

EIN CHAKAKTERISTISCHES CHROMOGENES VALEPOTRIAT
OHNE DIENSTRUKTUR IN VALERIANACEEN

Egon Stahl und W. Schild

Institut für Pharmakognosie und Analytische Phytochemie
der Universität des Saarlandes, 66 Saarbrücken

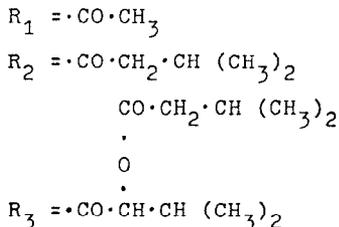
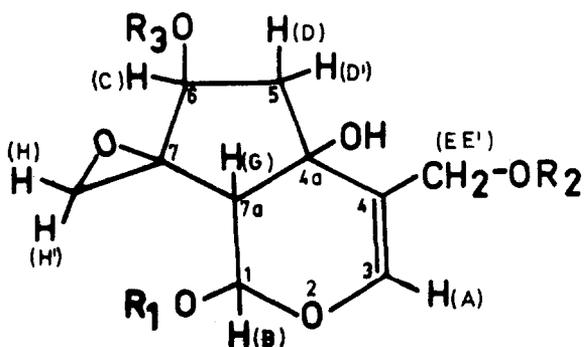
(Received in Germany 28 January 1969; received in UK for publication 12 February 1969)

Bei unseren Untersuchungen zur chemischen Kennzeichnung der Droge Radix Valeriana (Stammpflanze: Valeriana officinalis L.s.l.) wurden als Leitsubstanzen die von THIES et al. (1) in Valeriana- und Centranthus-Arten gefundenen Valepotriate gewählt (2). Sie sind wohl auch ein wirksames Prinzip der offizinellen Baldriandroge. Auf den entsprechenden Dünnschicht-Chromatogrammen fiel außerdem eine sich intensiv blau färbende Verbindung im unteren Teil des Chromatogrammes besonders auf. Sie wurde deshalb als zweite Leitsubstanz für diese Droge vorgeschlagen (2). Wir nahmen zunächst an, daß es sich um eines der beschriebenen chromogenen Valtrate handelt, die mit Salzsäure eine blaue Farbreaktion geben. Nach THIES (3) ist dieses Verhalten auf die Gruppe der konjugierten Diene beschränkt, die durch säurekatalysierten Abbau ein mesomerie-stabilisiertes Cyclopenta(c)pyryliumsalz bilden. Die Gruppe der Monoene vom Typ Didrovaltratum gibt bei der Salzsäure-Reaktion aufgrund ihrer Stereochemie und ihres höheren Hydrierungsgrades nur eine unspezifische bräunliche Färbung. Die Valepotriate mit konjugierter Dienstruktur zeigen ein charakteristisches Absorptionsmaximum bei 256 nm, sowie die dem Dienchromophor entsprechenden Absorptionsbanden bei 1612 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} . Die von uns aus Valeriana officinalis isolierte, kristalline (Fp. 64° - 65° C), sich mit Salzsäure blaufärbende Substanz zeigt aber trotz ihres chromogenen Verhaltens nicht die charakteristischen spektroskopischen Daten der Valepotriate mit konjugierter Dienstruktur. Nach den vorliegenden Befunden ist anzunehmen, daß es sich um einen neuen Verbindungstyp handelt, den man sich aus Valtrat oder dessen Derivate durch Anlagerung von Wasser an die Diengruppierung im Molekül entstanden denken kann; damit soll jedoch nichts über die biogenetische Reihenfolge gesagt sein. Jedenfalls läßt sich unter dieser Annahme das Fehlen des charakteristischen Absorptionsmaximum bei 256 nm und der Dien- ν -C=C-Banden im IR-Spektrum erklären. Aber aus der intensiven Bande einer Enoläther-Doppelbindung bei 1671 cm^{-1} , typisch für den Didrovaltrattyp, kann man schließen, daß die Doppelbindung im Pyranring

erhalten ist. Die vorgeschlagene Struktur steht also im Einklang mit allen bisherigen Befunden. Durch Säurekatalyse kann diese Verbindung relativ leicht ein konjugiertes Diensystem ausbilden und durch weiteren säurekatalysierten Abbau entsteht das blaue Pyriliumsalz. Im NMR-Spektrum (100 MHz, in CDCl_3 , Standard: TMS) sind drei Dubletts mit Zentren bei $\delta=0,95$ ppm ($J=6$ Hz), $\delta=0,98$ ppm ($J=7$ Hz) und $\delta=1,02$ ppm ($J=6$ Hz), denen insgesamt 18 Protonen entsprechen. Diese sind den Methylgruppen dreier Isopropylgruppen zuzuordnen. Das scharfe Singulett bei $\delta=2,05$ ppm entspricht einer Acetat-Methylgruppe (3 Protonen). Einer komplexen Signalgruppe mit Zentrum bei $\delta=2,2$ ppm, der 7 Protonen entsprechen, sind die tertiären Protonen dreier Isopropylgruppen und die vier anderen Protonen den Methylengruppen zweier Isovaleroxyreste zuzuordnen. Es liegen also zwei Isovaleroxygruppen, eine Acetatgruppe und eine Isopropylgruppe vor. (Für die Estergruppen sprechen die starke Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1750 cm^{-1} , sowie die starke C-O-Valenzschwingung bei 1250 cm^{-1}). Ein Dublett bei $\delta=4,8$ ppm ($J=4,6$ Hz) mit Kopplungspartnern innerhalb der komplexen Signalgruppe bei $\delta=2,2$ ppm und die dritte Isopropylgruppe (Dublett bei $\delta=0,98$ ppm mit einer etwas größeren Kopplungskonstante) lassen vermuten, daß eine Gruppierung der Art:



vorliegt. Ein AB-Quartett mit Zentren bei $\delta=4,7$ ppm und $\delta=4,87$ ppm mit $J_{AB}=12,5$ Hz kann den Protonen (E, E') einer $=\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$ -Gruppierung zugeschrieben werden. Basierend auf den grundlegenden Arbeiten von THIES (1) kann diese Verbindung nun in die Reihe der C_{10} -Grundkörper eingeordnet werden.



R_1 , R_2 und R_3 seien untereinander vertauschbar.

Für die Protonensequenz in dem vorgeschlagenen C_{10} -Grundkörper lassen sich aus dem NMR-Spektrum folgende Aussagen machen:

Das AB-Quartett mit Zentren bei $\delta=2,82$ ppm und $\delta=3,12$ ppm mit der Kopplungskonstanten $J_{AB}=4,8$ Hz kann den beiden Protonen (H,H') eines 1,2-disubstituierten Äthylenoxids zugeschrieben werden. Die Kopplungskonstante von $J=4,8$ Hz liegt in der gleichen Größenordnung, wie bei Valtratum ($J=5$ Hz), wo eine geminale Anordnung beschrieben ist.

Proton A erscheint als ein verbreitertes Signal bei $\delta=6,63$ ppm. Diese Verbreiterung rührt von einer "long range" Kopplung mit dem AB-Quartett der Methylengruppe (Protonen E,E') mit Zentren bei $\delta=4,7$ ppm und bei $\delta=4,87$ ppm. Ein Dublett mit Zentrum bei $\delta=6,06$ ppm ($J_{BG}=2,3$ Hz) ist Proton B zuzuordnen, das mit Proton G koppelt. Proton G ist als Dublett mit Zentrum bei $\delta=2,9$ ppm zu erkennen, im Gegensatz zu Didrovaltrat, wo Proton G als Quartett auftritt wegen zusätzlicher Kopplung mit dem Proton in Stellung 4a. Dies mag als Beweis dafür dienen, daß in Stellung 4a sich kein Proton befindet. Durch Bestrahlen von Proton B mit $J = 2,3$ Hz wird aus dem Dublett von G ein Singulett, womit die Kopplung B+G bewiesen ist. Das Singulett bei $\delta=2,68$ ppm (1 Proton) kann einer OH-Gruppe in Stellung 4a zugeordnet werden, da nach Zusatz von D_2O und $D_2O + CF_3COOH$ das Signal verschwand und das Singulett der Protonen von Wasser bei $\delta=1,68$ ppm auftrat. Ferner spricht die scharfe OH-Bande im IR-Spektrum bei 3490 cm^{-1} für die Anwesenheit einer freien tertiären OH-Gruppe. Ein Quartett mit Zentrum bei ca. 5,05 ppm (in C_6D_6) ($\delta \sim 4,85$ ppm in $CDCl_3$) kann Proton C als Proton X in einem ABX-System ($J_{AX}+J_{BX} = 17$ Hz) zugeordnet werden. Es koppelt mit Proton D (A), das als Quartett mit Zentrum bei $\delta=2,83$ ppm (in C_6D_6) ($\delta \sim 2,78$ ppm in $CDCl_3$) ($12+10$ Hz) erscheint und mit Proton D' (B), das ebenfalls als Quartett mit Zentrum bei $\delta=1,97$ ppm (in C_6D_6) ($12+10$ Hz) (Dieses ABX-Spektrum ist nur in C_6D_6 und $DMSO-d_6$ als Lösungsmittel deutlich zu sehen). Dieses ABX-Spektrum könnte demjenigen in Didrovaltrat entsprechen, doch sind die Kopplungen deutlich verschieden: ($J_{AX+BX}=17$ Hz) gegenüber ($J_{AX+BX}=12$ Hz) in Didrovaltrat. Dieser Unterschied könnte auf die Anwesenheit einer OH-Gruppe in Stellung 4a, d.h. auf eine veränderte Konformation des Fünfrings zurückzuführen sein. Das neue Valepotriat kann man als ersten Vertreter einer dritten Untergruppe der chromogenen Diene aus Valerianaceen auffassen. Die Integration der Protonen aus dem NMR-Spektrum ergibt eine Protonenzahl von 40 ± -3 Protonen.

Nach der vorgeschlagenen Struktur ergibt sich eine Summenformel der Verbindung von

$$C_{27} H_{40} O_{11} \quad \text{MG: } 540,49$$

Die Mikroelementaranalyse der zweimal aus Pentan umkristallisierten, nadelförmigen Verbindungen vom Fp $64-65^\circ$ (Kofler-Block) ergab folgende Werte:

	C	H	O
ber.:	59,88 %	7,46 %	32,56 %
gef.:	60,0 ($\pm -0,3$) %	7,6 ($\pm 0,15$) %	

Das Massenspektrum zeigt keinen Peak für das Molekulargewicht der Verbindung. Die

beiden höchsten Fragmentpeaks bei $m/e = 455$ und $m/e = 439$ und Peaks bei $m/e = 57$ und $m/e = 85$, die dem Verlust des Restes $\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und dem Verlust des Restes $\cdot\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ zuzuschreiben sind, (-die Anwesenheit von Isovalerian säureester wird auch durch das NMR-Spektrum angezeigt-) können nur mit einem Molekulargewicht von 540 in Beziehung gebracht werden.

Ein Versuch zur Feststellung der austauschbaren H-Atome im Molekül (Behandlung der Substanz mit CH_3OD 5 min 20°) bestätigt das NMR-Ergebnis: eine OH-Gruppe.

Bei der Mikrohydrierung ergab sich keine Wasserstoffaufnahme; dies erklärt sich aus der Lage der Doppelbindung.

Neben der vorstehend beschriebenen chromogenen Hauptsubstanz kommen im gleichen hRf-Bereich noch zwei weitere, ebenfalls chromogene Valtratderivate vor. Eines zeigt ein charakteristisches Absorptionsmaximum bei 256 nm, das andere nicht. Bei dem letzteren vermuten wir, daß es sich um ein Sekundärprodukt handelt.

Interessant ist ferner, daß dieses neue chromogene Valtrat nicht nur in den officinellen Baldrianwurzeln verschiedener Herkünfte zu finden ist. Unsere Untersuchungen an weiteren Valerianaceen ergaben, daß diese Verbindung in den Wurzeln des Feldsalats (*Valerianella olitoria* POLL.) in noch größerer Menge vorkommt. Der Valtratgehalt ist dagegen darin gering. In den Wurzeln des Speiks (*Valeriana celtica* L.) kommt diese chromogene Substanz ebenfalls vor, ferner konnte hierin erstmals Valtrat, Didrovaltrat und deren Derivate festgestellt werden. Weitere Einzelheiten a.a.O. (4).

- (1) P.W. Thies u. S. Funke, *Tetrahedron Letters* 11, 1155 (1966)
 2. Mitteilung: P.W. Thies, *Tetrahedron Letters* 11, 1163 (1966)
 3. Mitteilung: P.W. Thies, *Tetrahedron* 24, 313 (1968)
- (2) E. Stahl u. W. Schild, *Arzneimittelforschung* (im Druck)
- (3) P.W. Thies, *Arzneimittelforschung* (im Druck)
- (4) W. Schild, *Dissertation* (in Vorbereitung)

Wir danken den Herren Doktoren Bolliger, Dirschel, Engler, Vetter und Meister (Hoffmann-La Roche AG, Basel) für die Anfertigung und die Diskussion der NMR-Spektren und des Massenspektrums, sowie Herrn Dr. P.W. Thies (Kali-Chemie, Hannover) für seine klärende Diskussion und für seine uns jederzeit gewährte Hilfe.