

## 72. Die Konstitution des Alkaloids Cryptolepin

von E. Gellért, Raymond-Hamet und E. Schlittler<sup>1)</sup>.

(30. I. 51.)

Die Gattung *Cryptolepis* ist eine Asclepiadacee, die sowohl in West-, als auch in Ostafrika vorkommt. *Cryptolepis*arten sind weder bei *Wehmer*<sup>2)</sup>, noch bei *Perrot*<sup>3)</sup> erwähnt, hingegen finden wir Hinweise auf ihre Verwendung als Stomachica und als Mittel zum Färben von Textilien und Leder bei *Watt*<sup>4)</sup>, *Renier*<sup>5)</sup> und *Dalziel*<sup>6)</sup>. Sämtliche *Cryptolepis*arten sind strauchartige Holzpflanzen. Alle besitzen einen gelblichen, bitteren Saft, der sich an der Luft sehr rasch rot färbt.

Aus den Wurzeln von *Cryptolepis triangularis* N. E. Br. hat *Ed. Clinquart*<sup>7)</sup> ein Alkaloid isoliert, das er Cryptolepin nannte. Eine eingehendere Untersuchung des Cryptolepins wurde später durch *E. Delvaux*<sup>8)</sup> durchgeführt. Pharmakologisch ist Cryptolepin von einem von uns (*R.-H.*) untersucht worden<sup>9)</sup>, der es aus *Cryptolepis triangularis* N. E. Br. über das schwerlösliche Nitrat isolierte. Sein Pflanzenmaterial stammte von Pharmacien Colonel *Laffitte* aus A. O. F.

Cryptolepin unterscheidet sich von allen bisher bekannten Alkaloiden dadurch, dass es dunkelviolette Kristalle bildet und dass seine Lösungen eine intensive, von der zunehmenden Polarität des Lösungsmittels abhängige, violette bis rote Farbe besitzen, während seine Salze gelb gefärbt sind. *Delvaux* fand, dass das Alkaloid mit 2 Molekeln Kristallwasser kristallisiert und dass die wasserfreie Base bei 193–194° schmilzt. Aus den Analysen der freien Base und des Hydrochlorids berechnete er für Cryptolepin die Formel  $C_{17}H_{16}ON_2$ .

<sup>1)</sup> Durch den Vergleich der UV.-Spektren von Cryptolepin, dessen Hydrochlorid und Jodmethylat mit Pyridocarbazonen einerseits (freundlicherweise durch *R. H. F. Manske* [siehe unten] zur Verfügung gestellt) und Chindolin und Chindolinderivaten andererseits (freundlicherweise durch *S. J. Holt & V. Petrow* [siehe unten] zur Verfügung gestellt) ist *Raymond-Hamet* zu einer ähnlichen Auffassung der Cryptolepinkonstitution gekommen. Diese durch optische Methoden erhaltenen Resultate wurden überdies gestützt durch Analysen von Cryptolepinhydrochlorid (C = 68,02; 67,34. H = 6,02; 5,31. N = 9,65; 9,02. Cl = 11,81; 11,13). Wir haben deshalb beschlossen, unsere Arbeit gemeinsam zu publizieren. Der chemisch-experimentelle Teil entstammt der Dissertation *E. Gellért*, Universität Basel, 1951. *E. Schlittler.*

<sup>2)</sup> *C. Wehmer*, Die Pflanzenstoffe, Jena 1929–31; vgl. aber Erg. Band 1935, S. 63.

<sup>3)</sup> *E. Perrot*, Matières Premières du Règne Végétal, Paris 1943/44.

<sup>4)</sup> *J. M. Watt & M. G. Breyer-Brandwijk*, The Medicinal and Poisonous Plants of Southern Africa, Edinburgh 1932, p. 146.

<sup>5)</sup> *M. Renier*, Flore du Kwango, Tome 3, p. 93.

<sup>6)</sup> *J. M. Dalziel*, The Useful Plants of West Tropical Africa, London 1937, p. 387.

<sup>7)</sup> Bull. Acad. Roy. Med. Belg. [5] **9**, 627 (1929).

<sup>8)</sup> *J. Pharm. Belg.* **13**, 955, 973 (1931).

<sup>9)</sup> *C. r. soc. biol.* **126**, 768 (1937); *C. r.* **207**, 1016 (1938).

Sowohl *Clinquart*<sup>1)</sup> als auch *Delvaux*<sup>2)</sup> haben Cryptolepin mit gebranntem Kalk erhitzt. *Delvaux* hat dabei ein weisses Sublimat (Smp. 242–243°) der Formel  $C_{13}H_{11}N_2$  und ein gelbes Sublimat (Smp. 225°), dessen Formel nicht bestimmt wurde, isoliert.

Durch die Freundlichkeit der Herren Dres. *J. Schmutz* und *A. Katz*<sup>3)</sup> gelangten wir in den Besitz einer kleinen Menge von getrockneten Wurzeln von *Cr. sanguinolenta*, die in der Umgebung von Ibadan (Nigeria) für uns gesammelt worden waren. Der Alkaloidgehalt der Pflanze ist hoch (ca. 1,4 %), und nach einem im praktischen Teil beschriebenen Verfahren gelang es uns leicht, ungefähr 5 g Cryptolepin zu isolieren. Wir haben dann eine ganze Reihe von Salzen, darunter das schwerlösliche Nitrat und auch das Jodmethylat dargestellt und auf Grund aller Analysen sind wir zum Schlusse gekommen, dass dem Cryptolepin die Formel  $C_{16}H_{12}N_2$  zukommen muss. Aus Äthanol umkristallisiert wurde ein Cryptolepin mit einem halben Mol Äthanol und einem halben Mol Wasser isoliert. Beim Stehen an der Luft wird der Alkohol abgegeben. Bei einer Methoxylbestimmung eines mehrere Wochen alten Produkts wurde der Wert 0 % erhalten. Molekulargewichtsbestimmungen nach *Rast* konnten nicht durchgeführt werden, da Cryptolepin in allen dazu verwendbaren Lösungsmitteln unlöslich ist. Bereits *Clinquart*<sup>1)</sup> hatte das M.-G. ebullioskopisch mit ca. 286 bestimmt, eine von uns durchgeführte M.-G.-Bestimmung nach *G. Barger*<sup>4)</sup> ergab ähnliche Werte.

### Die funktionellen Gruppen des Cryptolepins.

Die *Zeisel*-Bestimmung an den kristallalkoholfreien Salzen gab keine Methoxylgruppe. Dagegen wurde in der Cryptolepinbase nach der Methode von *Herzig-Meyer* eine N-Methylgruppe nachgewiesen. Die Bestimmung nach *Kuhn-Roth* gab keine Hinweise auf das Vorhandensein einer C-Methylgruppe. Die *Zerewitinoff*-Reaktion ergab 1,5 aktive H-Atome. Das dem Cryptolepin zugrundeliegende Gerüst schien die Formel  $C_{15}H_{10}N_2$  zu besitzen.

Eine ausserordentlich interessante Feststellung machten wir bei der Hydrierung des Cryptolepins. In methanolischer Lösung lässt sich dieses Alkaloid mit  $PtO_2$  nur bis zu einer Dihydrostufe reduzieren. Diese ist in wenigen Minuten erreicht, und dabei schlägt die Farbe von intensiv rotviolett nach gelb um. Wird die methanolische Lösung mit Luft geschüttelt, so kehrt die violette Färbung in wenigen Sekunden zurück. Dieser Farbwechsel lässt sich beliebig oft wiederholen. Die violette Farbe kann ebensogut auch mit Natriumdithionit

1) Bull. Acad. Roy. Med. Belg. [5] **9**, 627 (1929).

2) J. Pharm. Belg. **13**, 955, 973 (1931).

3) Afrikaexpedition der Universität Basel 1948.

4) B. **37**, 1754 (1904); Soc. **85**, 286 (1904); **87**, 1756 (1905); *K. Rast*, B. **54**, 1979 (1921).

zum Verschwinden gebracht werden. Wir haben die Dihydrobase nicht isoliert, aber diese Erscheinung hat uns an die Hydrierung eines Pyridinrings zu einem Dihydro-pyridin erinnert<sup>1)</sup>.

### Die Konstitutionsermittlung des Cryptolepins.

a) Selendehydrierung. Bei der Selendehydrierung wurde eine fast farblose Base A vom Smp. 249–251° und der Bruttoformel  $C_{15}H_{10}N_2$  (IV) (Fig. 2, Kurve e) erhalten. Ihr kristallisiertes Hydrochlorid liess sich mit  $PtO_2$  in Eisessig zu einem Tetrahydroderivat (V) (Fig. 3, Kurve a) hydrieren. Die Base A lieferte mit Methyljodid ein gelbgefärbtes Jodmethylat (Fig. 2, Kurve d), das sich mit Cryptolepinhydrojodid als identisch erwies (Fig. 2, Kurve b). Wurde dieses Jodmethylat mit Natronlauge behandelt, so erhielt man eine intensiv violette, in Chloroform lösliche Base, die mit Cryptolepin identisch war.

Das Tetrahydroderivat der Base A wurde mit Jodmethyl quaternisiert (VIa) und von der quaternären Base das schwerlösliche Nitrat (Fig. 3, Kurve c) dargestellt, das sich mit Tetrahydro-cryptolepinnitrat (s. u.) (Fig. 3, Kurve d) identisch erwies. Aus diesen Reaktionen war zu ersehen, dass bei der Selendehydrierung nur die Methylgruppe eines quaternären Stickstoffes abgespalten und dieser Stickstoff dadurch tertiär wurde. Eine tiefgreifendere Veränderung des Ringsystems war nicht eingetreten.

b) Natronkalkdestillation. Bei der Natronkalkdestillation des Cryptolepins konnten wir die beiden bereits erwähnten, von *Delvaux* isolierten Körper nicht fassen. An ihrer Stelle wurde eine schwach gelb gefärbte Base, welche wir mit B bezeichnen,  $C_{16}H_{12}N_2$  erhalten (Smp. 264–265°) (Fig. 2, Kurve g). Ihr Stickstoff ist tertiärer Natur, und sie besitzt eine  $C-CH_3$ -Gruppe (II, oder III). Ihr UV.-Spektrum ist mit demjenigen der Base A praktisch identisch.

c) Hydrierungen. Wohl die interessantesten Resultate haben wir bei der Hydrierung der Cryptolepinbase und des Cryptolepinhydrochlorids erhalten. In Eisessig mit  $PtO_2$  hydriert, nimmt erstere 2 Mol und das Hydrochlorid 4 Mol Wasserstoff auf. Das Tetrahydro- (Fig. 3, Kurve d) und das Octahydro-cryptolepin (Fig. 3, Kurven e und f) konnten kristallisiert werden. Sie sind beide nur noch schwach gelb gefärbt. Beide Hydrierungsprodukte zeigen die schon beim Cryptolepin (Fig. 1, Kurve a, und Fig. 2, Kurve b) beobachtete typische Verschiebung der Absorption nach längeren Wellen in schwach alkalischem Alkohol. Dies weist darauf hin, dass das Doppelbindungssystem zwischen den beiden Stickstoffatomen durch die Hydrierung nicht verändert wurde. Das ist nur derart zu erklären, dass von den 4 Ringen, die im Cryptolepin vorliegen müssen, die zwei stickstoffhaltigen Ringe kondensiert sind, und dass bei der Hydrierung nicht

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **32**, 960 (1949), wo sich Hinweise auf ältere Literatur finden.

die heterocyclischen, sondern die carbocyclischen Ringe hydriert worden sind. Infolgedessen formulieren wir das Octahydro-cryptolepin mit VII. Die beiden Ringe A und D sind hydriert, die Ringe B und C dehydriert. Die beiden dehydrierten Ringe B und C verkörpern das

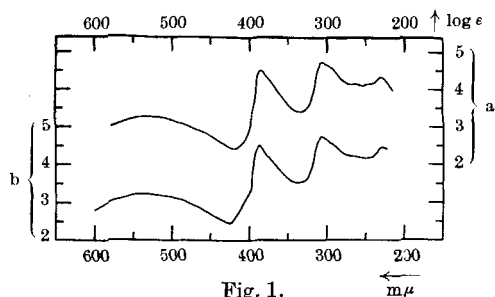


Fig. 1.

a) Cryptolepinbase  
b) Methylchindanol } in 0,01-n. alkoholischer KOH.

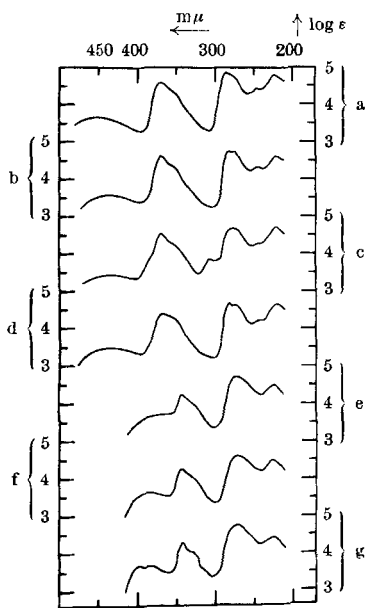


Fig. 2.

a) Cryptolepinjodmethylat  
b) Cryptolepin Salze und Cr. Base  
c) Chindolinjodmethylat und Methylchindanol  
d) Base A, Jodmethylat  
e) Base A, Hydrochlorid  
f) Chindolin  
g) Base B

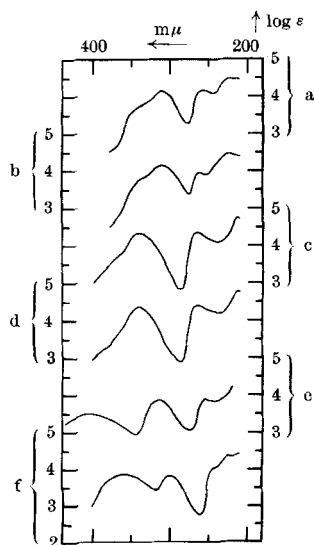


Fig. 3.

a) Tetrahydrobase A  
b) Tetrahydro-chindolin  
c) Tetrahydrobase A-Methonitrat  
d) Tetrahydro-cryptolepinnitrat  
e) Octahydro-cryptolepinbase  
in 0,01-n. alkoholischer KOH  
f) Octahydro-cryptolepinnitrat

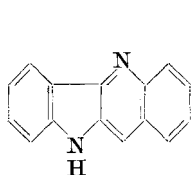
Die Spektren der Figuren 2 und 3 wurden in Äthanol, die Kurve e der Figur 3 in 0,01-n. alkoholischer KOH aufgenommen.

1,4-Diaza-inden, das von *G. R. Clemon & G. A. Swan*<sup>1)</sup> und kürzlich von *J. C. Clayton & J. Kenyon*<sup>2)</sup> synthetisch aufgebaut worden ist.

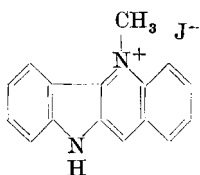
Die Frage, ob im Tetrahydro-cryptolepin Ring A oder D hydriert ist, wurde an Hand der Spektren entschieden. Falls Ring D hydriert wäre, würden wir ein Carbolinspektrum erhalten<sup>3)</sup>, was aber nicht der Fall ist. Deshalb formulieren wir das Tetrahydro-cryptolepin mit VI.

### Identifizierung des Cryptolepins als Chindolinderivat.

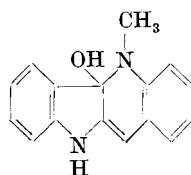
Die bisherigen Untersuchungen hatten gezeigt, dass dem Cryptolepin ein sehr stabiles Ringskelett eigen ist, und es bestand wenig Aussicht, durch irgendwelche Abbaureaktionen dieses Ringskelett  $C_{15}H_{10}N_2$  in kleinere Stücke zu zerlegen. Wie oben erwähnt, sprachen die UV.-Spektren dafür, dass die beiden heterocyclischen Ringe in dem Vierringsystem kondensiert sein mussten, und die intensive Farbe wies darauf hin, dass es sich um vier linear anellierte Ringe handeln musste<sup>4)</sup>. Den letzteren Forderungen entsprechen z. B. die Pyridocarbazole<sup>5)</sup>, allen Forderungen z. B. die Chindoline. Das Chindolin selbst [Indolo-3',2':2,3-chinolin], das unserer Base A sehr ähnlich zu sein schien, ist im Anorganischen Institut der Universität Basel vor vielen Jahren von *F. Fichter* und seinen Mitarbeitern<sup>6)</sup>, später von *J. W. Armit & R. Robinson*<sup>7)</sup> und kürzlich von *S. J. Holt & V. Petrow*<sup>8)</sup> dargestellt worden. Da uns die alten *Fichter*'schen Präparate noch zur Verfügung standen, war es ein leichtes, an Hand der Mischschmelzpunkte und UV.-Spektren festzustellen, dass das Chindolin (Fig. 2, Kurve f) mit unserer Base A, das Tetrahydro-chindolin (Fig. 3, Kurve b) mit Tetrahydrobase A und das *Fichter*'sche Chindolinjodmethylat (Fig. 2, Kurve c) mit Cryptolepinhydrojodid (Fig. 2, Kurve b) identisch sind. Durch Alkalinisieren des synthetischen Chindolinjodmethylats hatte bereits *Fichter* die intensiv violettgefärbte Methobase (Cryptolepin, Ia und Ib) hergestellt. Für das Chindolin, das Chindolinjodmethylat und für die Methobase, die er Methylchindolanol (Fig. 1, Kurve b, und Fig. 2, Kurve c) nannte, hat er folgende Formeln aufgestellt:



Chindolin (IV)



Chindolinjodmethylat



Methobase

<sup>1)</sup> Soc. **1945**, 603; **1948**, 198.

<sup>2)</sup> Soc. **1950**, 2952.

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. Carbolinspektrum, *Raymond-Hamet*, C. r. **221**, 388 (1945).

<sup>4)</sup> Vgl. z. B. *E. Clar*, Aromatische Kohlenwasserstoffe, Berlin 1941, S. 20.

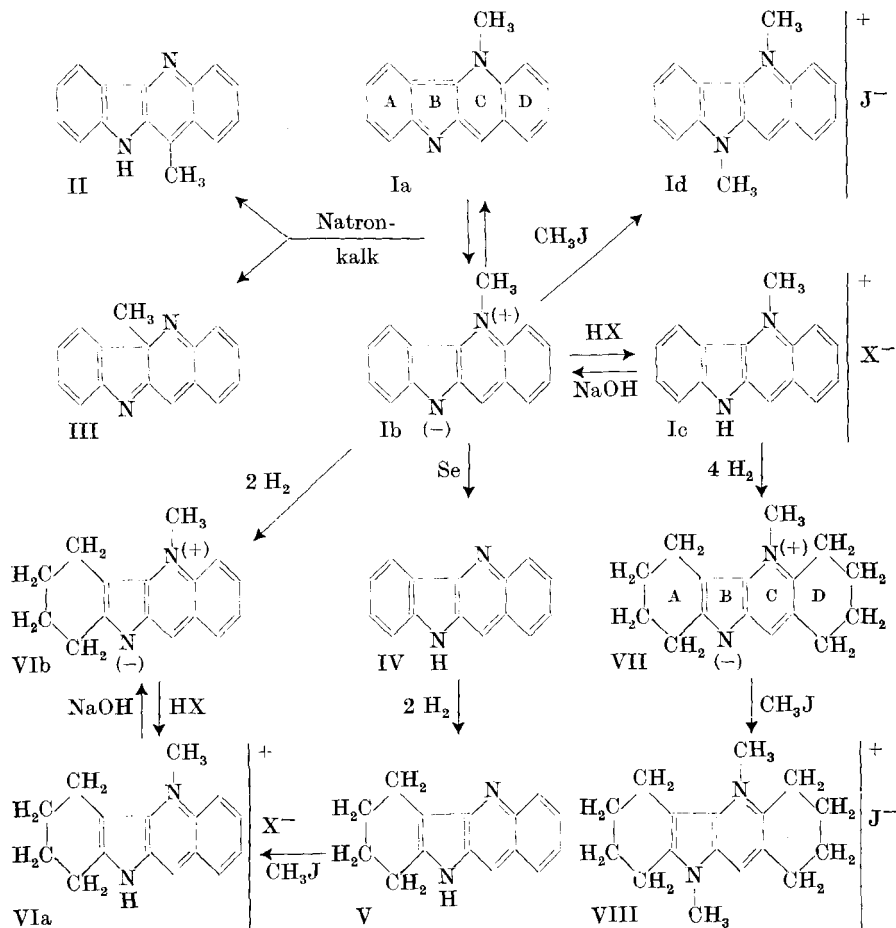
<sup>5)</sup> *R. H. F. Manske & M. Kulka*, Can. J. Res. B. **27**, 291 (1949).

<sup>6)</sup> *F. Fichter & R. Boehringer*, B. **39**, 3932 (1906); *F. Fichter & H. Probst*, B. **40**, 3478 (1907) und *F. Fichter & F. Rohner*, B. **43**, 3489 (1910).

<sup>7)</sup> Soc. **121**, 827 (1922).

<sup>8)</sup> Soc. **1947**, 607; **1948**, 919.

Fichter sowie Holt & Petrow vertreten die Ansicht, dass es sich bei der Chindolinmethobase um eine Pseudobase handeln würde. Im Gegensatz dazu sind wir der Auffassung, dass es sich beim Cryptolepin (Fig. 1, Kurve a, und Fig. 2, Kurve b) um eine Anhydroniumbase vom Typus des Sempervirins und Serpentins handeln muss, da die Base in Äthanol das gleiche Spektrum besitzt, wie die Salze. In äthanolischer Kalilauge, in welchem Medium Cryptolepin gemäss Formel Ia zu schreiben ist, erleidet das Spektrum eine charakteristische Verschiebung<sup>1)</sup>.



Analog wie beim N-Methylharman<sup>2)</sup>, beim Sempervirin<sup>3)</sup>, beim Serpentin<sup>4)</sup>, beim Tetradehydro-yohimbin<sup>5)</sup> und ähnlich gebauten Al-

<sup>1)</sup> H. Schwarz & E. Schlittler, Helv. **34**, 629 (1951).

<sup>2)</sup> W. O. Kermack, W. H. Perkin & R. Robinson, Soc. **121**, 1872 (1922).

<sup>3)</sup> V. Prelog, Helv. **31**, 588 (1948).

<sup>4)</sup> E. Schlittler & H. Schwarz, Helv. **33**, 1463 (1950).

<sup>5)</sup> H. Schwarz, Exper. **6**, 330 (1950).

kaloiden tritt die Salzbildung beim Cryptolepin derart ein, dass das Wasserstoffatom an den nichtbasischen Indolstickstoff geht und der basische Chindoliniumstickstoff immer noch quaternär bleibt (Ic). Auch bei der Bildung des Jodmethylats (Id) tritt die Methylgruppe an den Indolstickstoff und der Chindoliniumstickstoff bleibt weiterhin quaternär (Fig. 2, Kurve a). Dass die Methylgruppe an den Indolstickstoff tritt, ist auch aus dem UV.-Spektrum ersichtlich, da es gegenüber demjenigen der Cryptolepinsalze etwas verschoben ist. Was schliesslich die Base B betrifft, so kommen für sie die Formeln II oder III in Frage, doch ist keine der beiden Formeln gesichert. Die von uns durchgeführten Reaktionen können wie vorstehend formuliert werden.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

Extraktion des Cryptolepins. 350 g pulverförmig gemahlene Wurzeln von *Cr. sanguinolenta* werden 18 Stunden lang mit 4 Liter Methanol + 5% Eisessig ausgerührt. Dann wird abgesaugt und das Pflanzenmaterial nochmals 18 Stunden mit 3 Liter Methanol + 5% Eisessig ausgerührt. Die vereinigten Extrakte werden auf 1,5 Liter eingedampft und dann 1,5 Liter Wasser zugesetzt. Am folgenden Tag wird filtriert und die Lösung im Vakuum auf ca. 850 cm<sup>3</sup> eingedampft. Dieses Konzentrat wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit total 1,5 Liter Chloroform ausgeschüttelt. Man erhält dabei eine tiefviolette Chloroformlösung. Dieser wird das Cryptolepin durch Ausschütteln mit 10-proz. Essigsäure wieder entzogen. Die essigsäure Lösung ist sattgelb. Nun wird wieder mit Natronlauge stark alkalisiert und mit Chloroform ausgezogen, die Chloroformlösung mit Pottasche getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleiben 5,7 g einer zum grössten Teil kristallisierten violetten Masse. 4,2 g dieser Base werden in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit methanolischer Salzsäure neutralisiert und einige Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Das dabei ausgefallene Kristallinat wird abfiltriert, zweimal mit eiskaltem Methanol und dann mit viel Äther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Derart werden 3,24 g des goldgelben Cryptolepin-hydrochlorides erhalten. Durch Konzentrieren der Mutterlauge auf ca.  $\frac{1}{3}$  werden nochmals 0,34 g weniger reines Hydrochlorid erhalten. Aus 5,7 g Rohbase werden total 4,97 g Cryptolepinhydrochlorid (entspr. 1,42%, berechnet auf 350 g Rindenpulver) erhalten.

Analysen der Cryptolepinbase. Cryptolepinhydrochlorid wird in wässriger Lösung mit konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Base kristallisiert aus Äthanol nach Zusatz von wenig Wasser in dunkelrotvioletten Nadeln. Smp. 175—178°.



Ber. C 77,24	H 6,10	N 10,60	(N)-CH <sub>3</sub> 5,69	1,5 „H“ 0,57%
Gef. „ 77,27	„ 5,85	„ 10,52	„ 5,54; 5,31	kalt 0,62; heiss 0,64%

Zu einer alkoholfreien Cryptolepinbase kommt man auf folgendem Weg: die Cryptolepinbase wird in wenig Essigsäure gelöst und in der Hitze mit konz. NH<sub>3</sub> versetzt. Es tritt sofort eine intensiv rotviolette Farbe auf und nach einiger Zeit kristallisiert die freie Base in feinen Nadeln aus. Smp. 166—169°.

$C_{16}H_{12}N_2 + 2,5 H_2O$	Ber. C 69,29	H 6,18	N 10,12%
	Gef. „ 69,31	„ 6,08	„ 9,84%

Nach dem Trocknen: (5 Stdn. bei 0,01 mm u. 120°).

$C_{16}H_{12}N_2 + 0,5 H_2O$	Ber. C 79,98	H 5,45	N 11,66%
	Gef. „ 79,59	„ 5,03	„ 11,85%

*Barger'sche Molekulargewichtsbestimmung.* Es zeigte sich, dass die molare Konzentration von 43,3 mg Cryptolepinbase in 1,6596 g Alkohol zwischen 0,074 und 0,113 molar ist, was einem mittleren Molekulargewicht von 290—295 entsprach. Da die Bestimmung nur zur Feststellung dienen sollte, ob das Molekulargewicht zu verdoppeln sei oder nicht, legten wir keinen Wert auf grössere Genauigkeit.

Salze des Cryptolepins. Das *Cryptolepinhydrochlorid* kristallisiert aus Äthanol nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser in gelben Nadeln. Smp. 263—265°.

$C_{16}H_{12}N_2 \cdot HCl + 0,5 C_2H_5OH + 0,5 H_2O$				
Ber. C 67,88	H 5,69	N 9,31	Cl 11,78%	
Gef. „ 67,63; 67,63	„ 5,98; 5,50	„ 9,50	„ 11,59%	

Werden einer wässrigen Hydrochloridlösung einige Tropfen konz. Natriumnitratlösung zugesetzt, so fällt das schwerlösliche *Cryptolepinnitrat* aus. Dieses kann aus Wasser umkristallisiert werden und schmilzt bei 261—262°.

$C_{16}H_{12}N_2 \cdot HNO_3$	Ber. C 65,08	H 4,44	N 14,22	$OCH_3$ 0	$C-CH_3$ 0%
Gef. „ 65,00	„ 4,71	„ 13,95	„ 0	„ 0%	

Wird eine acetonische Lösung von Cryptolepinbase mit einigen Tropfen alkoholischer Pikrinsäure versetzt, so erhält man das *Cryptolepinpikrat*, das aus Aceton-Wasser mit Kristallaceton kristallisiert. Smp. 265—267°.

$C_{16}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7 + C_3H_6O$	Ber. C 57,80	H 4,07	N 13,49%
Gef. „ 57,55; 57,76	„ 3,84; 3,65	„ 13,93; 13,74%	

Nach dem Trocknen: (4 Stdn. bei 0,01 mm u. 110°).

$C_{16}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7 + 0,5 C_3H_6O$	Ber. C 57,55	H 3,70	N 14,28%
Gef. „ 57,66; 57,54	„ 3,58; 3,80	„ 14,55; 14,55%	

Wird Cryptolepin in wenig Methanol mit Jodmethyl eine halbe Stunde lang gekocht, so kristallisiert beim Aufbewahren im Eisschrank über Nacht das *Cryptolepinjodmethyolat* aus. Es ist in allen Lösungsmitteln schwer löslich. Es wird am besten aus Wasser umkristallisiert. Smp. 285—288°. Sattgelbe Platten.

$C_{16}H_{12}N_2 \cdot CH_3J$				
Ber. C 54,54	H 4,04	N 7,48	J 33,90	2 N-CH <sub>3</sub> 8,02%
Gef. „ 54,24; 54,18	„ 3,88; 4,33	„ 7,56; 7,68	„ 33,52; 33,59	„ 6,95; 6,79%

Werden zu einer wässrigen Cryptolepinhydrochloridlösung in der Hitze einige Tropfen einer 20-proz. Perchlorsäurelösung gegeben, so fällt das *Cryptolepinperchlorat* amorph aus. Dieses wird in kochendem Aceton gelöst und mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Man erhält derart das Perchlorat in dünnen, gelben Platten. Smp. 313—315°.

$C_{16}H_{12}N_2 \cdot HClO_4 + 0,25 H_2O$	Ber. C 56,97	H 4,03	N 8,30	Cl 10,51%
$C_{16}H_{12}N_2 \cdot HClO_4$	Ber. „ 57,75	„ 3,93	„ 8,42	„ 10,60%
Gef. „ 57,09; 57,29	„ 3,78; 4,09	„ 8,16	„ 9,79%	

Durch Zusatz einiger Tropfen gesättigter Kaliumjodidlösung zur wässrigen Cryptolepinhydrochloridlösung erhält man das *Cryptolepinhydrojodid*. Dieses wird aus Methanol umkristallisiert. Smp. 284—286°.

Hydrierungen der Cryptolepinbase und ihrer Salze. Bei der Hydrierung der Cryptolepinbase (95 mg) mit  $PtO_2$  in Methanol nimmt diese in 2 Minuten ca. 1 Mol  $H_2$  auf. Die ursprünglich rotviolette Lösung ist dann gelb geworden und die Hydrierung bleibt stehen. Wird die geöffnete Hydrierbirne einige Sekunden mit Luft geschüttelt, so tritt sofort Rückoxydation unter gleichzeitiger Rotfärbung ein. Die methanolische Lösung wird zur Trockene verdampft, der Rückstand in Eisessig aufgenommen und dann mit  $PtO_2$  weiter hydriert. Die Aufnahme von Wasserstoff entspricht nun ungefähr 2 Mol. Nun wird der Eisessig eingedampft, der kristallinische Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung alkalisiert und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Hydrierungsprodukt wird dem Chloroform mit Essigsäure entzogen, die essigsäure Lösung mit Tierkohle aufgekocht, filtriert, eingeeengt und mit konz.  $NaNO_3$ -Lösung versetzt. Nach einigem Stehen



krystallisiert das Nitrat in gelben Nadeln. Es wird aus Wasser umkrystallisiert. Smp. 260—263°.

$C_{16}H_{16}N_2 \cdot HNO_3 + 0,5 H_2O$	Ber. C 62,32	H 5,88	N 13,63%
	Gef. „ 62,16; 62,33	„ 5,70; 5,81	„ 13,98%

110 mg Cryptolepinhydrochlorid werden mit 50 mg  $PtO_2$  in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig hydriert, nach 11 Stunden waren 39 cm<sup>3</sup> (entsprechend 4—5 Mol.) Wasserstoff aufgenommen. Die essigsäure Lösung wird zur Trockene verdampft und der Rückstand in verdünnter Essigsäure aufgenommen. Diese Lösung wird in 2 Hälften geteilt und die erste Hälfte in der Hitze mit konz. Natronlauge versetzt, worauf beim Abkühlen die sattgelben Kristalle des *Octahydro-cryptolepins* auskrystallisieren. Smp. 199—202°.

$C_{16}H_{20}N_2$	Ber. C 79,95	H 8,39	N 11,66	2 „H“ 0,84%
	Gef. „ 79,62	„ 8,68	„ 11,55	kalt 0,93; heiss 0,95%
	Mol.-Gew. Ber. 240	Gef. nach Rast 268		

Die zweite Hälfte der essigsäuren Lösung wird mit konz.  $NaNO_3$ -Lösung versetzt, worauf sich beim Stehen über Nacht im Eisschrank die leicht gelbgefärbten Nadeln des *Octahydro-cryptolepinnitrats* ausscheiden. Das Nitrat wird aus Wasser umkrystallisiert. Smp. 186—188°.

$C_{16}H_{20}N_2 \cdot HNO_3 + 0,5 H_2O$	Ber. C 61,52	H 7,10	N 13,45%
	Gef. „ 61,67	„ 7,42	„ 13,57%

Das *Jodmethylat des Octahydro-cryptolepins* entsteht beim Stehenlassen der Base mit  $CH_3J$  in wenig Methanol. Es wird durch Umkrystallisieren aus Methanol-Äther in schwach gelben Nadeln erhalten. Smp. 240—242°.

Selendehydrierung von Cryptolepin: Base A (Chindolin). 0,6 g Cryptolepin und 0,6 g schwarzes Selen werden innig gemischt und in einem Kolben in einem Nitratbad eine Viertelstunde lang bei 295—300° gehalten. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch samt Kolben pulverisiert, mit ungefähr der gleichen Menge Seesand gemischt und in einem Soxhlet 20 Stunden lang mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird 15mal mit je 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Essigsäure ausgeschüttelt. Da sie nach 15maligem Ausschütteln noch alkaloidhaltig ist, wird sie zur Trockene verdampft und der Ätherrückstand mit 2-n. Essigsäure ausgekocht. Der nunmehr verbliebene Rückstand wird mit NaOH digeriert, dann die Natronlauge-Aufschlammung mit Äther ausgeschüttelt und das Hydrochlorid durch Einleiten von Salzsäuregas in die Ätherlösung gefällt. Dabei fällt auch noch Selen aus; deshalb wird das Hydrochlorid in Wasser gelöst, mit Tierkohle behandelt und durch heisses Filtrieren von der Kohle und von dem Selen befreit. Beim Abkühlen scheidet sich das Hydrochlorid krystallinisch aus.

Die vereinigten Essigsäureextrakte von oben werden heiss mit konz. Kochsalzlösung versetzt, wobei das gleiche Hydrochlorid auskrystallisiert. Die beiden Hydrochloride werden vereinigt und fünfmal aus etwas kochsalzhaltigem Wasser umkrystallisiert. Die grüngelben hygroskopischen Nadeln schmelzen bei 232—235°.

Das Hydrochlorid wird heiss in Wasser gelöst und die Base heiss mit konz. Ammoniak gefällt. Die erhaltenen Kristalle werden aus Methanol-Wasser umkrystallisiert, bei 0,005—0,02 mm und 180—185° Badtemperatur sublimiert und dann nochmals umkrystallisiert. Nach nochmaligem Sublimieren und Umkrystallisieren schmelzen die hellgelben Nadeln der Base A bei 249—251°.

$C_{15}H_{10}N_2$	Ber. C 82,55	H 4,62	N 12,84%	MG 218
	Gef. „ 82,62	„ 4,45	„ 12,77%	„ 266 (Rast)

Der Mischschmelzpunkt der Base A mit dem *Fichter'schen* Chindolin (Smp. 251—252°) lag bei 250—252°. Die beiden UV.-Spektren sind identisch.

Jodmethylat der Base A. 2 mg der Base A werden in Methanol gelöst, mit Methyljodid versetzt und stehengelassen. Nach einiger Zeit scheidet sich das Jodmethylat aus; es wird aus Methanol umkrystallisiert und schmilzt bei 283—285°. Der Mischschmelzpunkt mit Cryptolepinhydrojodid (Smp. 284—286°) lag bei 282—284°. Das Spektrum des Jodmethylats der Base A ist identisch mit demjenigen der Cryptolepinsalze.

Wird das Jodmethylat mit NaOH versetzt, so erscheint sofort die rote Farbe der Cryptolepinbase.

Hydrierung der Base A. 45 mg des Hydrochlorids der Base A werden mit 25 mg  $\text{PtO}_2$  in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig 17 Stunden lang hydriert, wobei ungefähr 2 Mol.  $\text{H}_2$  aufgenommen werden. Die Eisessiglösung wird im Vakuum zur Trockene verdampft, die Base aus der alkalisierten Lösung ausgeäthert und der Ätherrückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 250–253°. Mit der Ausgangsbase (Smp. 249–251°) gibt das Hydrierungsprodukt eine Depression von 30–40°.

Jodmethylat und Methonitrat der Tetrahydrobase A. Durch Kochen der Tetrahydrobase A mit  $\text{CH}_3\text{J}$  in Aceton erhält man ein Jodmethylat vom Smp. 265–268°. Dieses wird in heissem Wasser gelöst und mit wenig konz.  $\text{NaNO}_3$ -Lösung versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Nitrat der Methobase aus. Smp. 260–262°. Mit Tetrahydrocryptolepinnitrat (Smp. 260–263°) gibt es keine Schmelzpunktniedrigung. Auch die UV.-Spektren der beiden Nitate sind identisch.

Natronkalkdestillation von Cryptolepin: Base B. In ein Reagenzglas werden gegeben: 1 g gepulverter Natronkalk, darüber eine Mischung von 560 mg Cryptolepinhydrochlorid mit 700 mg Natronkalk und als oberste Schicht 10 g gepulverter Natronkalk. Um das Wasser entweichen zu lassen, wird das Reagenzglas in einem Ölbad eine Stunde lang zwischen 150–190° gehalten. Das Reagenzglas wird anschliessend in ein Nitratbad von 260° gebracht und innerhalb einer Stunde wird die Temperatur langsam auf 340° gesteigert und dann 4 Stunden lang bei 340–360° belassen. Das abgekühlte Reaktionsgut wird im Soxhlet 14 Stunden lang mit Äther extrahiert.

Die ätherische Lösung (ca. 200 cm<sup>3</sup>) wird zwölfmal mit je 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Essigsäure und anschliessend fünfmal mit 2-n. HCl ausgeschüttelt. Die beiden Säureauszüge werden getrennt alkalisch gemacht und ausgeäthert; da aber der Schmelzpunkt der rohen Ätherrückstände der gleiche ist, werden sie gemeinsam verarbeitet. Rohausbeute: 280 mg.

Die erhaltene Base wird aus Methanol-Wasser umkristallisiert, dann bei 0,04–0,05 mm sublimiert, wobei eine erste, kleine Fraktion bei 150° Badtemperatur übergeht. Die Hauptfraktion sublimiert bei 160–180°. Sie wird zweimal aus 96-proz. Methanol kristallisiert und schmilzt dann bei 264–265°. Diese Base ist schwach gelb gefärbt, ihr UV.-Spektrum ist mit demjenigen der Base A identisch.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$	Ber. C 82,73	H 5,20	N 12,04%	MG 232
	Gef. „ 82,71	„ 5,28	„ 11,99%	„ 206 ( <i>Rast</i> )

Die Mikroanalysen wurden in folgenden zwei Laboratorien ausgeführt: Mikroanalytische Laboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, und Mikroanalytisches Laboratorium der Chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*). Die Spektren verdanken wir Herrn *P. Zoller* (Universität Basel). Sie wurden mit einem *Beckman*-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Es wurde die Konstitution des Alkaloids Cryptolepin aufgeklärt und im Zusammenhang damit bewiesen, dass das zuerst von *Fichter* synthetisierte Chindolinsystem [Indolo-3',2':2,3-chinolin] auch in Naturprodukten vorkommen kann.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.