

ÜBER DIE WIRKSTOFFE DES BALDRIANS

1. Mitteilung

NACHWEIS UND ISOLIERUNG VON SEDATIV WIRKSAMEN ISOVALERIAN-  
SÄUREESTERN AUS WURZELN UND RHIZOMEN VON VERSCHIEDENEN  
VALERIANA- UND KENTRANTHUS-ARTEN

P.W. Thies und S. Funke

Pharmazeutisch-Wissenschaftliche Laboratorien der  
Kali-Chemie Aktiengesellschaft, Hannover / Deutschland

(Received 17 January 1966)

In den letzten 10 Jahren sind einige chemische Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Baldrianwurzel durchgeführt worden mit dem Ziel, die für die sedative Wirkung des Baldrians verantwortlichen Substanzen zu finden und zu charakterisieren. Unter den Inhaltsstoffen waren es immer wieder die Neutralstoffe, und unter diesen besonders die in der Droge reichlich vorkommenden Isovaleriansäureester, unter denen man den oder die Träger der sedativen Wirkung vermutete.

Das 1-Bornylisovalerianat, welches früher einmal als Hauptwirkstoff des Baldrians angesehen wurde, konnte als solches erst von J. Křepinský<sup>1)</sup> und Mitarbeitern isoliert und durch Identifizierung seiner Hydrolyseprodukte 1-Borneol

und Isovaleriansäure nachgewiesen werden, während A. Stoll und Mitarbeiter<sup>2)</sup> als 1-Bornylester nur das Acetat gewinnen konnten.

Den letztgenannten Autoren gelang aber erstmalig die Isolierung eines "Isovalerylesters I" mit unbekannter Summenformel und eines Isovalerylesters II" mit der Summenformel  $C_{14}H_{18}O_5$ , aber unbekannter Struktur, sowie die von 1-Myrtenylisovalerianat. Von diesen 3 Estern zeigte nur der Isovalerylester II eine schwache spasmolytische Wirkung.

O.E. Schultz und K. Eckstein<sup>3)</sup> isolierten aus Valeriana Wallichii D.C. eine nach dem Haffner-Test hochtoxische Substanz "F" mit der Summenformel  $C_{17}H_{24}O_6$ , die sie als Diester der Isovalerian- und der Capronsäure identifizieren konnten. Der korrespondierende Alkohol verharzte beim Verseifen ebenso wie die Alkohole der Isovalerylester I und II.

#### A) Dünnschichtchromatographischer Nachweis der Isovaleriansäureester

Als Ausgangsmaterial für die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen dienten die durch Perkolation mittels lipophiler Lösungsmittel aus gemahlenden Wurzeln und Rhizomen von Valeriana- und Kentranthus-Arten verschiedener Provenienz hergestellten Extrakte. Nach einigen Reihenuntersuchungen wurde zunächst eine in fast allen untersuchten Baldrianarten vorkommende Substanz (I)

gefunden. Diese Substanz (I) färbt sich auf Kieselgel G beim Besprühen mit Antimontrichlorid in Chloroform zunächst gelbgrün und nach einiger Zeit, besonders beim Erwärmen auf  $110^{\circ}$  C, graugrün an.

Mit HCl in Eisessig bildet sie augenblicklich einen tiefblauen Farbstoff, wobei gleichzeitig Isovaleriansäure abgespalten wird. Letztere Reaktion ist jedoch zum Nachweis nicht gut geeignet, da auch andere Isovaleriansäureester des Baldrians diese Farbreaktion eingehen.

Weiterhin wurde eine Substanz (II), besonders in Radix valerianae Wallichii D.C. indischer Provenienz, nachgewiesen und später isoliert, welche die gleichen Farbreaktionen wie Substanz (I) gibt. Schliesslich konnte besonders in Rhizomen von Valeriana Wallichii D.C. pakistanischer Provenienz noch eine Substanz (III) gefunden werden, die sich mit Antimontrichlorid in Chloroform hellbraun anfärbt.

B) Die Extraktion der Isovaleriansäureester

Als Extraktionsmethode hat sich die Perkolation mit Methanol oder Essigsäureäthylester am besten bewährt. Ein

Zusatz von ca. 1% Essig- oder Propionsäure zum Extraktionsmittel erhöht sowohl die Extrakt- als auch die Isovaleriansäureester-Ausbeute.

Die Isolierung der genuinen Isovaleriansäureester aus dem Perkolat erfolgte derart, dass der mit Kohle vorgeklärte Rohextrakt zunächst bei 30° C im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 90%iger Essigsäure bei ca. 10° C gelöst und die Lösung mehrmals mit Benzin ausgezogen wurde. Bei dieser Verteilungsausschüttelung gehen unspezifische fette Öle, Fette und Kohlenwasserstoffe in die Benzinphase (A), während die Isovaleriansäureester in der Essigsäurephase bleiben. Letztere können nun durch Zusatz der gleichen Volumenmenge Wasser zur Essigsäurephase abgeschieden und mit Benzin extrahiert werden, wobei besonders Alkohole und Zucker in der 45%igen Essigsäurephase verbleiben. In der von Essigsäure befreiten Benzinphase (B) sind praktisch nur noch die genuinen Isovaleriansäureester enthalten.

Handelt es sich bei der verarbeiteten Droge beispielsweise um Rhizome von *Valeriana Wallichii* D.C. pakistanischer Provenienz, so kristallisiert das daraus isolierte hellgelb gefärbte, genuine Estergemisch nach mehrtägigem Stehen bei 0° - 5° C. Umkristallisation aus

Isopropanol/Benzin oder aus Äther/Hexan liefert etwa 1-2,5% III, auf die getrocknete Droge bezogen, mit einem F.P. von 62-63<sup>0</sup> C (Kofler, unkorrigiert).

Die Mutterlauge enthält aber neben III noch ca. 30-40% I und ca. 10-20% II. Handelt es sich bei dem Ausgangsmaterial um eine Valeriana off. oder um Kentranthus ruber europäischer Provenienz, so besteht der grösste Teil des genuinen Isovaleriansäureesteröles aus dem nicht kristallisierbaren I. Die typisch indischen Drogen enthalten oft 0,3-1,5% des Trockengewichtes II und 1-4% I. Solche Gemische lassen sich chromatographisch nach der weiter unten beschriebenen Methode trennen.

C) Die chromatographische Isolierung der Substanzen (I), (II) und (III)

A. Stoll und Mitarbeiter l.c. reinigten den Baldrian-ätherextrakt, welchen sie als Ausgangsmaterial für ihre Untersuchungen verwendeten, an Silicagel und konnten trotzdem aus den Eluaten einen "Isovalerylester I" und einen "Isovalerylester II" isolieren.

O.E. Schultz und K. Eckstein l.c. konnten eine Substanz "F" nicht an Aluminiumoxid chromatographieren, da sie sich zersetzte; sie trennten daher eine durch Verteilungsausschüttelung gewonnene Substanz-"F"-Fraktion an Acetylcellulosepulver.

Die Substanzen (I), (II) und (III) werden sowohl an Silicagel als auch an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufen I - IV zerstört. Durch Destillation lassen sie sich nicht trennen, da sich das Gemisch schon bei 60° C zu zersetzen beginnt. Mit Hilfe der Verteilungschromatographie an Papierpulvern oder durch Verteilungsausschüttelungen konnten keine befriedigenden Trennungen erreicht werden. Bei der Chromatographie von I, II und III an Aluminiumoxid verläuft die Zersetzung unter positiver Wärmetönung. Da das verwendete Aluminiumoxid basisch reagierte, wurde gefolgert, dass die positive Wärmetönung hauptsächlich auf die Bildung von Aluminiumisovalerianat zurückzuführen sei. Aus dieser Folgerung resultierte die Maßnahme, das Aluminiumoxid, bevor es zur Chromatographie verwendet wurde, im wasserfreien Medium mit Carbonsäuren zu behandeln. Bei dieser Behandlung tritt ebenfalls eine positive Wärmetönung auf. Nach Auswaschen der überschüssigen Säure mit Benzin oder anderen Kohlenwasserstoffen zeigt eine wässrige Anschüttelung dieses Aluminiumoxids einen pH-Wert von 5 an. An einem solchen, im wasserfreien Medium mit Carbonsäuren, insbesondere mit Essigsäure oder Propionsäure behandelten Aluminiumoxid lassen sich die Isovaleriansäureester ohne jegliche Zersetzung chromatographieren.

Vermutlich liegt als stationäre Phase ein Gemisch von Aluminiumoxid und Aluminiumsalzen der zur "Inaktivierung" verwendeten Carbonsäure vor. Um etwa 200 g eines vorwiegend aus I, II und III bestehenden öligen Isovaleriansäureestergemisches zu trennen, genügen 5000 g Aluminiumoxid. Für die chromatographische Gewinnung und Reindarstellung von I eignet sich als Elutionsmittel am besten n-Heptan. Zur Elution von III konnte ebenfalls n-Heptan oder auch n-Hexan verwendet werden, während sich II erst nach Zusatz von etwas Aceton zum n-Heptan gut eluieren liess.

I, dem die Bruttoformel  $C_{22}H_{30}O_8$  zukommt, ist ein farbloses Öl mit einer spezifischen Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = + 172,2^\circ$  in Methanol und einem Brechungsindex von  $[n]_D^{20} = 1,4906$ .

II, dem die Bruttoformel  $C_{24}H_{32}O_{10}$  zukommt, kristallisiert aus Äther/Hexan in langen weissen Nadeln vom Schmelzpunkt  $83-84^\circ C$ ; es hat eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = + 163,7^\circ$  in Methanol. III hat die Bruttoformel  $C_{22}H_{32}O_8$  und kristallisiert ähnlich wie II aus Äther/Hexan in langen, weissen Nadeln vom Schmelzpunkt  $62-63^\circ C$ , ist aber linksdrehend mit einer spezifischen Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = - 79^\circ$  in Methanol.

Die Substanzen (I), (II) und (III) konnten wir neben ätherischen Ölen als Hauptbestandteile in frischen oder schonend getrockneten Wurzeln und Rhizomen von ca. 90% der

arzneilich verwendeten Valerianaarten und in *Kentranthus ruber* nachweisen. Bei nicht schonend getrockneten und schlecht gelagerten Drogen und in den meisten Valeriana-Zubereitungen des Handels können im allgemeinen nur noch Abbau- bzw. Umwandlungsprodukte dieser genuinen Wirkstoffe nachgewiesen werden.

Wir danken Herrn W. Kucaba für seine technische Mitarbeit.

#### Literatur

- 1.) J. Křepinský, V. Herout und F. Šorm, Collect. Szechosl. chem. comm. 24, 1884 (1959)
- 2.) A. Stoll, E. Seebeck und D. Stauffacher, Helv. Chim. Act. 46, 1205 (1957)
- 3.) O.E. Schultz und K. Eckstein, Arzneim. Forsch. 12, 12 (1962)