. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, versetzte den Rückstand mit verd. Essigsäure, nutschte die Kristalle ab und wusch diese gut mit Wasser. Aus Aceton-Äther erhielt man 1,05 g Blättchen vom Smp. 225–226°.

$C_{16}H_{18}N_2$  (252,30) Ber. C 76,16 H 6,39 N 11,10% Gef. C 76,07 H 6,40 N 11,09%

1,2-Dihydro-4-methyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (XI): 3,4 g N-Acetylamino-2- $\beta$ -aminoäthyl-carbazol wurden in 800 ml abs. Toluol und 18 ml  $POCl_3$  wie oben beschrieben ringgeschlossen und aufgearbeitet. Man erhielt zuerst aus Chloroform-Äther 3 g prismatische Kristalle, die mit feinen Nadeln vermischt waren, vom Smp. 209–260° (Zers.), die dann aus Aceton 1,5 g schwach gelbe, prismatische Kristalle vom Smp. 279–284° (Zers.) gaben. UV.-Spektrum in Alkohol,  $\lambda_{max}$ : 237 m $\mu$  ( $\epsilon = 28400$ ); 246 m $\mu$  ( $\epsilon = 25500$ ); 275 m $\mu$  ( $\epsilon = 37000$ ); 283 m $\mu$  ( $\epsilon = 34600$ ); 330 m $\mu$  ( $\epsilon = 8120$ ); 245 m $\mu$  ( $\epsilon = 5470$ ). UV.-Spektrum in Alkohol +  $10^{-2}$ -m. HCl,  $\lambda_{max}$ : 233 m $\mu$  ( $\epsilon = 24200$ ); 283 m $\mu$  ( $\epsilon = 44000$ ); 305 m $\mu$  ( $\epsilon = 15000$ ); 314 m $\mu$  ( $\epsilon = 20600$ ); 376 m $\mu$  ( $\epsilon = 21100$ ).

$C_{16}H_{14}N_2$  (234,29) Ber. C 82,02 H 6,02 N 11,96% Gef. C 81,93 H 6,15 N 12,10%

4-Methyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol (VII): 0,7 g Dihydroverbindung XI wurden wie oben in 70 ml Decalin mit 0,9 g Pd-Kohle 5-proz. dehydriert und aufgearbeitet. Man erhielt aus Aceton-Äther 0,59 g grobe, gelbe, prismatische Kristalle vom Smp. 288–292° (Zers.). UV.-Spektrum in Alkohol (Fig. 2),  $\lambda_{max}$ : 224 m $\mu$  ( $\epsilon = 26200$ ); Schulter bei 235 m $\mu$  ( $\epsilon = 15550$ ); 267 m $\mu$  ( $\epsilon = 33200$ ); 276 m $\mu$  ( $\epsilon = 46800$ ); 286 m $\mu$  ( $\epsilon = 73300$ ); 291 m $\mu$  ( $\epsilon = 66100$ ); 313 m $\mu$  ( $\epsilon = 3950$ ); 328 m $\mu$  ( $\epsilon = 5000$ ); 344 m $\mu$  ( $\epsilon = 4000$ ); 374 m $\mu$  ( $\epsilon = 3000$ ). UV.-Spektrum in Alkohol +  $10^{-2}$ -m. HCl (Fig. 3),  $\lambda_{max}$ : 240 m $\mu$  ( $\epsilon = 23900$ ); 305 m $\mu$  ( $\epsilon = 71000$ ); 348 m $\mu$  ( $\epsilon = 5300$ ); 419 m $\mu$  ( $\epsilon = 3190$ ).

$C_{16}H_{12}N_2$  (232,27) Ber. C 82,73 H 5,21 N 12,06% Gef. C 82,68 H 5,24 N 11,95%

10H-Pyrido-(3,4-b)-carbazol (V)<sup>20)</sup>: UV.-Spektrum in Alkohol (Fig. 1),  $\lambda_{max}$ : 229 m $\mu$  ( $\epsilon = 30200$ ); 277 m $\mu$  ( $\epsilon = 76100$ ); 318 m $\mu$  ( $\epsilon = 8360$ ); 331 m $\mu$  ( $\epsilon = 11330$ ); 396 m $\mu$  ( $\epsilon = 3810$ ); 414 m $\mu$  ( $\epsilon = 4360$ ). UV.-Spektrum in Alkohol +  $10^{-2}$ -m. HCl (Fig. 1),  $\lambda_{max}$ : 233 m $\mu$  ( $\epsilon = 25600$ ); 258 m $\mu$  ( $\epsilon = 6810$ ); 293 m $\mu$  ( $\epsilon = 69900$ ); 352 m $\mu$  ( $\epsilon = 15720$ ).

### Zusammenfassung

Es wird das Grundgerüst der *Aspidosperma*-Alkaloide Olivacin, Guatambuïn (u-Alkaloid C) und u-Alkaloid D abgeklärt.

Olivacin ist ein Dimethyl-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol, für welches die Formel VIII diskutiert wird. Guatambuïn wurde durch Dehydrierung in Olivacin übergeführt; es ist demnach das N-Methyl-1,2-3,4-tetrahydro-olivacin, entsprechend Formel IX, und u-Alkaloid D ein Dimethyl-1,2-dihydro-10H-pyrido-(4,3-b)-carbazol, entsprechend Formel XII.

Istituto Superiore di Sanità, Rom,  
und Forschungsinstitut Dr. A. WANDER A.G., Bern