

DIE KONSTITUTION DER VALEPOTRIATE*

MITTEILUNG ÜBER DIE WIRKSTOFFE DES BALDRIANS¹

P. W. THIES

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

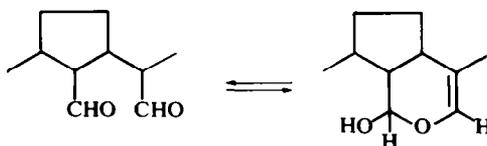
(Received in Germany 31 March 1967; accepted for publication 17 April 1967)

Zusammenfassung—In der vorliegenden Arbeit wird für Valepotriatum¹ (Valtratum²) die Struktur 1, für Acetoxyvalepotriatum¹ (Acevaltratum²) die Struktur 10, für Dihydrovalepotriatum¹ (Didrovaltratum²) die Struktur 16 und für Baldrinal¹ die Struktur 2 bewiesen. Die Strukturen weiterer aus *Valeriana Wallichii* D.C. isolierter Valepotriate* werden ebenfalls mitgeteilt 6, 14, 15, 17.

Abstract—In the present paper the structure 1 for valepotriatum¹ (valtrate²), the structure 10 for acetoxyvalepotriatum¹ (acevaltrate²), the structure 16 for dihydrovalepotriatum¹ (didrovaltrate²) and the structure 2 for baldrinal¹ are proved. The structures 6, 14, 15 and 17 of additional valepotriates, isolated from *Valeriana wallichii* D.C., are included.

A. Vorkommen der Valepotriate in Pflanzen aus der Familie der Valerianaceae

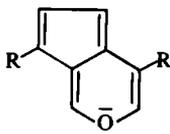
DER Isovaleriansäureester Valtratum² (1) kommt in Wurzeln und Rhizomen von *Valeriana officinalis*, *V. Wallichii* D.C., in arzneilich verwendeten Valeriana- bzw. Kentranthus-Arten von Mexiko und Lateinamerika sowie in *Kentranthus ruber* D.C. vor. In arzneilich nicht verwendeten Valeriana-Arten kann 1 oft gar nicht oder nur in Spuren nachgewiesen werden, während der Durchschnittsgehalt an 1 in frisch geernteten und bei 40° getrockneten Drogen von *V. officinalis* bei 0.5%, von *V. wallichii* D.C. indischer Provenienz sowie in *Kentranthus ruber* D.C. bei 2% liegt. In einer aus Mexiko stammenden und als *V. mexicana* (Valeriana- oder Kentranthus-Art?) gehandelten Droge, die aus fingerdicken Rhizomen bestand, konnten wir ca. 5% 1 nachweisen. Frische Rhizome der in Equador gehandelten Ware enthielten ca. 3% 1, alles bezogen auf Trockengehalt. Durch die nun gesicherten Strukturformeln der Valepotriate wird die kürzlich auch von Hegenauer³ erwogene Möglichkeit, dass die "Polyester" des Baldrians evtl. zu den iridoiden Körpern gehören, insoweit bestätigt, als den korrespondierenden, nicht beständigen Alkoholen der Valepotriate formal das Monoterpenskelett des Iridodials zugrunde gelegt werden kann. Die



* Die Einführung des Sammelbegriffs "Valepotriate" für die genuinen Baldrianwirkstoffe erscheint gerechtfertigt, da es sich hierbei sicher um eine neue Klasse von Naturstoffen handelt.

Valepotriate unterscheiden sich jedoch vom Bauprinzip bisher bekannter, stickstoffreicher, aber sauerstoffreicher iridoider Pflanzenstoffe durch folgende Merkmale:

- (1) Sie sind keine Glykoside oder Laktone, sondern Ester.
- (2) Die Lage der Doppelbindungen und Sauerstofffunktionen am C₁₀-Baustein ist anders als in bisher bekannten iridoiden Pflanzenstoffen.
- (3) Die Dientypen der Valepotriate gehen sehr leicht in die entsprechend substituierten Pseudoazulene vom Typ des Cyclopenta[c]pyrans



über.

Durch regelmässige DS-chromatographische Untersuchungen an Wild- und Kulturpflanzen von *V. wallichii* D.C. über einen Zeitraum von 2 Jahren fanden wir, dass 1 der erste in den Wurzelspitzen der Pflanze gut nachweisbare Ester der Gruppe der Valepotriate ist. Wir konnten weiterhin im Zuge dieser Untersuchungen beweisen, dass es innerhalb der *V. wallichii* D.C. zwei chemische Rassen gibt, die sich sehr eindrucksvoll unter anderem dadurch unterscheiden, dass die eine auf Kosten von Valtratum, Didrovaltratum und seine Seitenkettenhomologen kumuliert und die andere das Diengerüst beibehaltend eine Isovaleriansäure- bzw. Isocaproensäurekomponente durch sauerstoffreichere, wie beispielsweise durch β -Acetoxyisovaleriansäure austauscht, was zur Kumulierung des kristallisierbaren Acevaltratum (10) führt.

Biochemisch von Interesse dürfte auch sein, dass wir die "Desoxidodidrovaltrate" (14 und 15) aus der Pflanze isolieren konnten. Die Isolierung des möglichen "Desoxidovaltratum" ist uns bisher nicht gelungen.

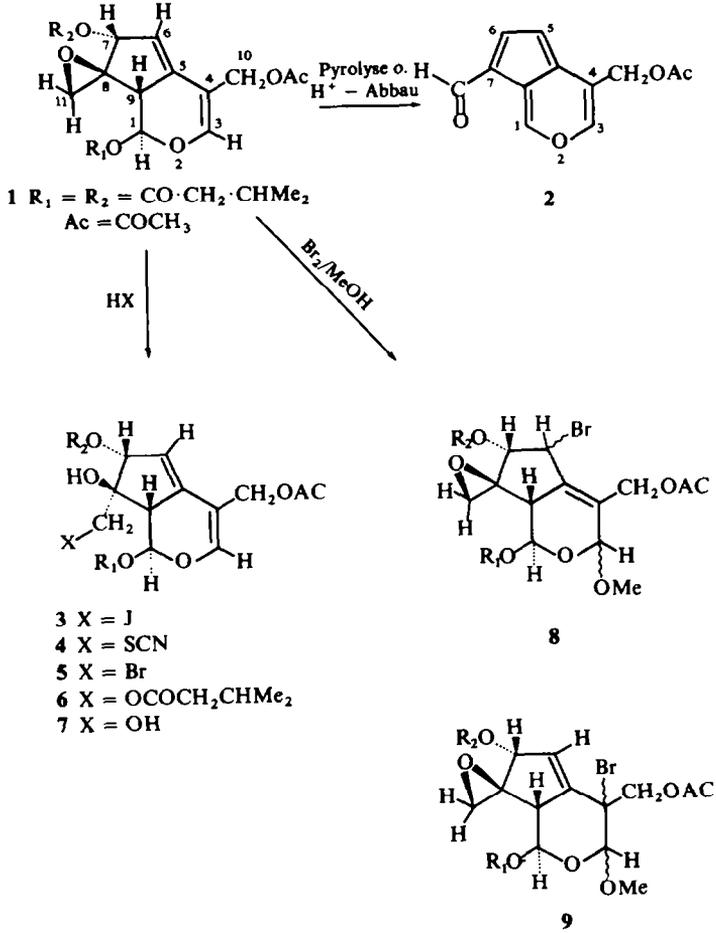
B. Die Sekundärprodukte der Valepotriate

Das zweifellos interessanteste Sekundärprodukt der Valepotriate ist Baldrinal (2). Es kann sich in der Droge und in Tinkturen aus 1 oder 10 bilden. Der Abbau ist sauer und thermisch katalysiert. Es entstehen neben 2 aus 1 oder 10 noch weitere "Eliminierungsprodukte", deren Reindarstellung uns bisher nicht gelang.

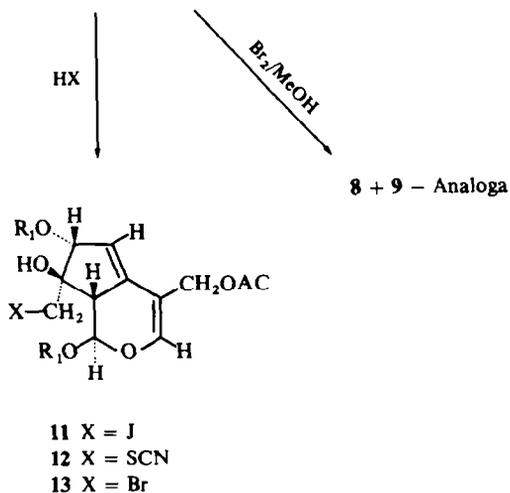
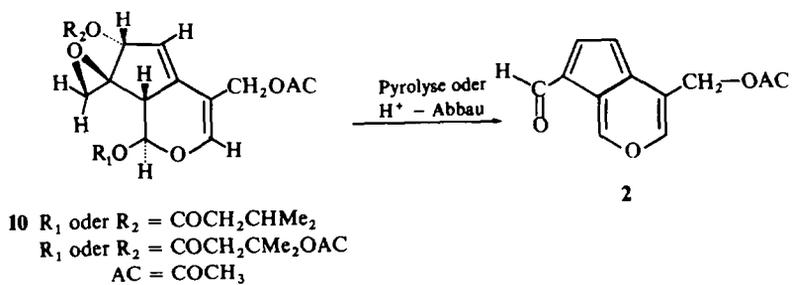
Verbindung 2 ist unseres Wissens nach das erste in der Natur gefundene Cyclopenta[c]pyran und gleichzeitig das erste Pseudoazulen der Terpenreihe.

Während Anderson *et al.*⁴ 1959 das unsubstituierte Cyclopenta[c]thiapyran synthetisieren konnten, scheint die Synthese des unsubstituierten Sauerstoffanalogons noch nicht verifiziert worden zu sein. Eine zweite Gruppe von Sekundärprodukten entsteht nicht durch Eliminierung, sondern durch Addition von Säuren an den Epoxidring. Die Verbindung 6 konnten wir beispielsweise aus einer *V. wallichii* D.C. nepalesischer Provenienz isolieren, während wir die Verbindung 26 durch gelindes Erwärmen einer methanolischen Lösung von 16 in Gegenwart von NH₃ herstellen konnten.

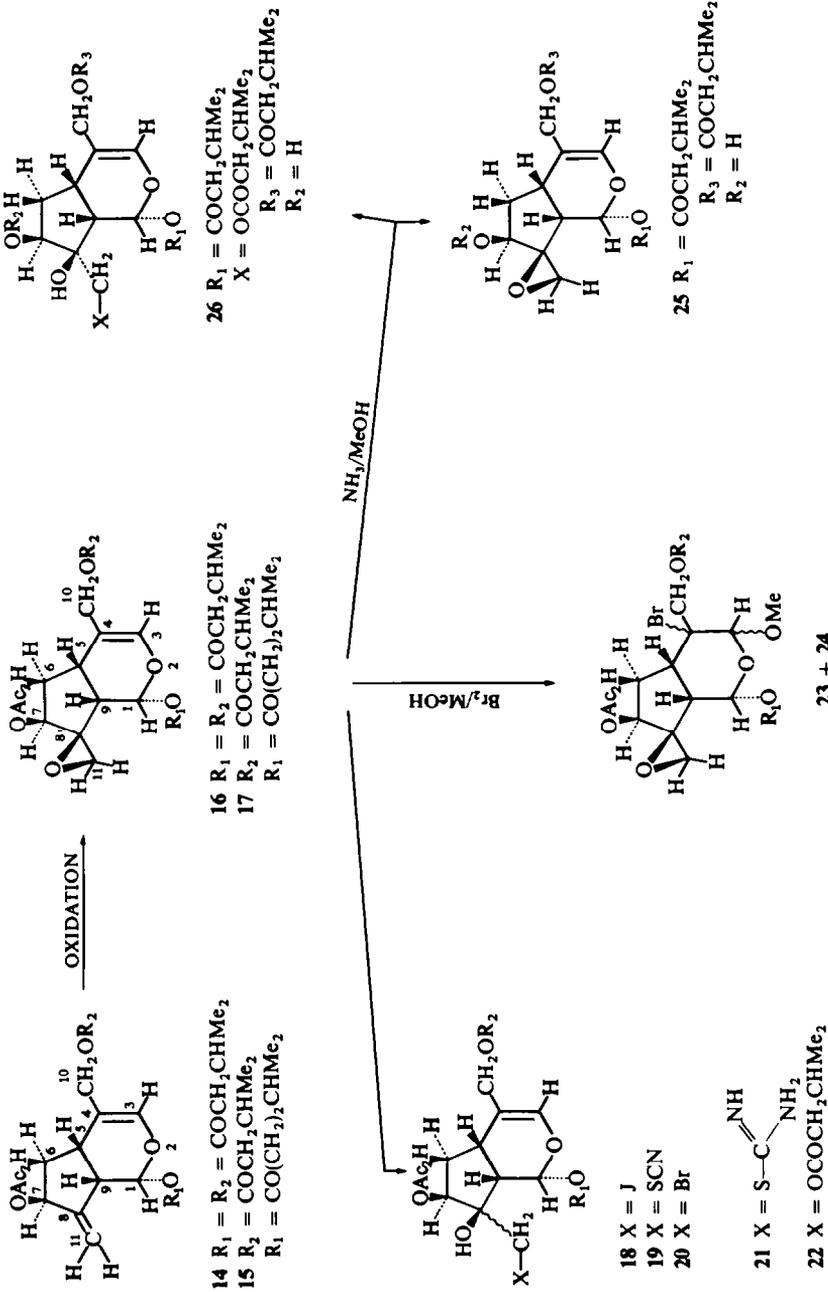
Neben diesen Sekundärprodukten lassen sich, insbesondere in schlecht gelagerten Drogen, auch Glykole des Typus 7 sowie Homologe von 6 bzw. 22 und 26 nachweisen. Sie entstehen formal durch Anlagerung von Wasser oder der entsprechenden Säuren an den Epoxidring.



FORMELSCHEMA I
(ad Valtratum)



FORMELSCHEMA 2
 (ad Acevaltratum)



FORMELSCHEMA 3 (ad Didrovaltratrum)

C. Die Konstitution von Valtratum (1)

I. *Allgemeines.* Das säure-, alkali- und thermolabile 1 liess sich bisher nur an mit Carbonsäuren, insbesondere mit Essigsäure, in wasserfreiem Medium behandeltem Aluminiumoxid chemisch rein darstellen.⁵ Die Reinheitskontrolle lässt sich dünn-schichtchromatographisch gut durchführen.⁶ Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung der farblosen Substanz in absolutem Benzol ergab einen Wert von 429. Aus den Verbrennungsdaten und dem gefundenen Molekulargewicht ergab sich für 1 die Bruttoformel $C_{22}H_{30}O_8$.

II. *Funktionelle Gruppen.* 1 ist ein "Polyester", da durch Hydroxylaminolyse mit Hydroxylamin in methanolischer Lösung die Hydroxamsäuren der Isovaleriansäure und der Essigsäure gebildet werden, welche papierchromatographisch einwandfrei identifiziert wurden.¹¹ Den beiden Estergruppen entsprechen im IR-Spektrum die ν -C=O-Banden bei 1766 und 1740 cm^{-1} . Im C—O-Valenzbereich treten 4 starke Banden bei 1255, 1230, 1147 und 1097 cm^{-1} auf, die von mehreren C—O-Bindungen aus Ester- und Äthergruppen herrühren.

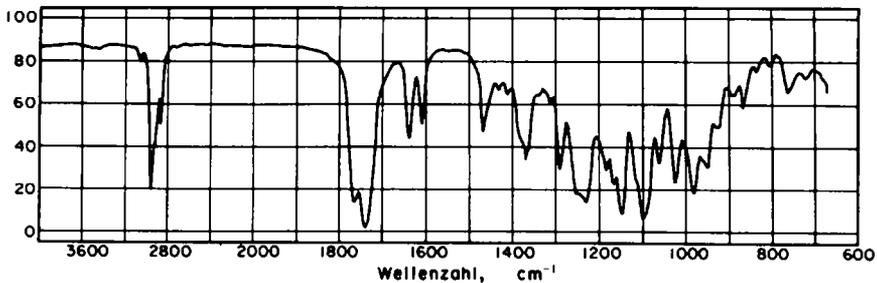


FIG. 1. IR-Spektrum von Valtratum (1).

Im NMR-Spektrum von 1 finden sich Dublette bei $\delta = 0.97$ und $\delta = 1$, welche den Methylgruppen der beiden Isovaleroxyreste entsprechen und bei $\delta = 2.0$ ist das scharfe Singulett einer Acetat-Methylgruppe. Die restlichen 6 Protonen der beiden Isovaleroxygruppen erscheinen als komplexe Signalgruppe mit Zentrum bei etwa $\delta = 2.2$.

Durch Erwärmen oder Zugabe von Trichloressigsäure zu einer Chloroformlösung von 1 werden aus 1 unter Eliminierung von 2 Äquivalenten Isovaleriansäure Baldrinal 2 und andere Abbauprodukte gebildet.

Verbindung 1 ist ein Epoxid. Es war sofort klar, dass das Strukturproblem von 1 nur im Zusammenhang mit demjenigen von 2 relativ schnell zu lösen sei. Das Vorhandensein der Essigestergruppe in 2 war nicht weiter überraschend; das Auftreten einer Formylgruppe an einem aromatischen System (siehe weiter unten) liess jedoch auf eine zusätzliche Umlagerung des "Grundskeletts" schliessen.

Als "Vorstufe" der Aldehydgruppe in 2 wurde aufgrund theoretischer Überlegungen ein Oxiranring in 1 angenommen. Der chemische Nachweis des Epoxids gelang in Anlehnung an die Arbeiten von Swain⁷ durch die Herstellung der gut kristallisierenden Hydrine 3, 4 und 5. Besonders das stabile Jodhydrin 3 wurde nun als weitere wichtige Substanz bei der Strukturermittlung von 1 herangezogen.

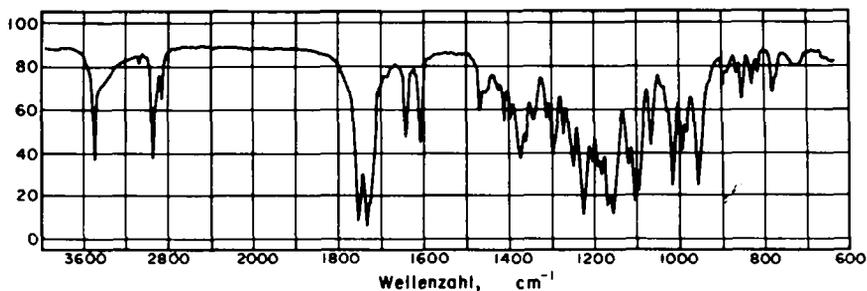
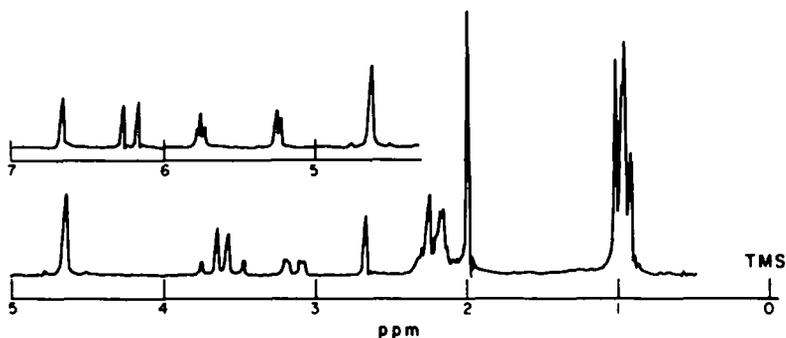


FIG. 2. IR-Spektrum von Valtratumjodhydrin (3).

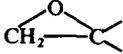
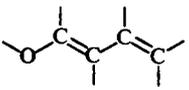
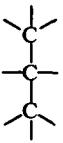
Im NMR-Spektrum von **1** konnte das AB Quartett bei $\delta = 2.89$ und $\delta = 3.02$ und der Kopplungskonstanten von $J_{AB} = 5$ Hz den 2 Protonen eines 1,2-disubstituierten Äthylenoxids zugeordnet werden. Die beiden Methylenprotonen erscheinen im NMR-Spektrum von **3** im tieferen Feld bei $\delta = 3.52$ und $\delta = 3.69$ mit einer Kopplungskonstanten von $J_{AB} = 10.5$ Hz, was mit der α -Jodhydringruppierung $\text{>C(OH)CH}_2\text{—J}$ in Einklang steht. Das tertiäre, nicht assoziierfähige Hydroxyl gibt im IR-Spektrum von **3** eine sehr scharfe Bande bei 3495 cm^{-1} .

FIG. 3. 100 MHz-Spektrum des Valtratumjodhydrin (3) in CDCl_3 .

Verbindung **1** ist ein *Dien*. Dafür sprechen das intensive UV-Maximum bei $\lambda = 256$ μm und im IR-Spektrum die beiden $\nu\text{-C=C}$ -Schwingungen bei 1610 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} sowie die schwache $\text{CH-Valenzschwingung}$ bei 3060 cm^{-1} . Eine der beiden Doppelbindungen muss eine Enolätherdoppelbindung sein, da **1** in Methanol 1 Äquivalent Brom verbraucht, wobei zwei Paare isomerer Brom-Methoxyverbindungen vom Typ **8** und **9** gebildet werden. Im IR-Spektrum dieser "Methoxybromide" fehlen die scharfen Banden bei $\nu = 1610\text{ cm}^{-1}$ und $\nu = 1640\text{ cm}^{-1}$. In den NMR-Spektren von **1** und **3** ist noch ein zweites AB-Quartett bei $\delta = 4.62$ und 4.77 für **1** bzw. bei $\delta = 4.57$ und 4.71 für **3**. Beide haben eine Kopplungskonstante von $J_{AB} = 12.5$ Hz. Im 100 MHz-Spektrum von **2** entspricht diesen AB-Quartetten ein Dublett bei $\delta = 5.2$ mit $J \cong 1$ Hz; diese Beobachtung in Verbindung mit dem im gleichen Spektrum von **2** noch vorhandenen Methylsignal der Acetatgruppe bei $\delta = 2.1$ und der $\nu\text{-C=O}$ -Bande im IR-Spektrum von **2** bei 1730 cm^{-1} gestattet den Schluss, dass in **1**, **2** und **3** die Gruppierung $\text{—C=C—CH}_2\text{—O—Ac}$ vorliegt.

Zusammenfassend ergibt sich bezüglich der funktionellen Gruppen von **1** folgendes Bild:

TABELLE I. FUNKTIONELLE GRUPPEN VON **1**

C_{10} -Skelett	"Seitenketten"
	
	$-\text{CH}_2$ $-\text{O}-\text{Ac}$
	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CHMe}_2$ $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CHMe}_2$

III. *Atomsequenz.* Nach Festlegung der funktionellen Gruppen verbleiben für das **1**-Skelett nur noch 5 Protonen, denen folgende Signale im NMR-Spektrum entsprechen:

- Proton A: Singulett bei $\delta = 6.72$
 Proton B: Dublett bei $\delta = 5.96$; $J_{BE} = 10.0$ Hz
 Proton C: Triplet bei $\delta = 5.86$; $J_{CE} = 2.8$ Hz
 Proton D: Dublett bei $\delta = 5.34$; $J_{DC} = 2.8$ Hz
 Proton E: Quartett bei $\delta = 3.41$; $J_{EB} = 10.0$ $J_{EC} = 2.8$ Hz

Der chemischen Verschiebung entsprechend ist Proton A ein "Vinyl"-proton, welches als ein verbreitertes Signal im NMR-Spektrum von **1** und von **3** bei $\delta = 6.7$

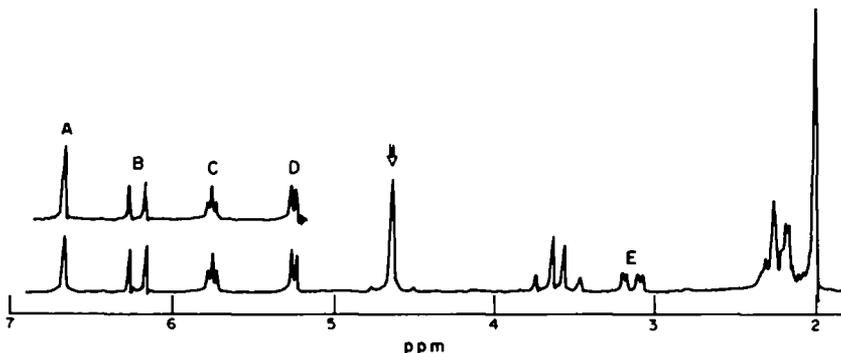


FIG. 4. NMR-Teilspektrum von **3** in $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$. Beweis der Kopplung von Proton A mit den Protonen der Methylengruppe $-\text{CH}_2-\text{OAc}$.

ppm erscheint. Diese Verbreiterung des Signals rührt von einer "long-range" Kopplung mit dem AB-Quartett der Methylengruppe mit Zentrum bei $\delta = 4.64$ her, denn beim Bestrahlen des AB-Quartetts geht das verbreiterte Signal in ein scharfes Singulett über (Fig. 4).

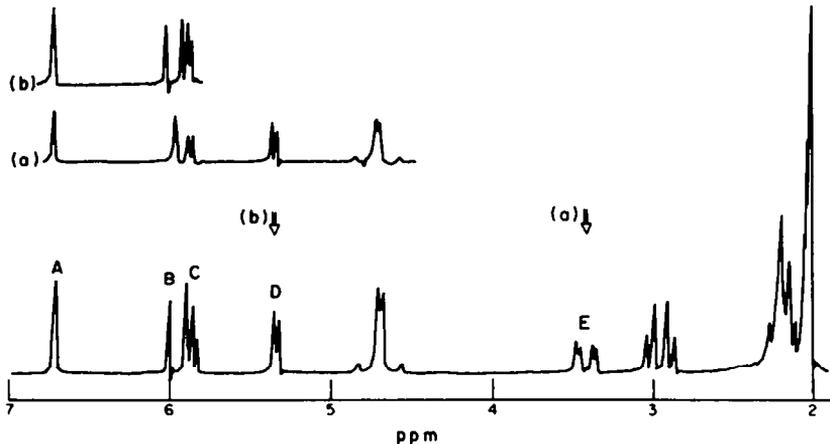
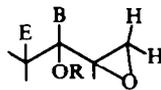
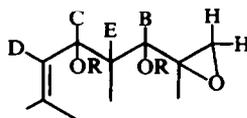


FIG. 5. NMR-Teilspektrum von 1 in CDCl_3 . Beweis der Kopplungen $E \rightarrow B$, $E \rightarrow C$ und $D \rightarrow C$.

Proton E ist entsprechend seiner chemischen Verschiebung ein tertiäres Wasserstoffatom. Da beim Öffnen des Epoxidringes in 1 mit HJ zum 3 das Dublett des Protons B ins tiefere Feld nach $\delta = 6.22$ wandert, (Figs. 3 und 4) und dasselbe Proton sicher mit einer Kopplungskonstanten von $J_{BE} = 10.0$ Hz mit Proton E (Fig. 5) koppelt, wurde zunächst folgende Sequenz angenommen:

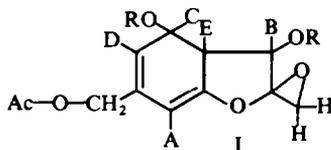


Da Proton C ebenfalls mit $J_{CE} = 2.8$ Hz mit Proton E koppelt, wie durch Doppelresonanz* bewiesen werden konnte, und Proton D schliesslich wiederum der zweite Kopplungspartner mit $J_{DC} = 2.8$ Hz von Proton C (Fig. 5) ist, schien folgende Sequenz gerechtfertigt:

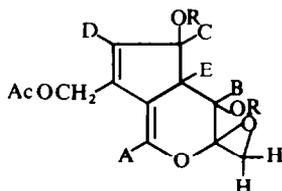


* Herr Dr. A. Melera von der Varian A. G., Zürich/Schweiz, hat alle hier mitgeteilten Doppelresonanzexperimente durchgeführt, wofür ich ihm zu grossem Dank verpflichtet bin.

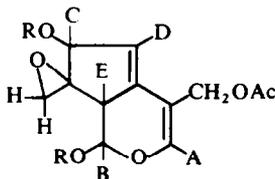
Die Kombination dieses Molekülteiles mit dem "Dienteil" führte fast zwangsläufig zu dem in der 2. Mitteilung¹ gemachten Strukturvorschlag:



Ausser dieser "Benzofuranstruktur" kommen jedoch noch zwei Cyclopentapyranstrukturen als mögliche Formeln für 1 in Betracht:



II



III

Unter der Voraussetzung, dass die Valepotriate den gleichen C_{10} -Baustein enthalten wie die Dihydrovalepotriate¹ lassen sich unter Zuhilfenahme der NMR-Spektren von 16 und 17 die Strukturen I und II praktisch ausschliessen, da bei einer Hydrierung der mit der Enolätherdoppelbindung in Konjugation stehenden Doppelbindung die $-CH_2-O-$ Gruppe sicher nicht mehr, wie zum Beispiel in 16, ein AB-Quartett mit $\delta_A = 4.42$ und $\delta_B = 4.68$ und einer Kopplungskonstanten von $J_{AB} = 12$ Hz ergeben würde, (Fig. 14) sondern im höheren Feld entweder die Signale eines A_2X

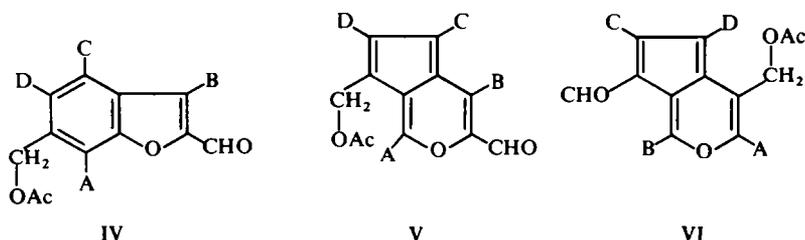
oder die eines ABX-Systems, entsprechend der $\begin{array}{c} H \\ | \\ -C-CH_2-O \\ | \end{array}$ Gruppierung.

Hieraus ergibt sich, dass für Valtratum nur noch die Strukturformel III in Frage kommt.

D. Die Konstitution von Baldrial (2)

I. *Allgemeines und funktionelle Gruppen.* Das in intensiv gelb gefärbten Prismen vom F.P. = $112-113^\circ C$ kristallisierende 2 hat nach Verbrennungsanalyse und Massenspektrum die Bruttoformel $C_{12}H_{10}O_4$. Verbindung 2 ist ein Essigsäureester wie sich durch Hydroxylaminolyse und papierchromatographischen Nachweis des Essigsäurehydroxamates leicht nachweisen lässt. Dem entsprechen im IR (siehe Fig. 6) die Banden bei $\nu = 1732$ und 1247 cm^{-1} und das scharfe Signal der Acetatmethylgruppe im NMR-Spektrum bei $\delta = 2.1$ ppm; 2 ist ein α - β -ungesättigter Aldehyd mit einer sehr niedrig frequenten $\nu-C=O$ -Bande bei 1637 cm^{-1} und den Aldehyd-C-H-Valenzschwingungen bei $\nu = 2740$ und 2800 cm^{-1} ; 2 gibt damit in Einklang stehend ein Dinitrophenylhydrazon, ein Semicarbazon und ein Thiosemicarbazon (Experimenteller Teil).

II. *Atomsequenz*. In Ableitung zu den für Valtratum (1) diskutierten Strukturformeln I, II und III müssen für Baldrinal (2) die Formeln IV, V und VI erörtert werden:



Unter der Voraussetzung, dass Baldrinal das gleiche Ringgerüst wie 1 und 16 hat, können die Formeln IV und V für 2 ebenso wenig in Betracht kommen, wie die Formeln I und II für Valtratum (1). Gegen Formel IV spricht weiterhin die Kopplungskonstante $J_{CD} = 3 \text{ Hz}$ im NMR-Spektrum von 2, welche für eine "Ortho-Kopplung" an einem Benzolkern viel zu klein ist,^{8,9} jedoch durchaus in der Grössenordnung von an Fulvensystemen ermittelten Kopplungskonstanten liegt.¹⁰ Im Einklang mit einer "Fulvenstruktur" stehen auch die tiefgelborange Farbe sowie die UV- und IR-Spektren der Substanz 2.

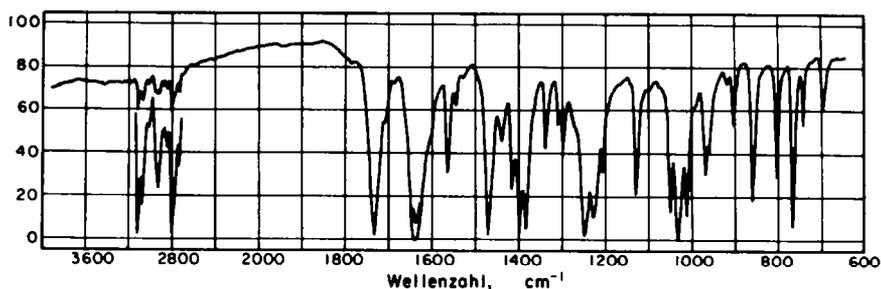
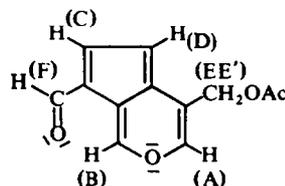


FIG. 6. IR-Spektrum von Baldrinal (2) (1 mg Substanz/300 mg K Br)

TABELLE 2. δ -WERTE UND KOPPLUNGSKONSTANTEN VON 2, GEMESSEN IN CDCl_3

Protonen	chemische Verschiebung bezogen auf TMS = 0	Kopplungskonstanten in Hz
Ac	Singulett bei $\delta = 2.1 \text{ ppm}$	
EE'	Dublett bei $\delta = 5.24 \text{ ppm}$	$J_{EA} \cong 1.0 \text{ Hz}$
D	Quartett bei $\delta = 6.56 \text{ ppm}$	$J_{DC} = 3.0 \text{ Hz}$
	$\delta = 6.59 \text{ ppm}$	$J_{DB} = 0.7 \text{ Hz}$
C	Dublett bei $\delta = 7.82 \text{ ppm}$	$J_{CD} = 3.0 \text{ Hz}$
A	Dublett bei $\delta = 7.86 \text{ ppm}$	$J_{AB} \cong 1.0 \text{ Hz}$
B	Dublett bei $\delta = 9.14 \text{ ppm}$	$J_{BD} = 0.7 \text{ Hz}$
F	Singulett bei $\delta = 9.91 \text{ ppm}$	



Diese Daten sprechen eindeutig für die Struktur IV, wobei insbesondere die durch Doppelresonanz bewiesenen "long-range"-Kopplungen zwischen Proton A und der Methylengruppe und diejenige zwischen den Protonen B und D hervorzuheben sind.

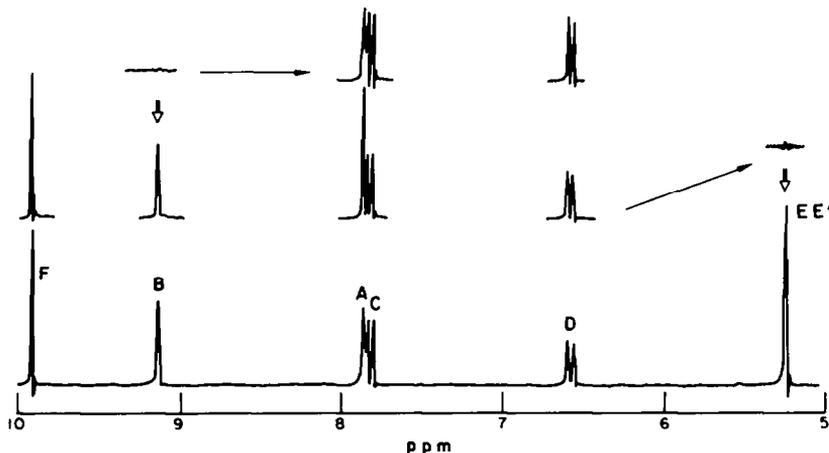


FIG. 7. NMR-Teilspektrum von Baldrinol (2) in CDCl_3 . Beweis der Kopplungen $\text{EE}' \rightarrow \text{A}$ und $\text{D} \rightarrow \text{B}$.

Das Pseudoazulen (2) vermag mit Säuren wasserlösliche Salze zu geben, die oft nach längerem Stehen eine blau-grüne Farbe annehmen. Aus diesem Grunde war es interessant, ein NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure aufzunehmen. Obwohl mit dieser Säure nur eine leichte grünliche Färbung zur Zeit der Messung zu erkennen war, ist die Tatsache bemerkenswert, dass gegenüber der Messung in CDCl_3 das Signal des Aldehydprotons von $\delta = 9.91$ ins höhere Feld nach $\delta = 9.58$ als auch das Signal des Protons B von $\delta = 9.14$ nach $\delta = 9.0$ wanderte, während die übrigen Signale alle eine höhere chemische Verschiebung aufweisen als im CDCl_3 -Spektrum. Am auffallendsten ist die Zunahme der chemischen Verschiebung von Proton A gegenüber der Abnahme derjenigen von Proton B.

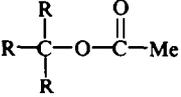
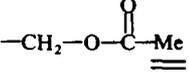
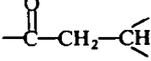
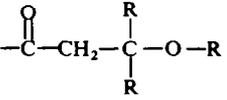
TABELLE 3. δ -WERTE VON BALDRINAL IN TRIFLUORESSIGSÄURE

Bez.	δ -Werte in CDCl_3	δ -Werte in CF_3COOH	Differenz der δ -Werte
Ac	2.1	2.28	+ 0.18
EE'	5.24	5.57	+ 0.33
D	6.56	7.28	+ 0.72
	6.59	7.31	
C	7.82	8.37	+ 0.55
A	7.86	8.75	+ 0.89
B	9.14	9.00	- 0.14
F	9.91	9.58	- 0.33

Beweise:

- (1) Beim sauren oder pyrolytischen Abbau von **10** wird ebenfalls Baldrinal (**2**) gebildet.
- (2) Verbindung **10** hat das gleiche UV-Maximum von $\lambda = 256 \text{ m}\mu$ wie **1**.
- (3) Es gibt mit $\text{Br}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ebenfalls "Monomethoxybromide" wie **1**.
- (4) Es bilden sich wie bei **1** mit NaX in Eisessig die entsprechenden Hydrine.
- (5) Das IR-Spektrum von **10** enthält die charakteristischen Hauptbanden des analogen Spektrums von **1** (Fig. 10).
- (6) Das NMR-Spektrum von **10** enthält im Bereich zwischen $\delta = 3$ und $\delta = 7 \text{ ppm}$ die gleichen Signale wie das analoge Spektrum von **1**. Das Spektrum zwischen $\delta = 0$ und $\delta = 3 \text{ ppm}$ (Fig. 9) enthält aber folgende charakteristischen Signale:

TABELLE 5. δ -WERTE DER "ACYLPROTONEN" VON ACEVALTRATUM **10**

Signale	Anzahl der Protonen	Zuordnung
$\delta = 0.98$ (D/J = 6)	6	
$\delta = 1.51$ (S)	6	
$\delta = 1.96$ (S)	3	
$\delta = 2.04$ (S)	3	
$\delta = 2.22$ (M)	3	
$\delta = 2.88$ (S)	2	

D = Dublett.
 S = Singulett.
 M = Multipllett.

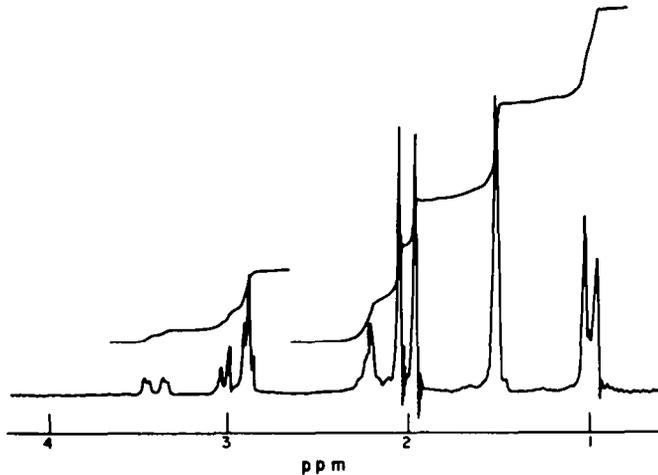
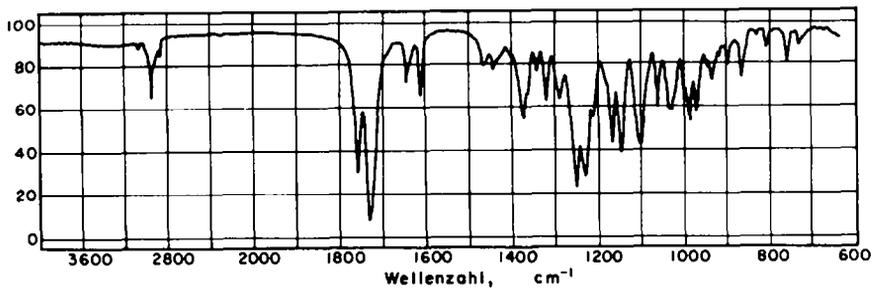
FIG. 9. NMR-Teilspektrum von Acevaltratum (10) in CDCl_3 .

FIG. 10. IR-Spektrum von Acevaltratum (10) in KBr (1/300).

Damit dürfte die Formel **10** für Acevaltratum hinreichend bewiesen sein.

G. Die Konstitution des Valtratum-isovaleroxyhydrin (**6**)

Wie bereits oben erwähnt, halten wir **6** nicht für einen genuinen Ester, obwohl wir ihn aus *V. wallichii* D.C. isoliert haben. Wir konnten diesen Ester inzwischen meist neben **2** in vielen Valeriana-Drogen des Handels nachweisen, die reichlich Valtratum (**1**) enthalten.

Die Bildung von **6** neben **2** aus **1** lässt sich dünnschichtchromatographisch wie folgt nachweisen: Man trägt in üblicher Weise eine ätherische Lösung von **1** auf eine Kieselgel-G-Dünnschichtplatte, lässt diese 2–3 Stunden bei Raumtemperatur, gegebenenfalls unter UV-Bestrahlung liegen, trägt dann in gleicher Höhe **6**, **2** und wieder **1** auf und chromatographiert. Nach dem Besprühen mit $\text{SbCl}_3/\text{CHCl}_3$ und Erwärmen auf 105° erscheint im Chromatogrammstreifen des **1**, welches als dünner Film auf Kieselgel-G der Bestrahlung und dem Luftsauerstoff ausgesetzt war, das Hydrin **6** als intensiv blauer Fleck oberhalb des gelben Baldrinal-Fleckes, während im Chromatogrammstreifen des rasch entwickelten **1** nur der schmutzig grüne Flecken von reinem **1** zu sehen ist.

Für das aus Äther/Petroläther (1:9) in langen, weissen Nadeln vom F.P. = 105–107°C kristallisierende **6** wurde aus Verbrennungsdaten, der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung in Benzol und der Integration der Protonen im NMR-Spektrum die Summenformel $C_{27}H_{40}O_{10}$ gefunden. Verbindung **6** ist wie **1** und dessen Hydrine **3**, **4** und **5** stark rechtsdrehend. $[\alpha]_D^{22} + 204.5$ in Methanol; **6** absorbiert im UV bei $\lambda = 256 \text{ m}\mu$ wie **1** und **10**. Dem Dienchromophor entsprechen im IR-Spektrum (Fig. 11) die beiden $\nu\text{-C=C}$ -Banden bei 1612 und 1640 cm^{-1} , sowie die $=\text{C-H}$ Valenzschwingungen bei 3060 cm^{-1} . Die auffallendsten Unterschiede im IR-Spektrum von **6** gegenüber demjenigen von **1** und **10** ist eine zusätzliche dritte $\nu\text{-C=O}$ -Schwingung bei 1702 cm^{-1} zu den beiden bei 1735 und 1762 , und eine OH-Bande bei 3440 cm^{-1} . Das Hydroxylproton gibt im NMR-Spektrum von **6** ein Singulett bei $\delta = 2.7$, welches beim Verdünnen mit CCl_4 ins höhere Feld wandert. Die NMR-Spektren von **6** und **1** haben im Bereich zwischen $\delta = 4.5$ und $\delta = 7$ praktisch die gleichen Signale. Im höheren Feld fehlt jedoch im Spektrum von **6** das typische AB-Quartett der Oxiranringprotonen bei ca. $\delta = 3 \text{ ppm}$.

Stattdessen taucht ein 2 Protonen entsprechendes Singulett bei $\delta = 4.27 \text{ ppm}$ auf, welches der Gruppierung $\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{X} \\ | \quad / \\ \text{C} - \text{CH}_2 \\ | \end{array}$ zugeordnet werden kann, in der X eine Acyloxygruppe bedeutet, da das Signal eine chemische Verschiebung aufweist, die zwischen derjenigen der Methylenprotonen $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C} - \text{CH}_2 - \text{J} \end{array}$ bei $\delta \cong 3.6$ und derjenigen der Methylenprotonen EE' entsprechend der Gruppierung $\begin{array}{c} | \\ =\text{C} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{Ac} \end{array}$ bei $\delta \cong 4.75$ im Jodhydrin (**3**) liegt.

Durch die Hydroxylaminolyse lassen sich nur Isovaleriansäure und Essigsäure nachweisen. Beim sauren Abbau bildet sich wie bei allen von **1** oder **10** ableitbaren Hydrinen kein Baldrinol mehr, sondern es entstehen nur tiefblaue, mit Wasser mischbare Farbsalzlösungen, die bei vorsichtiger Neutralisation allmählich in violette Lösungen übergehen, die bereits zwischen $\text{pH} = 7$ und $\text{pH} = 8$ zu amorphen braunen Pulvern polymerisieren, welche Temperaturen bis 300° ohne sichtbare Veränderungen ausgesetzt werden können.

Dass es sich bei dem Acyloxyrest X um die Isovaleroxygruppe handelt, geht unter anderem aus dem NMR-Spektrum hervor; der Signalgruppe bei $\delta \cong 1$ entsprechen

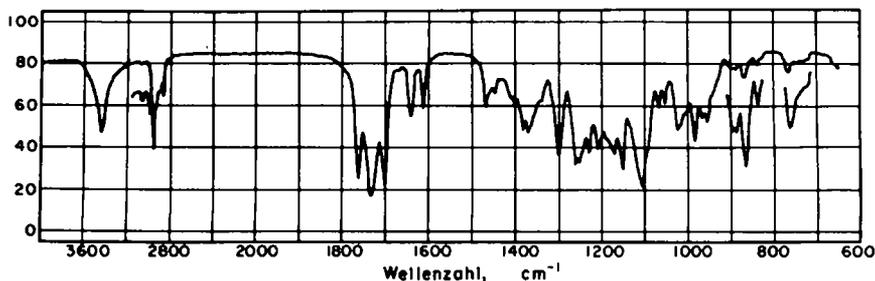


FIG. 11. IR-Spektrum von Valtratum-Isovaleroxyhydrin (**6**); in KBr (1/300 mg).

18 Protonen, statt 12 bei **1** oder **3**, was auf die Anwesenheit einer zusätzlichen Iso-propylgruppe schliessen lässt. Die restlichen 3 Protonen finden sich gemeinsam mit den 6 analogen Protonen der übrigen Isovaleroxygruppen als komplexe Signalgruppe mit Zentrum bei $\delta \cong 2.2$ ppm.

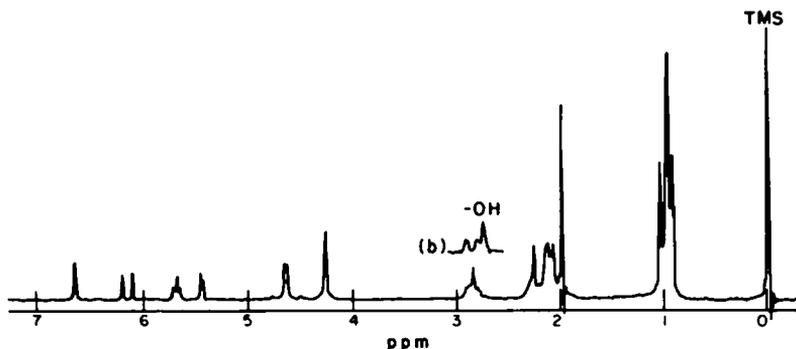


FIG. 12. NMR-Spektrum von **6** in CCl_4 ; (b) nach Verdünnung.

H. Die Konstitution der Dihydrovalepotriate¹ (**16** und **17**)

I. Allgemeines. Den Diisovalerylester **16** (**1**) (Dihydrovalepotriatum,¹ Didrovaltratum²) konnten wir bisher in allen Valtratum (**1**) führenden Pflanzen nachweisen. In den meisten Valtratum führenden Pflanzen erreichte **16** jedoch nur einen Bruchteil der Valtratumkonzentration. Dabei ist noch bemerkenswert, dass **16** oft nur in den älteren unterirdischen Pflanzenteilen nachgewiesen werden kann. Wie bereits oben erwähnt, gibt es jedoch chemische Rassen, die **16** in beträchtlichen Mengen kumulieren. Aus einer solchen Rasse von *V. Wallichii* D.C. konnten wir auch erstmals den Isocaproylester (**17**) isolieren.

II. Die Konstitution von Didrovaltratum (16). Aus Verbrennungsanalysen und kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmungen ergab sich für die aus Äther/Hexan in langen, weissen Nadeln vom F.P. = 64–65° kristallisierende Substanz **16** die Bruttoformel $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_8$.

Die 32 Protonen wurden durch das NMR-Spektrum bestätigt.

Funktionelle Gruppen. Das linksdrehende **16**, $[\alpha]_D^{20} - 80^\circ$, ist wie **1** ein "Mischester" der Isovalerian- und der Essigsäure. Die Säuren wurden als Hydroxamsäuren

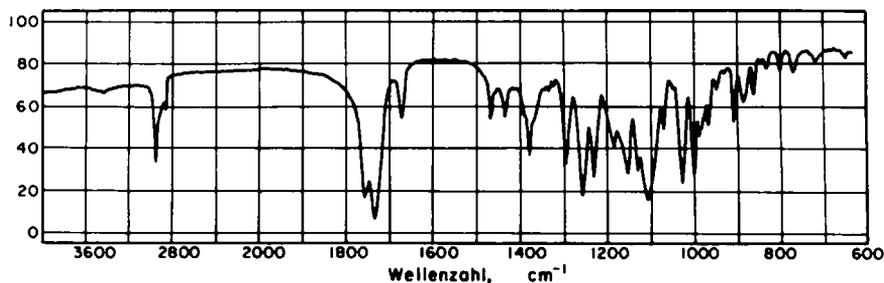


FIG. 13. IR-Spektrum von Didrovaltratum (**16**), in KBr (1/300 mg)

papierchromatographisch identifiziert.¹¹ Im IR-Spektrum hat **16** analog **1** und **10** 2 ν -C=O-Banden bei 1733 und 1766 cm^{-1} . Verbindung **16** enthält 2 Isovaleroxy- und 1 Acetoxygruppe, die durch folgende Signale des NMR-Spektrums bestätigt werden:

Ein aus 12 Protonen bestehendes Dublett bei $\delta = 0.95$ mit $J = 6.6$ Hz entspricht den Methylgruppen von 2-Isopropylgruppen und ein 3 Protonen entsprechendes Singulett bei $\delta = 2$ beweist die Anwesenheit nur eines Acetatrestes.

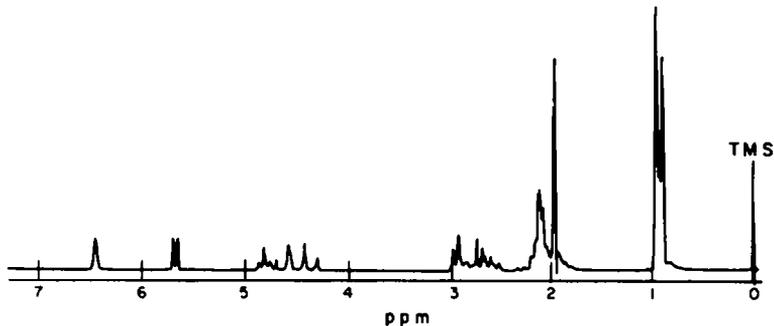
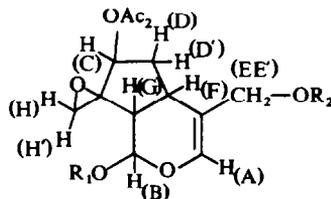


FIG. 14. NMR-Spektrum von Didrovaltratum (**16**) in CCl_4 .

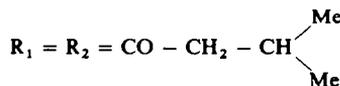
In **16** ist nur noch eine Doppelbindung enthalten. Die UV-Absorption dieser Doppelbindung ist nicht exakt bestimmbar; sie schwankt je nach Konzentration der methanolischen Lösung zwischen $\lambda = 204$ und 218 μ .

Die bei 1672 cm^{-1} liegende ν -C=C-Bande ist sehr intensiv, was für eine Enolätherdoppelbindung spricht. Diese konnte durch die Herstellung der "Methoxybromide" **23** und **24** bestätigt werden. Der chemische Beweis für den Oxiraningang gelang durch die Darstellung der "Hydrine" **18** bis **22**.

Atomsequenz. Die Sequenz der Protonen in **16** wurde zunächst in Analogie zu derjenigen in **1** unter Zuhilfenahme des NMR-Spektrums wie folgt angenommen und durch Doppelresonanzversuche, welche durch die Figuren 15 und 16 wiedergegeben werden, bestätigt:



Didrovaltratum (**16**)



Proton (A) kommt als Vinylätherproton die höchste chemische Verschiebung zu. Ihm entspricht das Dublett bei $\delta = 6.5$ mit $J_{AE} \cong 1$ Hz. Die "long-range"-Kopplung mit den Protonen EE' wurde durch Bestrahlen des Protons (A) bewiesen (Fig. 15a), wobei eine deutliche Verschärfung des EE'-AB-Systems festgestellt wurde.

Das "Acetalproton" (B) erscheint als Dublett bei $\delta = 5.81$. Es koppelt mit einer Konstanten von $J_{BG} = 5$ Hz mit Proton (G), das als Quartett bei $\delta = 2.70$ zu erkennen ist. Die Kopplung $B \rightarrow G$ ist aus Fig. 15b zu ersehen. Durch Bestrahlen von (B) bei $\delta = 5.81$ Hz vereinfacht sich das Quartett bei $\delta = 2.7$ zu einem Dublett mit $J_{GF} = 8$ Hz. Das Triplet des Protons (C) bei $\delta = 4.92$ mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6$ Hz resultiert aus der Kopplung mit den Methylenprotonen (DD'), die zusammen mit den 4 Methylenprotonen und den 2 tertiären Wasserstoffatomen der Isovaleroxyreste mit Zentrum bei $\delta \cong 2.24$ erscheinen, was ebenfalls durch Doppelresonanz bewiesen wurde (siehe Fig. 15c und Fig. 16d). Durch Bestrahlen des Protons (F) bei $\delta = 2.93$ (Fig. 16e) sind Änderungen der komplexen Signalgruppe bei $\delta = 2.24$ zu erkennen, was ein Hinweis für die Kopplung $F \rightarrow DD'$ ist und aus dem Dublett des Protons (A) ist ein scharfes Singulett geworden, was als ein Beweis für die Allylstellung dieser Protonen ist. Schliesslich wurde durch das in Fig. 16f wiedergegebene

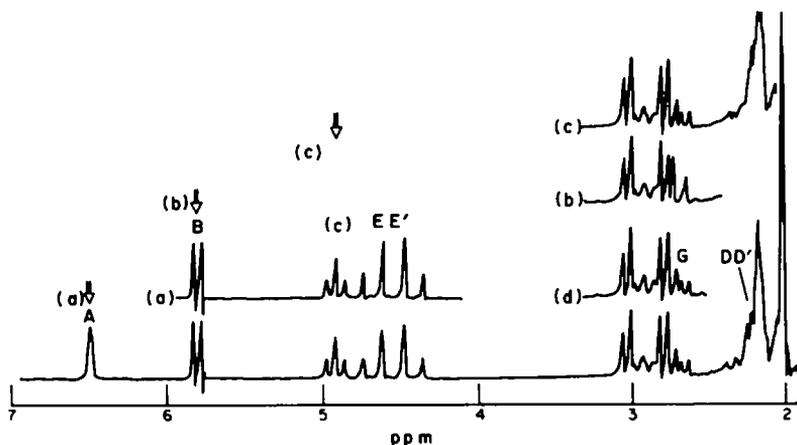


FIG. 15. NMR-Teilspektrum von (16) in CDCl_3 , Beweis der Kopplungen (A) \rightarrow (EE'), (B) \rightarrow (G) und (C) \rightarrow (DD').

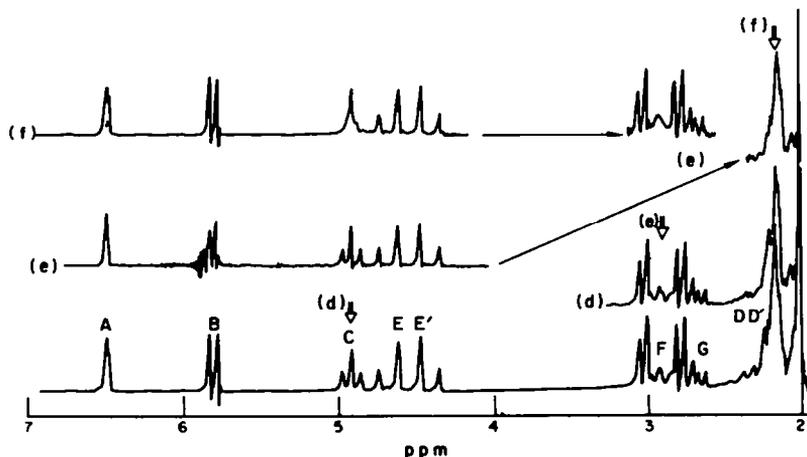


FIG. 16. NMR-Teilspektrum von 16 in CDCl_3 , Beweis der Kopplungen (F) \rightarrow (A); (F) \rightarrow (DD') und (DD') \rightarrow (C).

Doppelresonanzexperiment die Kopplung der Protonen (DD') mit Proton (C) bewiesen, indem durch Bestrahlen bei $\delta \cong 2.24$ das Triplet des Protons (C) bei $\delta = 4.92$ mit $J_{CD} = 6$ Hz zu einem verbreiterten Singulett zusammenbricht.

Abbaureaktionen mit 16. Versuche zur Eliminierung der beiden Isovaleroxygruppen mit dem Ziel, das 5,6-Dihydrobaldriinal-analogon zu gewinnen, schlugen fehl. Die Hydrolyse des Esters wurde unter den verschiedensten Bedingungen versucht, ohne dass dabei der korrespondierende Alkohol erfasst werden konnte. Es trat stets Polymerisation ein. Lediglich durch eine Ammonolyse von 16 mit NH_3/MeOH konnten zwei kristalline Verbindungen erhalten werden, für die wir die Strukturen 25 und 26 aufgrund spektroskopischer Daten vorschlagen.

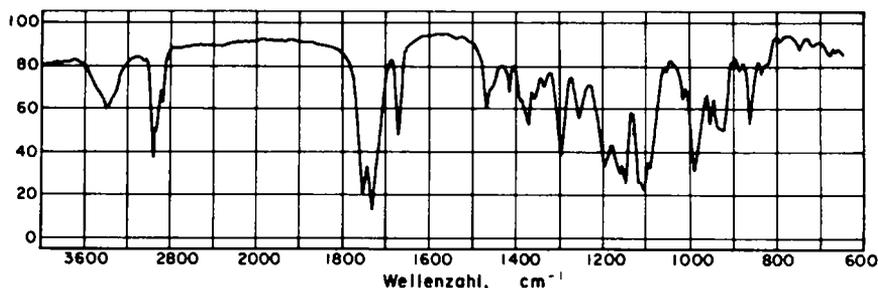


FIG. 17. IR-Spektrum von "Desacetyl"-didrovaltratum (25) in KBr (1/300).

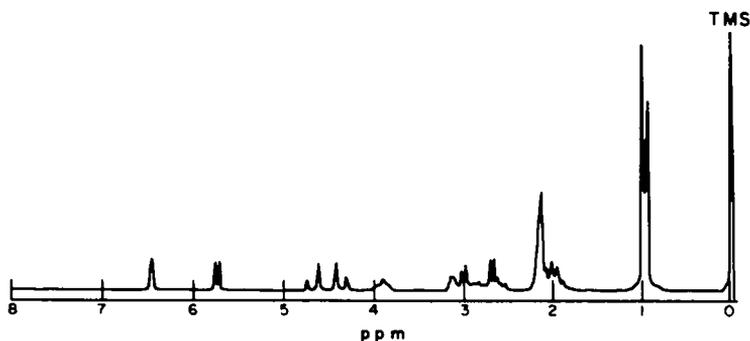


FIG. 18. NMR-Spektrum von "Desacetyl"-didrovaltratum (25) in CCl_4 .

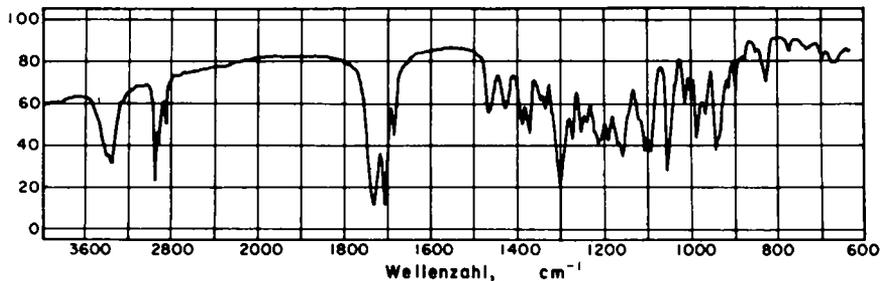


FIG. 19. IR-Spektrum von 26 in KBr (1/300).

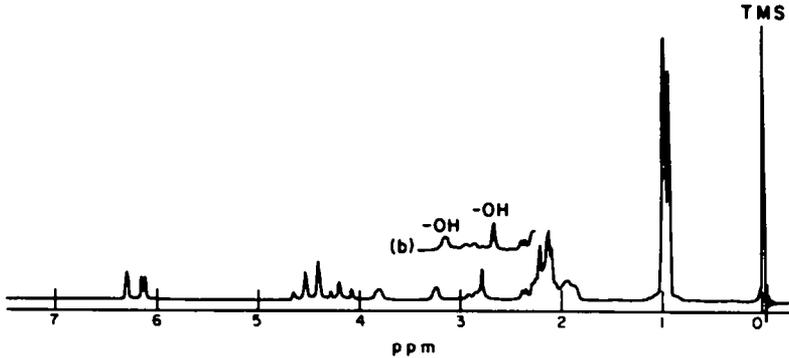


FIG. 20. NMR-Spektrum von **26** in CCl_4 , b.) Teilspektrum nach Verdünnung mit CCl_4 .

III. Die Konstitution von "Homo-Didrovaltratum" (**17**)

Die Substanz **17** unterscheidet sich von **16** dadurch, dass eine der beiden Isovaleroxygruppen durch eine Isocaproxygruppe ersetzt ist. Die Hydroxylaminolyse von **17** und die anschließende Papierchromatographie¹¹ der Hydroxamsäuren lieferten den eindeutigen Beweis, dass **17** ein "Mischester" der Essig-, Isovalerian- und der Isocapronsäure ist. Durch vergleichende Analyse der NMR-Spektren von **16** und **17** lässt sich der Ersatz einer der beiden Isovaleroxygruppen in **16** durch einen Isocaproxyrest in **17** gut belegen, da sich das Spektrum von **17** nur durch die Signale zwischen $\delta = 1$ und $\delta = 2.5$, welche von der zusätzlichen $-\text{CH}_2-$ -Gruppe in dem einen Fettsäurerest herrühren, von demjenigen von **16** unterscheidet. (Vergleiche auch das Spektrum Nr. 142 im "Variankatalog" von 4-methyl-n-valeramid = Isocaproylamid) Bezüglich der Stellung der Isocaproxy-Gruppe vgl. den Abschnitt über die Hydroxylaminolyse.

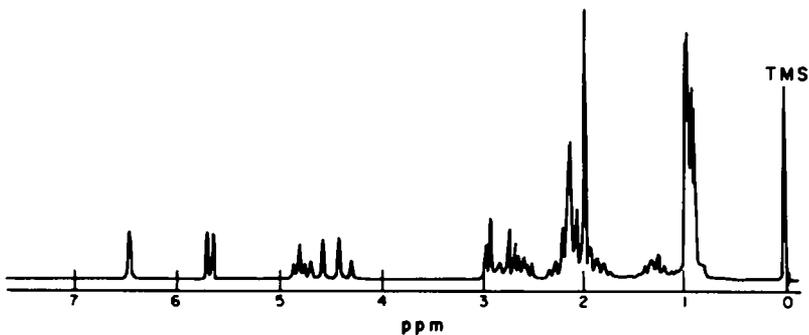


FIG. 21. NMR-Spektrum von "Homodidrovaltratum" (**17**) in CCl_4 .

Die UV- und IR-Spektren von **17** unterscheiden sich nur so geringfügig von den analogen Spektren von **16**, dass sie keine zusätzliche Aussage zur Konstitution gestatten.

J. Die Konstitution der 8,11-Desoxido-didrovaltrate (14 und 15)

I. Zur Isolierung. Die ebenfalls in langen, weissen Nadeln kristallisierenden Ester 14 und 15 kommen in der "Didrovaltratum-Rasse" von *V. Wallichii* D.C. nur zu etwa 0.05% vor. Trotzdem lassen sie sich verhältnismässig gut isolieren, da sie bei der Aufarbeitung der genuinen Gesamtester¹² zunächst zusammen mit 16 und 17 als Mischkristalliat anfallen. Beim fraktionierten Kristallisieren aus Äther/Petroläther oder Isopropanol/Benzin kristallisiert zuerst 16, während sich 17, 14 und 15 in der Mutterlauge anreichern. Zur gleichzeitigen Reindarstellung von 14, 15 und 17 chromatographiert man vorzugsweise eine solche Mutterlauge an Aluminiumoxid/Aluminiumacetat analog der Reindarstellung von 1.⁵

II. Die funktionellen Gruppen. Die Verbindungen 14 und 15 unterscheiden sich nur durch ihre Säurereste R_1 und R_2 , und zwar entspricht 14 seinem Sauerstoffhomologen 16, und 15 seinem Sauerstoffhomologen 17, was sich wiederum durch Hydroxylaminolyse und anschließende Chromatographie der Hydroxamsäuren und durch die NMR-Spektren belegen lässt. Da sich die UV- und IR-Spektren der Verbindungen 14 und 15 kaum unterscheiden und in den NMR-Spektren beider Substanzen die Signale zwischen $\delta = 2.5$ und 7 ppm praktisch ident sind, sollen im folgenden nur die spektroskopischen Daten von 14 zur Konstitutionsermittlung herangezogen werden.

Verbrennungsanalyse und kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Benzol ergaben für 14 die Bruttoformel $C_{22}H_{32}O_7$. Da das Vorhandensein der gleichen Säurereste wie in 16 bewiesen ist, muss der C_{10} -Baustein von 14 ein Sauerstoffatom weniger enthalten als derjenige von 16. Das IR-Spektrum von 14 zeigt gegenüber dem von 16 Abweichungen, die auf das Fehlen des Oxiranringes hinweisen. Folgende im Spektrum von 16 starke bis mittelstarke Banden fehlen im Spektrum von 14: $\nu = 1255 \text{ cm}^{-1}$; $\nu = 1105 \text{ cm}^{-1}$; $\nu = 910 \text{ cm}^{-1}$.

Die übrigen Banden zeigen keine oder nur geringe Abweichungen. So ist beispielsweise bei 14 eine Erniedrigung der einen Carbonylfrequenz von $\nu = 1766$ in 16 nach $\nu = 1752 \text{ cm}^{-1}$, während die zweite Bande bei $\nu = 1733 \text{ cm}^{-1}$ unverändert geblieben ist. Die Enolätherbande bei $\nu = 1672 \text{ cm}^{-1}$ ist in beiden Verbindungen gleich.

Verbindung 14 reagiert nicht wie 16 mit NaJ oder NaSCN in Eisessig/Na-Acetat zu den entsprechenden Hydrinen.

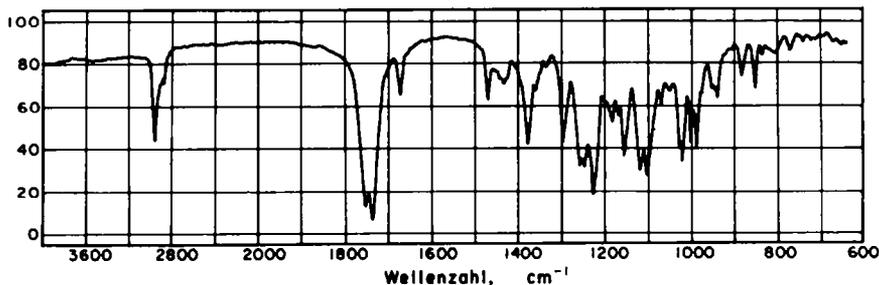


FIG. 22. IR-Spektrum von "8,11-Desoxido-didrovaltratum" (14) in KBr (1/300).

Aus diesen Befunden kann die Anwesenheit einer Epoxidgruppe in 14 ausgeschlossen werden. Der Beweis, dass in 14 anstelle einer Epoxidgruppe eine $CH_2=C$ -Gruppe vorliegt, konnte nur NMR-spektroskopisch erbracht werden, da im IR-

Spektrum die für diese Gruppe angegebenen Frequenzen¹³ $\nu = 3075\text{--}3095$ (CH-Valenz), $\nu = 885\text{--}895$ (CH₂ Wagging) $\nu = 1750\text{--}1800$ und $\nu = 1410\text{--}1420$ (CH₂ Rocking) zufolge Überlagerung durch andere Banden schwer nachzuweisen sind.

Im NMR-Spektrum von **14** fehlt das für Epoxide charakteristische AB-Quartett bei $\delta = 3$ ppm; dafür sind jedoch zwei verbreiterte Signale bei $\delta = 5.34$ und $\delta = 5.43$ vorhanden.

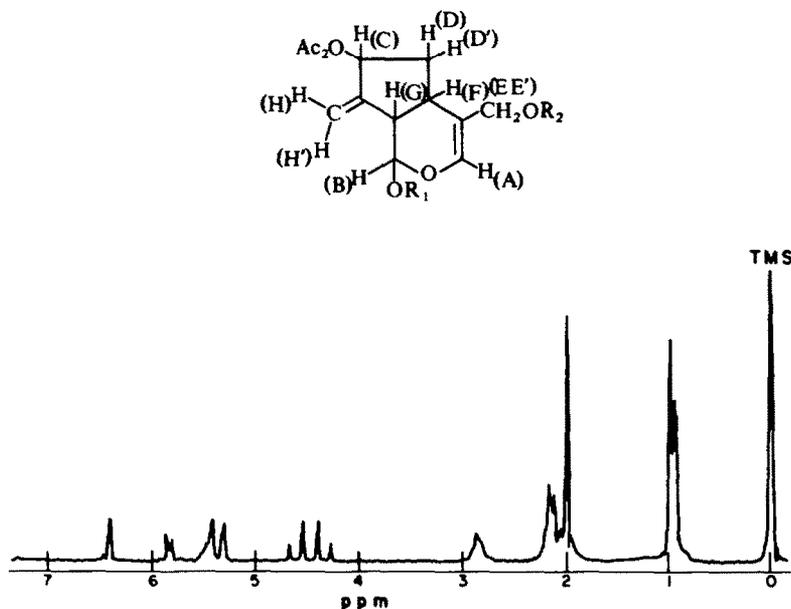


FIG. 23. NMR-Spektrum von "8,11-Desoxidodidrovaltratum" (**14**) in CCl₄.

Die "Verbreiterung" der Signale rührt von mehreren "long-range"-Kopplungen her mit Kopplungskonstanten von $J \cong 1$ Hz. Beim "Bestrahlen" der Protonen G und F, welche als verbreitertes Triplet mit Zentrum bei $\delta = 2.92$ erscheinen, werden die Signale der beiden endständigen Vinylprotonen "einfacher".

Aus dem Dublett des Protons B bei $\delta = 5.88$ mit $J_{BG} = 5$ Hz wurde bei diesem Doppelsonanzexperiment ein Singulett während das Singulett des Protons A bei

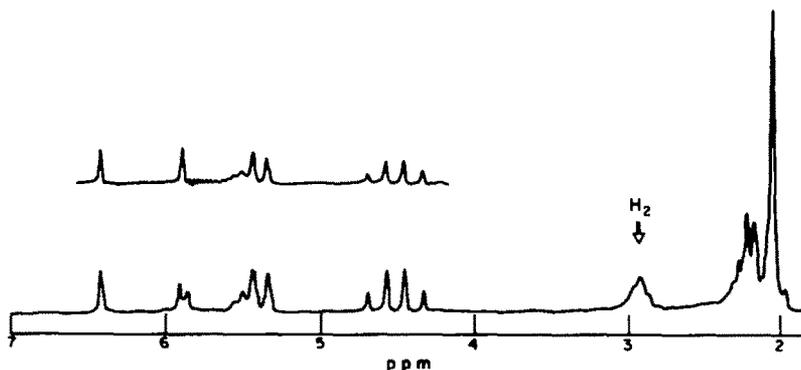


FIG. 24. NMR-Teilspektrum von 8,11-Desoxidodidrovaltratum (**14**) in CDCl₃.

TABELLE 6. ZUORDNUNG DER H-ATOME*

Substanz-Nr.	C-1	C-3	C-5	C-6	C-7	C-9	C-10	C-11	Lösungs- mittel
1	5.96 d (10)	6.72 S	—	5.34 d (2.8)	5.86 t (2.8)	3.41 q (10 + 2.8)	4.77, 4.62 AB (12.5)	3.02, 2.89 AB (5)	CDCl ₃
3	6.22 d (10)	6.67 S	—	5.24 d (2.4)	5.75 t (2.4)	3.14 q (10 + 2.4)	4.71, 4.85 AB (13.5)	3.70, 3.53 AB (10)	CDCl ₃
6	6.15 d (9.8)	6.65 d (<1)	—	5.46 d (2.8)	5.69 t (2.8)	2.87 q (9.8 + 2.8)	4.72, 4.57 AB (13)	4.27 S	CCl ₄
14	5.88 d (5)	6.42 d (<1)	2.92 m	~2.2 m	5.50 t	2.92 m	4.63, 4.39 AB (12)	5.43, 5.34 m, m	CDCl ₃
16	5.81 d (5)	6.50 d (1)	2.93 m	2.24 m	4.92 t (6)	2.70 q (8 + 5)	4.68, 4.42 AB (12)	3.04, 2.80 AB (5)	CDCl ₃
25	5.74 d (4.8)	6.45 d (<1)	2.83 m	~2.0 m	3.90 t (6)	2.60 q (7 + 4.8)	4.67, 4.37 AB (12)	3.00, 2.67 AB (4.8)	CCl ₄
26	6.20 d (4)	6.36 d (1)	~2.0 m	~2.0 m	3.85 t (2.4)	2.00 m	4.59, 4.38 AB (12)	4.55, 4.17 AB (12)	CDCl ₃

* Die Werte sind δ -Werte, bezogen auf Tetramethylsilan (TMS), $\delta = 0$, als internem Standard. Die Zahlen in Klammern sind die jeweiligen Kopplungskonstanten (J) in Hz. Es bedeuten ferner: S = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und m = Multiplet.

$\delta = 6.42$ sowohl wie das AB-Quartett der Protonen EE' bei $\delta = 4.63$ bzw. $\delta = 4.39$ und einer Kopplungskonstanten mit $J_{EE'} = 12$ Hz "intensitätsärmer" wurden. Das verbreiterte Triplett des Protons C bei $\delta = 5.50$ ist durch das Bestrahlen des Protons G und F praktisch unverändert geblieben. Einen Hinweis für die Richtigkeit der Struktur **14** gibt ferner die Tatsache, dass das Proton C welches im Spektrum von **16** als Triplett bei $\delta = 4.92$ mit einer Kopplungskonstanten von $J_{CD} = 6$ Hz erscheint, durch den Austausch des Oxiranringes gegen die Vinylgruppe eine grössere chemische Verschiebung nach $\delta = 5.5$ zeigt.

K. Zur Hydroxylaminolyse

Für den Nachweis der Säurekomponenten der aus *Valeriana* isolierten Ester bewährte sich die Überführung dieser in die entsprechenden Hydroxamsäuren und deren chromatographische Identifizierung. Die Darstellung der Hydroxamsäuren erfolgte nach zwei Methoden. Einmal wurden in Anlehnung an die Methode von Fink¹¹ die zu untersuchenden Ester in Methanol/Schwefelsäure "umgeestert" und die überdestillierten Methylester hydroxylaminolysiert, zum anderen erfolgte die Hydroxylaminolyse sofort mit dem Ausgangsester. Da die Methoden zu unterschiedlichen Ergebnissen führten, gelangten beide zur Anwendung. Es fiel uns nämlich auf, dass nach allen direkten Hydroxylaminolysen der Diisovalerylverbindungen wider Erwarten stets der Fleck des Essigsäurehydroxamates intensiver war als der der Isovaleriansäure, während nach vorheriger Umesterung und Überführung in die Hydroxamsäuren erwartungsgemäss stets der Fleck des Isovaleriansäurehydroxamates intensiver war.

Eine Erklärung für dieses Phänomen fanden wir beim Studium der Hydroxylaminolyse an dem Mischester (**17**).

Bei der direkten Hydroxylaminolyse von **17** bilden sich nämlich nur die Hydroxamsäuren der Isocapron- und der Essigsäure im Verhältnis 1:1, während nach Umesterung in Methanol/H₂SO₄. Destillation der Methylester und Hydroxylaminolyse, die Hydroxamsäuren der Essig-, Isocapron- und der Isovaleriansäure im Verhältnis 1:1:1 gebildet werden. Die Bildung einer Hydroxamsäure mit NH₂OH und dem entsprechenden Ester verläuft notwendigerweise unter Acylsauerstoffspaltung. Da bei der Hydroxylaminolyse von **17** ausser den Hydroxamaten der Essig- und der Isocapronsäure freie Isovaleriansäure entsteht, wie sich leicht nachweisen liess, muss angenommen werden, dass sich die Isovaleroxygruppe am C-10 befindet, da von den drei Estergruppen nur die am C-10 so reaktiv sein kann, dass sie sich durch ein nucleophiles Agens verdrängen lässt, bzw. bei einer Solvolyse Spaltung an der Alkylsauerstoffbindung erleidet (Allylester!).

Aus den Beobachtungen lässt sich ableiten, dass in Formel **17** $R_2 = CO \cdot CH_2 - CHMe_2$ und $R_1 = CO(CH_2)_2CHMe_2$ bedeuten müssen.

L. Zur Konfiguration

Die Bestimmung der Konfiguration an dem starren, partiell hydrierten Cyclopenta[c]-pyran-system ist praktisch mit Hilfe der aus den NMR-Messungen gewonnenen Daten allein möglich.

Betrachtet man die Grösse der Kopplungskonstanten J_{19} , so findet man bei **1** und allen untersuchten Derivaten von **1**, dass sie etwa 10 Hz beträgt, während sie bei den analogen "Dihydroderivaten" wie beispielsweise bei **16** und **14** u.a. nur etwa

5 Hz gross ist. Am "Dreiding"-Modell von **1** lässt sich zeigen, dass der Diederwinkel $\phi_{\text{H-1, H-9}}$, hier nur zwei Grössen einnehmen kann, nämlich 180° bzw. 60° unter der Voraussetzung natürlich, dass die energieärmere "Sessel"- bzw. "Twist"-Konformation vorliegt; (die "Wannen"-Konformation kann aus energetischen Gründen ausgeschlossen werden, da hier die Doppelbindungsebenen einen Winkel von ca. 120° einschliessen würden). Nach den von Karplus¹⁴ errechneten Werten müsste der Kopplungskonstanten $J_{1,9} = 5$ Hz ein Diederwinkel von ca. 45° und derjenigen von $J_{1,9} = 10$ Hz ein solcher von ca. 140° entsprechen. Dieser Beweis für die *trans*- bzw. "axiale" Stellung der Protonen an C-1 und C-9 in **1** und seinen Derivaten und einer *cis*- bzw. "äquatorialen" Stellung in **16** und seinen Derivaten wird gestützt durch Untersuchungen von Lemieux *et al.*,¹⁵ wonach in allen Fällen die Kopplungskonstante zwischen zwei benachbarten axialen Protonen "stets am grössten ist und zwischen 8 und 10 Hz liegt". Im Einklang hiermit steht ferner die Tatsache, dass **1** schon bei relativ niedrigen Temperaturen unter Verlust von 2 Äquivalenten Isovaleriansäure in **2** übergeht. Diese leichte Eliminierung der Isovaleriansäure spricht für eine *cis*-Eliminierung.¹⁶

Die durch Doppelresonanz bewiesene "long-range"-Kopplung in **1** und z.B. in **3** zwischen H-9 und H-7 mit einer Kopplungskonstanten von $J_{7,9} = 2.8$ bzw. 2.4 Hz könnte nach A. Rassat *et al.*¹⁷ ein 4J sein und über die "W"- bzw. "M-Form" laufen, oder sie ist eine sogenannte homoallylische Kopplung, wie sie von Sternhell¹⁹ an vielen Doppelbindungssystemen beobachtet wurde, wobei aber angenommen werden müsste, dass die Kopplungskonstante $J_{9,6}$ aus der dann ebenfalls zu fordernden allylischen Kopplung zwischen H-9 und H-6 unmessbar klein ist.

C-7 für **1** und seine Derivate auch belegt sein. Wie ebenfalls durch Doppelresonanz belegt werden konnte, koppelt H-9 in **16** nicht mit H-7, was auch schon aus der Grösse der Kopplungskonstanten von 8 Hz für unwahrscheinlich angenommen wurde. Vielmehr koppelt in **16** H-9 mit H-5, ($J_{9,5} \cong 8$ Hz) und H-7 mit den beiden Protonen an C-6 mit $J_{7,6} \cong 6$ Hz. Danach muss für die Protonen an C-7 und C-9 in **16** eine "transStellung" gefordert werden. Damit in Einklang steht auch der Hinweis, dass es uns nicht gelungen ist, aus **16** durch Eliminierung der Isovaleroxygruppen zum 5,6-Dihydrobaldrinal-Analogen zu kommen. Für die Konfiguration des Oxiranringes in **1** gibt es aus den NMR-Daten nur den Hinweis, dass durch Öffnen des Epoxids z.B. mit HJ zum Jodhydrin **3** das Proton am C-1 um einen grösseren Betrag ins tiefere Feld wandert als das am C-7, was dafür spricht, dass die $-\text{CH}_2\text{J}$ -Gruppe und H-1 auf der gleichen Seite der Ringebene stehen. Die ebenfalls leicht verlaufende Eliminierung der C-7-Isovaleroxygruppe unter Umlagerung des Epoxids in eine Aldehydgruppe ist ein Argument für eine "cis-Anordnung" der Isovaleroxy- und der Methylengruppe bzw. der Protonen H-7 und H-9 mit der Sauerstoffbrücke des Oxiranringes in **1**. Was die Konfiguration des Epoxids in **16** und seinen Derivaten betrifft, so nehmen wir ebenfalls eine "cis-Stellung" zum H-9 an.

Die Kopplungskonstante von $J_{9,5} = 8$ Hz weist nach Karplus¹⁴ darauf hin, dass in **16** die Protonen H-9 und H-5 *cis*-Konfiguration haben (Diederwinkel = $0-25^\circ$). Erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind auch noch die Befunde der optischen Drehung.

Die Umkehr der Konfiguration an den Asymmetriezentren C-1 und C-7 im rechtsdrehenden **1** scheint nämlich mit der Tatsache in Zusammenhang zu stehen, dass sein Homologes **16** die Ebene des polarisierten Lichtes links dreht.

Ein Vergleich aller verschiedenen spektroskopischen, optischen und chemischen Befunde lässt den Schluss zu, dass allen bisher isolierten, rechtsdrehenden Valepotriaten die gleiche Konfiguration an den C-Atomen C₁, C₇ und C₉ zukommt, wie sie für **1**, den "Hauptester" dieser Reihe, oben dargestellt ist und dass analog allen linksdrehenden Dihydrovalepotriaten die gleiche Konfiguration an den C-Atomen C₁, C₇ und C₉ zukommt wie sie oben für **16** vorgeschlagen wird.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Drehwerte wurden in einem Kreispolarisimeter 0·01° von ZEISS bestimmt.

Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam-Spektrometer, Modell "SP 500", die IR-Spektren mit einem Zweistrahlgitterspektrometer von Hilger & Watts, Modell "Infrascan" und die NMR-Spektren mit den Varian-Spektrometern HR-100* und HA-100 aufgenommen.

Für die Säulenchromatographie wurde Aluminiumoxid "Woelm" verwendet, das mit Essig- oder Propionsäure in wasserfreiem Medium teilweise inaktiviert wurde. Für die Dünnschichtchromatographie wurde "Kieselgel G" von Merck als Adsorbens und die Fließmittelsysteme n-Hexan, Äthylmethylketon, Glycerinmonoacetat (80:20:10; Oberphase), im folgenden als "DC 14" bezeichnet, und n-Hexan, Essigsäure, Glycerinmonoacetat (80:25:5; Oberphase) und 3 Teile Äthylmethylketon, im folgenden als "DC 20" bezeichnet, verwendet. Die Detektion erfolgte durch Besprühen mit SbCl₃/CHCl₃ und Erwärmen auf 105°.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium (Dr. Wiele) und einige Molekulargewichtsbestimmungen in unserem physikalischen Laboratorium (Dr. Roskopf) durchgeführt. Die Extraktion grösserer Drogenmengen erfolgte in unserem pharmazeutischen Technikum unter der Leitung von Dr. v. Falkenhausen.

A. Isolierung der genuinen Gesamtester aus Rhizomen von *V wallichii* D.C. indischer Provenienz

Gemahlene indische Baldrianwurzeln (60·0 Kg) wurden in einem 200 l. Perkolator mit 90 l. Essigester, der 1% Eisessig enthielt, gut eingerührt. Nach 24-stündigem Stehen wurde mit der Perkolation begonnen und zwar derart, dass innerhalb von 2 Tagen unter portionsweiser Zugabe von weiteren 100 l. Perkulationsflüssigkeit 190 l. Gesamtperkolat erhalten wurden. Dieses wurde nun teilweise mit 3%iger NaHCO₃ lösung und 5%iger NaCl lösung gewaschen, mit Kohle geklärt, über Na₂SO₄ getrocknet und bis zur Gewichtskonstanz im Rotationsverdampfer bei 30° eingengt. Die Ausbeute an hochviskosem, gelbgefärbtem "Rohestergemisch" betrug 3·15 kg = 5·25%.

Zur Abtrennung der Isovaleriansäureester von ätherischen Ölen, β-Sitosterin, unspezifischen Fettsäureestern und anderen unerwünschten Begleitsubstanzen, wurden die 3·15 kg Rohestergemisch in 18 l. 90%iger ACOH bei 10° gelöst und die Lösung 3 mal mit je 5 l. mit 90%iger ACOH abgesättigtem Benzin extrahiert. Diese Benzinphase wurde verworfen. Anschliessend wurde die ACOH-phase mit der 1½-fachen Volumenmenge Wasser verdünnt und 6 mal mit je 15 l. Benzin extrahiert.

Die vereinigten esterhaltigen Benzinphasen wurden mit einer 0·25 %igen NaOH säurefrei gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, mit Kohle geklärt und im Vakuum bei 30° bis zur Gewichtskonstanz eingengt. Die Ausbeute an gereinigtem, hellgelb gefärbtem Esteröl betrug 0·7726 kg = 1·29%, bezogen auf die getrocknete Droge.

B. Trennung und Reindarstellung der Isovaleriansäureester **1**, **16** und **10**

Aluminiumoxid (5 Kg) der Aktivitätsstufe I nach Brockmann wurden in einem Gemisch aus 4 l. Aceton, 1 l. Glycerinmonoacetat und 0·2 l. Propionsäure aufgeschlämmt. Nach Abklingen der positiven Wärmetönung wurde die Aufschlämmung in eine mit einem Kühlmantel versehene Säule gefüllt und mit 4 l. Hexan acetonfrei gewaschen. Anschliessend wurden 0·25 kg des nach (A) gewonnenen hellgelb gefärbten Esteröles mit 50 ml Hexan verdünnt und auf die Säule gegeben. Die Elution erfolgte mit insgesamt 20 l.

* Die Aufnahmen der Spektren mit dem Varian-Spektrometer HR-100 wurden in den physikalischen Laboratorien der Société Solvay & Cie., Brüssel, unter der Leitung von J. Migeal und R. Yernaux durchgeführt.

Hexan. 40 Fraktionen á 0.5 l. wurden aufgefangen. Die Tropfgeschwindigkeit betrug 10 ml/Minute, die Temp 15°.

Valtratum (1). Ab Fraktion 5 bis zur 24. Fraktion wurde nur *Valtratum* (1) eluiert. Die Kontrolle erfolgte dünnenschichtchromatographisch.

Die vereinigten Fraktionen Nr. 5 bis 24 (ca. 10 l.) wurden auf 2 l. konzentriert, mit 0.2 l. 1%iger NaOH und 2 l. Wasser säurefrei gewaschen und über Na_2SO_4 und Kohle getrocknet. Nach Einengen im Vakuum resultierten 0.0935 kg reines 1 (37.4% des Öles) ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8$, Ber: C, 62.54; H, 7.15; O, 30.31; M, 422.46. Gef: C, 62.76; H, 7.32, O, 29.92% M, 422.00*). $\lambda_{\text{max}1} = 204 \text{ m}\mu$; $\epsilon \leq 4000$ (in MeOH); $\lambda_{\text{max}2} = 256 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 16,050$ (in MeOH); $n_D^{20} = 1.4906$; $[\alpha]_D^{21} = +172.7^\circ$ (in MeOH); IR-Spektrum vgl. Fig. 1. NMR-Spektrum vgl. Tabelle 6.

Didrovaltratum (16). Aus der 27.–29. Fraktion konnten nach analoger Aufarbeitung, wie oben geschildert, 2.7 g des Esters 16 isoliert werden, der nach Umkristallisation aus Äther/Hexan folgende physikalische Daten zeigte:

F.P. 64–65°C (Kofler); $[\alpha]_D^{21} = -80.8^\circ$, in MeOH. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_8$, Ber: C, 62.24; H, 7.59; O, 30.17; M, 424.5. Gef: C, 62.21; H, 7.55; O, 30.24% M, 413.0*. $\lambda_{\text{max}} = 206 \text{ m}\mu$; $\epsilon \cong 6500$ (in MeOH); IR-Spektrum vgl. Fig. 13; NMR-Spektrum vgl. Tabelle 6 und Fig. 14.

Acevaltratum (10). Zur Elution des Esters 10 wurde dem Hexan ab Fraktion 30 10% Aceton zugegeben. Die zusammengefassten Fraktionen von 30–40 (etwa 5 l.) wurden bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum eingengt. Es resultierten 30 g eines Kristallisates. Dieses wurde in 200 ml Äther gelöst, die Lösung einige Male mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 und Kohle getrocknet und gereinigt. Nach erneutem Einengen resultierte 10 in Form weisser Nadeln vom F.P. = 72–74°. Zur Analyse wurde aus heissem Hexan umkristallisiert. F.P. = 83–84° (Kofler). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$, Ber: C, 59.99; H, 6.71; O, 33.30; M, 480.52. Gef: C, 59.52; H, 6.79; O, 33.83% M, 422.00*. $\lambda_{\text{max}1} = 204 \text{ m}\mu$ ($\epsilon < 4000$) (in MeOH); $\lambda_{\text{max}2} = 256 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16,970$) (in MeOH); $\lambda_{\text{min}} = 208 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 950$) (in MeOH); $[\alpha]_D^{24} = +163.7$ (in MeOH) IR-Spektrum vgl. Fig. 10; NMR-Spektrum vgl. Fig. 9 und Tabellen 5 und 6.

C Isolierung von 16 ohne Chromatographie

Aus Rhizomen von *V. wallichii* D.C. pakistanischer Provenienz, welche einen Gehalt von durchschnittlich 2.8% 16 hatte, konnte die Isolierung von 16 ohne Säulenchromatographie durchgeführt werden: 60.0 kg gemahlene Rhizome wurden in einem 200 l. fassenden Perkolator mit 90 l. Essigester, der 1% AcOH enthielt, angeteigt und 24 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurden innerhalb 3 Tagen unter portionsweiser Zugabe von weiteren 90 l. Essigester und 1% AcOH 135 l. Gesamtperkolat abgelassen. Das Perkolat wurde 2 mal mit je 50 l. und einmal mit 35 l. 0.25%iger NaOH säurefrei gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, über Kohle geklärt und im Vakuum bei 30° bis zur Gewichtskonstanz eingengt. 4.602 kg = 7.7% rohes, hellbraun gefärbtes Esteröl wurden erhalten.

Je 2.3 kg rohes Esteröl wurden in 13.8 l. 90%iger AcOH gelöst und je einmal mit 4 l. und zweimal mit 3 l. mit 90%iger AcOH abgesättigtem Benzin ausgeschüttelt.

Diese Benzinphase wurde verworfen. Die AcOHphasen wurden dann mit der 1½ fachen Volumenmenge Eiswasser versetzt und je 4 mal mit 10 l. Benzin ausgerührt. Die esterhaltigen Benzinphasen wurden nun mit je 4 mal 10 l. 0.25%iger NaOH, die 0.5% NaCl enthielt, säurefrei gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, mit Kohle geklärt und im Rotationsverdampfer bei 30° bis zur Gewichtskonstanz eingengt.

Es resultierten 1.463 kg gereinigtes Esteröl, d.s. 2.44% bezogen auf die getrocknete Droge. Dieses Öl kristallisierte nach mehrtätigem Stehen bei +5°. Nach Umkristallisieren aus Äther/Hexan (1:9) konnten 0.952 kg weisse Nadeln vom F.P. = 58–62° erhalten werden, d.s. 1.58% bezogen auf die getrocknete Droge und 65.0% bezogen auf das gereinigte Esteröl. Zur Analyse wurde noch einmal aus Äther/Hexan umkristallisiert. F.P. = 63–64°. Die umkristallisierte Substanz war mit 16 ident.

Durch die Dünnschichtchromatographie im System "DC 20" konnte festgestellt werden, dass die Mutterlaugen von 16 neben 16, 1 und 10 noch andere Ester enthielten.

D. Isolierung von 14, 15 und 17 aus den Mutterlaugen von 16

Aluminiumoxid "Woelm" (5 Kg) wurden in einem Gemisch, bestehend aus 500 ml Äthylmethylketon, 750 ml Glycerinmonoacetat, 100 ml Propionsäure, 50 ml AcOH und 2000 ml n-Heptan aufgeschlämmt. Nach Abkühlung der sich beim Herstellen erwärmenden Aufschlämzung wurde diese in eine mit einem Kühlmantel versehene Säule gefüllt und mit 15 l. n-Heptan gewaschen.

* Kryoskopisch in Benzol.

44 g teilweise kristallisierte "Mutterlauge" von **16** wurde in 250 ml n-Heptan und 50 ml AcOEt gelöst auf die Säule gegeben. Dann wurde mit n-Heptan eluiert. Die Tropfgeschwindigkeit betrug ca. 5 ml/Minute, die Fraktionsgröße 100–500 ml. Die Kontrolle der Fraktionen erfolgte dünnschichtchromatographisch. Die zusammengefassten Fraktionen wurden mit 0.5%iger K_2CO_3 -Lösung und mit Wasser neutral gewaschen.

Isolierung von 14 und 15. Aus den Fraktionen 0–9 wurden 0.44 g Rückstand erhalten, aus dem durch Kristallisation aus Äther/Petroläther (1:2) 0.136 g eines Gemisches von **14** und **15** als weisse Nadeln vom F.P. = 53–60° resultierten. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol/H₂O konnten ca. 20 mg **14** vom F.P. = 68–70° gewonnen werden. ($C_{22}H_{32}O_7$, M = 408.5. Ber: C, 64.68; H, 7.90; O, 27.42. Gef: C, 64.33; H, 8.13; O, 27.54%. $\lambda_{max} \cong 204 \mu$ (in MeOH). IR-Spektrum vgl. Fig. 22, NMR-Spektrum vgl. Tabelle 6 und Fig. 23.

Verbindung **15** konnte nicht ganz rein erhalten werden, sie war stets mit **14** verunreinigt. Das NMR-Spektrum und die Hydroxylaminolyse (siehe weiter unten) sprachen jedoch eindeutig dafür, dass **15** ein mit **14** homologer Isocaproylester ist. Die Fraktionen Nr. 10–39 enthielten vorwiegend **1** und wurden verworfen.

Isolierung von 17. Die Fraktionen Nr. 40–60 ergaben 7.527 g kristallinen Rückstand, der vornehmlich aus **17** bestand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther/n-Heptan/Äther (25:25:5) wurden 1.46 g **17** erhalten, das einen konstanten Schmelzpunkt hatte und dünnschichtchromatographisch einheitlich war. ($C_{23}H_{34}O_8$, M, 438.52. Ber: C, 63.00; H, 7.82; O, 29.18. Gef: C, 63.14; H, 7.84; O, 29.02%). F.P. = 50–51°; $[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$ in MeOH; $\lambda_{max} \cong 206 \mu$; $\epsilon \cong 6400$; NMR-Spektrum vgl. Fig. 21

Die Fraktionen Nr. 61–84 lieferten insgesamt 12.61 aus **17** und **16** bestehendes Mischkristallinat.

Aus den Fraktionen 85–91 konnten noch 18.4 g reines **16** vom F.P. = 64–65° gewonnen werden. Der Mischschmelzpunkt aus **16** und **17** ergab 54–56°.

E. Isolierung von 6

Eine Säule von 30 mm Durchmesser wurde mit einer Mischung aus 1500 g Aluminiumoxid, 1500 ml Aceton, 300 ml Glycerinmonoacetat und 7.5 ml AcOH beschickt. Nach Stehen über Nacht wurde mit insgesamt 5 l n-Hexan ausgewaschen. Dann wurden 75 g eines aus Rhizomen von *V. Wallichii* D.C. nepalesischer Provenienz gewonnenen "Gesamtestergemisches", mit 75 ml n-Hexan verrührt, auf die Säule gegeben. Es wurde zunächst nur mit n-Hexan eluiert, und zwar so lange, bis kein Valtratum (**1**) mehr in den Eluaten nachweisbar war. Dann wurde dem Elutionsmittel 5% Aceton zugesetzt. Mit diesem Gemisch wurde zunächst Acevaltratum (**10**) eluiert: Insgesamt wurden aus 7 Fraktionen á 200 ml 9.11 g (**10**) gewonnen, welches nach Umkristallisation aus n-Hexan/Äther (9:1) bei 82–83.5° schmolz. Aus den anschließenden 5 Fraktionen á 200 ml wurden ca. 4 g Öl gewonnen, das beim Stehen im Kühlschrank teilweise kristallisierte. Nach Verreiben und Abwaschen mit n-Hexan/Äther (9:1) konnten weisse Nadeln vom F.P. = 105–107° gewonnen werden, die nicht ident mit **10** waren, wie sich aus dem Dünnschichtchromatogramm, dem Mischschmelzpunkt und dem IR-Spektrum ergab.

Die Substanz konnte als "Isovaleroxy-Hydrin" von Valtratum identifiziert werden. $C_{27}H_{40}O_{10}$. Ber: C, 61.82; H, 7.68; O, 30.50. M, 524.62. Gef: C, 61.69; H, 7.94; O, 30.37%. M, 470.0, Kryoskopisch in Benzol; F.P. = 105–107°; $[\alpha]_D^{22} = +204.59$ (in MeOH); $\lambda_{max} = 256 \mu$; $\epsilon = 16.840$ (in MeOH); $\lambda_{min} = 216 \mu$; $\epsilon = 1862$ (in MeOH); IR-Spektrum vgl. Fig. 11; NMR-Spektrum vgl. Tabelle 6 und Fig. 12.

F. Isolierung von 1, 10 und 16 aus Centranthus ruber D.C.

Von einer Pflanze stammende (529 g), frische Centranthus-Wurzeln, Rhizome und Stengelsansätze (bestimmte Menge Trockensubstanz = 132.8 g) wurden mit Trockeneis fein vermahlen und in einem Gefäß mit so viel AcOEt, dem 1% AcOH zugesetzt war, perkoliert, dass 3 l Gesamtperkolat vorlagen. Das mit 2%iger K_2CO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschene Perkolat wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 im Rotationsverdampfer bei 35° bis zur Gewichtskonstanz eingeeengt. Es resultierten 6.06 g gelbbraunes Öl, d. s. 1.15% des Frischgewichtes und 4.56% des Trockengewichtes. Dieses Öl enthielt nach einer semi-quantitativen Bestimmung auf der Dünnschichtplatte etwa 67% Valtratum (**1**), etwa 3.0% Didrovaltratum (**16**) und 5% Acevaltratum (**10**).

Chromatographische Reindarstellung von 1, 10 und 16

Säulenfüllung. 600 g Aluminiumoxid Woelm (Akt.-Stufe I) wurden in ein Gemisch von 300 ml n-Hexan, 11 ml Propionsäure, 5 ml AcOH, 80 ml Glycerinmonoacetat und 60 ml Äthylmethylketon eingerührt und nach Abklingen der dabei aufgetretenen Wärmetönung in eine Säule gespült. Nach Waschen der

Füllung mit ca. 2.5 l. n-Hexan wurden 6.06 g des "Esteröles" in 10 ml Äthylmethylketon und 5 ml n-Hexan gelöst, auf die Säule gegeben. Nach Eindringen des Öles wurde mit n-Hexan eluiert. Nach einem Vorlauf von 500 ml bei einer Tropfgeschwindigkeit von 20 ml/400 Sekunden wurden 204 Fraktionen á 20 ml aufgefangen. Die Raumtemperatur betrug 20–21°. Die Kontrolle der Fraktionen erfolgte DS-chromatographisch im Fließmittelsystem "DC 14". Die zusammengefassten Fraktionen wurden mit Wasser und 0.5% K₂CO₃-Lösung neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer bei 35° Aussentemperatur eingeengt.

Die Ergebnisse der Isolierung sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

TABELLE 7. CHROMATOGRAPHISCHES TRENNERGEBNIS DES ISOVALERIANSAUREESTERÖLES AUS CENTRANTHUS RUBER D.C.

Fraktion Nr.	Menge g	Substanz	Beschaffenheit	Umkristallisierte Menge aus Äther/n-Hexan (1:9)	F.P. Kofler
1–5	0.1679	ätherische Öle	ölig	—	—
6–17	1.0300	β -Sitosterin + 1	grünlicher Kristallbrei	—	—
18–32	0.9698	1	farbloses Öl*	—	—
33–55	2.1242	1 Spur 16	farbloses Öl	—	—
56–65	0.1928	1 + 16	farbloses Öl	—	—
66–83	0.1310	16	kristallin	0.0426	63°
84–99	0.0326	Rest 16 + 10	kristallin	—	—
100–149	0.1189	10	kristallin	0.0834	79–80°
150–180	0.2787	Rest 10 und andere	ölig	—	—
181–204	0.0998	Rest 10 und andere	ölig	—	—
insgesamt	5.1457				

* Das farblose Öl (1) erstarrt im Kühlschrank zu einer weissen Masse. Die gleiche Beobachtung machten auch E. Mannetstätter *et al.*,¹⁸ welche inzwischen 1 als "Substanz B" ebenfalls aus *Centranthus ruber* D.C. neben Baldrial (2)—als Substanz A 1—nach unserer Veröffentlichung¹ isoliert haben.

G. Darstellung von Baldrial (2)

Valtratum (1) (10 g) wurden in 20 ml CHCl₃ gelöst und die Lösung bei 20° mit einer Lösung von 20 g CCl₃COOH in 40 ml CHCl₃ versetzt. Die klare Lösung färbt sich sofort gelb-grün und nach wenigen Minuten dunkelgrün-blau. Es tritt ein intensiver Geruch nach Isovaleriansäure ein. Nach 10 Minuten war bereits kein 1 mehr nachweisbar. Die Lösung wurde daher mit 60 ml CHCl₃ verdünnt und zunächst so lange mit H₂O gewaschen, bis das Waschwasser etwa pH = 4 hatte. Dann wurde mit 125 ml mit NaCl-haltiger, 0.5%iger NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde an einer Kieselgel-Säule chromatographiert: 400 g Kieselgel (0.2–0.5 mm) wurden mit 20 g Kieselgel der Korngrösse unter 0.08 mm vermischt und die Mischung in einer Lösung von 540 ml Leichtbenzin und 60 ml Äthylmethylketon 2 Stunden stehen gelassen. Nach

Füllen der Säule wurde die Gel-Aufschlammung mit 1500 ml Benzin gewaschen. Nun wurde der ölige Rückstand in 10 ml Äthylmethylketon gelöst auf die Säule gegeben. Zunächst wurde mit 500 ml Benzin eluiert. Dann wurden zum Benzin steigende Mengen Äthylmethylketon zugesetzt. Die gelbe Baldrinal (2)—Zone konnte erst mit einem Gemisch aus ca. 80 Teilen Benzin und 20 Teilen Äthylmethylketon eluiert werden. Es wurden Fraktionen zu 200 ml aufgefangen. Aus den 2 enthaltenden Fraktionen konnten durch Einengen 0.9 g 2 kristallin erhalten werden; F.P. = 109–110°. Nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther wurden 0.74 g als gelbbraune Prismen vom F.P. = 112–113° erhalten. $C_{12}H_{10}O_4$. Ber: C, 66.05; H, 4.62; O, 29.33. M: 218.21. Gef: C, 66.04; H, 4.60; O, 29.36%. M (kryoskopisch in Benzol): 214. M (massenspektrometrisch): 218.) $\lambda_{\max 1} = 227 \text{ m}\mu$; $\epsilon_1 = 15,820$; $\lambda_{\max 2} = 244 \text{ m}\mu$; $\epsilon_2 = 15,030$; $\lambda_{\max 3} = 287 \text{ m}\mu$; $\epsilon_3 = 12,180$; VIS: $\lambda_{\max 4} = 425 \text{ m}\mu$; $\epsilon_4 = 7395$; IR: Fig. 6; NMR: Tabelle 2.

Baldrinal—DNPH; dunkelbraune Kristalle ($C_{18}H_{14}O_7N_4$, F.P. = 235–236°. Ber: N, 14.40; Gef: N, 14.55%).

Baldrinal-Semicarbazon; weinrote Kristalle ($C_{13}H_{13}O_4N_3$, F.P. = 210–212° unter Zers. Ber: C, 56.72; H, 4.76; N, 15.26. Gef: C, 57.20; H, 5.00; N, 15.44%).

Baldrinal-Thiosemicarbazon weinrote Kristalle, $C_{13}H_{13}O_3N_3S$, F.P. = ab 212° Zersetzung.

Auf analogem Wege wurde 2 aus 10 mit einer Ausbeute von 20% d. Th. gewonnen.

H. Darstellung der "Hydrine" von 1, 10 und 16

(I) *Valtratunjodhydrin* (3). Verbindung 1 (5 g) und 10 g AcONa wurden in 50 ml Eisessig gelöst und diese Lösung wurde mit 1,785 g NaJ, gelöst in 8 ml H_2O , versetzt, wobei sich der Ansatz gelbbraun färbte. Nach 4 Stunden Stehen bei 0–5° wurde das zu einem Kristallbrei erstarrte Gemisch mit Eiswasser verdünnt und das Jodhydrin 3 abgenutscht. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum bei 60° Aussentemperatur resultierten 5 g rohes 3. Die essigsäure Mutterlauge wurde noch 5 mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die Ätherphasen brachten nach üblicher Aufarbeitung noch ca. 1.5 g rohes 3. Nach Umkristallisieren aus Äther/n-Heptan (1:9) wurden 5.58 g 3, das sind 86% d. Th., als lange, weisse Nadeln vom F.P. = 112° erhalten. Die Substanz ist unter Lichtausschluss sehr gut haltbar. ($C_{22}H_{31}O_8J$. Ber: C, 48.01; H, 5.68; J, 23.07. M, 550.40. Gef: C, 48.13; H, 5.66; J, 22.56%. M, (RAST in Naphthalin), 543); $[\alpha]_D^{21} = +217.1^\circ$ in MeOH; $\lambda_{\max} = 256 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 15,970$ in MeOH; $\lambda_{\min} = 212 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 2180$ in MeOH; IR-Spektrum: Fig. 2, NMR-Spektrum: Fig. 3 und Tabelle 6.

(II) *Valtratunrhodanohydrin* (4). Verbindung 1 (6.0 g) und 12 g $NaOCOCH_3$ wurden in 60 ml Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 2.775 g KSCN in 14 ml H_2O versetzt. Nach Stehen über Nacht zwischen 0 und 5° wurde der gelbbraune Ansatz mit der doppelten Menge Wasser versetzt und 4 mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über $MgSO_4$ mit Kohlezusatz, Filtrieren und Einengen im Vakuum wurde ein farbloses Öl erhalten, das sehr rasch kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Äther/Benzin wurde 4 mit einer Ausbeute von 75% d. Th. als lange, weisse Nadeln vom F.P. = 106–109° erhalten. Die Substanz ist unter Lichtausschluss sehr gut haltbar. ($C_{23}H_{31}O_8NS$. M, 481.56. Ber: C, 57.36; H, 6.48; N, 2.91. Gef: C, 57.46; H, 6.63; N, 2.86%). $[\alpha]_D^{22} = +209.17^\circ$ (in MeOH); $\lambda_{\max} = 256 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 16,400$ in MeOH; $\lambda_{\min} = 212 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 2565$ in MeOH; IR-Spektrum: —OH: 3480; —C≡N: 2150;

$\begin{array}{c} | \\ -C=O \text{ (Ester)}: 1750, 1730, \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ C=C \\ \diagdown \end{array} : 1640 \text{ und } 1606 \text{ cm}^{-1} \text{ (KBr)}$

(III) *Valtratumbromhydrin* (5). Verbindung 1 und 2 g AcONa wurden in 10 ml Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0.25 g NaBr in 2 ml H_2O versetzt. Der Ansatz wurde 2 Tage bei 22° stehengelassen, da die Reaktion nicht so glatt abließ wie mit Alkali-Jodid bzw. -Rhodanid. Durch das lange Stehen bei 22° hatte sich auch etwas Baldrinal (2) gebildet. Der mit Wasser verdünnte Ansatz wurde mit Äther/Benzin 1:1 extrahiert, die lipophile Phase mit Wasser säurefrei gewaschen, über $MgSO_4$ und Kohle getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der zunächst ölige Rückstand kristallisierte nach Verreiben mit wenig Äther/Benzin. Nach Umkristallisieren aus Äther/Benzin 1:9 wurden weisse Nadeln vom F.P. = 66–68° erhalten. Die Substanz ist nur wenige Tage haltbar. Schon bei 20° und Tageslicht beginnt sie sich innerhalb weniger Stunden unter grün-blau-Färbung zu zersetzen. $C_{22}H_{31}O_8Br$, M = 503.4. Ber: Br, 17.87; Gef: Br, 16.13%; UV: $\lambda_{\max} = 256 \text{ m}\mu$ (MeOH); IR: ν_{\max} : —OH: 3500; C=O (Ester): 1752 und 1735; C=C: 1642 und 1608 cm^{-1} .

(IV) *Acevaltratunjodhydrin* (11) und *Acevaltratumbromhydrin* (13) wurden analog 3 bzw. 5 hergestellt. Die Substanzen kristallisierten jedoch nicht, obwohl sie dünnschichtchromatographisch einheitlich waren. $\lambda_{\max} = 256 \text{ m}\mu$ (in MeOH).

(V) *Acevaltratunrhodanohydrin* (12) Verbindung 10 (6 g) wurden in 60 ml Eisessig, der 12 g $NaOCOCH_3$

enthält, gelöst und mit einer Lösung von 4 g KSCN in 20 ml H₂O versetzt. Nach 3 Stunden Stehen bei 0–5° war alles **10** umgesetzt. Es wurde wie unter II) aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther wurden 5.28 g **12**, d. s. 77% d. Th., als weiße Nadeln vom F.P. = 97–98.5° erhalten. (C₂₃H₃₃O₁₀NS, M = 539.6. C Ber: C, 55.65; H, 6.16; N, 2.59; S, 5.94. C Gef: C, 55.91; H, 6.19; N, 2.45; S, 6.00%); UV: λ_{max} = 256 mμ; ε = 17,315; λ_{min} = 222 mμ; ε = 2000.

J. Herstellung der "Didrovaltratum-Hydrine" (**18**, **19** und **20**)

Die Herstellung der 16-Hydrine **18**, **19** und **20** erfolgte analog derjenigen von **3**, **4** und **5**.

Während **3**, **4** und **5** jedoch leicht kristallisierten, blieben **18**, **19** und **20** farblose Öle von honigartiger Konsistenz. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie am Al₂O₃/Al-Acetat-Säulen, analog der Reindarstellung von **1**.

"Didrovaltratumjodhydrin" (**18**) C₂₂H₃₃O₈J. C Ber: C, 47.84; H, 6.01; J, 22.97. C Gef: C, 48.22; H, 5.90; J, 20.21%; Didrovaltratumrhodanohydrin (**19**) C₂₃H₃₃O₈NS. C Ber: C, 57.13; H, 6.90; N, 2.90; S, 6.63. C Gef: C, 57.69; H, 7.19; N, 2.89; S, 6.68%). Die Substanzen sind lichtempfindlich.

K. Herstellung von **21** "S-Didrovaltratumthioharnstoffhydrin"

Verbindung **16** (10 g) wurde in 100 ml Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 9.12 g Thioharnstoff in 80 ml 40% iger AcOH versetzt. Nach 2 Stunden Stehen bei +6° wurde der Ansatz mit 180 ml Wasser verdünnt und mit ca. 200 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde dann einmal gegen 100 ml Wasser geschüttelt. Dieses Waschwasser wurde mit der AcOH Unterphase vereinigt, während die Ätherphase verworfen wurde. Die verdünnte AcOH Phase wurde mit NH₄OH unter Kühlung langsam auf pH = 8 eingestellt, wobei **21** als weiße Kristallmasse anfiel. Es wurde abgenutscht, gut mit H₂O gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 10.10 g = 86% d. Th., F.P. = 104–105°. **21** löst sich ausser in Äther, AcOEt und Alkohol gut in AcOH und verdünnten Mineralsäuren. (Ber: C, 55.18; H, 7.25; N, 6.00; S, 6.41. M, 500.62. Gef: C, 55.10; H, 7.31; N, 6.00; S, 6.42%; M, 500, durch Titration mit n/10 HCl in MeOH gegen "Mischindikator".) IR-Spektrum (KBr) Wellenzahlen (cm⁻¹): 3460 (tertiäres –OH), 3350 (–NH₂), 3260 (=NH), 1750 und 1732 [CO (Ester)], 1672 (Enolätherdoppelbindung), 1620 (breite Bande!) (NH₂ + =NH).

L. Herstellung der Methoxybromide (**23** und **24**)

Zu einer Lösung von 20 g **16** in 600 ml MeOH wurde unter Eiswasserkühlung so lange eine eingestellte benzolische Bromlösung (125.5 g Br₂/1000 ml Benzol) zufließen gelassen, bis eine schwache Gelbfärbung auftrat. Der Überschuss an Br₂ wurde mit n-Thiosulfatlösung zurücktitriert. Insgesamt wurden 7.381 g Brom verbraucht. Die entfärbte Lösung wurde nach Verdünnen mit Wasser mit Benzol extrahiert. Nach Waschen der Benzollösung mit 2% iger NaHCO₃, Trocknen über MgSO₄ und Einengen im Vakuum wurden 19.7 g farbloses Öl erhalten, welches nach dem Dünnschichtchromatogramm nach "DC 14" aus 2 Substanzen bestand.

Säulenchromatographische Trennung von **23** und **24**. Aluminiumoxid ("neutral, Woelm"; 7.5 Kg) wurden in einem Gemisch aus 1.5 l. Aceton, 300 ml Glycerinmonoacetat und 30 ml Eisessig "inaktiviert". Die Säulenfüllung wurde dann mit n-Hexan gewaschen. 29 g eines Gemisches aus **23** und **24** wurden mit 30 ml n-Hexan verdünnt auf die Säule gegeben (Säulendurchmesser: 35 mm). Die Elution erfolgte mit n-Hexan; Tropfgeschwindigkeit 100 ml/15 Min., Temperatur 23°. Die Kontrolle der Fraktionen á 100 ml erfolgte mittels "DC 14". Aus den Fraktionen 5–9 wurden 5.55 g reines **23** erhalten. [α]_D²⁵ = +2.56° (MeOH); n_D²⁰ = 1.4763. Aus den Fraktionen 13–21 wurden 7.75 g reines **24** erhalten. [α]_D²⁵ = +47.92° (MeOH); n_D²⁰ = 1.4790. (C₂₃H₃₅O₈Br, M, 535.44. Ber: C, 14.92; CH₃O, 5.79. Gef: C, 14.60; CH₃O, 5.36%.)

Verbindungen **23** und **24** unterscheiden sich ausser durch die sehr unterschiedliche Rechtsdrehung auch noch sehr eindrucksvoll durch ihre NMR-Spektren insbesondere bezüglich der Signale der Methylenprotonen EE'.

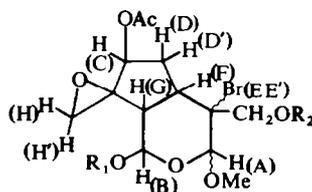


TABELLE 7. δ -WERTE VON **23** UND **24** ZWISCHEN 3 UND 7 PPM, GEMESSEN BEI 60 MHz IN CCl₄ MIT EINEM VARIAN A-60-GERÄT*

δ -Werte bezogen auf TMS = 0						
Proton	A	B	C	EE'	CH ₃ O	
23	4.77 S	5.8 d (9)	4.70 d (6)	4.22 S		3.4 S
24	4.77 S	5.73 d (7)	4.72 d (6)	4.08 d (12)		3.34 S
				4.44 d (12)		

* Auch diese Spektren verdanke ich Herrn R. Yernaux, Laboratoire de la Société Solvay et Cie, Brüssel.

M. Darstellung der "Desacetylverbindungen" (**25** und **26**)

Verbindung **16** (10 g) wurden in einem Gemisch aus 300 ml MeOH und 100 ml konzentrierter wässriger NH₃-Lösung gelöst. Nach einstündigem Stehen bei 20° wurde die rotorange Lösung im Vakuum eingengt, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen, verharzte Anteile mit etwas Äther gefällt und abfiltriert. Nach erneutem Einengen im Vakuum resultierten 3.7 g hellbraunes Öl. Dieses wurde an 600 g Aluminiumoxid (neutral, Woelm), welches, wie oben beschrieben, mit Eisessig, Glycerinmonoacetat und Aceton in n-Hexan inaktiviert war, chromatographiert. Es wurde mit n-Hexan eluiert und Fraktionen á 100 ml aufgefangen.

Aus den Fraktionen 32–34 wurden 0.48 g **26** erhalten; nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther resultierten weisse Nadeln vom F.P. = 80°. (C₂₅H₄₀O₉ (**26**); M, 484.6. Ber: C, 61.97; H, 8.32. Gef: C, 61.96; H, 8.52%); IR-Spektrum: vgl. Fig. 19; NMR-Spektrum: vgl. Fig. 20.

Aus den Fraktionen 35–37 wurden 0.29 g **25** erhalten, welches nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff/Hexan einen Schmelzpunkt von 49–50° hatte. IR-Spektrum: vgl. Fig. 17; NMR-Spektrum: vgl. Fig. 18.

LITERATUR

1. Mitteilung: P. W. Thies und S. Funke, *Tetrahedron Letters* 1155 (1966); 2. Mitteilung: P. W. Thies, *Ibid.* 1163 (1966).
2. von der World Health Organization in Genf akzeptierter "non-proprietary name".
3. R. Hegenauer, *Pharm. Helv. Acta* 41, 577 (1966).
4. A. G. Anderson, Jr., W. F. Harrison, R. G. Anderson and A. G. Osborne, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 1255 (1959).
5. D.P. 1.233.993
6. P. W. Thies, in Vorbereitung
7. C. G. Swain, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 4108 (1952).
8. J. A. Pople, W. G. Schneider und H. J. Bernstein *High Resolution Magnetic Resonance*. McGraw-Hill, New York (1959).
9. R. M. Silverstein und G. C. Bassler, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Wiley, New York
10. M. L. Heffernan und A. J. Jones, *Austr. J. Chem.* 19, (10), 1813 (1966).
11. Fink, K. und R. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70, 654 (1949).
12. D.P. 1.191.515
13. L. J. Bellamy, *Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitution* 2. Auflage; S.29 (1966).
14. M. Karplus, *J. Chem. Phys.* 30, 11 (1959); *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2870 (1963).
15. R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, *Ibid.* 80, 6098 (1958).
16. D. H. R. Barton, W. J. Rosenfelder, A. J. Head und R. J. Williams, *J. Chem. Soc.* 2174 (1949); *Ibid.* 2459 und 453 (1952).
17. A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn und B. Waegell, *Tetrahedron Letters* 233–243 (1964).
18. E. Mannestätter, H. Gerlach und W. Poethke, *Die Pharmazie* 21, 321 (1966).
19. S. Sternhell, *Rev. Pure and Appl. Chem.* 14, 15 (1964).