

Über Inhaltsstoffe aus *Petasites officinalis* Moench

I. Petasin und die Petasolester B und C

Die Pestwurz (*Petasites officinalis* Moench), die seit dem Altertum als Heilpflanze gebraucht wird, ist trotz angeblich günstigen Wirkungen bei verschiedenen Krankheiten¹ bis vor kurzem weder pharmakologisch noch chemisch genauer untersucht worden. 1951 wurde von BUCHER² darauf hingewiesen, dass ein Extrakt aus den Rhizomen eine spasmolytische Wirksamkeit besitze, die vermutlich auf ein im Vergleich mit Papaverin aktiveres Prinzip zurückzuführen sei. Diese Beobachtung gab den Anstoß zur chemischen Bearbeitung dieser Droge.

Am Zürcher Chemie-Kongress (Juli 1955) berichteten wir³ erstmals über die Isolierung von zwei kristallinen, spasmolytisch wirksamen, stickstofffreien Verbindungen der Zusammensetzung $C_{20}H_{28}O_3$ (Smp. 96–98°) und $C_{19}H_{20}O_3S$ (Smp. 136–138°). Sie konnten aus den in Petroläther löslichen Anteilen eines Extraktes der Rhizome nach Chromatographie an Aluminiumoxyd isoliert werden und erwiesen sich als Ester, die bei der alkalischen Hydrolyse einen Alkohol $C_{15}H_{22}O_2$ (Smp. 124–126°) und Angelica-, bzw. β -Methylmercapto-acrylsäure lieferten.

Unabhängig von unseren Untersuchungen wurde kurz darauf von BÜCHI und Mitarbeitern⁴ über die Isolierung eines genuinen, stark spasmolytisch wirkenden Inhaltsstoffes aus *Petasites* berichtet. Diese *Petasin* genannte Substanz (Smp. 65–68°), der die Zusammensetzung $C_{20}H_{28}O_3$ zukommt, lagerte sich mit verdünnter HCl oder Aluminiumoxyd in ein weniger wirksames Isomeres, das *iso-Petasin* (Smp. 95–96°), um. Die Eigenschaften der Isoverbindung deuteten auf die Identität mit unserem schwefelfreien Ester hin. Bei der alkalischen Spaltung wurde sowohl aus dem Petasin als auch aus dem *iso-Petasin* ein Abbauprodukt (Smp. 122–123°), dem die Formel $C_{15}H_{24}O_2$ zugeschrieben wurde, neben Aceton und Ameisensäure⁵ erhalten. Unterschiede im IR-Spektrum deuteten darauf hin, dass nur im Petasin, aber nicht in seinem Umlagerungsprodukt *iso-Petasin* eine endständige Methylengruppe vorhanden sei. Aus Petasin und *iso-Petasin* konnten als charakteristische Derivate zwei verschiedene Mono-2,4-dinitrophenylhydrazone dargestellt werden.

Wir berichten im folgenden kurz über den Fortgang unserer eigenen Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der *Petasites*-Rhizome.

Nachdem festgestellt worden war, dass schon bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd eine Isomerisierung der spasmolytisch wirksamen Inhaltsstoffe stattfindet, haben wir diese Methode verlassen und für die Trennung der Wirkstoffe eine Verteilung zwischen Lösungsmitteln (Petroläther-Methanol-Wasser) vorgenommen. Es gelang uns dabei, ausser dem von BÜCHI⁴ isolierten Petasin noch 2 weitere kristallisierte Produkte zu fassen, die wir Petasolester B und Petasolester C nennen. Einige

physikalische Eigenschaften dieser Verbindungen sind in Tabelle I mit denjenigen der Isomerisierungsprodukte und einiger Abbauprodukte zusammengestellt.

Petasin (Smp. 66–70°), das Hauptprodukt, ist mit der früher beschriebenen Verbindung⁴ nach Mischschmelzpunkt, Drehung, Analyse, UV- und IR-Spektren identisch⁶. Es bildet sehr leicht ein Mono-2,4-dinitrophenylhydrazon und nimmt bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig 4 Mol H_2 auf. Kurze Behandlung mit Kalilauge in wässrigem Dioxan bei Siedetemperatur oder 12tägiges Stehen mit Kaliumhydrogencarbonat in wässrigem Methanol bei 20° oder auch schon Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd führen zur Bildung des isomeren *iso-Petasin*, das auch BÜCHI und Mitarbeiter beschreiben und das mit unserer früher erwähnten Verbindung $C_{20}H_{28}O_3$ identisch ist. Diese Isoverbindung verbraucht bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig ebenfalls 4 Mol H_2 . Wie das Petasin, so besitzt auch das *iso-Petasin* noch eine Carbonylgruppe, die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagiert⁴. Die Bildung des Hydrazons (vgl. Tab. III) erfolgt allerdings nicht so leicht wie bei der genuinen Verbindung.

Petasin und seine Isoverbindung lassen sich mit wässriger alkoholischer Kalilauge in einen neutralen und einen sauren Anteil spalten. Aus dem Neutralteil lässt sich ein Alkohol – wir nennen ihn *iso-Petasol* –, dem die Bruttoformel $C_{15}H_{22}O_2$ zukommt⁷, gewinnen. Da der gleiche Alkohol auch aus der Isoverbindung erhalten wird, so findet unter den Bedingungen der Hydrolyse bereits Umlagerung statt, so dass der genuine Alkohol Petasol auf diesem Wege nicht gefasst werden kann. *Iso-Petasol* kann leicht zur Monoacetyl- oder Monobenzoylverbindung verestert werden, es reagiert immer noch mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (vgl. Tab. III) und nimmt bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig 3 Mol H_2 auf.

Die saure Fraktion besteht zum überwiegenden Teil aus Angelicasäure (Ia), daneben wird stets etwas Tiglinsäure (Ib) gebildet. Sowohl die Titration mit Lauge als auch die papierchromatographische Verteilung deuten darauf hin, dass bei der alkalischen Hydrolyse nur diese beiden Säuren entstanden sind. Durch fraktionierte Sublimation lassen sich die Säuren rein gewinnen (vgl. Tab. II). Auch ihre *p*-Brom- oder *p*-Phenyl-phenacyl-ester sind durch Chromatographie voneinander trennbar. Da sich der teilsynthetisch dargestellte Tiglinsäureester von *iso-Petasol* deutlich von *iso-Petasin* unterscheidet (vgl. Tab. I), muss es sich beim *iso-Petasin* um den Angelicasäureester handeln.



Die Bruttoformel des Petasins ($C_{20}H_{28}O_3$) steht mit der Bildung von Angelicasäure ($C_9H_8O_2$) und *iso-Petasol* ($C_{15}H_{22}O_2$) im Einklang. Als Nebenprodukt konnten aber auch wir bei der alkalischen Hydrolyse in kleinen Mengen einen flüchtigen Neutralteil isolieren, dessen Dinitrophenylhydrazon mit Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon identifiziert werden konnte. Das Aceton ist deshalb als ein sekundäres Spaltprodukt des *iso-Petasols* anzusehen.

⁶ Wir möchten Herrn Prof. BÜCHI auch an dieser Stelle für Proben von Petasin, *iso-Petasin* und deren C_{16} -Abbauprodukt bestens danken.

⁷ Dieser Alkohol ist identisch mit dem von A. AEBI, J. BÜCHI, T. WAALER, E. EICHENBERGER und J. SCHMUTZ, Pharm. Acta Helv. 30, 277 (1955), aus Petasin erhaltenen C_{16} -Spaltprodukt.

¹ Siehe zum Beispiel bei G. MADAUS, *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*, Abt. I, Heilpflanzen (Leipzig 1938), S. 2084.

² K. BUCHER, Arch. exp. Path. Pharmac. 213, 69 (1951).

³ Vgl. A. STOLL, J. RENZ und R. MORF, Referatenband, XIV. Internationaler Kongress für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955, S. 203.

⁴ A. AEBI, J. BÜCHI, T. WAALER, E. EICHENBERGER und J. SCHMUTZ, Pharm. Acta Helv. 30, 277 (1955).

⁵ Nach einer mündlichen Mitteilung von Herrn Dr. AEBI konnte inzwischen festgestellt werden, dass die Bestimmung von 1 Mol Ameisensäure auf einem Irrtum beruht.

Tabelle I
Eigenschaften der genuinen Ester, der Isoverbindungen und des iso-Petasols und seiner Derivate

Substanz	Summenformel	Schmelzpunkt °C	$[\alpha]_D^{20}$ in Chloro- form a °C	UV-Maxima in Alkohol 95% (molare Extinktion)	
Petasin	$C_{20}H_{28}O_3$	66–70	+ 39,6	232 m μ (22600)	322 m μ (50)
Petasolester B	$C_{19}H_{26}O_3S$	134–136	+ 51,2	236 m μ (15900)	292 m μ (14900)
Petasolester C	$C_{19}H_{26}O_3S$	83–88	– 52,5	237 m μ (15800)	293 m μ (15400)
iso-Petasin	$C_{20}H_{28}O_3$	97–98	+ 30,1	243 m μ (14700)	280 m μ (7010)
iso-Petasolester B	$C_{19}H_{26}O_3S$	140–142	+ 45,6	248 m μ (14240)	290 m μ (23200)
iso-Petasol	$C_{15}H_{22}O_2$	124–126	+ 115,3	249 m μ (12700)	281 m μ (7650)
Acetylderivat von iso-Petasol	$C_{17}H_{24}O_3$	84–85	+ 78,5	246 m μ (11800)	280 m μ (6560)
Benzoylderivat von iso-Petasol	$C_{22}H_{26}O_3$	103–104	– 30,0	238 m μ (23000)	280 m μ (8070)
Tiglinsäureester von iso-Petasol	$C_{20}H_{28}O_3$	112–114	+ 4,9	243 m μ (13900)	280 m μ (6960)

a Die Drehungswerte der genuinen Ester, nicht aber ihrer Isoverbindungen, sind ungewöhnlich stark von der Reinheit der Substanzen abhängig.

Tabelle II
Säurekomponenten der Ester aus Petasites

Substanz	Summenformel	Schmelzpunkt °C	UV-Maxima in Alkohol 95% (mo- lare Extinktion)	Schmelzpunkt des <i>p</i> -Bromphenacylesters °C	Schmelzpunkt des <i>p</i> -Phenylphenacyl- esters °C
Angelicasäure	$C_6H_8O_2$	39–41	217 m μ (7520)	62–64	86–87
Tiglinsäure	$C_5H_8O_2$	62–63	216 m μ (13300)	64–66	102–104
β -Methylmercaptoacrylsäure (<i>trans</i> ?)	$C_4H_6O_2S$	138–141	272 m μ (19000)	110–111	

Tabelle III
Dinitrophenylhydrazone der Ester und des iso-Petasols

2,4-Dinitrophenyl- hydrazon von	Summenformel	Schmelzpunkt °C	UV-Maxima (molare Extinktion)				
			in Alkohol 95%		in Chloroform		
Petasin . . .	$C_{26}H_{32}O_6N_4$	233–236	222 m μ (24300)	257 m μ (14600)	384 m μ (26400)	261 m μ (16800)	390 m μ (31000)
iso-Petasin . .	$C_{26}H_{32}O_6N_4$	153–155	222 m μ (31500)	257 m μ (18600)	397 m μ (30100)	263 m μ (17200)	404 m μ (29500)
iso-Petasolester B .	$C_{25}H_{30}O_6N_4S$	118–120	224 m μ (22700)	292 m μ (22500)	398 m μ (28600)	294 m μ (22500)	405 m μ (29200)
iso-Petasol . .	$C_{21}H_{26}O_5N_4$	amorphes Pulver	225 m μ (18700)	260 m μ (17000)	397 m μ (28900)	264 m μ (15400)	403 m μ (28700)

Ausser dem Petasin konnten bei der Aufarbeitung der Petasites-Rhizome noch 2 weitere Substanzen isoliert werden, die besonders durch ihren Gehalt an Schwefel charakterisiert sind. Diese Verbindungen, die wir *Petasolester B* (Smp. 134–136°) und *Petasolester C* (Smp. 83–88°) nennen, besitzen beide die Summenformel $C_{19}H_{26}O_3S$ und lagern sich an neutralem Aluminiumoxyd in dieselbe isomere Verbindung, iso-Petasolester B (Smp. 140–142°), um. Der iso-Petasolester B ist mit unserer früher erwähnten Verbindung $C_{19}H_{26}O_3S$ (Smp. 136–138°) identisch. Durch alkalische Spaltung, die wie beim iso-Petasin durchgeführt wurde, konnte aus den schwefelhaltigen Verbindungen ebenfalls das iso-Petasol isoliert werden, während die bei der Hydrolyse anfallende saure Fraktion eine neue Säure enthält, die wir als β -Methylmercaptoacrylsäure (II) identifizieren konnten (Tab. II). Bei der Behandlung mit Mineralsäuren spaltet diese Säure Methylmercaptan ab und ihre Oxydation führt zu einem Sulfon, das zu einer Verbindung hydriert werden kann, deren Schmelzpunkt und Analyse mit der bekannten β -Methylsulfon-

propionsäure⁸ übereinstimmen. Ausgehend von der β -Chloracrylsäure konnte eine β -Methylmercaptoacrylsäure synthetisiert werden, die vermutlich die *trans*-Säure darstellt und die mit dem Abbauprodukt von Petasolester B und C identisch ist. Petasolester B und C unterscheiden sich wahrscheinlich nur durch *cis-trans*-Isomerie im Säureteil.
Sowohl das Petasin als auch die beiden Petasolester B und C leiten sich also vom selben C_{16} -Alkohol, dem Petasol, ab, der nach der alkalischen Spaltung nur in seiner iso-Form gefasst werden kann. Sie unterscheiden sich demnach nur in der mit diesem Alkohol veresterten Säurekomponente. Im IR-Spektrum der genuinen Ester und ihrer Isomeren lassen sich je 2 Carbonylbanden erkennen, von denen die kürzerwellige dem Estercarbonyl der betreffenden ungesättigten Säure zugeordnet werden kann, während die längerwellige zu einer ungesättigten Carbonylgruppe der Alkoholkomponente gehört.

⁸ W. SCHNEIDER, Liebigs Ann. Chem. 375, 207 (1910).

Tabelle IV
Relative spasmolytische Wirksamkeit⁹ der genuinen Verbindungen aus *Petasites* und ihrer Umlagerungs- und Abbauprodukte

Substanz	Wirksamkeit Papaverin-HCl=100
Petasin ⁴	1400
Petasolester B	480
Petasolester C	640
iso-Petasin	50
iso-Petasolester B	160
iso-Petasol	20

Die 3 genuinen Ester aus *Petasites officinalis* erwiesen sich als spasmolytisch wirksame Verbindungen. Nach der Isomerisierung geht die Wirksamkeit sehr deutlich zurück. In der Tabelle IV sind einige orientierende Werte über die Hemmung der Spontanmotilität am isolierten Kaninchendünndarm im Vergleich zu Papaverin-Hydrochlorid zusammengestellt.

A. STOLL, R. MORF,
A. RHEINER und J. RENZ

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium, Sandoz AG, Basel, den 13. August 1956.

Summary

Three spasmolytically active substances which contain no nitrogen, namely petasin and the petasolesters B and C, were isolated from *Petasites officinalis* Moench. They are all esters of the same C₁₆-alcohol. Petasin is an ester of angelic acid, whereas the petasolesters B and C are derivatives of a new acid containing sulphur, the β -methylmercapto-acrylic acid.

⁹ Die Messungen wurden von Herrn Dr. BERDE in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Dr. A. CERLETTI) ausgeführt.

THEORIA

Vierdimensionale Geometrie und ihre praktische Anwendung zur Erklärung kosmologischer Probleme*

Die mehrdimensionale Geometrie ist Allgemeingut aller Mathematiker. Umfangreiche Lehrbücher und sogar Romane sind darüber geschrieben worden. Merkwürdigerweise wird aber der mehrdimensionale Raum von den Physikern als ein rein theoretisches Gebilde angesehen, dem sie keine physische Realität zusprechen. Zwar wird das sogenannte Raum-Zeit-Kontinuum als vierdimensionale Realität angesehen, doch ist dies eben kein *Raum* im geometrischen Sinne, denn die Zeit ist qualitativ von der Länge verschieden. Der Zeit kann keine geometrische Eigenschaft, wie zum Beispiel Geradlinigkeit oder ein Verlauf senkrecht zu anderen Geraden zugeschrieben werden. Astrophysiker erkennen die Existenz eines gekrümmten und sich ausdehnenden Weltalls an und rechnen damit. Sie vermeiden jedoch den

natürlichen Schritt, das gekrümmte Universum von endlicher Ausdehnung als eine in einem wirklichen, vierdimensionalen Raum eingebettete Hypersphäre anzusehen.

FORSYTH¹ hat in seinem Lehrbuch der vierdimensionalen Geometrie gesagt: «Wenn man einmal fände, dass der objektive, dreidimensionale Raum tatsächlich die Eigenschaft der Krümmung besäße, ganz gleichgültig, wann und wie diese Eigenschaft durch Messung ermittelt würde, dann zwänge uns der mathematische Begriff der Krümmung notwendigerweise zur Erkenntnis der Existenz eines umfassenderen Raumes, auf den unser gekrümmter Raum bezogen werden könnte. Dieser weitere Raum wäre von grösserer dimensionaler Ausdehnung als das objektive, dreidimensionale Weltall.»

Die Evidenz der positiven Krümmung des Kosmos hat sich in den letzten Jahrzehnten so angehäuft (siehe zum Beispiel HUBBLE²), dass daran nur noch wenige zweifeln. Daher muss auch der vierdimensionale Raum als eine physische Realität anerkannt werden, obwohl er unseren beschränkten Sinnen verschlossen ist. An Hand eines Beispiels soll im folgenden dargestellt werden, dass die Annahme des vierdimensionalen Raumes als physisch-geometrischer Realität mit Erfolg zur Klärstellung eines sonst unverständlichen Phänomens verwandt werden kann. Nach der Behandlung jenes speziellen Problems soll angedeutet werden, dass auch andere, bisher widerspruchsvoll erscheinende Ergebnisse der modernen Physik vermutlich verstanden werden können, wenn man den vierdimensionalen Raum als eine unser dreidimensionales Weltall beherbergende Realität anerkennt.

Wir beginnen mit der starren Rotation der Spiralnebel. BABCOCK³, MAYALL und ALLER⁴ und MAYALL⁵ zeigten, dass mit Ausnahme des innersten, nicht aufgelösten Gebietes jede Emissionskondensation der Hauptscheibe eines Spiralnebels etwa die gleiche Winkelgeschwindigkeit aufweist, ganz unabhängig von ihrer Entfernung vom Mittelpunkt. Nur in den alleräussersten Gebieten herrscht Keplersche Bewegung. Andererseits haben MCVITTIE und PAYNE-GAPOSCHKIN⁶ gezeigt, dass ein idealer, rotierender Barrennebel, wenn er auch nur für einen Augenblick existierte, sich spiralförmig aufwinden müsste, wenn er den Gesetzen der Mechanik gehorchte. Dieser Aufwindungsprozess sollte im Zentrum beginnen und sich allmählich nach aussen erstrecken, während die äusseren Teile der Arme Asymptoten zur ursprünglichen Längsachse des Barrens bleiben müssten. Dieses theoretisch postulierte Verhalten ist aber das genaue Gegenteil der beobachteten Struktur der Barrennebel, die häufig periphere Spiralstruktur und zentrale Starrheit aufweisen.

Lässt sich womöglich eine Erklärung der starren Rotation finden, wenn man einen Spiralnebel als dreidimensionalen Schnitt eines vierdimensionalen Gebildes auffasst? Es erhebt sich also die spezielle Frage: *Sind vierdimensionale geometrische Gebilde denkbar, die so geformt sind, dass ihre sukzessiven Schnitte mit dem sich ausdehnenden, dreidimensionalen Weltall eine Reihenfolge von Körpern liefern, welche mit aufeinanderfolgenden*

* Vorgetragen auf der Tagung der Sektion D (Astronomie) der American Association for the Advancement of Science, Atlanta, Georgia.

¹ A. R. FORSYTH, *Geometry of Four Dimensions*, Vol. I (Cambridge 1930).
² J. HUBBLE, *Astrophys. J.* **84**, 517 (1936).
³ H. W. BABCOCK, *Lick Observ. Bull.* **19**, 41 (1939).
⁴ N. U. MAYALL und L. H. ALLER, *Astrophys. J.* **95**, 5, (1942); *Lick Observ. Contr.* [2] **1** (1942).
⁵ N. U. MAYALL, *Publ. Obs. Univ. Michigan* **10**, 19 (1950).
⁶ G. C. MCVITTIE und CECILIA PAYNE-GAPOSCHKIN, *Mon. Not. R. astr. Soc.* **3**, 506 (1951).