

ÜBER DIE WIRKSTOFFE DES BALDRIANS

2. Mitteilung

ZUR KONSTITUTION DER ISOVALERIANISÄUREESTER VALEPOTRIAT,
ACETOXYVALEPOTRIAT UND DIHYDROVALEPOTRIAT

P.W. Thies

Pharmazeutisch-Wissenschaftliche Laboratorien

Kali-Chemie Aktiengesellschaft, Hannover / Deutschland

(Received 17 January 1966)

In der 1. Mitteilung¹⁾ wurde über den Nachweis und die Isolierung von drei Isovaleriansäureestern, Substanz (I), Substanz (II) und Substanz (III), aus Wurzeln und Rhizomen von verschiedenen Valeriana- und Kentranthus-Arten berichtet. Aus den Verbrennungsanalysen, der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung in Benzol sowie der NMR-Spektren der Substanzen (I), (II), (III) und ihrer Derivate ergab sich für Substanz (I) die Bruttoformel $C_{22}H_{30}O_8$, für Substanz (II) die Bruttoformel $C_{24}H_{32}O_{10}$ und für Substanz (III) die Bruttoformel $C_{22}H_{32}O_8$.

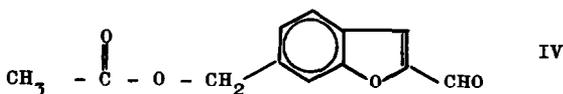
Alle drei Verbindungen sind Isovaleriansäureester, denn die Isovaleriansäure kann 1.) nach saurer oder alkalischer Hydrolyse und Wasserdampfdestillation als solche und

2.) nach direkter Hydroxylaminolyse der Ester I, II und III als Hydroxamsäure papierchromatographisch identifiziert werden. Ausser der Hydroxamsäure der Isovaleriansäure wird bei der direkten Hydroxylaminolyse auch die Hydroxamsäure der Essigsäure gebildet.

Versuche, nach verschiedenen Hydrolysemethoden die korrespondierenden Alkohole zu isolieren, schlugen fehl, da diese sofort verharzten. Die Verharzungsprodukte der Alkohole stellen hauptsächlich amorphe, braune Pulver vor, die weder unter 300° C schmelzen noch sich zersetzen. Versetzt man beispielsweise essigsäure Lösungen von I und II mit einigen Tropfen Salzsäure, so bilden sich unter Abspaltung von Isovaleriansäure sehr rasch intensiv blau gefärbte, wasserlösliche Farbsalze, die einige Zeit beständig sind. Beim vorsichtigen Durchführen dieser Reaktion kann beobachtet werden, dass gleichzeitig eine gelb gefärbte Verbindung (IV) entsteht. Trägt man I oder II auf eine Dünnschichtplatte auf, besprüht mit einer starken Säure und entwickelt, so kann die Entstehung von IV eindeutig nachgewiesen werden. IV bildet sich nicht nur beim säurekatalysierten Abbau, sondern auch bei der Thermolyse von I und II. Eine präparative Darstellung von IV gelingt, indem man eine Lösung von I oder II in Chloroform mit der 2fachen Menge Trichloressigsäure versetzt, nach etwa 10 Minuten Stehen bei 20° C die dunkelgrüne Lösung auf Eiswasser giesst,

die Chloroformphase mit Wasser säurefrei wäscht, über Natriumsulfat trocknet, einengt und den Rückstand mit Äthylmethylketon/Benzin an Kieselgel chromatographiert. Nach Einengen der IV enthaltenden Fraktionen werden gelbbraune Kristalle erhalten, die nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther bei 112-113° C schmelzen. Molekulargewichtsbestimmung, Verbrennungsanalyse, IR-, UV-, NMR- und Massenspektrum lassen auf einen "aromatischen Acetoxyaldehyd" mit der Bruttoformel $C_{12}H_{10}O_4$ schließen. Es wird daher für IV die Bezeichnung "Baldrinal" vorgeschlagen. Baldrinal (IV) kann fast in allen, dunkelbraun gefärbten käuflichen Baldriantinkturen dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. IV liefert nach direkter Hydroxylaminolyse nur noch die Hydroxamsäuren der Essig- und der Ameisensäure. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin kann das Monohydrazon von IV hergestellt werden. IV ist ziemlich säurestabil, aber sehr alkalilabil.

Auf Grund der chemischen Reaktionen und der UV-, IR-, NMR- und massenspektroskopischen Untersuchungsergebnisse ist Baldrinal das bisher in der Literatur nicht beschriebene 2-Formyl-6-acetoxymethyl-cumaron.



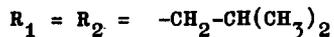
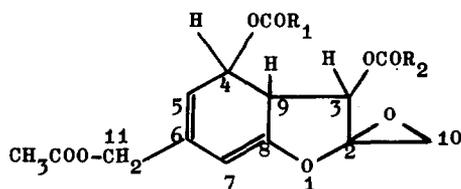
Beim säurekatalysierten oder thermolytischen Abbau von I zu IV werden demnach pro Mol I 2 Mol Isovaleriansäure eliminiert. Die Formylgruppe entsteht durch Umlagerung einer Epoxigruppe.

I hat in Methanol zwei UV-Maxima:

$$\begin{aligned} \lambda_{\max_1} &= 204 \text{ m}\mu ; \quad \epsilon = 4000 \text{ und} \\ \lambda_{\max_2} &= 256 \text{ m}\mu ; \quad \epsilon = 16050 . \end{aligned}$$

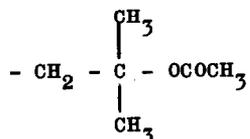
Diese Maxima können einem endocyclischen Dien mit unterschiedlichem Doppelbindungscharakter bzw. unterschiedlicher Substitution zugeordnet werden. Dem entsprechen auch im IR-Spektrum von I die beiden Banden bei 6,1 und 6,2 μ .

Auf Grund dieser Ergebnisse und des NMR-Spektrums wird für I die folgende Struktur vorgeschlagen:



Da es sich um eine aus Baldrian isolierte Verbindung handelt, die drei Estergruppen und eine Epoxigruppe trägt, wird hierfür die Bezeichnung Valepotriat vorgeschlagen.

II unterscheidet sich von I durch eine zusätzliche Acetoxy-Gruppe. Da I und II beim säurekatalysierten Abbau IV bilden und beide den gleichen Chromophor besitzen, und die Anordnung der Wasserstoffatome am Tetrahydrobenzofuranskelett ebenfalls die gleiche ist - gleiche NMR-Signale zwischen 3 und 7 ppm - muss die Acetoxygruppe an eine der beiden Isovaleroxygruppen gebunden sein. Die Stellung der Acetoxygruppe an einer der beiden Isovaleroxygruppen ergibt sich aus dem NMR-Spektrum von II im Vergleich zu demjenigen von I. Danach unterscheidet sich die Struktur von II von der Struktur von I dadurch, dass einer der beiden Reste R_1 oder $R_2 =$



und der andere $-\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bedeuten.

In Ableitung der Bezeichnung von I ergibt sich für Substanz (II) die Bezeichnung Acetoxyvalepotriat.

Substanz (III) ergibt beim säurekatalysierten Abbau kein IV. Im UV hat die Verbindung ein konzentrationsabhängiges Maximum bei 214-216 m μ . Das IR-Spektrum unterscheidet sich von demjenigen von I besonders durch das Fehlen der beiden Banden bei 6,1 und 6,2 μ . Statt dessen tritt aber eine scharfe Bande bei 6 μ auf. Im NMR-Spektrum von III ist nur noch ein Vinylproton als Singulett bei ca. 7,6 ppm zu erkennen, und ausserdem ist das Singulett der beiden C₁₁-Protonen von I bei III zu einem Duplett bzw. zu einem angedeuteten Quartett eines AB-Systems aufgespalten. Dies rechtfertigt die Annahme, dass es sich bei Substanz (III) um das 5,6-Dihydrovalepotriat handelt.

Beweis des Oxiranringes in I, II und III

In Anlehnung an die Arbeiten von C.G. Swain²⁾ konnten mit NaJ, NaSCN, NaBr und Thioharnstoff in Essigsäure-Acetat-Puffer bei Temperaturen zwischen +5 und +20° C die entsprechenden α -Hydrine von I, II und III hergestellt werden. Die Reaktionen verliefen fast quantitativ. Die stabilsten "Hydrine" sind erwartungsgemäss die Jodid- und Rhodanidverbindungen. In den NMR-Spektren der Hydrine ist das Quartett der beiden C₁₀-Protonen des Epoxidringes bei ca. 3 ppm verschwunden; sie tauchen nun mit höherer chemischer Verschiebung als Singulett bei ca. 3,5 ppm auf.

Das Duplett des C_3 -Protons hat in allen Hydrinen ebenfalls eine höhere chemische Verschiebung als in den Ausgangssubstanzen I, II und III. In den IR-Spektren der "Hydrine" tritt eine scharfe OH-Bande bei 2,85-2,9 μ auf, die einer nicht assoziierfähigen tertiären Hydroxylgruppe zugeordnet werden kann.

Beweis der Enolätherdoppelbindung in I, II und III

Die Isovaleriansäureester I, II und III verbrauchen in methanolischer Lösung bei 0° C spontan je ein Mol Brom. Die Reaktionsprodukte sind farblose, hochviskose Öle. Dünnschichtchromatographisch liess sich nachweisen, dass bei dieser Reaktion aus I und II mindestens je 4 Isomere und aus III 2 Isomere entstehen. Die Isomeren konnten an einer Aluminiumoxid/Aluminiumacetat-Säule getrennt werden. Die Analyse der Verbindungen ergab, dass pro Mol I, II und III je 1 Methoxyl und je 1 Bromid addiert worden war. In den IR-Spektren der "Methoxybromide" fehlten die Banden bei 6,1 und 6,2 μ bzw. bei 6,0 μ . Die NMR-Spektren der Methoxybromide zeigen alle ein 3 Protonen entsprechendes Singulett bei ca. 4 ppm, welches einer Methoxylgruppe entspricht. Der Epoxidring ist intakt geblieben, was sich aus dem unveränderten Quartett bei ca. 3 ppm ergibt. In den NMR-Spektren der Methoxybromide von III ist das Singulett des C_7 -Protons bei ca. 7,5 ppm

verschwunden; sie unterscheiden sich beide am eindrucksvollsten durch die Signale der C_{11} -Protonen bei ca. 5 ppm. Aus den NMR-Spektren der Methoxybromide von I und II kann abgeleitet werden, dass bei der Reaktion sowohl eine 5,8 als auch eine 7,8-Addition von Methoxyl und Bromid stattgefunden haben. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass sich bei allen Isomeren die Methoxylgruppe an C_8 befindet.

Über die hier mitgeteilten Ergebnisse wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Herrn R. Yernaux, Laboratoire de la Société Solvay & Cie., Bruxelles, danke ich herzlich für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren, und Herrn J. Indeherbergh, Laboratoire de la Société Solvay & Cie., Bruxelles, schulde ich Dank für die Aufnahme und Interpretation eines Massenspektrums.

Literatur

- 1.) siehe voranstehende Mitteilung
- 2.) C.G. Swain, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4108 (1952)