

Durch mehrfach wiederholte Kristallisation aus Benzol-Ligroin werden 15–20 g an saurem Phthalat des 2-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanols-(5 oder 6) abgetrennt. Es kristallisiert in verfilzten Nadelchen. Schmp. 96–97°.

$C_{10}H_{18}O_4$ (274.3) Äquiv.-Gew. Ber. 274.3 Gef. 274.6

Durch Verseifen mit wäßriger Natronlauge und anschließende Wasserdampfdestillation erhält man das freie 2-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(5 oder 6) als farbloses Öl von angenehmem Geruch. Sdp.₁₄ 90°.

$C_8H_{14}O$ (126.2) Ber. C 76.13 H 11.18 Gef. C 75.80 H 11.05

Aus den eingeengten Phthalatmutterlaugen erhält man 0.5–1 g eines bei 117–118° schmelzenden sauren Phthalats, das durch Misch-Schmp. mit dem des *iso*-1-Methyl-norborneols vom gleichen Schmp. identifiziert wird.

Aus den Restmutterlaugen gelingt es, durch langwieriges Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin etwa 0.3 g eines relativ schwer löslichen sauren Phthalats zu gewinnen, das bei 164–165° schmilzt und durch Kristallform, Löslichkeit und Misch-Schmp. mit dem sauren Phthalat des Isoapontenols (Schmp. 165–166°) identifiziert wurde.

4-Methyl-cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3) (IV)

Aus 2-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5) (I): 3 g des Kohlenwasserstoffs werden mit 3 ccm konz. Salpetersäure auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt. Nach kurzer Zeit tritt Entwicklung von Stickoxyden ein, und innerhalb von 2 Stdn. ist die Oxydation beendet. Die Lösung wird schwach alkalisch gemacht, mit Äther gewaschen, angesäuert und 10 mal ausgeäthert. Die nach dem Entfernen des Äthers hinterbleibende Säure kristallisiert beim Anreiben mit Acetonitril in farblosen verzweigten Nadelchen. Aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 94°.

$C_8H_{12}O_4$ (172.2) Ber. C 55.80 H 7.00 Äquiv.-Gew. 86.1

Gef. C 55.48 H 6.72 Äquiv.-Gew. 85.7

Aus 2-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(5 oder 6): Der Alkohol wurde in derselben Weise oxydiert wie der Kohlenwasserstoff. Schmp. und Misch-Schmp. der erhaltenen Säure 94°.

243. Werner Wöhlbier, Siegfried Beckmann und Hans Kern: Zur Kenntnis des Schachtelhalm-Alkaloids Equisetin (Palustrin)

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule
Stuttgart-Hohenheim]
(Eingegangen am 5. August 1955)

Es werden einige neue Befunde über das Schachtelhalm-Alkaloid Equisetin (Palustrin) mitgeteilt: die Bildung eines Mononitrosamins, die Entstehung von Pyrrol bei der Zinkstaubdestillation, einige Oxydationsversuche und vorläufige Ergebnisse von Abbauversuchen mit starkem Alkali.

Durch energischen oxydativen Abbau des Equisetins (Palustrins) mit Chromsäure konnten C. H. Eugster, R. Griot und P. Karrer¹⁾ das Vorliegen eines alkylierten Piperidinringes nachweisen. Bei der Zinkstaubdestillation des Equisetin-dihydrochlorids haben wir Pyrrol erhalten und durch Farbreaktionen sowie als 1.3.5-Trinitro-benzolat identifizieren können. Es ist daher anzunehmen, daß im Equisetin auch ein Pyrrolring oder wahrscheinlicher ein hydrierter Pyrrolring vorliegt. Dagegen fiel die Bromcyanreaktion auf den Pyridinring negativ aus.

¹⁾ Helv. chim. Acta 36, 1387 [1953].

Von den 3 N-Atomen des Equisetins, $C_{17}H_{29}O_2N_3$, ist nach Eugster, Griot und Karrer das eine basisch und tertiär, das andere basisch und sekundär und das dritte in einer sekundären Lactamgruppe enthalten und nicht basisch. Durch die Darstellung eines gut kristallisierenden Nitrosamins haben wir diese Befunde bestätigen können. Bei der Behandlung des Equisetin-dihydrochlorids mit Salpetriger Säure in der Kälte bildet sich ein Nitrosamin, das als Hydrochlorid in Lösung bleibt und beim Versetzen mit Alkali ausfällt. Mit Salzsäure bildet es ein kristallines Monohydrochlorid. Es ist also nur das eine basische N-Atom sekundär, während das andere tertiär sein muß.

Während das erste Sauerstoffatom des Equisetins einer Lactamgruppe angehört, liegt das zweite mit recht großer Wahrscheinlichkeit in einer tertiären Oxygruppe vor. Das Equisetin reagiert nicht mit *p*-Nitrophenylhydrazin. Bei der Oxydation mit Dichromat-Schwefelsäure unter Bedingungen, unter denen eine Oxydation von primären und sekundären Oxygruppen zu Oxogruppen erfolgt, wird das Equisetin unverändert zurückgewonnen. Ferner geht aus dem Infrarotspektrum²⁾ das Vorliegen einer Oxygruppe mit recht großer Wahrscheinlichkeit hervor.

Die Oxydation des Equisetins mit starker Salpetersäure führt zu einer schwerlöslichen, braunen, amorph aussehenden Säure, der nach der Analyse wahrscheinlich die Formel $C_{10}H_{15}O_5N_3$ zukommt. Da diese Versuche ebenso wie die früheren³⁾ mit Permanganat zu wenig aussichtsreichen Ergebnissen führten, wurden sie nicht fortgesetzt.

Erhitzt man das Equisetin-dihydrochlorid kurz über den Schmelzpunkt und löst die entstandene bräunliche Masse in Methanol, dann beobachtet man eine starke grüne Fluorescenz. Die freie Base gibt diese Reaktion nicht. Dieses Verhalten könnte als Nachweisreaktion von Wert sein.

Wir hatten früher beobachtet³⁾, daß das Equisetin beim gelinden Erwärmen mit *n* NaOH auf dem Wasserbade nicht verändert wird. Bei der präparativen Darstellung des Equisetins aus dem Sumpfschachtelhalm stellte es sich jedoch heraus, daß die Beständigkeit des Alkaloids gegenüber Alkali nur eine begrenzte ist. Als wir nämlich die natronalkalische Lösung des Gemisches der Rohbasen mehrere Stunden mit Wasserdampf destillierten, um die flüchtigen Basen abzutrennen, erhielten wir kein Equisetin und statt dessen eine andere Base, die wir vorläufig als Base A I bezeichnen wollen, deren Dihydrochlorid sich viel höher als das des Equisetins, nämlich bei 225–230°, zersetzt und optisch inaktiv war. Dieselbe Base A I wird erhalten, wenn das Equisetin mit 2 *n* NaOH mehrere Stunden zum Sieden erhitzt wird. Die freie Base scheidet sich in öligen Tröpfchen ab und konnte bislang nicht in kristalliner Form erhalten werden. Beim Erhitzen des Dihydrochlorids der Base A I über den Schmelzpunkt und Lösen der Schmelze in Methanol beobachtet man die gleiche grüne Fluorescenz wie bei der Schmelze des Equisetin-dihydro-

²⁾ Für die Aufnahme und Diskussion des IR-Spektrums danken wir den Herren Prof. Dr. Mecke, Freiburg, und Dr. Lippert, Stuttgart. Von einer Wiedergabe des Spektrums sehen wir ab, da von Eugster, Griot und Karrer¹⁾ schon eine IR-Aufnahme des Equisetins veröffentlicht worden ist.

³⁾ W. Wöhlbier u. S. Beckmann, Chem. Ber. 83, 310 [1950].

chlorids. Papierchromatographisch verhielt sich das Dihydrochlorid der Base einheitlich, dagegen gab das Pikrat 2 Flecke. Wiederholte Analysen des Dihydrochlorids, das auf verschiedene Weise dargestellt und umkristallisiert war, gaben jedoch gut übereinstimmende Werte.

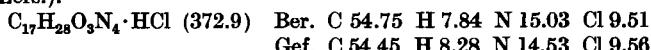
Zu völlig anderen Ergebnissen führt die Behandlung des Equisetins mit 10-proz. Natronlauge, wenn die siedende Lösung energisch gerührt wird. Nach einiger Zeit verschwinden die ölichen Tröpfchen der Base A I, und es bildet sich eine flüchtige Base A II von spermaähnlichem Geruch, die sich durch Wasserdampfdestillation aus dem Reaktionsgemisch abtrennen läßt. Die Base gibt ein Tripikrat vom Schmp. 288–290°, aus dessen Analyse sich für die freie Base die ungefähre Formel $C_5H_{13}ON_3$ errechnen läßt. Papierchromatographisch erwies sich das Pikrat als einheitlich. Sollte die obige Formel der Nachprüfung, mit der wir eben beschäftigt sind, standhalten, dann würde daraus hervorgehen, daß die 3 N-Atome des Equisetins räumlich sehr nahe beisammen liegen.

Nach Abtrennung der Base A II lassen sich aus dem Rückstand, wie im Versuchsteil beschrieben, drei weitere basische Abbauprodukte AIII, AIV und AV sowie Formaldehyd isolieren. Die genauere Untersuchung der basischen Nebenprodukte steht noch aus. Schließlich haben wir bei der Alkalieinwirkung unter starkem Rühren und einer längeren Reaktionszeit statt der Base A II eine andere flüchtige Base A VI erhalten, deren Pikrat wesentlich niedriger (118°) schmilzt, aber der Zusammensetzung nach dem Pikrat der Base A II sehr ähnlich ist.

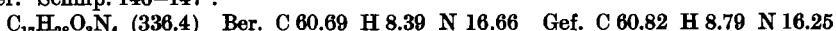
In der lufttrockenen Substanz des Sumpfschachtelhalms sind nur 0.01 bis 0.02 % Equisetin enthalten. Die zur Verfügung stehende Menge des Alkaloids ist daher gering und die Abbauversuche mit Alkali wurden demnach mit entsprechend geringen Substanzmengen durchgeführt. Da aus den orientierenden Versuchen hervorgeht, daß der Alkalabbau für die Konstitutionsermittlung des Equisetins wertvolle Ergebnisse zu liefern verspricht, werden die Versuche mit größeren Substanzmengen, die uns jetzt zur Verfügung stehen, wiederholt.

Beschreibung der Versuche

Equisetin-nitrosamin: Equisetin-dihydrochlorid wird mit überschüss. Natriumnitrit und verd. Salzsäure einige Stunden in der Kälte stehengelassen. Dann wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand in 20-proz. Salzsäure aufgenommen und i. Vak. eingedunstet. Beim Anreiben mit wenig Methanol und Umkristallisieren aus Methanol-Essigester oder Methanol-Aceton erhält man kurze flache Nadeln des Nitrosamin-monohydrochlorids. In wäßriger Lösung reagiert das Salz schwach sauer. Schmp. 210–211° (Zers.).



Die freie Nitrosaminbase fällt aus der konz. wäßrigen Lösung des Hydrochlorids bei Zugabe von Natronlauge aus. Leicht löslich in Benzol und Alkohol, mäßig löslich in Wasser, schwer löslich in Äther. Aus Äther beim langsamen Verdunsten farblose Tetraeder. Schmp. 146–147°.



Pyrrol aus Equisetin: Equisetin-dihydrochlorid wird in Portionen von 25 mg mit je 5 g Zinkstaub vermischt, in ein einseitig zugeschmolzenes, schwer schmelzbares

Glasrohr von 30 cm Länge und 1 cm Durchmesser eingefüllt und durch leichtes Klopfen des waagrecht gehaltenen Rohres oben eine Rinne geschaffen und dann noch eine kurze Zinkschicht vorgelegt. Vom offenen Ende her wird vorsichtig mit dem Erhitzen begonnen und schließlich mit großer Flamme bis fast zum Glühen erhitzt. Unter starker Rauchentwicklung destilliert eine nach Pyrrol riechende Flüssigkeit in das kalte Rohrende über.

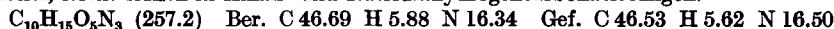
Die Flüssigkeit ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther. Nach längerem Stehenlassen färbt sie sich braun. Ein mit Salzsäure benetzter Fichtenspan wird rot gefärbt. Mit einer wäßrigen *p*-Chinonlösung entsteht eine violette Färbung, bei Zusatz von verd. Schwefelsäure ein dunkelgrüner Niederschlag^{a)}.

Mit 1.3.5-Trinitro-benzol wird eine in gelben Nadeln kristallisierende Verbindung erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol, übereinstimmend mit den Literaturangaben^{b)}, bei 94–95° schmilzt und mit einer aus Pyrrol und 1.3.5-Trinitro-benzol hergestellten Verbindung keine Depression gibt.

Oxydationsversuche mit Equisetin

Mit Kaliumdichromat und verd. Schwefelsäure: 0.6 g Equisetin wurden in wenig verd. Schwefelsäure gelöst, mit einer Lösung von 0.2 g Kaliumdichromat und 0.27 g Schwefelsäure in 2 ccm Wasser versetzt, mehrere Stunden stehengelassen und anschließend gelinde erwärmt. Es wurde keinerlei Reaktion beobachtet. Nach dem Alkalisieren und erschöpfendem Ausäthern wurde unverändertes Equisetin (Schmp. 117 bis 118°) zurückgewonnen.

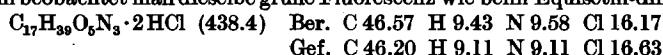
Mit konz. Salpetersäure: 1 g Equisetin wird mit 15 ccm konz. Salpetersäure 3 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Läßt man die Lösung in einer offenen Schale eindampfen, dann setzt plötzlich eine heftige Reaktion unter Ausstoßen brauner Dämpfe ein. Die Reaktion wird durch Wasserkühlung gemäßigt. Danach wird mit etwas Wasser versetzt und weiter eingedampft. Der braunrote Rückstand wird in Natronlauge gelöst, die alkalische Lösung mit Äther extrahiert und angesäuert. Es fällt ein rotbrauner Niederschlag aus, der mehrmals durch Lösen in Alkali und Fällen mit Säure gereinigt wird. Die Säure ist unlöslich in Benzol und Essigester, wenig löslich in Wasser und Alkohol, leicht löslich in Alkali- und Natriumhydrogencarbonatlösungen.



Außerdem wurde durch Ausschütteln mit Äther aus der alkalischen Lösung eine geringe Menge einer Base und aus der neutralisierten Lösung etwas eines halbfesten Neutralkörpers erhalten. Die Mengen dieser Substanzen waren so gering, daß sich eine Weiterbearbeitung nicht lohnte.

Equisetin-Abbaubase A I

Aus methanolischem Schachtelhalmextrakt: Durch den vom Lösungsmittel befreiten methanol. Extrakt von *Equisetum palustre* wird Wasserdampf durchgeleitet, wobei eine geringe Menge eines stark riechenden ätherischen Öles übergeht. Die im Kolben zurückbleibende wäßrige Lösung wird von der zähen dunkelgrünen Masse abgegossen, mit so viel Natriumhydroxyd versetzt, daß die Lösung etwa 2 n alkalisch wird und nochmals mit Wasserdampf destilliert, wobei flüchtige Basen und viel Ammoniak übergehen. Der Destillationsrückstand wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, die salzaure Lösung mit Natronlauge etwa 2 n alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert. Das Ausschütteln mit Salzsäure, Alkalisieren und Extrahieren mit Äther wird wiederholt. Schließlich wird der Äther abdestilliert, die Base in 20-proz. Salzsäure gelöst, die salzaure Lösung i. Vak. eingedampft und das Dihydrochlorid der Base A I aus Methanol-Isopropylalkohol oder Methanol-Aceton umkristallisiert. Es bildet farblose, lange weiße Nadeln, die sich bei 225–230° zersetzen. Das Dihydrochlorid ist optisch inaktiv. Erhitzt man es kurze Zeit über dem Schmelzpunkt hinaus und löst in Methanol, dann beobachtet man dieselbe grüne Fluorescenz wie beim Equisetin-dihydrochlorid.



^{a)} V. Meyer u. W. Stadler, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 1035 [1884].

^{b)} P. van Romburgh, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 14, 68 [1895].

Aus Equisetin: 500 mg Equisetin werden mit 20 ccm 2 n NaOH 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Base scheidet sich in öligen Tröpfchen ab und wird erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein nicht kristallisierender Rückstand, der in etwas Methanol gelöst und durch Zugabe von etwas konz. Salzsäure in das Dihydrochlorid übergeführt wird. Das Dihydrochlorid wird mit Aceton gefällt und aus Methanol-Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 225–230° (Zers.).

$C_{17}H_{39}O_5N_3 \cdot 2HCl$ (438.4) Ber. C 46.57 Gef. C 46.18, 46.21, 46.20, 46.16

Ber. H 9.43 Gef. H 8.95, 9.26, 9.00, 8.97

Ber. N 9.58 Gef. N 9.61, 10.85, 9.45, 9.59

Ber. Cl 16.17 Gef. Cl 16.50, 16.20, 16.80, 16.67

Das Dihydrochlorid der Base A I wurde nach der aufsteigenden Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b chromatographiert und mit Equisetin-dihydrochlorid verglichen. Lösungsmittel: Dioxan-Wasser-Ameisensäure (95:4.5:0.5). Das Chromatogramm wurde mit Dragendorffs Reagens entwickelt. Für das Dihydrochlorid der Base A I wurde ein R_F -Wert von 0.20 gefunden, für das Equisetin-dihydrochlorid R_F 0.16.

Das Pikrat der Base A I (Schmp. 110–112°) wurde in Methanol gelöst und nach der absteigenden Methode chromatographiert. Lösungsmittel: Isobutylalkohol-Wasser (95:5). R_F 0.48 (stark) und 0.62 (schwach). Für Pikrinsäure wurde R_F 0.39 gefunden.

Abbau des Equisetins mit siedender Natronlauge unter Röhren: 4 g Equisetin-dihydrochlorid wurden in etwas Wasser gelöst, mit 2 n NaOH neutralisiert, mit 100 ccm 20-proz. Natronlauge versetzt und 4 Stdn. mit aufgesetztem Rückflußküller unter energischem Röhren zum Sieden erhitzt. Nach etwa 3 Stdn. wurde ein vollständiges Lösen der öligen Tröpfchen beobachtet. Die alkalische Lösung wurde anschließend mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat, das spermaartig roch, wurde mit einer kaltgesättigten methanolischen Pikrinsäurelösung aufgekocht. Nach einiger Zeit kristallisierte das Pikrat der Base A II in seidenglänzenden gelben Nadelchen aus. Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 288–290° (Zers.), Sinterung ab 280°.

$C_5H_{13}ON_3 \cdot 3C_6H_5O_2N_3$ (818.5) Ber. C 33.75 H 2.71 N 20.54

Gef. C 33.62, 33.57 H 2.76, 2.50 N 20.10, 20.32

Das Pikrat wurde in derselben Weise wie das der Base A I chromatographiert; R_F 0.46.

Der alkalische Destillationsrückstand wurde 12 mal mit Äther ausgeschüttelt, der Äther abdestilliert und der Rückstand in das Hydrochlorid übergeführt. Das Hydrochlorid der Base A III kristallisiert aus Methanol-Isopropylalkohol in feinen farblosen Nadelchen, Schmp. 228° (Zers.). Es wurde papierchromatographisch, wie beim Dihydrochlorid der Base A I beschrieben, untersucht. R_F 0.13.

Die alkalische Lösung wurde nun mit Salzsäure neutralisiert. Dabei fiel bei p_H 6 ein farbloser, flockiger, in wäßrigem Methanol, Äther und Chloroform unlöslicher Niederschlag aus.

Die neutralisierte Lösung wurde destilliert. Das wäßrige Destillat roch nach Formaldehyd und gab mit 2,7-Dioxy-naphthalin eine Blaufärbung. Das *p*-Nitrophenylhydrazon kristallisierte in rötlichgelben Nadeln; Schmp. und Misch-Schmp. mit dem *p*-Nitrophenylhydrazon des Formaldehyds 180–181°. Mit alkoholischer Dimedonlösung wurde eine in farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung erhalten; Schmp. und Misch-Schmp. mit Formaldimedon 189–190°.

Bei der Destillation des von Wasser befreiten Rückstandes ging bei 106–107° eine schwach alkalisch reagierende Flüssigkeit (A IV) über, die ein Pikrat gab, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 209–210° (Zers.) schmolz.

Bei der anschließenden Vakuumdestillation ging eine gelbliche, im Kühler erstarrende Substanz (A V) über. Sie ist in Benzol und Methanol schwer löslich, hat pyrrolähnlichen Geruch und färbt sich nach einiger Zeit braun. Die Mengen der beiden letztgenannten Substanzen reichten zu einer weiteren Untersuchung nicht aus.

Die Behandlung des Equisetins mit siedender Natronlauge unter Röhren wurde einmal auf 5–6 Stdn. ausgedehnt. Dabei wurde bei der Wasserdampfdestillation der alkalischen Lösung statt der Base A II eine andere Base A VI erhalten, deren Pikrat nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 118° schmolz und einen R_F -Wert von 0.54 hatte.

$C_5H_{11}ON_3 \cdot 3C_6H_5O_2N_3$ (816.5) Ber. C 33.83 H 2.47 N 20.59

Gef. C 33.78, 33.74 H 2.31, 2.22 N 20.37