

Grössen graphisch dargestellt. ΔH_M ist die kalorimetrisch bestimmte integrale molare Mischungsenthalpie (vgl. Tab. 2). $\Delta \bar{G}^E$, die mittlere molare freie Zusatzenthalpie, ist aus den Dampfdrucken nach der Formel

$$\Delta \bar{G}^E = R \cdot T (x_1 \cdot \ln f_1 + x_2 \cdot \ln f_2)$$

berechnet. Das Produkt aus absoluter Temperatur T und mittlerer molarer Zusatzentropie $\Delta \bar{S}^E$ ergibt sich als Differenz von ΔH_M und $\Delta \bar{G}^E$.

Die analoge Figur für das System Äthylbenzol-Toluol würde drei fast horizontale Geraden ergeben.

Einem der Autoren, *F. Hügli*, wurde die Mitwirkung an dieser Arbeit durch ein Stipendium des *Schweiz. Nationalfonds*, vermittelt durch die *Forschungskommission der Universität Bern*, und durch Mittel der *Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der Universität Bern*, ermöglicht.

Zusammenfassung.

Es wurden die Mischungsenthalpien, die Gesamt- und Partialdrucke sowie die Dichten der binären Mischungen von Äthylbenzol mit Methyläthylketon und Toluol bestimmt.

Institut für Allgemeine und Spezielle Organische
Chemie der Universität Bern.

136. Isolierung und Charakterisierung von bisher unbekannten Inhaltsstoffen aus dem Neutralteil des frischen Baldrians.

2. Mitteilung über *Valeriana*¹⁾

von **A. Stoll, E. Seebeck und D. Stauffacher.**

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* zum 60. Geburtstag gewidmet.

(25. V. 57.)

A. Einleitung. Wie wir in unserer ersten Mitteilung berichtet haben, konnten aus den frischen Wurzeln und Rhizomen von *Valeriana officinalis* L. Hesperitinsäure, Behensäure und zwei bisher unbekannte Säuren, die Acetylvalerenolsäure ($C_{17}H_{24}O_4$) und die Valerensäure ($C_{15}H_{22}O_2$) isoliert werden²⁾. Von diesen besitzt die Valerensäure auf den isolierten Kaninchen-Dünndarm eine spasmolytische Wirkung,

¹⁾ 1. Mitteilung: *A. Stoll & E. Seebeck*, Liebigs Ann. Chem. **603**, 158 (1957).

²⁾ Wie wir soeben aus einer privaten Mitteilung von Herrn Dr. *E. Cionga* aus Bukarest erfahren, hat er schon 1935 aus Baldrian unter anderem drei Säuren isoliert, welche mit unserer Valerensäure, Valerenolsäure (einem Spaltprodukt der genuinen Acetyl-valerenolsäure) und Hesperitinsäure identisch sein könnten. Der grösste Teil seiner Dissertation über Baldrian ist in den C. r. hebdomadaires Séances Acad. Sci. [**200**, 780 (1935), **201**, 1152 (1935)] veröffentlicht worden. Da die obigen Säuren darin unerwähnt blieben und demzufolge auch nirgends referiert worden sind, hatten wir von diesen Untersuchungen bis heute keine Kenntnis.

welche die des Papaverins um das Dreifache übertrifft. Bei der Prüfung der Valerensäure auf sedative Wirkung beim Frosch erwies sie sich als doppelt so wirksam wie Nembutal und 11mal so wirksam wie Bornyl-isovalerianat. Beim Warmblüter indessen zeigt die Valerensäure keine beruhigende Wirkung.

In dieser Mitteilung soll über die Isolierung und Charakterisierung von neutral reagierenden Inhaltsstoffen des Baldrians berichtet werden. Zu Beginn unserer Untersuchung war es erstaunlich, feststellen zu müssen, dass diese Inhaltsstoffe, denen die sedative Wirkung der Droge zukommen soll, in neuerer Zeit nicht näher untersucht worden sind. Am besten untersucht ist immer noch das aus den Rhizomen und Wurzeln durch Wasserdampfdestillation gewonnene „Baldrianöl“, das von *Oliviero*³⁾ einerseits und *Gildemeister*⁴⁾ andererseits in den Jahren 1890 bis 1895 analysiert wurde. Aus dem Kessoöl, das durch Wasserdampfdestillation der in Japan heimischen Kessowurzel (*Valeriana officinalis* var. *angustifolia*) gewonnen wird, konnte *Asahina*⁵⁾ 1929 einige neue Substanzen isolieren. Die bisher aus „Baldrianöl“ gewonnenen neutral reagierenden Inhaltsstoffe sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Früher isolierte Substanzen aus dem mit Wasserdampf flüchtigen „Baldrianöl“ von *Valeriana officinalis* und *Valeriana officinalis* var. *angustifolia*.

Kohlenwasserstoffe	Alkohole
1. Camphen ³⁾	1. l-Borneol ³⁾ ⁴⁾
2. Sesquiterpenfraktion ³⁾ ⁴⁾	2. Alkohol C ₁₅ H ₂₆ O ³⁾
3. Dipenten ⁴⁾	3. Alkohol C ₁₆ H ₂₀ O ₂ ³⁾
4. Pinen ⁴⁾	4. Terpeneol ³⁾ ⁴⁾
5. l-Pinen ⁴⁾	5. Kessylalkohol ⁴⁾
6. Citren ³⁾	6. Kessoglycerin ⁵⁾
<i>Ester</i>	7. Kessoglykol ⁵⁾
1. O-Acetyl-kessylalkohol	
2. Di-O-acetyl-kessoglykol	

Was die Kohlenwasserstoffe anbetrifft, so wurde das Vorliegen von Sesquiterpenen von *Gildemeister*⁴⁾ nur auf Grund des typischen Geruches festgestellt, während *Oliviero*³⁾ die zwischen 160–165°/50 Torr siedende Fraktion analysierte und Werte fand, die sowohl auf eine Bruttoformel C₁₅H₂₄ als auch C₁₅H₂₆ passten. Der Alkohol C₁₅H₂₆O³⁾, der, wie wir heute wissen, ein Gemisch von Alkohol und Ketonen ist, wird in dem bei uns heimischen Baldrian aufgefunden, während der Kessylalkohol, das Kessoglycerin und das Kessoglykol in der in Japan heimischen Kessowurzel vorkommen. Als Ester sind aus dem

³⁾ M. Oliviero, Bull. Soc. chim. Paris [III] **13**, 917 (1895).

⁴⁾ J. Bertram & E. Gildemeister, Arch. Pharm. **28**, 438 (1890).

⁵⁾ Y. Asahina & S. Nakanishi, J. pharm. Soc. Japan **49**, 14 (1929).

japanischen „Baldrianöl“ O-Acetyl-kessylalkohol und Di-O-acetyl-kessoglykol isoliert worden. *l*-Bornylacetat und vor allem das *l*-Bornyl-isovalerianat, das man bis anhin vielerorts als den Träger der sedativen Wirkung des Baldrians ansah, konnten als solche nie aus Baldrian isoliert werden. Ihr Vorhandensein ist nur vermutet worden, weil man nach der alkalischen Hydrolyse des „Baldrianöls“ unter anderem als Spaltprodukte Essigsäure, Isovaleriansäure und *l*-Borneol fand.

B. Gewinnung des Ausgangsmaterials. Da schon lange bekannt ist, dass sich die Inhaltsstoffe des Baldrians bei unsachgemäßem Trocknen oder längerem Lagern der Droge verändern, was vor allem am Auftreten des widerlichen Geruchs nach Isovaleriansäure zu erkennen ist, verwendeten wir für unsere Untersuchungen nur frische Rhizome und Wurzeln. Diese lieferten nach dem Trocknen bei 45° und anschließendem Mahlen ein hellgelbes, nicht unangenehm riechendes Pulver, das mit Äther erschöpfend extrahiert wurde. Das komplizierte Gemisch der in Äther löslichen Inhaltsstoffe bildete das Ausgangsmaterial für die im folgenden beschriebenen Trennungsoperationen. Man entzog dem Ätherextrakt zuerst die sauer bzw. basisch reagierenden Anteile mit wässriger Natriumcarbonatlösung bzw. n. Schwefelsäure und destillierte den Äther im Vakuum ab. Der Neutralteil, der ein dickflüssiges Öl bildete, wurde nach dem in Tab. II angegebenen Schema aufgearbeitet.

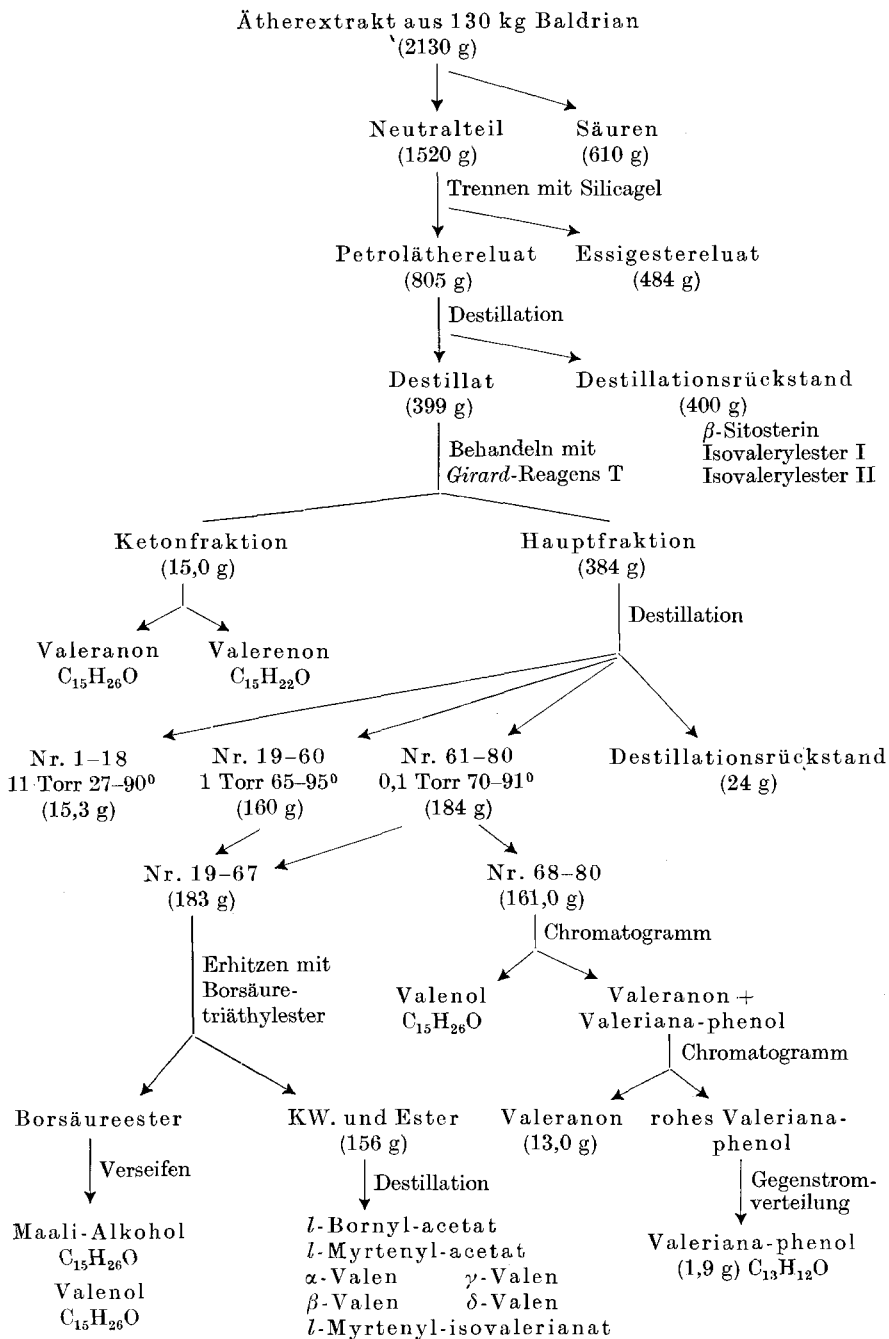
Der Neutralteil wurde an einer Silicagel⁶⁾-Säule in eine mit Petroläther und eine mit Essigester eluierbare Fraktion aufgeteilt. Die Petrolätherauszüge lieferten nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels einen hellbraun gefärbten, dickflüssigen, die Essigestereluat indessen einen dunkelbraun gefärbten Rückstand von salbenartiger Konsistenz. Dann destillierte man die mit Petroläther eluierte Fraktion im Vakuum bei 0,01 Torr, wobei man die Temperatur des Heizbades langsam auf 140° ansteigen liess. Bei dieser Temperatur kam die Destillation zum Stillstand; höher durfte nicht erhitzt werden, da sich sonst der Destillationsrückstand unter Aufschäumen spontan zersetzte.

C. Aufarbeiten des Destillates. 1. Isolierung der Ketone Valeronon und Valerenon: Beim Behandeln des Destillates in üblicher Weise mit *Girard*-Reagens T wurden daraus quantitativ ein ungesättigtes und, unvollständig, ein gesättigtes Keton abgetrennt, die wir mit Valerenon und Valeronon bezeichnen möchten. Die Ketonfraktion lieferte nach nochmaligem Behandeln mit *Girard*-Reagens T ein Gemisch, aus dem bei 0,05 Torr zwischen 82–84° rohes Valeronon und zwischen 87–89° rohes Valerenon destillierte. Zur weiteren Reinigung des Valeronons führten wir dasselbe in sein kristallisiertes Semicarbazon vom Smp. 208–210° über, aus dem sich durch Wasserdampfdestillation in Gegenwart von Phtalsäureanhydrid das reine Valeronon gewinnen liess; es destilliert bei 11 Torr zwischen 155 und 156°.

⁶⁾ Silicagel hergestellt nach: A. Stoll, E. Angliker, F. Barfuss, W. Kussmaul & J. Renz, *Helv.* **34**, 1460 (1951).

Tabelle II.

Schema zur Aufteilung neutral reagierender Stoffe aus Baldrian.



Valeranon (IR.-Spektrum Fig. 1), dem die Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$ zukommt, ist ein farbloses und geruchloses bicyclisches, gesättigtes Keton mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = -40,7^\circ$. Es gibt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein kristallisiertes Hydrazon vom Smp. 99–100°.

In gleicher Weise führten wir das rohe Valerenon, das angenehm fruchtartig riecht, in sein Semicarbazon vom Smp. 176–177° über, doch liess sich daraus kein reines Valerenon gewinnen, da es sich während der Wasserdampfdestillation z. T. zersetzte. Auf Grund der Bruttoformel des Semicarbazons $C_{16}H_{25}ON_3$ und der des kristallisierten 2,4-Dinitrophenylhydrazons $C_{21}H_{26}O_4N_4$ kommt dem Valerenon die Bruttoformel $C_{15}H_{22}O$ zu. Da das rohe Valerenon im UV.-Spektrum ein Maximum bei 233 m μ (log ϵ 3,92) besitzt, dürfte in ihm eine α, β -ungesättigte Ketongruppierung vorhanden sein.

2. Aufarbeiten der „Keton-armen“ Hauptfraktion: Zur weiteren Aufteilung wurde das von den Ketonen weitgehend befreite Destillat mit Hilfe einer guten Fraktionierkolumne in 80 Fraktionen (vgl. Tabelle VII) aufgeteilt. Die IR.-Spektren lieferten Anhaltspunkte über die Zusammensetzung der Fraktionen. Die Fraktionen Nr. 1–18, die bei 11 Torr zwischen 27–90° destillierten, bestanden vorwiegend aus niederen Terpenkohlenwasserstoffen, die wir nicht weiter untersucht haben. Die Fraktionen 19–32 enthielten Ester, die von wenig Hydroxyl-haltigen Verbindungen begleitet waren, während die Fraktionen 33–50 vorwiegend aus Kohlenwasserstoffen bestanden. In den Fraktionen 51–67 zeigte das IR.-Spektrum erneut eine Ester- und eine starke Hydroxylbande; erstere fehlte in den Fraktionen 68–80, während bei fortschreitender Destillation erneut eine Carbonylbande und diejenigen eines aromatischen Ringsystems auftraten.

a) *Isolierung von Maali-Alkohol*. Zur Abtrennung der Hydroxyl-haltigen Verbindungen aus den Fraktionen 19–67 wurden diese mit Borsäure-triäthylester auf 150° erhitzt und anschliessend im Vakuum destilliert, wobei die Ester und Kohlenwasserstoffe abdestillierten, während die Borsäureester der Alkohole zurückblieben. Diese lieferten nach dem Verseifen ein Gemisch von zwei Alkoholen, die sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (vgl. dazu Tabelle VIII) leicht trennen liessen. Bei der Elution der Säule mit Petroläther erhielten wir einen farblosen, gesättigten Alkohol, der aus Petroläther in langen Nadeln vom Smp. 102–103° kristallisierte. Auf Grund der Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$, des Schmelzpunktes, der spezifischen Drehung in Alkohol von $[\alpha]_D^{20} = +18,6^\circ$ und des Verhaltens gegenüber Chromsäure dürfte es sich bei diesem Alkohol um Maali-Alkohol⁷⁾ handeln, der bisher nur aus Maali-Gummi isoliert wurde und dessen Konstitution⁸⁾ vor kurzem aufgeklärt worden ist.

⁷⁾ Maali-Alkohol, der aus Maali-Gummi isoliert wurde, schmilzt bei 105° und weist eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +18,33^\circ$ auf; vgl. Ber. Schimmel & Cie. **1908**, 79.

⁸⁾ G. Büchi & Dwain M. White, J. Amer. chem. Soc. **79**, 750 (1957).

b) *Trennen der Kohlenwasserstoffe und Ester.* Das Gemisch der Kohlenwasserstoffe und Ester wurde mit Hilfe einer sehr leistungsfähigen Fraktionierkolonne bei 1 Torr destilliert und in 34 Fraktionen (Nr. 81—115) aufgetrennt. Daten der einzelnen Fraktionen sind in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

Fraktionierte Destillation der Kohlenwasserstoffe und Ester bei 1 mm Hg.

Nr.	Sdp.	Gewicht g	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$ in Alkohol	Namen
81.	56—58	1,157	1,4690		<i>l</i> -Bornyl-acetat
82.	58—60	1,735	1,4680		
83.	60—61	8,483	1,4663	— 43,2	
84.	61—62	7,487	1,4669		
85.	62—63	4,845	1,4694	— 41,5	
86.	63—64	4,228	1,4720		<i>l</i> -Myrtenyl-acetat
87.	64—65	2,385	1,4710	— 39,8	
88.	65—67,5	5,978	1,4800		
89.	67,5—68	6,879	1,4790	— 34,0	
90.	68—70	2,713	1,4783		
91.	70—74	4,730	1,4783		α -Valen
92.	74—75	1,146	1,4855	— 15,5	
93.	75—76	1,864	1,4902	+ 6,5	
94.	76—77	3,190	1,4935	+ 11,7	
95.	77—77,5	4,146	1,4949	+ 35,5	
96.	77,5—78,5	4,888	1,4956	+ 62,0	β -Valen
97.	78,5—79,5	4,928	1,4963	+ 63,0	
98.	79,5—81,5	2,821	1,4985	+ 17,0	
99.	81,5—82	1,961	1,4995	— 19,0	
100.	82—83	3,365	1,5015		
101.	83—83,5	4,805	1,5024	— 39,1	γ -Valen
102.	83,5—84	8,369	1,5026	— 43,0	
103.	84—85	4,748	1,5024	— 35,0	
104.	85—88	3,288	1,5030	— 17,5	
105.	88—90	1,132	1,5030		
106.	90—91	4,196	1,5040	+ 12,2	δ -Valen
107.	91—92	4,692	1,5040	+ 28,5	
108.	92—93	2,872	1,5031	+ 37,2	
109.	93—94	3,905	1,5000	+ 37,0	
110.	94—94,5	3,832	1,4987	+ 36,1	
111.	94,5—96	3,145	1,4920	+ 10,0	<i>l</i> -Myrtenyl- isovalerianat
112.	96—97	4,153	1,4850	— 4,0	
113.	97—98	6,519	1,4735	— 24,0	
114.	98—99	3,157	1,4720	— 24,0	
115.	Destillationsrückstand				

l-Bornyl-acetat: Die 83. Fraktion der Destillation bestand aus reinem *l*-Bornyl-acetat, das bei 11 Torr zwischen 96 und 97°

destillierte und in bezug auf spez. Drehung und IR.-Spektrum mit authentischem *l*-Bornyl-acetat übereinstimmte.

α -Valen und *l*-Myrtenyl-acetat. Die 89. Fraktion der Destillation war ein Gemisch, das zu 40 % aus einem Kohlenwasserstoff und zu 60 % aus einem unbekannten Ester der Essigsäure bestand. Da sich dieses Gemisch durch Destillation nicht weiter trennen liess, verseiften wir die ganze Fraktion mit alkoholischer Kalilauge und trennten anschliessend in eine saure und eine neutrale Fraktion auf. Als Säure konnte nur Essigsäure, die als *p*-Phenylphenacylester identifiziert wurde, nachgewiesen werden. Die neutral reagierende Fraktion, die sich aus einem Kohlenwasserstoff und einem ungesättigten Alkohol zusammensetzte, unterwarfen wir einer *Craig*-Verteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol, wodurch eine scharfe Trennung der beiden Komponenten erreicht wurde. Der Kohlenwasserstoff, den wir mit α -Valen bezeichnen möchten, destilliert bei 11 Torr zwischen 104 und 105° als ein farbloses Öl, von dem weitere Eigenschaften in Tabelle IV angegeben werden.

Tabelle IV.

Physikalische Daten und Farbreaktionen der vier Kohlenwasserstoffe $C_{15}H_{24}$.

	Sdp. bei 11 Torr	$[\alpha]_D^{20}$ in Alkohol	d_{20}^{20}	n_D^{20}	M_D	EM_D	Farbreakt. in Brom/ Eisessig
α -Valen	104–105°	– 19,0°	0,8814	1,4874	66,58	+ 0,44	–
β -Valen	113–114°	+ 62,4°	0,9903	1,4960	66,30	+ 0,16	+
γ -Valen	119–120°	– 43,0°	0,9100	1,5026	66,34	+ 0,20	–
δ -Valen	124–125°	+ 32,0°	0,9104	1,5024	66,28	+ 0,14	+

Berechnete Molekularrefraktion für $C_{15}H_{24} \sqrt{2} = 66,14$.

Der ungesättigte Alkohol indessen, der bei 11 Torr zwischen 101 und 102° als farbloses Öl destilliert, besitzt die Bruttoformel $C_{10}H_{16}O$, die durch die Summenformel $C_{17}H_{19}O_4N$ des kristallisierten *p*-Nitrobenzoyl-Derivates vom Smp. 84–85° bestätigt wird. Auf Grund seines Siedepunktes, seiner spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -47,1^\circ$, des Brechungsindex ($n_D^{20} = 1,4938$) und der Dichte ($d_{20}^{20} = 0,9801$) ist dieser einfach ungesättigte Alkohol als *l*-Myrtenol anzusehen, das damit erstmals als Ester aus einer Pflanze isoliert worden ist. Reines *l*-Myrtenol von der spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -46,16^\circ$ ⁹⁾ war bisher nur synthetisch durch Oxydation von *l*- β -Pinen zugänglich, während ein unreines *l*-Myrtenol von $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$ ¹⁰⁾ aus dem ätherischen Öl von spanischem *Myrtus communis* gewonnen werden konnte. Hingegen kommt das reine *d*-Myrtenol ¹¹⁾ als Ester im ätherischen Öl von *Myrtus communis* und *Eucalyptus globulus* vor.

⁹⁾ H. Schmidt, Ber. Schimmel & Cie. **1941**, 70.

¹⁰⁾ V. Paolini, Gazz. chim. ital. **63**, 666 (1933).

¹¹⁾ H. Soden & F. Elze, Chem. Ztg. **29**, 1031 (1905).

β -Valen: Die 97. Fraktion, die im IR.-Spektrum eine leichte Hydroxylbande aufwies, unterwarfen wir einer *Craig*-Verteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol, wobei ein neuer Kohlenwasserstoff, β -Valen, erhalten wurde; er destilliert bei 11 Torr zwischen 113 und 114° als farbloses Öl. Übrige Daten und Farbreaktionen siehe Tabelle IV.

γ -Valen: Analog wie beim β -Valen unterwarfen wir die 102. Fraktion der Destillation einer *Craig*-Verteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol, wobei wir einen Kohlenwasserstoff erhielten, der bei 11 Torr zwischen 119 und 120° destillierte (andere Daten und Farbreaktionen siehe Tabelle IV).

δ -Valen: Die Fraktionen 108–110, die im IR.-Spektrum eine leichte Esterbande aufwiesen, wurden einer Alkalibehandlung und einer *Craig*-Verteilung zwischen den oben angegebenen Lösungsmitteln unterworfen. Der dabei erhaltene Kohlenwasserstoff, δ -Valen, destillierte bei 11 Torr zwischen 124 und 125° (übrige Daten und Farbreaktionen siehe Tabelle IV).

Die Tatsache, dass die Siedepunkte der vier Kohlenwasserstoffe relativ nahe beieinander liegen, könnte Zweifel über die Einheitlichkeit der beschriebenen Kohlenwasserstoffe aufkommen lassen und die Vermutung nahe legen, es handle sich um willkürlich gewählte Fraktionen eines Kohlenwasserstoffgemisches, das zwischen 103–125° destilliert. Dass dem nicht so ist, geht eindeutig schon aus den spezifischen Drehungen der einzelnen Substanzen hervor; α - und γ -Valen zeigen eine Linksdrehung, β - und δ -Valen sind rechtsdrehend. Deutlicher noch als bei der spezifischen Drehung tritt die Reinheit der einzelnen Kohlenwasserstoffe bei der Farbreaktion mit Eisessig/Brom auf Proazulene in Erscheinung, wobei α - und γ -Valen farblos bleiben, während schon Spuren von β - und δ -Valen sich nach wenigen Minuten tief indigoblau färben.

Einen weiteren Beweis für die Reinheit der vier Kohlenwasserstoffe lieferten uns die IR.-Spektren (Fig. 2–5). In den IR.-Spektren des α - und γ -Valens fehlt die Bande bei 1500 cm^{-1} , die für das IR.-Spektrum des β -Valens typisch ist, womit bewiesen ist, dass α - und γ -Valen frei von β -Valen sind. Ebenso zeigt das IR.-Spektrum des δ -Valens eine typische Bande bei 1515 cm^{-1} , die beim γ -Valen fehlt, das demnach frei von δ -Valen ist.

Alle vier Kohlenwasserstoffe von der gemeinsamen Bruttoformel $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ besitzen zwei Doppelbindungen, wie die Mikrohydrierung und Molekularrefraktion zeigten. Sie sind demnach alle doppelt ungesättigte, bicyclische Kohlenwasserstoffe, die mit aller Wahrscheinlichkeit in die Klasse der Sesquiterpene gehören.

An gemeinsamen Banden treten in den IR.-Spektren der vier Kohlenwasserstoffe jene intensiven zwischen $880\text{--}890\text{ cm}^{-1}$ und $1630\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$ auf, die auf endständige Doppelbindungen hinweisen.

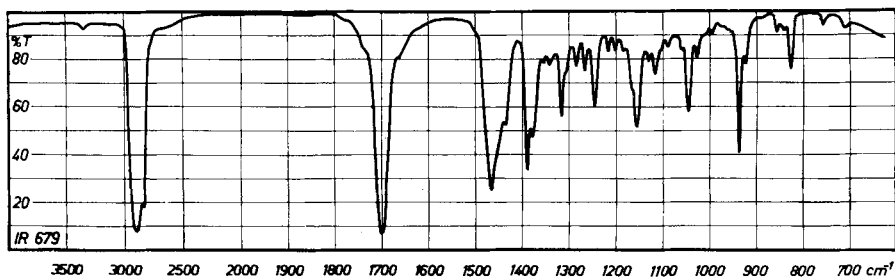


Fig. 1.
Valeranone.

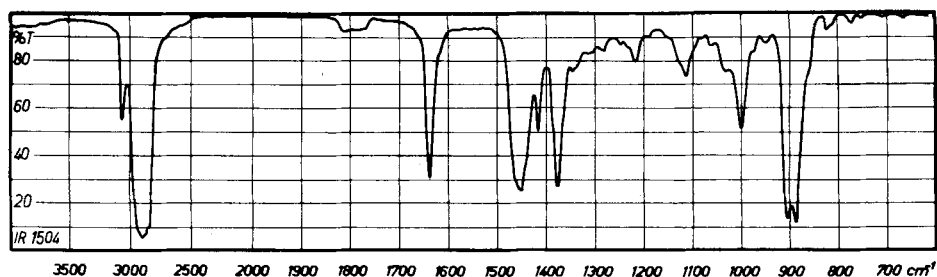


Fig. 2.
 α -Valen.

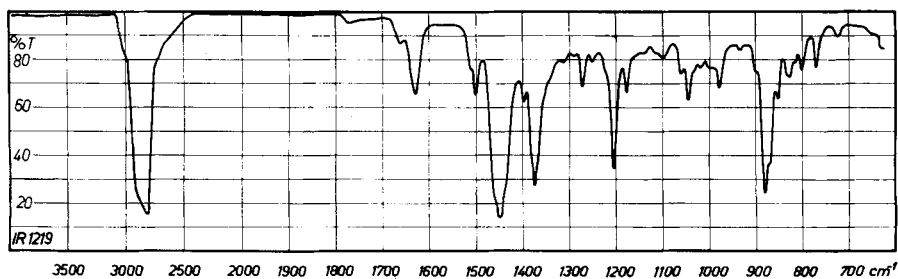


Fig. 3.
 β -Valen.

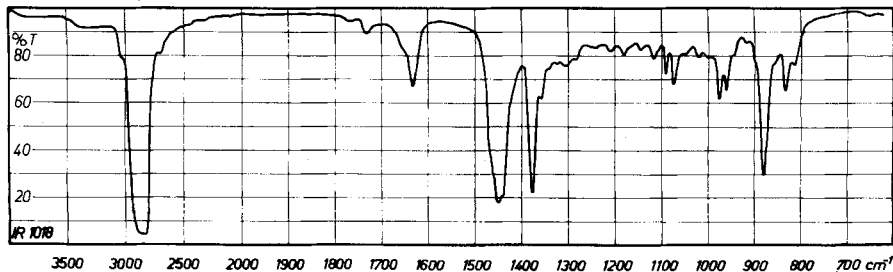


Fig. 4.
 γ -Valen.

Fig. 1—4. IR.-Spektren verschiedener aus Baldrian isolierter Substanzen.

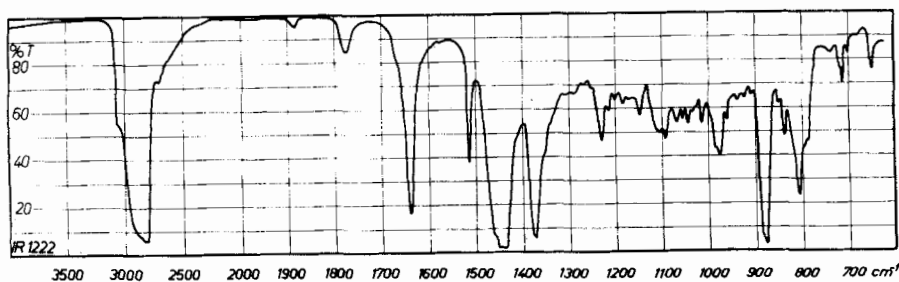


Fig. 5.

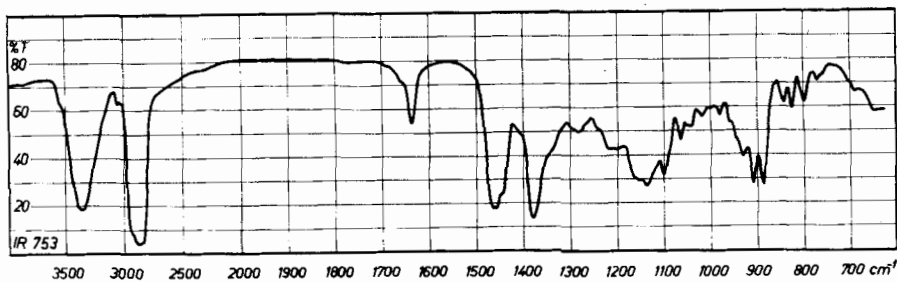
 δ -Valen.

Fig. 6.

Valenol.

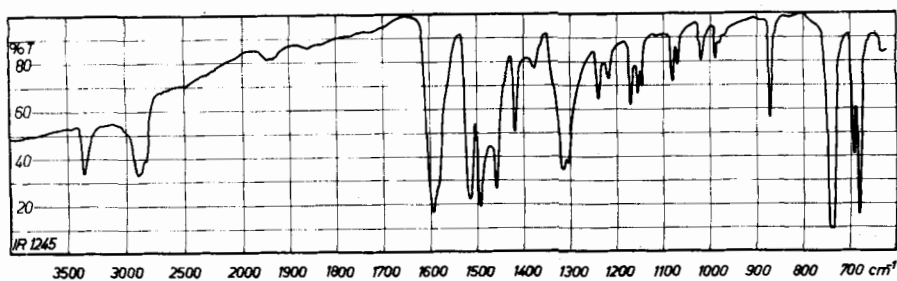


Fig. 7.

Valeriana-phenol.

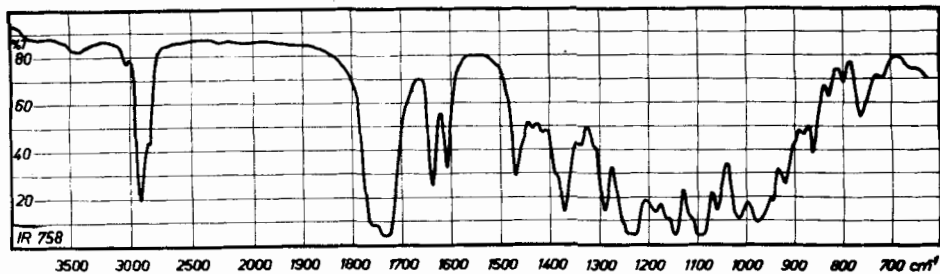


Fig. 8.

Isovalerylester II.

Fig. 5—8. IR.-Spektren verschiedener aus Baldrian isolierter Substanzen.

Ferner besitzt das α -Valen als einziges unter den vier Valenen neben der Bande bei 887 cm^{-1} eine gleich starke bei 905 cm^{-1} , die bemerkenswerterweise auch im IR.-Spektrum des Valenols (Fig. 6) erscheint.

Zum chemischen Nachweis der endständigen Doppelbindungen wurden die Kohlenwasserstoffe einer Ozonspaltung unterworfen und der gebildete Formaldehyd als Dimedonderivat nachgewiesen. Da das α -Valen dabei die doppelte Menge an Dimedonderivat lieferte als die anderen Kohlenwasserstoffe, dürften in ihm zwei endständige Doppelbindungen vorhanden sein. Dafür spricht auch die erhöhte Exaltation der Molekularrefraktion (EM_D) des α -Valens von $+0,44$, während die der anderen Kohlenwasserstoffe zwischen $+0,14$ und $+0,20$ liegt.

Bei der Dehydrierung mit Jod nach Treibs¹²⁾ in der Siedehitze erhielten wir aus β - und δ -Valen Guajazulen, das auf Grund des Spektrums im sichtbaren Bereich sowie des Schmelzpunktes und Mischschmelzpunktes des kristallisierten Trinitrobenzolates identifiziert wurde.

α - und γ -Valen, denen im IR.-Spektrum die Bande bei 1500 cm^{-1} bzw. 1515 cm^{-1} fehlt, gaben beim Erhitzen mit Jod kein Azulen. Aus γ -Valen wurde ein farbloses Gemisch von Kohlenwasserstoffen erhalten, das nur noch schwach linksdrehend war und rund viermal weniger Perbenzoesäure verbrauchte als das Ausgangsmaterial. Es wurden deshalb die leicht oxydierbaren Anteile (wahrscheinlich Ausgangsmaterial) nach dem Behandeln mit Perbenzoesäure durch Chromatographie an Aluminiumoxyd vom nicht oxydierbaren Anteil abgetrennt. Dabei erhielten wir in 46-proz. Ausbeute einen Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{24}$, der 10 bis 13° höher siedete als das Ausgangsmaterial, optisch inaktiv war und im UV.-Spektrum ein Maximum bei $267,5\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 2,52$) zeigte. Obwohl die Tetranitromethanprobe auf Doppelbindungen positiv ausfiel, verbrauchte der Kohlenwasserstoff keine Perbenzoesäure. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass es sich bei dem Kohlenwasserstoff um ein alkyliertes Benzolderivat handelt, was auch durch die Molekularrefraktion bestätigt wird. Es erfolgt also beim γ -Valen mit Jod keine Dehydrierung, sondern nur eine Umlagerung der Molekel. Blosses Erhitzen von γ -Valen über den Siedepunkt im Metallbad führt zu keiner Veränderung der Substanz.

l-Myrtenyl-isovalerianat: Die 113. Fraktion, die vorwiegend aus *l*-Myrtenyl-isovalerianat bestand, verseiften wir mit alkoholischer Kalilauge und trennten in eine saure und eine neutrale Fraktion auf. Die saure Fraktion, die intensiv nach Baldrian roch, enthielt nur Isovaleriansäure, die als *p*-Phenylphenacyl-ester vom Smp. 78 bis 79° identifiziert wurde. Die neutral reagierende Fraktion unterwarfen wir einer Gegenstromverteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol, worauf sich der so gereinigte Alkohol in bezug auf Siedepunkt, spez. Drehung usw. mit *l*-Myrtenol als identisch erwies.

¹²⁾ W. Treibs, Liebigs Ann. Chem. **576**, 110 (1952).

Somit konnten aus frischem Baldrian drei Ester, nämlich *l*-Bornyl-acetat, *l*-Myrtenyl-acetat und *l*-Myrtenyl-isovalerianat isoliert werden, während das *l*-Bornyl-isovalerianat, das man bis anhin vielfach als den Träger der pharmakologischen Wirkung ansah, nicht aufgefunden werden konnte.

c) *Isolierung von Valeranon, Valeriana-phenol und Valenol aus den Fraktionen 68—80.* Wie wir oben erwähnt haben, sind in den Fraktionen 68—80 der fraktionierten Destillation mindestens drei Substanzen vorhanden, nämlich eine hydroxylhaltige, eine carbonylhaltige und eine, die ein aromatisches Ringsystem besitzt. Diese drei Substanzen liessen sich leicht mit Hilfe der Chromatographie an Aluminiumoxyd trennen. Bei der Elution der Säule mit Petroläther wurden vorwiegend Valeranon und Valeriana-phenol herausgelöst, während das Valenol weitgehend auf der Säule zurückblieb und sich erst mit Äther herauslösen liess. Nach nochmaliger Chromatographie des Petroläther-eluates an Aluminiumoxyd wurde aus der Säule mit Petroläther eine stark ketonhaltige Fraktion eluiert, aus der sich das Valeranon leicht über die *Girard*-Verbindung und das kristallisierte Semicarbazon reinigen liess. Bei der Elution der Säule mit Äther wurden vorwiegend Valeriana-phenol und Valenol herausgelöst, die sich anschliessend durch *Craig*-Verteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol leicht trennen liessen. Aus den kristallisierten Fraktionen 14—19 der *Craig*-Verteilung (vgl. Tabelle IX) gewann man nach dem Umkristallisieren aus Petroläther grosse Blättchen vom Smp. 52—53°, die optisch inaktiv sind. Diesem unbekannten Phenol, das wir vorläufig mit Valeriana-phenol bezeichnen wollen, kommt die Bruttoformel $C_{13}H_{12}O$ zu; es gibt mit Eisenchlorid eine Grünfärbung und die *Liebermann*-Reaktion fällt positiv aus; in wässrigen Alkalien ist es nicht löslich (Kryptophenol). Im UV.-Spektrum zeigt das Valerianaphenol ein Maximum bei 290 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,35$); sein IR.-Spektrum ist in Fig. 7 wiedergegeben.

Das bei der Elution der Säule mit Äther erhaltene Valenol chromatographierte man nochmals an Aluminiumoxyd, wobei noch wenige Verunreinigungen mit Petroläther herausgelöst wurden. Das so gereinigte *Valenol* von der Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$ destillierte bei 0,1 Torr zwischen 86 und 87° als ein dickflüssiges und farbloses Öl, das eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +30,2^\circ$ besass und mit Eisessig/Brom eine tief indigoblaue Farbe gab.

Valenol, das auf Grund der Ergebnisse der Molekularrefraktion und der Mikrohydrierung ein bicyclischer, einfach ungesättigter Alkohol sein muss, wird durch kurzes Erhitzen mit Jod zu Guajazulen dehydriert, das durch sein Spektrum im sichtbaren Bereich sowie durch den Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt seines Trinitrobenzolates identifiziert wurde. Da Valenol mit Phtalsäureanhydrid nicht reagiert und beim Erhitzen mit Zinkstaub zu einem Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{26}$ reduziert wird, muss es ein tertiäres Hydroxyl besitzen.

Tabelle V.

Zusammenstellung der sauerstoffhaltigen Substanzen, die im Baldrian frei oder verestert vorkommen.

Namо	Bruttoformel	Sdp. (Torr)	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Alkohol	Farbreakt. mit Eisessig/Brom
<i>l</i> -Myrtenol	$C_{10}H_{16}O$	102 (11)		- 47,1	-
<i>l</i> -Borneol	$C_{10}H_{18}O$		203°	- 34,4	-
Valeriana-phenol	$C_{15}H_{18}O$		53°	0	-
Valerenon	$C_{15}H_{14}O$			—	-
Valeranon	$C_{15}H_{20}O$	155 (11)		- 40,7	-
Valenol	$C_{15}H_{20}O$	86 (0,1)		+ 30,2	+
Maali-Alkohol	$C_{15}H_{20}O$		102°	+ 18,6	-
β -Sitosterin	$C_{25}H_{40}O$		141°	- 37,6	-

Die Doppelbindung im Valenol ist endständig, denn einerseits zeigt das IR.-Spektrum (Fig. 6) eine deutliche Bande bei 887 cm^{-1} , und andererseits wird bei der Ozonolyse Formaldehyd erhalten. Bei der Dehydratisierung mit heisser 85-proz. Ameisensäure erhält man ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen, aus dem sich durch mehrfache fraktionierte Destillation ein Kohlenwasserstoff der Bruttoformel $C_{15}H_{24}$ gewinnen lässt. Er besitzt zwei konjugierte Doppelbindungen; denn im UV.-Spektrum zeigt er ein Maximum bei $248\text{ m}\mu$ und $\log \epsilon = 4,12$. Brechungsindex, Dichte, Exaltation der Molekularrefraktion, Konjugation der Doppelbindungen und die Fähigkeit, beim Dehydrieren Guajazulen zu bilden, stimmen gut mit den Eigenschaften von Iso- α -gurjunen¹³⁾ überein, dessen Konstitution u. W. noch nicht aufgeklärt ist.

Tabelle VI.

Physikalische Daten von Valenol und seinem Anhydroprodukt im Vergleich zu Iso- α -gurjunen der Literatur (*loc. cit.*).

	Sdp. (Torr)	d_{20}^{20}	n_D^{20}	M_D gef.	M_D ber. ^{a)}	EM_D
Valenol	86– 87° (0,1)	0,9754	1,5089	68,08	68,13	—
Anhydrovalenol	126–128° (11)	0,9118	1,5103	67,06	66,14	+ 0,92
Iso- α -gurjunen	—	0,9109	1,5101	67,10	66,14	+ 0,96
*) Bei Valenol berechnet für $C_{15}H_{22}OH$ ₁ , bei Anhydrovalenol und Iso- α -gurjunen ber. für $C_{15}H_{24}$ ₂ .						

Wie schon erwähnt wurde, liess sich die tertiäre Hydroxylgruppe des Valenols durch Erhitzen mit Zinkstaub reduktiv leicht entfernen. Der dabei erhaltene Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{26}$ gab aber beim Dehydrieren mit Jod kein Azulen mehr, da mit der reduktiven Entfernung des Hydroxyls wohl gleichzeitig eine tiefgreifende Umlagerung des

¹³⁾ W. Treibs, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1751 (1935).

Ringgerüsten einherging. Im IR.-Spektrum zeigt dieser Kohlenwasserstoff die Banden bei 887 cm^{-1} und 905 cm^{-1} nicht mehr.

D. Aufarbeiten des Destillationsrückstandes. 1. Einfache Verteilung. Der Destillationsrückstand, der eine braungefärbte Masse von salbenartiger Konsistenz bildete, wurde einer einfachen Verteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol unterworfen. Nach dem Aufarbeiten erhielten wir aus der Petrolätherfraktion eine salbenartige, dunkelgefärbte Masse, die gewichtsmässig etwa 70% des Ausgangsmaterials ausmachte. Aus der Methanolfraction wurde ein orangerot gefärbtes, dickflüssiges Öl erhalten.

2. Isolierung von β -Sitosterin aus der Petrolätherfraktion. Der salbenartige Rückstand der Petrolätherfraktion wurde mit Hilfe von Aluminiumoxyd chromatographiert. Bei der Elution mit Petroläther erhielten wir ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen, das sich durch Destillation in eine flüssige und eine feste Fraktion trennen liess, die wir aber nicht weiter untersucht haben. Bei der Elution mit Petroläther-Äther-Gemischen von wechselnder Zusammensetzung wurden Gemische von Estern (vorwiegend Fette) erhalten, die wir ebenfalls nicht weiter untersucht haben. Bei der Elution mit Äther gewannen wir in kleiner Menge β -Sitosterin, das aus Alkohol in Blättchen kristallisierte, die zwischen 141 und 142° schmolzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -37,6^\circ$ aufwiesen. Ein daraus hergestelltes Acetat schmolz zwischen 126 und 127° und stimmte darin wie der Alkohol mit den Angaben der Literatur überein.

3. Isolierung von Isovalerylester I und II aus der Methanolfraction von 1. Zur Aufteilung des orange gefärbten Öls wurden die vereinigten Fraktionen 3–10 einer Gegenstromverteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol unterworfen und in 20 Fraktionen aufgeteilt, deren Mengen und spezifischen Drehungen in der Fig. 9 eingetragen sind.

Wie aus der Gewichtskurve und den spezifischen Drehungen hervorgeht, besteht das Gemisch aus mindestens zwei Substanzen, von welchen wir die linksdrehende mit Isovalerylester I und die rechtsdrehende mit Isovalerylester II bezeichnen möchten.

Isovalerylester I, aus den Fraktionen 8–11, wurde erneut einer *Craig*-Verteilung unterworfen, wobei es sich zeigte, dass der Ester nicht einheitlich ist, sondern sich aus zwei nahe verwandten, stark linksdrehenden Estern zusammensetzt, deren weitere Trennung uns nicht gelang. Isovalerylester I (Gemisch) ist ein hellgelbes, dickflüssiges Öl, das eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -60,0^\circ$ besitzt und im IR.-Spektrum eine starke Esterbande bei 1734 cm^{-1} und eine Bande bei 1665 cm^{-1} zeigt. Der Ester, der sich im Hochvakuum nicht destillieren lässt, zerfällt bei der alkalischen Hydrolyse in Isovaleriansäure und eine Alkoholkomponente, die sofort verharzt. Bei der reduktiven Spaltung des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid konnte ausser Iso-

amylalkohol kein weiteres Produkt charakterisiert werden, wozu noch kommt, dass das Reaktionsprodukt nach der Spaltung optisch inaktiv war.

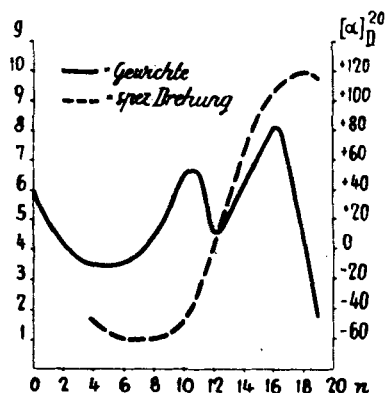


Fig. 9.

Gegenstromverteilung der Isovalerylester I und II
zwischen Petroläther-90-proz. Methanol.

Isovalerylester II: Die Fraktionen 17–19 (Fig. 9) wurden erneut einer 25stufigen *Craig*-Verteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol unterworfen, wobei sich die Hauptmenge der Substanz in den Fraktionen 18–22 befand, die eine einheitliche spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +146^\circ$ aufwiesen. Zur Ermittlung der Reinheit wurde ein Teil der 20. Fraktion einer 60stufigen *Craig*-Verteilung zwischen den oben gebrauchten Lösungsmitteln unterworfen: man erhielt die in Fig. 10 gezeichnete Verteilungskurve, die für Einheitlichkeit der Substanz spricht.

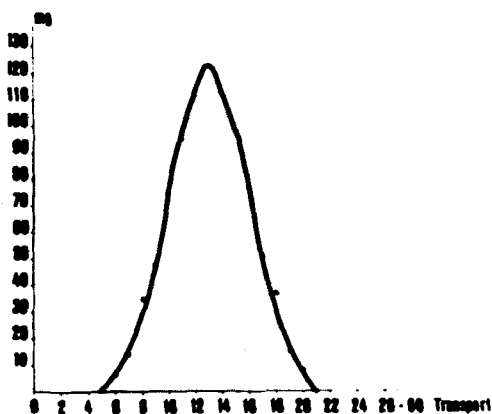


Fig. 10.

Verteilungskurve von Isovalerylester II in Petroläther und 90-proz. Methanol.

Isovalerylester II ist ein dickflüssiges Öl, das sich unter Abspaltung von Isovaleriansäure und Dunkelfärbung nach kurzer Zeit zersetzt. Der Ester scheint in seiner Zusammensetzung der Bruttoformel $C_{14}H_{18}O_5$ (MG 266,28) zu entsprechen. Man findet für das Molekulargewicht 254, wenn es aus der Menge Isovaleriansäure, die sich bei der alkalischen Hydrolyse des Esters bildet, errechnet wird, und 284 bei der Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast.* Im IR.-Spektrum (Fig. 8) zeigt der Isovalerylester II eine Doppelbande bei 1753 und 1735 cm^{-1} , ferner zwei starke Banden bei 1637 und 1610 cm^{-1} . Im UV.-Spektrum besitzt der Ester ein ausgeprägtes Maximum bei $257\text{ m}\mu$ mit $\log \epsilon = 3,96$. Isovalerylester II liefert bei der alkalischen Hydrolyse Isovaleriansäure und einen Alkohol, der während der Hydrolyse verharzt und sich bis jetzt nicht identifizieren liess.

E. Pharmakologische Wirkung. Von den in dieser Arbeit isolierten Substanzen zeigt nur Valenol eine leichte sedative Wirkung beim Frosch. Seine spasmolytische Wirksamkeit ist indessen 2,5mal so gross wie die einer gleich grossen Dosis Papaverin. Isovalerylester II ist nur schwach spasmolytisch wirksam.

Ergänzende experimentelle Angaben¹⁴⁾.

A. Extraktion der Droge: Nach dem in der 1. Mitteilung angegebenen Verfahren wurden 430 kg frische Rhizome und Wurzeln von *Valeriana officinalis* bei 45° schonend getrocknet, fein gemahlen und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte nach dem Ausschütteln mit wässriger Sodalösung und Aufarbeiten der Fraktionen 610 g Säuren und 1520 g Neutralteil.

B. Trennen des Neutralteils in drei Fraktionen: 1520 g Neutralteil wurde in Portionen von je 150 g wie folgt aufgearbeitet: Die Lösung von 150 g Neutralteil in 150 cm^3 Petroläther wurde auf eine aus 450 g Silicagel^{*)} und Petroläther bereitete Säule gegeben und solange mit demselben Lösungsmittel eluiert, bis 10 cm^3 des Eluates nicht mehr als 10 mg Substanz enthielten. Dann eluierte man die Säule mit Essigester, bis 10 cm^3 des Eluates nicht mehr als 10 mg Substanz enthielten.

Die vereinigten Petrolätherauszüge lieferten nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels aus zehn Ansätzen 805 g eines hellbraun gefärbten, flüssigen Rückstandes, der nicht unangenehm roch. Aus dem Essigestereluat wurde ein dunkelbraun gefärbter Rückstand (483 g) von salbenartiger Konsistenz erhalten.

Der Rückstand des Petroläthereluates (805 g) wurde in Portionen von je 100 g in einem *Claisen*-Kolben bei 0,01 Torr destilliert. Die Viskosität des anfänglich dünnflüssigen Destillats nahm mit fortschreitender Destillation zu. Bei einer Ölbadtemperatur von 140° kam die Destillation zum Stillstand. Höher durfte nicht erhitzt werden, da sonst unter heftigem Aufschäumen Zersetzung eintrat. Aus den acht Ansätzen wurde 399 g hellgelb gefärbtes, dünnflüssiges Destillat erhalten neben 400 g Destillationsrückstand von salbenartiger Konsistenz.

C. Aufarbeiten des Destillates. I. Abtrennen der Ketonfraktion: 399,0 g Destillat versetzte man mit einer Lösung von 20,0 g *Girard*-Reagens T in 20 g Eisessig, 160 cm^3 Äthanol und 112 cm^3 Methanol und liess 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann goss man den Ansatz in 2,4 l Eiswasser, das 148 cm^3 2-n. Natronlauge enthielt, und extrahierte dreimal mit je 1 l Äther. Die Ätherauszüge lieferten nach Waschen mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels 284,0 g eines Rückstandes, der im IR.-Spektrum immer noch eine leichte

¹⁴⁾ Alle Smp. (korr.) wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

Ketonbande aufwies (= „ketonarme“ Hauptfraktion). Die wässrige, schwach sauer reagierende Lösung versetzte man mit 2-n. Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion und schüttelte sie nach 20stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur dreimal mit je 200 cm³ Äther aus. Die Ätherauszüge lieferten nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels einen Rückstand (15,0 g), der dunkel gefärbt war und angenehm fruchtartig roch. Diese Ketonfraktion wurde nochmals mit 10 g *Girard*-Reagens T in 10 g Eisessig, 80 cm³ Äthanol und 56 cm³ Methanol in oben beschriebener Weise umgesetzt, wobei man 9,1 g einer Ketonfraktion erhielt, die bei der Destillation im *Vigreux*-Kolben bei 0,05 Torr zwischen 82—84° rohes Valeranon und zwischen 87—89° rohes Valerenon lieferte.

1. *Valeranon-semicarbazon*: 5,4 g rohes Valeranon liess man in einer aus 3,1 g Semicarbazid-hydrochlorid, 4,9 g kristallisiertem Natriumacetat und 15 cm³ Methanol bereiteten Lösung 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann fügte man 100 cm³ Wasser hinzu, extrahierte die Lösung mit Äther, schüttelte die Ätherauszüge mit 2-n. Schwefelsäure und Wasser aus, trocknete sie über Natriumsulfat und destillierte den Äther ab. Nach dem Lösen des Rückstandes in 30 cm³ 90-proz. Methanol kristallisierte rohes Valeranon-semicarbazon (6,1 g) aus, das nach nochmaligem Kristallisieren aus Methanol in langen Prismen anfiel, die zwischen 206 und 210° schmolzen.

$C_{15}H_{20}ON_2$ Ber. C 68,77 H 10,46 N 15,04%
(279,42) Gef. „ 68,73 „ 10,20 „ 15,12%

Valeranon: 5,0 g Valeranon-semicarbazon wurden in Gegenwart von Phtalsäureanhydrid mit Wasserdampf destilliert. Dabei erhielten wir 3,5 Valeranon, das bei 11 Torr zwischen 155 und 156° destillierte. $n_D^{20} = 1,4939$; $d_4^{20} = 0,9645$. M_D ber. für $C_{15}H_{20}O$ 67,08; gef. 67,13. $[\alpha]_D^{20} = -40,7^\circ$ (in Alkohol; $c = 0,87$; $l = 2$ dm).

$C_{15}H_{20}O$ (222,36) Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 81,33 H 11,64%

Valeranon-2,4-dinitrophenylhydrazon: 100 mg Valeranon wurden mit 100 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 5 cm³ Alkohol und 0,5 cm³ konz. Salzsäure auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten der Lösung fielen feine, gelbe Blättchen aus, die nach dem Umkristallisieren aus wenig Methanol bei 99—100° schmolzen.

$C_{21}H_{26}O_4N_4$ Ber. C 62,69 H 7,52 N 13,92%
(402,45) Gef. „ 62,78 „ 7,54 „ 14,05%

2. *Valerenon-semicarbazon*: 1,44 g rohes Valerenon wurde mit 1,4 g Semicarbazid-hydrochlorid und 5 cm³ Pyridin auf dem Wasserbad erwärmt, worauf man 100 cm³ Äther hinzufügte und die Lösung zweimal mit je 50 cm³ n. Schwefelsäure, 20 cm³ 10-proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser ausschüttelte und dann auf ein kleines Volumen einengte. Beim Erkalten schied sich das Valerenon-semicarbazon in Prismen aus, die nach dem Umkristallisieren bei 176—177° schmolzen.

$C_{16}H_{22}ON_2$ Ber. C 69,78 H 9,15 N 15,26%
(275,38) Gef. „ 69,77 „ 9,04 „ 15,55%

Valerenon-2,4-dinitrophenylhydrazon: 100 mg rohes Valerenon wurden mit 5 cm³ salzsauerm 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens versetzt, worauf sofort das Valerenon-2,4-dinitrophenylhydrazon auskristallisierte. Beim Umkristallisieren aus Aceton-Alkohol erschien es in Prismen, die zwischen 185 und 186° schmolzen.

$C_{21}H_{26}O_4N_4$ Ber. C 63,30 H 6,58 N 14,04%
(398,46) Gef. „ 63,25 „ 6,63 „ 14,33%

II. Fraktionierung der „ketonarmen“ Hauptfraktion: 384,0 g der Hauptfraktion wurden mit Hilfe einer Fraktionierkolonne in 80 Fraktionen aufgeteilt, deren Zusammensetzung laufend mit Hilfe der IR.-Spektren ermittelt wurde.

a) *Trennen der Fraktionen 19—67 in eine Alkohol-Fraktion und eine Ester-Kohlenwasserstoff-Fraktion*: Die vereinigten Fraktionen Nr. 19—67 (total 183,0 g) wurden mit 60 cm³ Borsäure-triäthylester 45 Min. auf 150° erhitzt, wobei man den gebildeten Äthylalkohol über eine kleine Kolonne aus dem Reaktionsgemisch fortlaufend abdestillierte.

Tabelle VII.
Fraktionierte Destillation der Hauptfraktion.

Fraktion Nr.	Torr	Dest. Temp.	Gewicht
1—18	11	27—90°	15,3 g
19—60	1	65—95°	160,0 g
61—80	0,1	70—91°	184,0 g
80a	Destillationsrückstand		24,7 g

Dann destillierte man den überschüssigen Borsäure-triäthylester bei 11 Torr ab und unterwarf den Rückstand einer Destillation bei 0,1 Torr, während der die Temperatur des Ölbadess allmählich auf 140° gesteigert wurde. Man erhielt dabei 156,5 g eines hellgelb gefärbten Destillates, das aus Kohlenwasserstoffen und Estern bestand, während der Destillationsrückstand die Borsäureester des Maali-Alkohols und des Valenols enthielt.

Maali-Alkohol: Den Destillationsrückstand löste man in 100 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge, erhitze kurz zum Sieden, fügte nach dem Erkalten 500 cm³ Wasser hinzu und schüttelte mit Petroläther aus. Nach dem Waschen der Petrolätherauszüge mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 25,4 g eines Alkoholgemisches erhalten, das in Petroläther gelöst, auf eine aus 500 g Al₂O₃ bereitete Säule gegeben und, wie in der Tabelle VIII angegeben, eluiert wurde.

Tabelle VIII.
Chromatogramm der Alkohole der Fraktionen Nr. 19—67.

Nr.	Lösungsmittel	Gewicht	Aussehen
1	Petroläther 500 cm ³	3,990 g	ölig
2	Petroläther 500 cm ³	2,745 g	ölig
3	Petroläther 500 cm ³	0,832 g	kristallisiert
4	Petroläther 500 cm ³	0,655 g	kristallisiert
5	Petroläther 500 cm ³	0,396 g	kristallisiert
6	Petroläther 500 cm ³	0,305 g	kristallisiert
7	Petroläther 500 cm ³	0,278 g	kristallisiert
8	Petroläther 500 cm ³	0,243 g	ölig
9	Petroläther-Äther 1:1	8,018 g	Valenol
10	Petroläther-Äther 1:1	4,461 g	Valenol
11	Petroläther-Äther 1:1	0,094 g	—

Die Fraktionen 3—6 lieferten beim Umkristallisieren aus Petroläther lange Prismen vom Smp. 102—103°, die im Vakuum bei 11 mm Hg und 100° in langen Nadeln sublimierten. $[\alpha]_D^{20} = +18,6^\circ$ (in Alkohol; $c = 1,12$; $l = 2$ dm).

C₁₅H₂₅O (222,36) Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,95 H 11,63%

b) *Trennen der Kohlenwasserstoffe und Ester:* 156,0 g des unter a) erhaltenen Gemisches von Estern und Kohlenwasserstoffen wurden mit einer sehr leistungsfähigen Kolonne fraktioniert und in 35 Fraktionen (Nr. 81—115) aufgeteilt. Das Protokoll der Destillation ist in Tabelle III wiedergegeben.

1. *l*-Bornyl-acetat. Die 83. Fraktion der Destillation destillierte bei 11 Torr zwischen 95 und 96° als farblose Flüssigkeit, die mit *l*-Bornyl-acetat identisch war. $[\alpha]_D^{20} = -43,0^\circ$ (in Alkohol; $c = 1,5$; $l = 2$ dm).

C₁₅H₂₆O₂ (196,28) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,76 H 10,10%

2. α -Valen und *l*-Myrtenyl-acetat. Die 89. Fraktion (9,3 g), die bei 11 Torr zwischen 102 und 102,5° destillierte, wurde mit 20 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge zum Sieden erhitzt. Dann fügte man 100 cm³ Wasser hinzu und extrahierte die Lösung erschöpfend mit Äther. Aus der Ätherlösung erhielt man 8,0 g Neutralteil, der einer *Craig*-Verteilung zwischen je 80 cm³ Petroläther und 90-proz. Methanol in 10 Scheidetrichtern unterworfen wurde. Aus den Petrolätherfraktionen der ersten drei Scheidetrichter wurden 4,1 g hellgelb gefärbtes α -Valen erhalten, das bei 11 Torr zwischen 104 und 105° als farbloses Öl destillierte. $n_D^{20} = 1,4864$; $d_4^{20} = 0,8814$. M_D ber. für $C_{15}H_{24}$ 266,14; gef. 66,58. $[\alpha]_D^{20} = -19,0^\circ$ (in Alkohol, $c = 1,27$; $l = 2$ dm).

$C_{15}H_{24}$ (204,34) Ber. C 88,16 H 11,84% Gef. C 88,36 H 11,98%

Die Farbreaktion mit Eisessig/Brom, die wir zur Charakterisierung mancher Substanzen verwendeten, wurde wie folgt ausgeführt: Ein Tropfen Substanz wird in 2 cm³ Eisessig gelöst mit wenig Bromdampf versetzt. Bei positivem Ausfall der Proazulenprobe färbt sich die Lösung sofort rot und nach wenigen Min. tief indigoblau; sie verlief mit der vorliegenden Substanz negativ.

Die Methanolfractionen der Scheidetrichter Nr. 5—9 wurden vereinigt, mit 1,2 l Wasser verdünnt und mit Petroläther erschöpfend extrahiert. Nach dem Aufarbeiten der Petrolätherauszüge erhielten wir 4,0 g *l*-Myrtenol, das bei 11 Torr zwischen 101 und 102° destillierte. $n_D^{20} = 1,4938$; $d_4^{20} = 0,9801$. $[\alpha]_D^{20} = -47,1^\circ$ (in Alkohol, $c = 1,26$; $l = 2$ dm).

$C_{10}H_{16}O$ (152,23) Ber. C 79,89 H 10,59% Gef. C 80,30 H 10,82%

l-Myrtenyl-*p*-nitrobenzoyl: 500 mg *l*-Myrtenol wurden mit 500 mg *p*-Nitrobenzoylchlorid in 1 cm³ Pyridin in üblicher Weise umgesetzt. *l*-Myrtenyl-*p*-nitrobenzoyl kristallisierte aus Alkohol in langen Nadeln, die zwischen 84 und 85° schmolzen.

$C_{17}H_{24}O_4N$ Ber. C 67,76 H 6,36 N 4,65%
(301,33) Gef. „ 67,96 „ 6,59 „ 4,81%

Nachweis der Essigsäure: Die alkalisch reagierende wässrige Lösung der oben beschriebenen Verseifung wurde mit Phosphorsäure angesäuert und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus einem Teil des Destillates führten wir die Essigsäure in bekannter Weise in den *p*-Phenyl-phenacylester über, der aus Äther in Blättchen vom Smp. 109—111° kristallisierte und der mit einem authentischen Präparat keine Depression des Smp. gab.

$C_{18}H_{14}O_3$ (254,27) Ber. C 75,57 H 5,55% Gef. C 75,46 H 5,53%

3. β -Valen. Die 97. Fraktion der Destillation wurde einer *Craig*-Verteilung zwischen je 50 cm³ Petroläther und 90-proz. Methanol in 10 Scheidetrichtern unterworfen. Aus den Petrolätherfraktionen der Scheidetrichter 0—2 erhielten wir 4,5 g β -Valen, das bei 11 mm Hg zwischen 113 und 114° destillierte. $n_D^{20} = 1,4960$; $d_4^{20} = 0,9003$. M_D ber. für $C_{15}H_{24}$ 266,14; gef. 66,30. $[\alpha]_D^{20} = +62,4^\circ$ (in Alkohol, $c = 1,11$; $l = 2$ dm).

$C_{15}H_{24}$ (204,34) Ber. C 88,16 H 11,84% Gef. C 87,84 H 11,75%

Farbreaktion mit Eisessig/Brom: Die Lösung färbt sich nach wenigen Min. tief indigoblau.

Ozonolyse: 482 mg β -Valen wurden nach der Methode von C. F. Seidel, H. Schinz & L. Ruzicka¹⁵⁾ mit Ozon gespalten, wobei wir 103 mg Formaldehyd erhielten, womit eine endständige Doppelbindung bewiesen ist.

Dehydrierung: Je 1,7 g β -Valen wurden in drei Reagensgläsern im Metallbad auf 240° erhitzt. Sobald leichtes Sieden eintrat, wurde ein Körnchen Jod zugesetzt und die Temperatur innerhalb 5 Min. auf 260° gesteigert. Dann liess man abkühlen und nahm das intensiv blau gefärbte Reaktionsgemisch in 50 cm³ Petroläther auf. Die blaue Petrolätherlösung wurde bis zur Entfärbung zweimal mit je 20 cm³ konz. Phosphorsäure (d 1,7) geschüttelt, worauf man die abgetrennte Phosphorsäurelösung mit 50 cm³ Eiswasser verdünnte und das ausgeschiedene Azulen in Petroläther aufnahm. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen der Lösung auf ein kleines Volumen wurde der Rück-

¹⁵⁾ C. F. Seidel, H. Schinz & L. Ruzicka, Helv. 32, 1739 (1949).

stand auf eine aus 30 g Aluminiumoxyd „Merck“ bereitete Säule gebracht. Daraus wurden mit Petroläther 70 mg Guajazulen eluiert, das man mit einer heissen Lösung von 70 mg 1,3,5-Trinitrobenzol in 3 cm³ Alkohol versetzte. Beim Erkalten schieden sich 135 mg Trinitrobenzolat des Guajazulens in langen, feinen, dunkelrothbraunen, glänzenden Prismen aus. Nach einmaligem Umkristallisieren lag der Smp. konstant bei 150—151°. Der Misch-Smp. mit einem Vergleichspräparat aus käuflichem Guajazulen ergab keine Depression. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$C_{21}H_{21}O_6N_3$ (411,40) Ber. C 61,31 H 5,15% Gef. C 61,49 H 5,46%.

Für die Aufnahme des Spektrums im sichtbaren Bereich wurden rund 4 mg des reinen Trinitrobenzolates in reinem Cyclohexan an einer Säule aus 10 g Aluminiumoxyd „Merck“ gespalten, und das freie Guajazulen mit 10 cm³ reinem Cyclohexan eluiert. Die so erhaltene Lösung wurde in einem Spektrophotometer Modell Beckman DU ausgemessen; es wurden folgende Maxima in der Absorptionskurve erhalten: 731 (692), 658, 630, 602 (576) und (554) m μ (eingeklammerte Werte = Inklinaton). Die Absorptionskurve eines authentischen Guajazulens war mit der oben angegebenen identisch.

4. γ -Valen: 8,0 g der Fraktion Nr. 102 wurden wie beim β -Valen einer Craig-Verteilung unterworfen. Das dabei erhaltene γ -Valen destillierte bei 11 Torr zwischen 118 und 120° als farbloses Öl. $n_D^{20} = 1,5030$; $d_4^{20} = 0,9104$. M_D ber. für $C_{15}H_{24}$ | 2 66,14; gef. 66,34. $[\alpha]_D^{20} = -43,0^\circ$ (in Alkohol, $c = 1,42$; $l = 2$ dm).

$C_{15}H_{24}$ (204,34) Ber. C 88,16 H 11,84% Gef. C 88,15 H 11,90%.

Farbreaktion mit Eisessig/Brom: negativ.

Ozonolyse: 500 mg γ -Valen wurden nach der Methode von C. F. Seidel, H. Schinz & L. Ruzicka¹⁵ mit Ozon gespalten, wobei wir 108 mg Formaldehyd erhielten, was die endständige Doppelbindung anzeigt.

Behandeln von γ -Valen mit Jod in der Hitze: 2,0 g γ -Valen versetzte man in der Siedehitze mit Jod, wobei aber keine Blaufärbung eintrat. Das Reaktionsgemisch wurde in Petroläther gelöst, durch eine aus Aluminiumoxyd bereitete Säule filtriert und dann im Vakuum destilliert, wobei ein Kohlenwasserstoffgemisch von folgenden Daten erhalten wurde: Sdp. 110—120°/11 Torr, $n_D^{20} = 1,4998$ —1,5055, $[\alpha]_D^{20} = -1,42$ bis $-1,96^\circ$ (in Alkohol). Titration mit Perbenzoesäure in Chloroform: 0,58 Doppelbindungen (auf $C_{15}H_{24}$ bezogen).

1,82 g dieses Gemisches wurden in 20 cm³ Chloroform gelöst und zwei Tage mit 16 cm³ 0,35-n. Perbenzoesäurelösung in Chloroform stehengelassen. Dann entfernte man die sauren Anteile durch Ausschütteln mit 20 cm³ n. Natronlauge, wusch die Chloroformlösung mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wurde der Rückstand in Petroläther gelöst und an einer Säule aus 200,0 g Aluminiumoxyd „Merck“ chromatographiert. Petroläther eluierte total 0,92 g farblosen Kohlenwasserstoff und Äther 0,77 g sauerstoffhaltige Produkte. Der Kohlenwasserstoff destillierte bei 11 Torr zwischen 130 und 132°. $n_D^{20} = 1,5127$; $d_4^{20} = 0,9107$. M_D ber. für $C_{15}H_{24}$ | 3 67,87; gef. 67,40.

$C_{15}H_{24}$ (204,34) Ber. C 88,16 H 11,84% Gef. C 88,25 H 11,73%.

Tetranitromethanprobe: positiv (gelb). Perbenzoesäureverbrauch: null.

UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 267,5$ m μ , $\log \epsilon = 2,52$ (in Alkohol).

5. δ -Valen: Die vereinigten Fraktionen Nr. 107—110 (total 14,16 g) wurden mit 50 cm³ 6-proz. alkoholischer Kalilauge in der Wärme behandelt, worauf man 150 cm³ Wasser hinzufügte und dann dreimal mit je 150 cm³ Petroläther ausschüttelte. Die vereinigten Petrolätherauszüge lieferten nach dem Aufarbeiten 14,1 g eines farblosen Öls, das einer Craig-Verteilung zwischen je 141 cm³ Petroläther und 90-proz. Methanol in 10 Scheidetrichtern unterworfen wurde. Aus den Petrolätherfraktionen der Scheidetrichter 0—2 gewannen wir 13,91 g eines farblosen Öls, das bei 11 Torr zwischen 124 und 125° destillierte. $n_D^{20} = 1,5024$; $d_4^{20} = 0,9104$. M_D ber. für $C_{15}H_{24}$ | 2 66,14; gef. 66,28. $[\alpha]_D^{20} = +38,0^\circ$ (in Alkohol, $c = 1,40$; $l = 2$ dm).

$C_{15}H_{24}$ (204,34) Ber. C 88,16 H 11,84% Gef. C 87,68 H 11,65%.

Farbreaktion mit Eisessig/Brom: positiv.

Dehydrierung von δ -Valen mit Jod: 3,0 g δ -Valen wurden in der oben beschriebenen Weise¹²⁾ mit Jod in der Siedehitze dehydriert, wobei man 195 mg kristallisiertes Guajazulentrinitrobenzolat vom Smp. 149–150° erhielt. Die Mischprobe mit einem authentischen Präparat gab keine Depression des Smp. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. bei 50° getrocknet.

$C_{21}H_{21}O_6N_3$ (411,40) Ber. C 61,31 H 5,15% Gef. C 61,79 H 5,41%

Spektrum im sichtbaren Bereich: identisch mit dem aus β -Valen gewonnenen Guajazulen.

6. *l*-Myrtenyl-isovalerianat: Die 113. Fraktion der Destillation wurde mit 30 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge in der Wärme behandelt. Nach dem Erkalten fügte man 100 cm³ Wasser hinzu, extrahierte mit Petroläther und arbeitete den Petrolätherauszug in üblicher Weise auf. Nach der *Craig*-Verteilung des Rückstandes zwischen je 60 cm³ Petroläther und 90-proz. Methanol wurden 3,1 g *l*-Myrtenol erhalten, das bei 11 Torr zwischen 104 und 106° destillierte, eine spez. Drehung in Alkohol von $[\alpha]_D^{20} - 46^\circ$ aufwies und einen *p*-Nitrobenzoyl ester vom Smp. 83–84° gab.

Nachweis von Isovaleriansäure: Die alkalisch reagierende wässrige Lösung wurde mit Phosphorsäure angesäuert und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus einem Teil des Destillates führten wir in bekannter Weise die Isovaleriansäure in den *p*-Phenylphenacyl ester über, der aus Petroläther in Blättchen vom Smp. 79–80° kristallisierte.

$C_{19}H_{20}O_3$ (296,35) Ber. C 77,00 H 6,80% Gef. C 76,83 H 6,65%

D. Isolierung von Valeranon, Valeriana-phenol und Valenol. 1. Chromatographie der Fraktionen Nr. 68–80. In zwei Ansätzen zu je 66 g wurden die vereinigten Fraktionen Nr. 68–80 in Petroläther gelöst auf eine aus 1200 g Aluminiumoxyd bereitete Säule gegeben. Nach erschöpfender Elution zuerst mit Petroläther und dann mit Äther erhielten wir nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel 63,6 g eines Gemisches von Valeranon und Valeriana-phenol (Petroläthereluat) und 64,2 g rohes Valenol (Äthereluat).

2. Trennung von Valeranon und Valeriana-phenol. Auf eine aus 1200 g Aluminiumoxyd bereitete Säule liess man 63,0 g des unter 1. gewonnenen Petrolätherrückstandes in wenig Petroläther gelöst einziehen und eluierte anschliessend mit Petroläther, dann mit Äther und schliesslich mit Äther-Methanol (1:1). Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel erhielten wir: 32,7 g Petrolätherrückstand (rohes Valeranon); 19,9 g Ätherrückstand (rohes Valeriana-phenol); 11,0 g Äther-Methanol-Rückstand.

Die Lösung von 32,0 g Petrolätherrückstand und 20 g *Girard*-Reagens T in 20,0 g Eisessig, 180 cm³ Alkohol und 120 cm³ Methanol wurde nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei man 13,6 g Valeranon erhielt, das 15,4 g reines kristallisiertes Valeranon-semicarbazon vom Smp. 208–210° lieferte.

19,5 g Äthereluat (rohes Valeriana-phenol) wurden einer *Craig*-Verteilung in 20 Scheidetrichtern zwischen je 200 cm³ Petroläther und 200 cm³ 90-proz. Methanol unterworfen. Dann verdünnte man den Inhalt eines jeden Scheidetrichters mit 600 cm³ Wasser und nahm die ausgefallene Substanz in Petroläther auf. Nach dem Aufarbeiten der Petrolätherauszüge wurden Fraktionen erhalten, deren Aussehen und Menge aus Tabelle IX ersichtlich sind.

Aus den Fraktionen 14–19 erhielten wir nach dem Umkristallisieren aus Petroläther grosse Blättchen vom Smp. 52–53°, die im Vakuum (11 Torr) bei 110° in langen Nadeln sublimierten.

$C_{13}H_{12}O$ (184,23) Ber. C 84,75 H 6,57% Gef. C 84,97 H 6,65%

3. Isolierung von Valenol. 64,0 g Äthereluat aus dem unter 1. beschriebenen Chromatogramm wurden erneut in Petroläther gelöst, auf eine aus 1300 g Aluminiumoxyd bereitete Säule gegeben und zuerst mit Petroläther und dann mit Äther eluiert. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel erhielten wir 12,0 g Petrolätherrückstand und aus dem Äthereluat 52,1 g Valenol. Dieses wurde mit Hilfe eines *Vigreux*-Kolbens destilliert, wobei bei 0,1 Torr nach einem kleinen Vorlauf die Hauptmenge des Valenols zwischen 86 und

87° als farbloses dickflüssiges Öl von nicht unangenehmem Geruch destillierte. n_D^{20} 1,5089; $d_{20}^{20} = 0,9754$. M_D ber. für $C_{18}H_{26}O$ 254,36; gef. 254,36. $[\alpha]_D^{20} = +30,2^\circ$ (in Alkohol, $c = 1,1$; $l = 2$ dm).

$C_{18}H_{26}O$ (222,36) Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 81,18 H 11,43%

Farbreaktion mit Eisessig/Brom: positiv.

Tabelle IX.

Craig-Verteilung der Valeriana-phenol-haltigen Fraktion zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol.

Scheidetrichter Nr.	Gewicht g	Aussehen
0	0,604	braunes Öl
1	0,496	braunes Öl
2	0,463	braunes Öl
3	0,547	braunes Öl
4—5	1,859	gelbes Öl
6—7	2,650	gelbes Öl
8—9	3,885	gelbes Öl
10—11	3,924	gelbes Öl
12—13	2,798	gelbes Öl
14—15	1,403	Kristalle
16—17	0,409	Kristalle
18—19	0,051	Kristalle

Dehydrierung von Valenol: Je 1,5 g Valenol wurden in drei Reagenzgläsern in einem Metallbad auf 270° erhitzt und mit einem Körnchen Jod versetzt. Dabei trat unter heftigem Spritzen Wasserabspaltung und Blaufärbung auf. Die Isolierung des Gujazulens erfolgte in der bei den Kohlenwasserstoffen beschriebenen Weise. Es wurden zunächst 180 mg rohes Gujazulentrinitrobenzolat vom Smp. 110—115° erhalten, das nach zweimaliger Chromatographie an Aluminiumoxyd und wiederholtem Umkristallisieren reines Gujazulentrinitrobenzolat vom Smp. 148—150° lieferte und mit einem authentischen Präparat keine Depression des Smp. gab.

$C_{21}H_{31}O_6N_3$ (411,40) Ber. C 61,31 H 5,15% Gef. C 61,42 H 5,30%

Wasserabspaltung aus Valenol: Eine Lösung von 5,0 g Valenol in 10 cm³ 85-proz. Ameisensäure wurde 30 Min. zum Sieden erhitzt, wobei sich das Gemisch tief dunkelviolettfärbte. Nach dem Erkalten neutralisierte man die Lösung mit wässriger 10-proz. Sodalösung und schüttelte mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge lieferten nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels ein dunkel gefärbtes Öl, das beim Destillieren über metallischem Natrium im Wasserstrahlvakuum 3,8 g eines fast farblosen Destillats lieferte. Nach vorsichtiger Fraktionierung desselben im Vigreux-Kolben bei 11 Torr destillierten unterhalb 120° Anteile, die im UV.-Spektrum keine Absorption zeigten. Bei 124—128° destillierte indessen Anhydrovalenol über, das im UV.-Spektrum eine starke Absorption bei 248 m μ aufwies. Nach wiederholter Destillation zeigte es folgende konstanten Daten: Sdp. 126—128°/11 Torr; $n_D^{20} = 1,5103$; $d_{20}^{20} = 0,9118$. M_D ber. für $C_{14}H_{22}$ 198,26; gef. 198,26; $EM_D = +0,92$.

$C_{14}H_{22}$ (204,34) Ber. C 88,16 H 11,84% Gef. C 87,91 H 11,76%

UV.-Spektrum: $\log \epsilon_{max} = 4,12$ bei 248 m μ (in Alkohol).

Selen-Dehydrierung von Anhydrovalenol: 2,7 g Anhydrovalenol wurden mit 0,7 g pulverisiertem Selen vermischt und in einem Kölbchen mit angeschmolzenem Luftkühler im Metallbad erhitzt. Oberhalb 270° begann die Dehydrierung, wobei zunächst eine rein blaue Färbung auftrat, die sich zusehends nach violett verschob. Nach 8stündigem

Erhitzen auf 290–310° liess man erkalten und löste die Reaktionsprodukte mit 20 cm³ Petroläther aus der Reaktionsmasse heraus. Die Isolierung des Azulen-Anteils erfolgte, wie auf S. 1223 beschrieben wurde. An Stelle der Chromatographie trat im vorliegenden Fall eine Destillation im Vakuum, wobei im Siedeintervall von 80–100° bei 0,4 Torr 108 mg „Se-Guajazulen“ erhalten wurden. Sie wurden mit 4 cm³ einer warmen 2,5-proz. alkoholischen Lösung von 1,3,5-Trinitrobenzol versetzt. Beim Erkalten schied sich 101 mg „Se-Guajazulen“-trinitrobenzolat ab, das, aus Alkohol umkristallisiert, bei 121–122° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$C_{21}H_{21}O_6N_3$ (411,40) Ber. C 61,31 H 5,15% Gef. C 61,57 H 5,16%.

Reduktive Hydroxylabspaltung aus Valenol: Die Mischung von 5,0 g Valenol mit 25 g Zinkstaub wurde im Bombenrohr 12 Std. auf 300° erhitzt. Nach dem Erkalten digerierte man das Reaktionsgemisch mit Petroläther, dampfte das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand im Wasserstrahlvakuum. Der so erhaltene farblose Kohlenwasserstoff wurde zur Reinigung noch über Natrium destilliert und dann in einem Vigreux-Kolben fraktioniert, wobei Desoxy-valenol mit folgenden konstanten Daten erhalten wurde: Sdp. 116–117°/11 Torr; $n_D^{20} = 1,4850$; $d_4^{20} = 0,8853$. M_D ber. für $C_{15}H_{24}$ 166,60; gef. 66,67. $[\alpha]_D^{20} = +2,9^\circ$ (in Chloroform, $c = 1,38$; $l = 2$ dm).

$C_{15}H_{24}$ (206,36) Ber. C 87,30 H 12,70% Gef. C 87,41 H 12,66%.

Farbreaktion mit Eisessig/Brom: negativ.

E. Aufarbeiten des Destillationsrückstandes. 1. Einfache Verteilung: Die filtrierte, klare Lösung von 200,0 g Destillationsrückstand (siehe Abschnitt B) in 2000 cm³ Petroläther wurde 10mal mit je 2000 cm³ zuvor mit Petroläther gesättigtem 90-proz. Methanol je 2 Min. geschüttelt. Dann liess man die methanolische Phase in einen zweiten Scheidetrichter ab und schüttelte sie erneut mit 2000 cm³ Petroläther aus. Aus zwei Ansätzen zu 200,0 g lieferten die vereinigten Petrolätherauszüge nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels 278,0 g eines dunkelbraun gefärbten salbenartigen Rückstandes (Petrolätherfraktion).

Die vereinigten methanolischen Auszüge wurden mit 200 l Wasser verdünnt und mit Petroläther erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen der Petrolätherauszüge und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 103,0 g eines Rückstandes, der orangefarbt und dickflüssig war (Methanolfraktion).

2. Isolierung von β -Sitosterin aus der Petrolätherfraktion: Die Lösung von 74,0 g Petrolätherfraktion in 200 cm³ Petroläther wurde auf eine aus 1500 g Aluminiumoxyd bereitete Säule gegeben und mit den in Tab. X aufgeführten Lösungsmitteln eluiert, wobei Fraktionen von je 500 cm³ aufgearbeitet wurden.

Tabelle X.
Chromatogramm der Petrolätherfraktion.

Nr.	Lösungsmittel	Gewicht in g
1–2	Petroläther	0
3	Petroläther	4,86
4	Petroläther	1,26
5	Petroläther	0,50
26	Petroläther-Äther 1:1	0,08
27–30	Petroläther-Äther 1:1	10,25
38	Petroläther-Äther 1:1	0,07
40–42	Petroläther-Äther 1:1	3,13
51	Äther	0,94
52	Äther	2,26
53–55	Äther	1,32

Die Fraktionen 3—5 bestanden aus einem Gemisch von Kohlenwasserstoffen, die wir nicht weiter untersucht haben. Die Fraktionen 27—52 enthielten vorwiegend Fette, die ebenfalls nicht weiter untersucht worden sind. Nach dem Lösen der Fraktionen 53—55 in Alkohol kristallisierte β -Sitoserin in Blättchen aus, das nach einmaligem Umkristallisieren zwischen 141 und 142° schmolz. $[\alpha]_D^{20} = -37,6^\circ$ (in Alkohol, $c = 0,98$; $l = 2$ dm).

$C_{29}H_{50}O$ (414,69) Ber. C 83,99 H 12,15% Gef. C 83,73 H 11,93%

O-Acetyl- β -Sitoserin: 100 mg β -Sitoserin wurden mit Pyridin und Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Acetyl- β -sitoserin kristallisierte in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur aus Methanol in feinen Prismen vom Smp. 126—127°.

$C_{31}H_{52}O_2$ (456,73) Ber. C 81,52 H 11,48% Gef. C 81,30 H 11,40%

3. Trennen von Isovalerylester I und II aus der Methanolfraktion.

a) *20stufige Craig-Verteilung*: Die Methanolfraktion wurde in zwei Ansätzen zu je 50,0 g in 20 Scheidetrichtern einer *Craig-Verteilung* zwischen je 500 cm³ Petroläther und 500 cm³ 90-proz. Methanol unterworfen. Dann versetzte man den Inhalt eines jeden Scheidetrichters mit 2,5 l Wasser und schüttelte den ausgefallenen Ester mit Petroläther aus. Nach dem Aufarbeiten der einzelnen Auszüge in bekannter Weise wurden 20 Fraktionen erhalten, deren Gewichte und spez. Drehungen in Fig. 9 eingetragen sind.

b) *Isovalerylester I*: Die vereinigten Fraktionen 7—10 (total 20,0 g) wurden erneut in 30 Scheidetrichtern einer *Craig-Verteilung* zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol unterworfen. Nach dem Aufarbeiten der einzelnen Fraktionen zeigte es sich, dass die 15. Fraktion die grösste spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -70,0^\circ$ in Alkohol aufwies, während das Gewichtsmaximum der Verteilung (3,3 g) in der 19. Fraktion lag.

c) *Isovalerylester II*: Die vereinigten Fraktionen 16—18 der unter a) beschriebenen *Craig-Verteilung* (total 17,9 g) wurden erneut einer *Craig-Verteilung* zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol unterworfen und in 25 Fraktionen aufgeteilt. Die Hauptmenge der Substanz (total 13,9 g) befand sich in den Fraktionen 18—22 und wies eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +146^\circ$ auf. Eine Probe der 20. Fraktion wurde zur Bestimmung der Reinheit einer 60stufigen *Craig-Verteilung* zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol unterworfen, wobei das in der Fig. 10 wiedergegebene Gewichtadiagramm erhalten wurde; es spricht für Einheitlichkeit der Substanz. Isovalerylester II ist ein gelb gefärbtes Öl, das sich nicht destillieren lässt. Vor der Analyse wurde der Isovalerylester II 24 Std. im Hochvakuum bei 40° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +146,0^\circ$ (in Alkohol, $c = 0,98$; $l = 2$ dm).

$C_{14}H_{18}O_3$ Ber. C 63,14 H 6,81 O 30,04%
(266,28) Gef. „ 63,30 „ 7,24 „ 29,86%

Molekulargewicht: ber. 266,28; gef. 284 (nach *Rast* in Campher), 254 (nach alkalischer Hydrolyse und Titration der Isovaleriansäure).

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. *Schöniger*) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren sind in unserem spektralanalytischen Laboratorium (Dr. H. G. *Leemann*) aufgenommen worden. Die Interpretation der IR.-Spektren verdanken wir Dr. M. *Kohler*.

Die Prüfungen auf Wirksamkeit wurden in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Dr. A. *Cerletti*) von den Dres. B. *Berde*, W. *Schalch* und M. *Taeschler* vorgenommen.

Zusammenfassung.

Aus dem ätherischen Auszug von frischen Rhizomen und Wurzeln von *Valeriana officinalis* L. konnten zahlreiche, zum grossen Teil noch unbekannte Substanzen isoliert und charakterisiert werden: zwei Ketone der Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$ (Valeranon) und $C_{15}H_{22}O$ (Valerenon); vier isomere ungesättigte Kohlenwasserstoffe $C_{15}H_{24}$ (α -

β -, γ - und δ -Valen) und zwei Alkohole der Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$, von denen der eine mit Maali-Alkohol identisch sein dürfte. Ferner wurde ein kristallisiertes Phenol, $C_{13}H_{12}O$ gefunden. Ausserdem konnten Acetyl-*l*-borneol, Acetyl-*l*-myrtenol und Isovaleryl-*l*-myrtenol isoliert werden. Durch *Craig*-Verteilung wurden zwei sehr empfindliche Ester (Isovalerylester I und II) gefunden, die sich durch hohe, einander entgegengesetzte spez. Drehungen auszeichnen. Bei der alkalischen Hydrolyse dieser Ester konnte nur die Isovaleriansäure als Spaltstück gefasst werden, während die zugehörigen Alkohole verharzten.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
SANDOZ, Basel.

137. Die Erdalkalikomplexe von Adenosintetraphosphat, Glycerophosphat und Fructosephosphat

von G. Schwarzenbach und G. Anderegg.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(27. V. 57.)

In einer Publikation mit A. E. Martell sind die Stabilitätskonstanten der Calcium- und Magnesiumkomplexe von Adenosinmono-, Adenosindi- und Adenosintriphosphat, sowie von anorganischem Triphosphat $P_3O_{10}^{5-}$ mitgeteilt worden¹⁾. Die Daten sind in der Tab. I nochmals aufgeführt, um sie mit den Ergebnissen dieser Untersuchung an den im Titel genannten Phosphorsäurederivaten vergleichen zu können. Es wurde genau dieselbe Methode angewandt, die in der ersten Veröffentlichung eingehend beschrieben worden ist. Als Trägerelektrolyt diente wiederum KCl, um die konstante ionale Stärke von $\mu = 0,1$ zu erzeugen. Von den Phosphorsäuren wurden exakte Neutralisationskurven bei Abwesenheit und Gegenwart verschiedener Konzentrationen des Erdalkalikalions aufgenommen. Aus der durch das Erdalkalilion verursachten Senkung der Puffergebiete können dann sowohl die Zusammensetzung der sich bildenden Assoziate ermittelt, als auch deren Bildungskonstanten berechnet werden.

In der ersten Arbeit wurde gezeigt, dass selbst beim anorganischen Triphosphat bei einer Konzentration von 10^{-3} in Gegenwart eines etwa 10fachen Überschusses an Mg^{2+} oder Ca^{2+} nur mononukleare Komplexe entstehen. Das rechtfertigte es, auch beim Adenosintetraphosphat nur die 1:1-Komplexe zu berücksichtigen. Ohne diese An-

¹⁾ A. E. Martell & G. Schwarzenbach, *Helv.* **39**, 653 (1956).