

Versuche, sedativ-hypnotische Wirkstoffe im Hopfen nachzuweisen, II

Narcotic Action of 2-Methyl-3-butene-2-ol Contained in the Exhalation of Hops

Rudolf Hänsel und Rainer Wohlfart

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2-4, D-1000 Berlin 33

Helmut Coper

Institut für Neuro-psycho-pharmakologie der Freien Universität Berlin, Ulmenallee 30, D-1000 Berlin 19

Z. Naturforsch. 35 c, 1096–1097 (1980); eingegangen am 7. Juli 1980

Humulus lupulus (Cannabaceae), 2-Methyl-3-butene-2-ol, Narcotic Principles of Hops

Hops are told to promote sleep; manyfold efforts to detect the soporific principle have been unsuccessful so far. Preliminary pharmacological tests lead to the conclusion that the soporific activity of the exhalation of hops can be explained by its content of 2-methyl-3-butene-2-ol (**1**) in the volatile fraction. It was found that **1**, when given to mice i.p. (0.80 g/kg) produces narcosis for about 8 h; no abnormal behaviour was observed there upon. Due to its water-solubility the concentration of **1** in the essential oil obtained by steam-distillation is low; contrary to that, **1**, is enriched in the more volatile fraction of hops.

Nach den Ergebnissen einer früheren Untersuchung [2] konnten Anhaltspunkte dafür, daß Hopfenextrakte zentral-sedierende Eigenschaften aufweisen, nicht gefunden werden. Geprüft wurden neben dem reinen Bitterstoff Lupulon vergleichsweise polare Extraktfraktionen (Ethanol- und Methylisobutylketon-Extrakte).

Auffällig ist jedoch, daß die Volksmedizin immer wieder dem Hopfen eine derartige Wirkung zuschreibt. Bei Osiander [3] und bei Grieve [17] fanden wir den Hinweis, daß das Liegen auf mit Hopfenzapfen gefüllten Kissen schlaffördernd wirken soll. Zahlreiche ältere Literaturstellen erwähnen eine ungewöhnlich starke Ermüdbarkeit bei mit der Hopfenernte beschäftigten Personen und geben „Schlafsucht“ als ein Symptom der sogenannten Hopfenpflücker-Krankheit an [4–11]. In jüngster Zeit hat uns ein mit der sensorischen Beurteilung von Hopfensorten beschäftigter Brauereiwissen-

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. R. Hänsel.
0341-0382/80/1100-1096 \$ 01.00/0

schaftler ähnliche Beobachtungen aus eigener Erfahrung bestätigt [12].

Diese Hinweise erscheinen uns ausreichend, um eine erneute pharmakologische Untersuchung des Hopfens zu rechtfertigen und uns dabei auf die leichtflüchtigen Komponenten zu konzentrieren.

Die Anreicherung der leichtflüchtigen Fraktionen erfolgte mittels der im experimentellen Teil näher beschriebenen Methode. Das auf diese Weise erhaltene Konzentrat wurde gaschromatographisch getrennt und die Hauptkomponenten an Hand von Vergleichssubstanzen identifiziert:

Aceton, Myrcen und 2-Methyl-3-butene-2-ol.

Das Vorherrschen dieser Verbindungen in der leichtflüchtigen Aromastoff-Fraktion des Hopfens bestätigt die mittels Head-space-Analyse mehrerer Hopfensorten erhaltenen Ergebnisse von Krüger *et al.* [13, 14].

Bei Myrcen und 2-Methyl-3-butene-2-ol erschien es uns lohnend, einen orientierenden Vorversuch an Mäusen durchzuführen. Dabei zeigte sich, daß Myrcen selbst bei einer Dosierung von 0,80 g/kg Maus (i.p.) lediglich zu abdominalen Krämpfen führt, ohne daß dabei irgendwelche Anzeichen einer Sedierung beobachtet werden konnten. 2-Methyl-3-butene-2-ol dagegen führt bei gleicher Dosierung nach einer kurzen Excitationsphase zu einer 8 Stunden anhaltenden, tiefen Narkose, von der sich das Versuchstier wieder vollständig erholt.

2-Methyl-3-butene-2-ol besitzt einen außerordentlich hohen Dampfdruck, ist wasserdampf-flüchtig und zu ca. 13% in Wasser löslich. In einem durch Wasserdampfdestillation gewonnenen Hopfenöl ist es daher nur noch in Spuren vorhanden. Dadurch erklärt sich auch, daß die pharmakologische Prüfung derartiger Öle bisher keinen Hinweis auf eine sedierende Wirkung erbracht hat [15, 16].

2-Methyl-3-butene-2-ol und Hopfen bzw. Hopfenzubereitungen, die diesen Inhaltsstoff enthalten, werden von uns gegenwärtig einem detaillierten analytischen und pharmakologischen Screening unterzogen.

Experimenteller Teil

Anreicherung der leichtflüchtigen Fraktionen

100 g unter Stickstoff fein gemahlener Hopfen der Sorte Nordbauer (Hallertau, Ernte 1978) wird in eine Säule (100 cm lang, 25 cm Durchmesser), die



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

von einem Kühlmantel umgeben ist, gefüllt und eine Stunde auf 25 °C temperiert. Dann wird ein Stickstoffstrom von 20 ml/min auf die Säule aufgepreßt und die von diesem mitgerissenen leichtflüchtigen Verbindungen in zwei hintereinandergeschalteten Kühlfallen mit Hähnen und Septumverschluß, die für diesen Zweck von uns entwickelt wurden, bei -40 °C kondensiert. Die Sammelzeit beträgt drei Stunden.

Gaschromatographie

Direkteinspritzung von 0,5 ml Head space der auf +25 °C temperierten Kühlfallen (die Hähne bleiben geschlossen, Entnahme erfolgt über das Septum). Säule: 100 m Carbowax 20-M Kapillare (Firma WGA); Split: 1:10; Gerät: Perkin-Elmer F22; Temperaturprogramm: 65 → 200 °C; 32 min konstant bei 65 °C, dann in Schritten von 10 °/min.

Tierversuche

Mäuse (Stamm NMRI-Strain, Züchter Hagemann, Hannover); Injektion: intraperitoneal; a) Myrcen:

bei einer Dosierung von 0,20 g, 0,40 g und 0,80 g/kg Maus kein Verlust von Stell- und Haltereflexen und keine Anzeichen einer Sedierung. Es ist lediglich ein Writhing-Effekt, wie ihn Löffelholz [16] auch nach i.m.-Injektion von Hopfenöl gesehen hat, zu beobachten; b) 2-Methyl-3-buten-2-ol: bei einer Dosierung von 0,20 g und 0,40 g/kg Maus kurze Excitationsphase, der starke Benommenheit folgt. Die Stell- und Haltereflexe bleiben dabei jedoch erhalten. 0,80 g/kg Maus dagegen bewirken eine stark ausgeprägte Excitationsphase von nur etwa zweiminütiger Dauer, der eine tiefe Narkose folgt, die etwa 7–8 Stunden anhält. Am darauffolgenden Tag sind dem Tier keinerlei Verhaltensanomalien mehr anzumerken.

Danksagung

Der Firma Zyma GmbH, München, danken wir für ein Doktoranden-Stipendium, der Firma Barth u. Sohn, Nürnberg, für zahlreiche Hopfenmuster.

- [1] R. Wohlfart, Dissertation, Freie Universität Berlin (im Druck).
- [2] 1. Mitteilung: R. Hänsel, H. H. Wagener, Arzneimittelforsch. **17**, 79 (1967).
- [3] Osiander, Volksarzneimittel, S. 264, Haug-Verlag, Ulm 1957.
- [4] M. Gresshoff, Dissertation inaug. Jena 1887, S. 49–50.
- [5] O. Gessner, Gift- und Heilpflanzen von Mitteleuropa, S. 347, Winter, Heidelberg 1974.
- [6] L. Lewin, Gifte und Vergiftungen, S. 865, Gerstenberg, Berlin 1929, Nachdruck Ulm 1962.
- [7] H. Schulz, Vorlesungen über Wirkung und Anwendung der deutschen Arzneipflanzen, Thieme, Leipzig, Dresden 1919.
- [8] H. Kreitmair, Pharmazie **3**, 138 (1948).
- [9] J. Seitz, Arztl. Rundschau **1931**, 14.
- [10] F. Gouin, Hopfen-Rundschau **24**, 402 (1957).
- [11] H. Badham, Lond. Med. Gaz. **1834**, 112.
- [12] Prof. Dr. Krüger, Versuchs- und Lehranstalt für Brauerei, Berlin, Privatmitteilung 1980.
- [13] E. Krüger, L. Neumann, Monatsschr. Brau. **1970**, 117.
- [14] E. Krüger, L. Neumann, Monatsschr. Brau. **1970**, 269.
- [15] H. Steidle, Arch. Exp. Path. Pharm. **161**, 154 (1931).
- [16] K. Löffelholz, ZYMA-Symposium vom 24. 2. 1978, ZYMA GmbH, München, Symposiumsbericht S. 63–72.
- [17] M. Grieve, A Modern Herbal, Vol. I, S. 411–415, Hafner Publishing, New York 1959.