

ISODIDROVALTRATUM, EIN NEUES VALEPOTRIAT AUS VALERIANA VAGINATA*

WALTER KUCABA†, PETER W. THIES und EMIL FINNER

Kali-Chemie AG, Sparte Pharma, D-3000 Hannover, W. Germany

(Eingegangen am 25 Mai 1979)

Key Word Index—*Valeriana vaginata*; Valerianaceae; valepotriates; isodidrovaltrate.

Abstract—The isolation and structural elucidation of a new valepotriate, isodidrovaltrate, from *Valeriana vaginata* is reported.

Der bekannteste Vertreter der Valepotriate vom Monoentyp ist Didrovaltratum **2**. Nach Aufklärung der Konstitution [2] wurde inzwischen auch die relative und absolute Konfiguration von **2** abgeleitet und bewiesen [3, 4].

Der Didrovaltrattyp ist formal als Hydrierungsprodukt der Valepotriate mit konjugierter Dien-Struktur aufzufassen. Danach ist **2** das 5,6-Dihydro-Isovaltratum. Isovaltratum **4** ist C7/C11-konstitutionsisomer mit Valtratum **3** gleicher Stereochemie [3]. Die Suche nach dem korrespondierenden 5,6-Dihydrovaltratum, dessen natürliches Vorkommen aus biochemischer Sicht zu erwarten war, blieb lange erfolglos, so daß es den Anschein hatte, daß dieses Valepotriat in Valerianaceen nicht vorkäme.

In der vorliegenden Arbeit wird nun die Isolierung und Strukturaufklärung dieses 5,6-Dihydrovaltratums (**1**) aus *Valeriana vaginata* HBK. beschrieben.

Bei den dünnsschichtchromatographischen Untersuchungen von frischen sowie von getrockneten Rhizomen von Radix *V. vaginata* konnten wir folgende Valepotriate isolieren: Valtratum, Isovaltratum, Valerosidatum, Isovaleroxyhydroxydidrovaltratum (IVHD) und ein Isovaleroxyhydrin vom konjugierten Dientyp, das identisch ist mit dem aus *V. wallichii* D.C. isolierten Valtratum-isovaleroxyhydrin.

Außerdem konnten wir feststellen, daß sich auf dem Chromatogramm (Benzol/Essigester) zwischen Valtratum (**4**) und Didrovaltratum (**2**) eine uns bisher nicht bekannte Substanz befand, die nach ihrer Farbreaktion [5] dem Typ von Didrovaltratum entsprach. Diese Substanz (**1**) wurde über präparative Schichtchromatographie getrennt und gereinigt.

Substanz **1** mit einem Schmelzpunkt von 55° zeigt im IR die typischen Absorptionen der Valepotriate vom Monoentyp [2]. Das Spektrum ist dem von **2** sehr ähnlich ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1735 (CO) und 1668 (C=C)).

Dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** ist zu entnehmen,

dass die Art der Acyloxyreste (2 Isovaleryloxy- und 1 Acetoxygruppe) sowie die übrigen Signale dem Didrovaltratum (**2**) entsprechen, dessen Protonenresonanzspektrum detailliert diskutiert wurde [2].

Via INDOR, Monitorproton H(7), ergibt sich für die unter den komplexen Absorptionen der Isovaleriansäurereste (α , β und α' , β') verborgenen Protonen in 6-Stellung das bisher unbekannte Aufspaltungsmuster für H(6 α) und H(6 β). Die hier getroffene Zuordnung der Resonanzfolge—H(6 β) im höheren Feld als H(6 α)—basiert auf einem Analogieschluß zu den korrespondierenden Protonen H(5 α), H(5 β) in 2,9-Dioxatricyclo[4.3.1,0^{3,7}] dekanen, die durch Cyclisierung aus **1** bzw. **2** erhalten werden [6, 7]. Die Protonen H(6 α), H(6 β) und H(7) bilden ein ABX-Teilspinsystem mit $^2J(6\alpha, 6\beta) = 13,5$ Hz, $^3J(6\alpha, 7) = 6$ Hz und $^3J(6\beta, 7) = 5,5$ Hz. Darüber hinaus sind die anisochron absorbierenden Protonen in 6-Stellung vicinal mit H(5)— $^3J(6\alpha, 5) \approx 6,5$ Hz und $^3J(6\beta, 5) \approx 6$ Hz—gekoppelt.

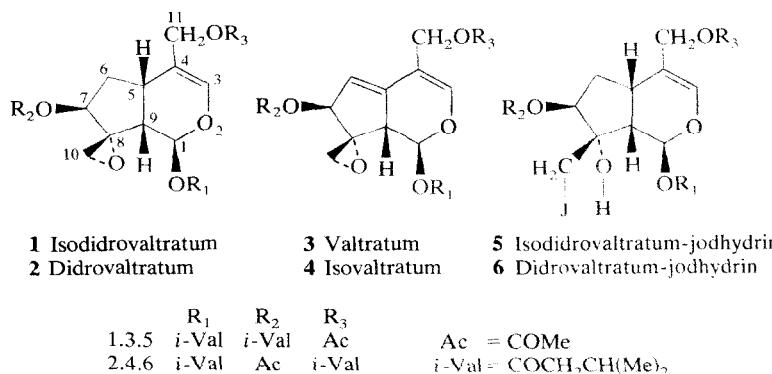
Für H(5) resultiert hieraus, unter Berücksichtigung der für die *cis*-Ringverknüpfung typischen Kopplung $^3J(5, 9) = 8,5$ Hz sowie einer Allylkopplung $^4J(5, 3) = 1,5$ Hz, ein Multiplett mit verbreitertem ‘Quartett-Habitus’. Die früher [2] für den Didrovaltrattyp mitgeteilte und in der Folgeliteratur übernommene Charakterisierung dieses Protons als ‘verbreitertes Triplet’ im Iridoid-Esterglucosid Valerosidatum [4] und Analoga [8] ist hiernach inkorrekt und die angegebenen $\delta(\text{H}5)$ -Werte müssen geringfügig korrigiert werden.

Für **2** wurde inzwischen durch 270 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen die hier diskutierten Feinstrukturen für H(6 α), H(6 β) und H(5) verifiziert [9]. Hinsichtlich der Kopplungskonstanten, unter Einbeziehung der übrigen Protonen, bestehen zwischen **1** und **2** keine Unterschiede.

Aufgrund der identischen Kopplungskonstanten ist für die strukturisomeren Verbindungen **1** und **2** eine Stereoisomerie auszuschließen, und es ist für **1** eine ‘Didrovaltratum-analoge’ relative Konfiguration zu fordern [3]. Gestützt wird diese Aussage durch die stereospezifischen Chemical-Shift Änderungen

* Mitt. XIII der Serie “Über die Wirkstoffe des Baldrians” [1].

† Verstorben am 11. Januar 1979.



(Tabelle 1) beim Öffnen des C(8)-Oxiranringes zum Jodhydrin **5** und den charakteristischen intramolekularen H-Brücken-Verhältnissen in **5**, die mit den beschriebenen und diskutierten Daten des Didrovaltratum-jodhydrins **6** weitestgehend übereinstimmen [3]. (IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ cm⁻¹: 1742 (C=O), 1667 (C=C), (OH)-Absorptionen analog [3]).

Unter Berücksichtigung der spezifischen Drehung von **1** mit $[\alpha]_D^{23} - 72^\circ$ [MeOH; c 1] im Vergleich zu **2** ($[\alpha]_D^{20} - 80^\circ$ [2]) ergibt sich auch die identische absolute Konfiguration [4, 1]. **1** und **2** sind daher konstitutionsisomer und müssen sich in der Stellung der Acyloxyreste unterscheiden.

Im Gegensatz zu den Dien-Valepotriaten **3** und **4**, die in CDCl₃ als Solvens ¹H-NMR-spektroskopisch nicht zu differenzieren sind [3], werden für **1** und **2** bereits in diesem Lösungsmittel geringfügige chemische Verschiebungs-Differenzen beobachtet (vgl. Tabelle 1), die an einer Mischung aus **1** und **2** verifiziert wurden.

Aus der Tatsache, daß H(1) in **1** und **2** die gleiche chemische Verschiebung besitzt, aber Unterschiede in den δ(H)-Werten für H(7), H_A- und H_B(11) sowie der OAc und einem Isovaleryloxyrest zu verzeichnen sind, ist zu schließen, daß **1** und **2** Konstitutionsisomere in bezug auf die Position der Acyloxyreste an C(11) und C(7) sind.

Diese Folgerung wird durch den Lösungsmittelleffekt in Benzol relativ zu Chloroform erhärtet. Wie wir gezeigt haben, sind **3** und **4** ¹H-NMR-spektroskopisch in Benzol als Solvens zu differenzieren [3]. Die spezifischen Solvens-Shifts (ASIS) sind daher abhängig von der Art und Stellung der Acyloxyreste. Analog **3** und **4** [3] weisen **1** und **2** für die Protonen in Nachbarschaft zu C(7) und C(11) unterschiedliche ASIS-Werte auf, dagegen wird für H(1) der gleiche Betrag beobachtet (Tabelle 1). Damit ist sichergestellt, daß auch **1** und **2** an C(1) den gleichen Acyloxyrest tragen.

Mit der gesicherten Zuordnung der Säurereste im

Tabelle 1. ¹H-NMR-Parameter* von **1** und **2** (δ, ASIS = aromatic solvent induced shift) sowie **5** (δ, Chemical-Shift-Änderung relativ zu **1**)

	Isodidrovaltratum (1)			Didrovaltratum (2)			Isodidrovaltratumjodhydrin (5)†	
	δ _{CDCl₃}	δ _{C₆D₆}	ASIS	δ _{CDCl₃}	δ _{C₆D₆}	ASIS	δ _{CDCl₃}	Δδ(5 rel. zu 1) _{CDCl₃}
H(1)	5,84	6,14	-0,30	5,84	6,14	-0,30	6,20	0,36
H(3)	6,51	6,25	0,26	6,51	6,26	0,25	6,44	-0,07
H(5)	2,96	2,85	0,11	2,96	2,86	0,10	2,95	-0,01
H(6α)	2,27	1,98	0,29	2,25	~1,9		2,10	-0,17
H(6β)	2,00	1,84	0,16	2,02	~1,8		2,10	0,10
H(7)	4,97	5,13	-0,16	4,95	5,09	-0,14	4,93	-0,04
H(9)	2,71	2,45	0,26	2,71	2,44	0,27	2,55	-0,16
H _A (10)	2,81	2,40	0,41	2,81	2,36	0,45	3,51	0,70
H _B (10)	3,05	2,87	0,18	3,06	2,82	0,24	3,58	0,53
H _A (11)	4,47	4,19	0,28	4,46	4,17	0,29	4,43	-0,04
H _B (11)	4,64	4,43	0,21	4,68	4,54	0,14	4,56	-0,08
OAc	2,08	1,72	0,36	2,04	1,56	0,48	2,05	-0,03
i-Val (α, β)	2,17	1,92	0,25	2,19	2,08	0,11	2,21	0,04
i-Val (γ)	0,95	0,79	0,16	0,96	0,86	0,10	0,99	0,04
i-Val' (α, β)	2,17	2,01	0,16	2,19	2,01	0,18	2,21	0,04
i-Val' (γ)	0,96	0,83	0,13	0,96	0,82	0,14	0,99	0,03
OH							2,47	

* Die chemischen Verschiebungen wurden bei Raumtemperatur aus FT-NMR-Aufnahmen an stark verdünnten Lösungen ermittelt und sind auf ±0,01 ppm reproduzierbar (90 MHz, TMS = 0 ppm).

† Die Feinstruktur der ¹H-NMR-Resonanzen entspricht **6**, vgl. [3]. ³J(1, 9) = 4,5; ⁴J(3, 5) = 1,5; ³J(5, 9) = 10; ³J(5, 6α) + ³J(5, 6β) = 16; ³J(7, 6α) + ³J(7, 6β) = 7; ²J(10_A, 10_B) = 10,5; ²J(11_A, 11_B) = 12,5 Hz.

Didrovaltratum (**2**) [2] ergibt sich aus diesen Befunden für das aus *Valeriana vaginata* isolierte neue Valepotriat die Struktur **1** des 5,6-Dihydrovaltratum, das wir Isodidrovaltratum nennen wollen.

¹³C-NMR-Untersuchungen—über die wir an anderer Stelle zusammenfassend berichten werden [10]—bestätigen die hier abgeleitete Acyloxyrest-Zuordnung.

EXPERIMENTELLES

Die Schmelzpunkte (Kofler-Block) wurden nicht korrigiert. Für die Säulenchromatographie verwendete man Al₂O₃ (Woelm), das mit HOAc teilweise deaktiviert wurde [2]. Dünnschichtchromatographie: Kieselgel G (Merck). Fließmittelsysteme: (a) Hexan-MeCOEt (4:1); (b) CHCl₃-MeOH (7:3); (c) C₆H₆-EtOAc (83:17). Detektion: MeOH-konz. HCl (4:1).

Isolierung der Substanzen. Rhizome von *Valeriana vaginata* HBK. [11], gesammelt im Juni 1973 im Hochland von Mexiko, östlich von Mexiko City wurden zerschnitten und nach Einfrieren mit Trockeneis fein gemahlen. Die gemahlene Droge wurde über Nacht mit EtOAc perkoliert und dann noch einmal mit MeOH nach-extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden i.V. eingeeengt. Mittels präparativer Schichtchromatographie im Fließmittelsystem (a) konnte der aus der Pflanze gewonnene Extrakt in zwei Zonen getrennt werden, wobei die obere Zone (I) vornehmlich aus Didrovaltratum und 5,6-Dihydrovaltratum bestand, während die polare Zone (II) Valerosidatum enthielt. Aus Zone I konnten durch wiederholte Schichtchromatographie in System (a)

58 mg von **1** entnommen werden: (Gef.: C, 63,0; H, 7,7 C₂₂H₃₂O₈; Ber.: C, 62,2; H, 7,6%).

Anerkennung—Wir danken Herrn Dr. David für seine administrative Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes. Die botanische Untersuchung verdanken wir Herrn Dr. Arturo Gomez-Pompa, Instituto de Biología, Ciudad Universitaria Mexico, D. F., Mexico.

LITERATUR

1. XII. Mitteilung: Konowal, A., Snatzke, G. und Thies, P. W. (1978) *Tetrahedron* **34**, 253.
2. Thies, P. W. (1968) *Tetrahedron* **24**, 313.
3. Thies, P. W., Finner, E. und Rosskopf, F. (1973) *Tetrahedron* **29**, 3213.
4. Inouye, H., Ueda, S., Uesato, S., Shingu, T. und Thies, P. W. (1974) *Tetrahedron* **30**, 2317.
5. Thies, P. W. (1969) *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **19**, 319.
6. Thies, P. W. (1970) *Tetrahedron Letters* 3087.
7. Thies, P. W. und Asai, A. (1972) *Chem. Ber.* **105**, 3451.
8. Bock, K., Rosendal Jensen, S., Juhl Nielsen, B. und Norn, V. (1978) *Phytochemistry* **17**, 753.
9. Finner, E., unveröffentlichte Ergebnisse.
10. Thies, P. W. et al. (1979) in Vorbereitung.
11. (a) Weberling, F. (1961) *Die Infloreszenzen der Valerianaceen und ihre systematische Bedeutung*, S. 209. Verlag der Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz. (b) Meyer, G. F. (1951) *Ann. Mo. Bot. Gard.* **38**, 377, 452.