

Neben Anhydrovitamin A entstehen in sehr geringen Mengen Verbindungen vom Charakter von Carotinoidfarbstoffen, darunter eine Substanz, welche die charakteristischen Absorptionsbanden, das *Carr-Price-Spektrum* und die biologische Aktivität des β -Carotins besitzt. Es handelt sich daher wahrscheinlich um β -Carotin.

Durch partielle katalytische Reduktion des Anhydrovitamins A wurde neben anderen Produkten Axerophthen gebildet.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

143. Über ein Alkaloid aus *Equisetum palustre*

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(21. IV. 48.)

Der Sumpfschachtelhalm, *Equisetum palustre*, auch Duwock genannt, ist ein bekanntes Weideunkraut. Es soll für Rindvieh giftig sein und Fressunlust, Abmagerung, Durchfall, Rückgang des Milchertrages und Lähmungserscheinungen veranlassen; allerdings wurde diese Toxicität gelegentlich auch bezweifelt.

Verschiedene, meist landwirtschaftlich gerichtete Arbeiten befassen sich mit der Entgiftung¹⁾. In einigen wurde das Vorhandensein von Basen wahrscheinlich gemacht²⁾. Doch erst *E. Glet, Gutschmidt* und *P. Glet*³⁾ isolierten durch Destillation des extrahierten Basengemisches eine annähernd einheitliche Verbindung, die sie Palustrin nannten und der sie die Summenformel $C_{12}H_{24}O_2N_2$ zuerteilten.

Da die Frage der Toxicität des Sumpfschachtelhalms im Zusammenhang mit der Nutzbarmachung eines früheren Sumpfgebietes bei Tuggen (Linthebene) zu landwirtschaftlichen Zwecken erneutes Interesse weckte, haben wir eine Untersuchung dieser Pflanze eingeleitet.

Wir berichten heute über ein darin vorkommendes Alkaloid, mit dem das „Palustrin“ von *Glet, Gutschmidt* und *Glet* wohl identisch ist, wenn es auch von den früheren Bearbeitern nicht ganz rein erhalten wurde. Der Name Palustrin soll für die einheitliche Verbindung beibehalten werden.

¹⁾ Ernst Günther, Entgiftung des Duwocks und Unschädlichmachen des Duwockgiftes Equisetin. Fortschr. d. Landwirtsch. **7**, 9—11 (1932); **8**, 177 (1933).

²⁾ Über frühere Literatur vgl. H. V. Freyberg, Über den Sumpfschachtelhalm, genannt „Duwock“. Hier Literaturzusammenstellung. Biedermann's Zbl. Agrik. chem. ration. Landwirtschaftsbetrieb, Abt. A, allg. ref. Teil **65**, (N. F. 5) 180 (1934). C. **1935**, I, 3488; C. Masimo, G. Farmac. chim. Sci. affini **84**, 142 (1935); C. **1936**, I, 2771.

³⁾ Z. physiol. Ch. **244**, 229 (1936).

Palustrin haben wir zuerst als Hydrochlorid in krystallisierter Form rein dargestellt. Aus diesem reinen Salz gelang es hierauf, auch die Base selbst krystallisiert zu erhalten. Palustrin ist farblos, geruchlos und schmilzt bei 121° . Seine Bruttoformel ist $C_{17}H_{29}N_3O_2$.

Mol.-Gew. ber. 307; gef. (in Campher) 319 $[\alpha]_D^{18} = + 15,8^{\circ}$ ($c = 1,2$ in Wasser). Palustrin enthält keine Methoxylgruppe; nach der Methode von Zerewitinoff lassen sich zwei aktive H-Atome nachweisen; bei der katalytischen Hydrierung wird ein Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Verbindung enthält demnach sehr wahrscheinlich eine Kohlenstoffdoppelbindung; ihr ungesättigter Charakter lässt sich auch daran erkennen, dass sie sich in Tetranitromethan mit gelber Farbe löst.

Von den drei Stickstoffatomen des Palustrins ist eines stark basisch, ein zweites schwächer und das dritte hat keine basischen Eigenschaften, was aus der Analyse der Salze und einer potentiometrischen Titration hervorgeht.

Im U. V. zeigt das Alkaloid bis $220 m\mu$ keine selektive Absorption.

Das Hydrochlorid des Palustrins entspricht der Formel $C_{17}H_{29}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$. Es sintert ab 175° und schmilzt (unter Zersetzung) bei $188-190^{\circ}$ $[\alpha]_D^{18} = + 8,3^{\circ}$ (in Wasser, $c = 1,482$). Die wässrige Lösung des Salzes reagiert stark sauer.

Palustrin-pikrat krystallisiert aus verdünntem Aceton in gelben Prismen, die ab 145° sintern und bei $150-150,5^{\circ}$ schmelzen. Bruttoformel $C_{17}H_{29}N_3O_2 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$.

Das Chlorplatinat des Palustrins bildet hellorange, in Wasser und Alkohol sehr schwer lösliche Krystalle, deren Zersetzungsschmelzpunkt bei $221-223^{\circ}$ liegt. Die Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{17}H_{29}N_3O_2 \cdot H_2PtCl_6$.

Herr Prof. Dr. *H. Fischer* (Pharmakologisches Institut der Universität Zürich) hatte die Freundlichkeit, unser krystallisiertes Palustrin einer pharmakologischen Prüfung zu unterziehen, wofür wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

Über das Ergebnis der Prüfung berichtet Herr Prof. *Fischer* folgendes:

Toxizitätsprüfung an der weissen Maus.

Es wurden Tiere von durchschnittlich 20 g Gewicht verwendet. Das salzaure Salz des Alkaloides wurde in wässriger Lösung in einem Volumen von nicht mehr als $0,5 \text{ cm}^3$ den Mäusen unter die Rückenhaut gespritzt.

Das allgemeine Vergiftungsbild bei subkutaner Verabreichung in Milligrammdosen ist dasjenige einer primären Erregung, insbesondere einer motorischen Agilität, rasch gefolgt von Lähmung mit Ataxie und einem allgemeinen lähmungsartigen Zustand, verbunden mit klonischen Krämpfen und Zuckungen. Bei tödlichen Dosen tritt in der letzten Phase der Vergiftung Asphyxie ein, die Tiere gehen an Atemlähmung zugrunde, während das Herz noch einige Minuten weiterschlägt. Wirkung und Dosis gehen in allen Versuchen parallel. 10 mg rufen schon nach 2 Minuten motorische Unruhe hervor, nach 3 Minuten

setzt bereits Ataxie ein, Tier kann in Seitenlage gebracht werden, nach 4 Minuten treten an den hinteren Extremitäten klonische (wellenartige) Krämpfe auf, nach 5 Minuten erfolgt Exitus unter schwerer Atemnot, während das Herz noch etwa 3 Minuten weiterschlägt.

5 mg: nach 5 Minuten sehr agil, dann Ataxie und lähmungsartiger Zustand, verbunden mit klonischen Krämpfen. Nach 6 Minuten Seitenlage, nach 8 Minuten Exitus unter Atemlähmung. Herz schlägt einige Minuten weiter.

3 mg: gleiches Vergiftungsbild, Ataxie nach 6 Minuten, Tod unter Atemlähmung nach 13 Minuten.

2 mg: Ataxie nach 12 Minuten, Todeseintritt nach 19 Minuten.

1 mg: bildet tödliche Grenzdosis, deshalb ist hier die zeitliche Schwankung grösser, z. B.: nach 7 Minuten Ataxie, nach 15 Minuten Atemlähmung, nach 17 Minuten Exitus.

0,75 mg: nach 30 Minuten rasche Atmung, erholt sich.

0,5 mg: ebenfalls keine Ataxie, nach 30 Minuten völlig erholt.

Blutdruckversuch am Kaninchen: am Numal-narkotisierten Tier von 3200 g Gewicht rufen 4 mg des Alkaloidsalzes bei intravenöser Applikation (in 10 Sekunden) in 2 cm³ physiol. NaCl eine leichte Blutdrucksteigerung hervor.

Versuche am isolierten Froschherzen: Diese Versuche sind insofern von Interesse, als das isolierte Froschherz je nach der Dosis des Alkaloides negativ oder positiv inotrop reagiert: bei 5 mg (in 1 cm³ Frosch-Ringer) kommt es zum diastolischen Stillstand, der durch Auswaschen sehr leicht reversibel ist, bei 2,5 mg kommt es zu Verringerung der Amplitude auf die Hälfte, bei 1 mg zu einer Amplitudenabnahme um ca. $\frac{1}{4}$. Die Umkehr zur positiv inotropen Wirkung mit deutlich über die Norm gesteigerter Amplitudenhöhe beginnt etwa bei der Dosis 0,5—0,6 mg und ist bis zur Dosis von 0,01 mg ganz eindeutig zu verfolgen.

Bezüglich der Ursache des Alkaloidgehaltes von Equisetum palustre wurden in der älteren Literatur zwei Ansichten geäussert. Nach *Lohmann*¹⁾ wird dieses Alkaloid von der Pflanze selbst gebildet, während nach *Fröhner*²⁾ die Entwicklung des Alkaloids durch einen Pilzbefall der Pflanze verursacht wird.

Es ist beabsichtigt, diese Frage durch weitere Versuche abzuklären.

Herrn Prof. Dr. A. U. Däniker sowie den *Pflanzwerken S.V.I.L. Region Linth*, Schänis, danken wir für die Beschaffung des Pflanzenmaterials.

Die Untersuchung wurde teilweise mit Mitteln aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes durchgeführt. Auch für diese Hilfe sprechen wir den besten Dank aus.

Experimenteller Teil.

52 kg trockenes Pflanzenmehl von Equisetum palustre wurden 8mal mit je 40 Liter Benzol ausgezogen und der gesamte Extrakt hierauf auf 5,7 Liter konzentriert (Extrakt A).

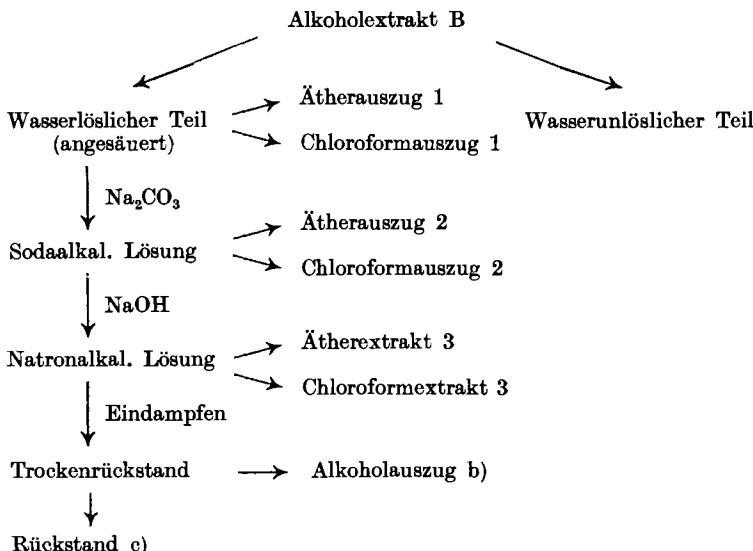
Hierauf erfolgte eine Extraktion mit 240 Liter Alkohol, die man anschliessend auf 4,0 Liter eindampfte (Extrakt B).

Der konzentrierte Alkoholextrakt B war eine zähe, dunkle Masse, die man mit 8 Liter Wasser versetzte. Beim Aufkochen trat eine Trennung ein in eine dunkle, schmierige Abscheidung und eine klare, braune Lösung. Letztere wurde mit Salzsäure schwach angesäuert und nochmals kurz aufgekocht, wobei eine weitere Ausflockung erfolgte. Nach deren Abtrennung haben wir die sehr schwach saure Lösung stark eingeeengt und 10mal mit insgesamt 3250 cm³ Äther ausgeschüttelt: Ätherauszug 1. Hierauf erfolgte eine Extraktion mit 1500 cm³ Chloroform: Chloroformauszug 1.

¹⁾ Fortschr. Vet. Hyg. I, 33 und 76 (1903).

²⁾ Zitiert bei Robert Koch, Lehrbuch der Intoxikationen, 1906 S. 1013.

Die Aufarbeitung des Alkoholextraktes B erfolgte nach folgendem Schema:



Nach Zugabe von Soda bis zur alkalischen Reaktion wurde die wässerige Lösung von einem ausgeschiedenen Niederschlag (den man später mit Äther und Chloroform auskochte) abgetrennt und in sieben Portionen mit insgesamt 4250 cm³ Äther ausgeschüttet: Ätherextrakt 2. Daran schloss sich eine Extraktion mit 1250 cm³ Chloroform: Chloroformextrakt 2.

Nun setzte man zur wässerigen Flüssigkeit so viel NaOH, dass ihr Natriumhydroxydgehalt ca. 2% betrug und schüttelte sie 12mal mit insgesamt 6750 cm³ Äther aus (Ätherextrakt 3), hierauf 9mal mit total 2250 cm³ Chloroform (Chloroformextrakt 3).

Die wässerige Schicht hat man schliesslich noch so weit wie möglich im Vakuum eingedampft und den Rückstand mit Alkohol ausgekocht. (Alkoholauszug b).

Der Ätherauszug 1 und Chloroformauszug 1, die nur wenig Extraktivstoffe enthielten, wurden bisher nicht näher untersucht.

Der Ätherauszug 2 hinterliess nach dem Verdampfen eine kleine Menge eines braunen Öls. Dieses wurde durch Zusatz von Salzsäure neutralisiert (Verbrauch 25 cm³ 0,1-n. HCl), hierauf ausgeäthert, die wässerige Schicht mit Soda alkalisier und erneut mit Äther ausgezogen. Aus dem zweiten Ätherauszug gewann man nach Zusatz von alkoholischer Salzsäure das gelbe Hydrochlorid einer Base, die noch in Bearbeitung ist. Ihre Menge war gering.

Der Chloroformauszug 2 wurde verdampft, der Rückstand mit 20 cm³ 0,5-n. Salzsäure schwach angesäuert, die Lösung mit Chloroform ausgeschüttet, hierauf mit Soda alkalisier und nochmals mit Chloroform ausgezogen. Dieser zweite Chloroformextrakt enthielt etwas Palustrin, das man nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter 0,01 mm Druck aus einem Kugelrohr destillierte (Luftbadtemperatur 185°). Ausbeute 0,6 g.

Aus dem Ätherextrakt 3 wurde nach dem Vertreiben des Lösungsmittels ebenfalls ein basisch reagierender Rückstand gewonnen, der 13 cm³ 0,5-n. Salzsäure zur Neutralisation erforderte. Die saure, wässerige Lösung wurde mit Äther extrahiert, hierauf mit Soda alkalisier gemacht, erneut ausgeäthert und aus dem Rückstand dieses zweiten Ätherextraktes mittels Salzsäure das Palustrin-hydrochlorid dargestellt, das direkt krystallisierte. Ausbeute 0,8 g.

Den Chloroformextrakt 3 haben wir in gleicher Weise wie den Ätherextrakt 3 aufgearbeitet und 0,3 g Palustrin-hydrochlorid erhalten.

Alle Mutterlaugen, die bei der Krystallisation der Palustrinhydrochloridfraktionen anfielen, wurden auf die freie Base verarbeitet, diese im Hochvakuum in einer Kugelröhre destilliert und hierauf mit Platinchlorwasserstoffsäure in das schwer lösliche, gut kristallisierende Palustrin-chloroplatinat umgewandelt. Ausbeute 2,0 g.

Analysen:

Palustrin $C_{17}H_{29}N_3O_2$	Ber. C 66,4 H 9,5 N 13,7% Gef. „ 66,1 „ 9,6 „ 13,8%
Palustrin-hydrochlorid $C_{17}H_{29}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$	Ber. C 51,2 H 8,3 N 10,5 Cl 17,9% Gef. „ 51,2 „ 8,7 „ 11,2 „ 17,3%
Palustrin-pikrat $C_{17}H_{29}N_3O_2 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$	Ber. C 45,5 H 4,5 N 16,5% Gef. „ 45,2 „ 4,9 „ 16,5%
Palustrin-chloroplatinat $C_{17}H_{29}N_3O_2 \cdot H_2PtCl_6$	Ber. C 28,5 H 4,3 N 5,9 Pt 27,2% Gef. „ 28,3 „ 4,6 „ 6,0 „ 27,2%

	Smp.	$[\alpha]_D^{18}$ in Wasser
Palustrin	121°	+ 15,8°
Palustrin-hydrochlorid .	188—190° ¹⁾	+ 8,3°
Palustrin-pikrat	150—150,5° ¹⁾	
Palustrin-chloroplatinat .	221—223° ^{1,2)}	

Mikrohydrierung des Palustrins.

5,499 mg in 3 cm³ Eisessig, unter Anwendung von 8 mg PtO₂ absorbierten 0,414 cm³ H₂ (umgerechnet für 0°, 760 mm).

Ber. für 1 Fz 0,40 cm³ Gef. 0,41 cm³

Potentiometr. Titration des Palustrins: Der Potentialverlauf war unregelmässig, da die Substanz an der Platinelektrode teilweise reduziert wurde. Trotzdem waren deutlich zwei Sprünge zu erkennen, von denen einer einem stark basischen, der andere einem schwach basischen Stickstoffatom zugeschrieben werden muss. Das dritte N-Atom machte sich nicht bemerkbar.

Zusammenfassung.

Aus dem Sumpfschachtelhalm, Equisetum palustre, wurde das Alkaloid Palustrin $C_{17}H_{29}N_3O_2$ in reinem Zustand isoliert und durch einige Derivate charakterisiert. Im weiteren werden die ersten Resultate einer pharmakologischen Prüfung des Alkaloids mitgeteilt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Unter Zersetzung.

²⁾ Der Schmelzpunkt variiert etwas mit der Schnelligkeit des Erhitzens.