

# Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen.

## I. Zur Pharmakologie des (–)- $\alpha$ -Bisabolols und der Bisabololoxide (Übersicht)

### Pharmacological Investigations with Compounds of Chamomile I. On the Pharmacology of (–)- $\alpha$ -Bisabolol and Bisabolol oxides (Review)

O. Isaac

Aus der Anwendungstechnik Naturstoffe, Chemiewerk Homburg, Zweigniederlassung der Degussa, Frankfurt/Main, Bundesrepublik Deutschland.

**Key Word Index:** *Matricaria chamomilla*; Compositae;  $\alpha$ -Bisabolol; Bisabolol Oxides; Pharmacology.

#### Abstract

Up to 50% of the essential oil of chamomile consists of (–)- $\alpha$ -bisabolol which is an unsaturated monocyclic sesquiterpene alcohol. For the chamomile bisabolol the isopropylidene structure could be ascertained whereas the racemic compound obtained during bisabolol synthesis partly consists of the structure-isomeric isopropenyl form. Moreover, four bisabolol oxides could be isolated from chamomile. The content of the chamomile drug of (–)- $\alpha$ -bisabolol and (–)- $\alpha$ -bisabolol oxides can differ considerably according to origin and chemotype. Obviously, there is a genetically fixed relation between the content of bisabolol and the bisabolol oxides.

Owing to the progress made during

the last few years in the analysis of chamomile, the summarized data on the content of essential oil can be substituted for by indices on the pharmacologically relevant substances. Chamomile extracts should only be made from clearly defined chamomile types. Important for the selection of the right chamomile type is that therapeutically relevant substances are predominant. Regarding the constituents of the essential chamomile oil the antiphlogistic effect of (–)- $\alpha$ -bisabolol, chamazulene and – to a certain degree – enindicyclo ether is substantiated. However, we have not enough knowledge of the effectivity of bisabolol oxides in order to postulate a standardization of these substances as well. In guinea pigs exposed to UV light, (–)- $\alpha$ -bisabolol leads to a decrease in skin temperature.

In cutaneous burns of guinea pigs a significant shortening of the healing time could be achieved. With respect to a „bisabolol monoxide“ not defined in detail and (+)- $\alpha$ -bisabolol the effect is much more marked. (-)- $\alpha$ -bisabolol promotes epithelization and granulation. In the carrageenin edema of the rat paw and in the cotton pellet granuloma of the rat a pronounced anti-phlogistic effect could be proved. The effectiveness of (-)- $\alpha$ -bisabolol is significantly more marked than that of synthetic racemic bisabolol compound. A teratogenic effect was not found.  $\alpha$ -bisabolol – in vitro at the cornea of the calf – inhibits the integration of sulphate into the proteochondroitine and proteokeratane sulphates.

According to the results obtained so far in pharmacological studies (-)- $\alpha$ -bisabolol – besides the chamazulene – is of considerable importance regarding the effectiveness of chamomile. However, to fix the weight of the individual substances of the essential chamomile oil for the standardization of chamomile extracts, further investigations, in particular on the effect of bisabolol oxides as compared to (-)- $\alpha$ -bisabolol, will be necessary.

### Struktur des Bisabolols und der Bisabololoxide

Bis zu 50% des ätherischen Kamillenöls bestehen aus (-)- $\alpha$ -Bisabolol (INN: Levomenol), einem ungesättigten monozyklischen Sesquiterpenalkohol. Durch Infrarot- und Kernresonanzspektren konnte für das natürliche (-)- $\alpha$ -Bisabolol die Isopropylidenstruktur ge-

sichert werden, während das bei der Bisabololsynthese anfallende Razemat zum Teil aus der strukturisomeren Isopropenylform besteht [1]. Vier optische Isomere des  $\alpha$ -Bisabolols sind möglich, von denen drei aufgrund des unterschiedlichen optischen Verhaltens bisher wahrscheinlich aufgefunden worden sind:

$\alpha$ -Bisabolol aus *Matricaria chamomilla*:

$$[\alpha]_D^{20} = -55,4^\circ (2)$$

$\alpha$ -Bisabolol aus *Myoporum crassifolium*:

$$[\alpha]_D^{20} = -67,6^\circ (3)$$

$\alpha$ -Bisabolol aus *Populus balsamifera*:

$$[\alpha]_D^{20} = +51,7^\circ (4)$$

A. KERGOMARD und H. VESCHAMBRE [5] ermittelten die absolute Konfiguration des aus der Kamille isolierten (-)- $\alpha$ -Bisabolols durch stereoselektive Synthese der entsprechenden Diastereomere und Vergleich der NMR-Spektren. (-)- $\alpha$ -Bisabolol hat die Konfiguration 5 R, 6 S (I). Das natürliche (+)- $\alpha$ -Bisabolol, isoliert aus dem ätherischen Öl von *Populus balsamifera*, hat die Konfiguration 5 S, 6 R (Zählweise analog dem  $\beta$ -Bisabolol [6]). W. KNÖLL und Ch. TAMM [7] kamen zum gleichen Ergebnis.

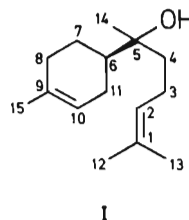


Abb. 1. I: (-)- $\alpha$ -Bisabolol

Die ursprünglich für Bisabolol ange-sehene „gelbe Substanz“ konnte von H. GLASL [8] gaschromatographisch in eine Substanz „Peak 9“ und eine Substanz „Peak 12“ getrennt werden. Nach H.

SCHILCHER [9] ist „Peak 12“ identisch mit dem (-)- $\alpha$ -Bisabololoxid A (II), das erstmals von F. ŠORM et al. [2] isoliert wurde und dessen Struktur V. SAMPATH et al. [10] aufklärten. „Peak 9“ entspricht dem (-)- $\alpha$ -Bisabololoxid B (III), das von V. SAMPATH et al. [11] aus dem Kamillenöl isoliert und identifiziert wurde. Stereochemisch betrachtet, kann  $\alpha$ -Bisabolol zwei isomere 1,2-Oxide bilden. Es sind deshalb vier zyklische Strukturen möglich (zwei mit einer tertiären und zwei mit einer sekundären Hydroxylgruppe), die stereochemisch am C-2 differieren.

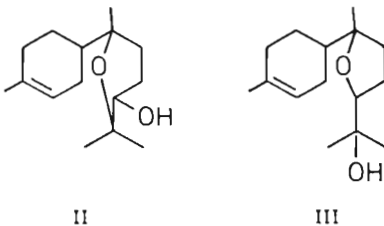


Abb. 2. II: (-)- $\alpha$ -Bisabololoxid A  
III: (-)- $\alpha$ -Bisabololoxid B

Bei der Isolierung der beiden flüssigen (-)- $\alpha$ -Bisabololoxide A und B fiel in geringer Menge eine kristalline Substanz an, für welche die Struktur eines (-)- $\alpha$ -Bisabololoxids C (IV) nachgewiesen wurde [12].

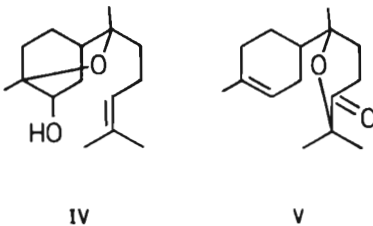


Abb. 3. IV: (-)- $\alpha$ -Bisabololoxid C  
V: (-)- $\alpha$ -Bisabolonoxid

Aus einer türkischen Wildkamille isolierten J. HÖLZL und G. DEMUTH [13] ein  $\alpha$ -Bisabolonoxid (V), das mit der von V. SAMPATH et al. [10] durch Umwandlung des (-)- $\alpha$ -Bisabololoxids A erhaltenen Substanz identisch zu sein scheint. Allerdings differieren die für das Bisabolonoxid angegebenen Drehwerte:  $[\alpha]_D = -6,2^\circ$  [10] bzw.  $[\alpha]_D^{23} = +3,5^\circ$  [13].

### Biosynthese des Bisabolols und der Bisabololoxide

Nach H. SCHILCHER [14] wird bei der Biosynthese des Bisabolols und der Bisabololoxide aus Natriumacetateinheiten über Mevalonsäure und Isopentenylphosphat zunächst ein Sesquiterpenglykosid synthetisiert, das als Transportform dient. Bei der Passage der Biomembranbarrieren zum Akkumulationsort erfolgt dann die weitere Biosynthese über Farnesylpyrophosphat, Farnesol und Farnesen durch Ringschluß zum (-)- $\alpha$ -Bisabolol.

Die Bildung der Bisabololoxide A und B vollzieht sich durch Epoxidierung der Doppelbindung an der Seitenkette des Bisabolols und durch intramolekulare Reaktion des intermediär entstandenen Epoxids mit der tertiären Hydroxylgruppe [10].

Der Bisabololgehalt handelsüblicher Kamillendrogen ist starken Schwankungen unterworfen [1]. Offensichtlich gibt es eine genetisch fixierte Relation zwischen dem Gehalt an Bisabolol und den Bisabololoxiden [15].

Dagegen scheint keine Abhängigkeit in der Biogenese des (-)- $\alpha$ -Bisabolols und des Chamazulens zu bestehen [16],

auch wenn eine Kamillensorte mit erblich fixiertem hohem ( $-$ )- $\alpha$ -Bisabolol- und Chamazulengehalt bekannt geworden ist [17].

### Gehalt des Kamillenöls an Bisabolol und Bisabololoxiden

In den letzten Jahren hat die Kamillenanalytik bedeutende Fortschritte erzielt. So ist es heute möglich, den Gehalt an ( $-$ )- $\alpha$ -Bisabolol und an ( $-$ )- $\alpha$ -Bisabololoxiden neben den anderen Bestandteilen des ätherischen Kamillenöls genau zu erfassen [1, 8, 13, 18, 19, 20, 22]. Damit eröffnet sich einerseits die Möglichkeit, die summarische Angabe des ätherischen Ölgehaltes mit seiner sehr eingeschränkten pharmakologisch-wertbestimmenden Aussagekraft [23] bei Kamillendroge und Kamillenauszügen durch Kennzahlen über die pharmakologisch relevanten Substanzen abzulösen; andererseits gewähren die neuen analytischen Methoden aber auch bessere Einblicke in das biogenetische Geschehen der Kamille.

So konnte festgestellt werden, daß Bisabolol und Bisabololoxid B besonders in den Röhrenblüten vorkommen, während Bisabololoxid A sich in größerer Menge in den Blütenböden findet [24]. Andere Autoren [21] folgerten aus vorläufigen Ergebnissen zur Biosynthese des ätherischen Kamillenöls, daß im Blütenboden die Ölbestandteile metabolisiert werden, während in den Röhrenblüten die Sauerstoff enthaltenden Substanzen zu Kohlenwasserstoffen transformiert werden.

H. SCHILCHER [9] versuchte eine Aufteilung der Handelskamillen in vier

bzw. fünf chemische Typen, je nach der Dominanz des Bisabolols, der Bisabololoxide A und B oder des Chamazulens, neigte jedoch später der Ansicht zu, daß es sich bei den Bisabololoxiden bereits um katabolische Zwischenstufen handelt und diese Verbindungen deshalb keine geeigneten Parameter zur Aufstellung chemischer Rassen sind [25]. Eigene unveröffentlichte Ergebnisse sprechen jedoch für das Bestehen genetisch fixierter Unterschiede. Auch O. MOTL et al. [20], die in einem Kamillenöl bulgarischen Ursprungs Bisabololoxid A als dominierende Substanz (bis zu 64% des ätherischen Öls!) nachweisen konnten, folgerten, daß neben den bisher bekannten chemischen Typen auch dieser „Kerntyp“, der wohl identisch ist mit der von J. HÖLZL und G. DEMUTH [13] beschriebenen türkischen Wildkamille, aufgenommen werden müsse.

### Standardisierung der Droge

Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen zeigen, daß der Gehalt der Kamillendroge an ( $-$ )- $\alpha$ -Bisabolol und ( $-$ )- $\alpha$ -Bisabololoxiden je nach Herkunft bzw. Chemotyp sehr unterschiedlich sein kann. Es ist deshalb die Forderung erhoben worden, zur Herstellung von Kamilienextrakten auf eindeutig definierte Kamillentypen zurückzugreifen [26]. Entscheidend für die Frage, welcher Kamillentyp verwendet werden soll, ist jedoch eine Dominanz der therapeutisch relevanten Stoffe. Sicher belegt ist von den Bestandteilen des ätherischen Kamillenöls die antiphlogistische Wirkung des ( $-$ )- $\alpha$ -Bisabolols, des Chamazulens und – mit Einschränkungen – des En-In-Dicycloäthers.

Dagegen reichen unsere Kenntnisse über die Wirksamkeit der in manchen Kamillenölen mengenmäßig vorherrschenden Bisabololoxide nicht aus, um eine Standardisierung auch dieser Substanzen zu rechtfertigen. Folgerichtig beschränkt H. AUTERHOFF [27] seine Forderung für Kamillen auf einen Gehalt von

ätherischem Öl	mindestens	0,75 %
Azulen im Öl		5 %
Bisabolol im Öl		20–30 %
En-In-Dicycloäther im Öl		10 %

Unverständlich erscheint eine summarische Deklaration von Bisabolol und Bisabololoxiden in Kamillenzubereitungen [18], weil sie keine Aussage über den tatsächlichen Gehalt an Wirkstoffen erlaubt. Therapeutisch fragwürdig dürfte auch der Zusatz von synthetischem Bisabololrazemat zu bisabololarmen Kamillenextrakten statt der Verwendung einer bisabololreichen Kamille sein.

### Wirkung der Kamilleninhaltsstoffe

Wirkstoffe der Kamille gelten in erster Linie als ausgezeichnete entzündungshemmende Stoffe [29]. Über Kamillenzubereitungen wie KAMILLO-SAN<sup>®1</sup> liegen umfangreiche klinische Beobachtungen vor. Seit langem bekannt ist die Beeinflussbarkeit akuter Entzündungsvorgänge durch die Azulene [30]. In neuerer Zeit wurde an Rattenlebermitochondrien ein günstiger Einfluß von Kamillenextrakt auf die oxydative Phosphorylierung und an

Meerschweinchen auf den Hautstoffwechsel festgestellt [32, 33]. Fraglich ist noch, in welchem Maße der En-In-Dicycloäther zur antiphlogistischen Kamillenwirkung beiträgt.

Er verhindert zwar die durch i.p. Injektion von Dextran verursachten Ödeme an Pfoten und Schnauzen von Ratten. Andererseits vermag der En-In-Dicycloäther jedoch weder die lokale Ödembildung nach Histamin, Serotonin oder Bradykinin noch diejenige einer lokalen Dextraninjektion zu hemmen. Er erzeugt sogar bei der Injektion in die Hinterpfote der Ratte selbst eine starke ödematöse Schwellung [31].

Der erste Hinweis auf eine antiphlogistische Wirksamkeit des (–)- $\alpha$ -Bisabolols stammt von J. JANKŮ und Č. ZITA aus dem Jahre 1954 [34]. Sie ermittelten an mit ultraviolettem Licht bestrahlten Meerschweinchen einen Rückgang der Hauttemperatur unter dem Einfluß von (–)- $\alpha$ -Bisabolol, Farnesen und einem nicht näher definierten „Bisabololmonoxid“.

Der Effekt war am stärksten beim (–)- $\alpha$ -Bisabolol und am schwächsten beim „Bisabololmonoxid“. Bei Hautverbrennungen an Meerschweinchen vermochte Č. ZITA [35] sowohl mit Chamazulen als auch mit (–)- $\alpha$ -Bisabolol eine signifikante Abkürzung der Heilungsdauer zu erzielen, wobei (–)- $\alpha$ -Bisabolol eine stärkere Durchblutung als Chamazulen bewirkte. (+)- $\alpha$ -Bisabolol, das aus dem ätherischen Öl der Balsampappel gewonnen wurde [4], zeigte eine wesentlich geringere Wirkung als die linksdrehende Form [36]. (–)- $\alpha$ -Bisabolol und Farnesen fördern, wie eine histologische Untersuchung ergab, gleich gut die Epithelisierung und

<sup>1</sup> Hersteller: Chemiewerk Homburg, Zweigniederlassung der Degussa, Frankfurt/Main.

Granulation [37]. In neuerer Zeit konnte für (-)- $\alpha$ -Bisabolol am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote und am Cottonpellet-Granulom der Ratte eine deutliche entzündungshemmende Wirkung nachgewiesen werden [38].

Die antiphlogistische Wirkung des (-)- $\alpha$ -Bisabolols ist quantitativ vergleichbar mit der des Guajazulens. Chamazulen und Guajazulen werden wegen ihrer minimalen Strukturunterschiede häufig als gleich stark wirksam angesehen. Am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote zeigte sich jedoch, daß Chamazulen etwa doppelt so stark wirksam ist wie Guajazulen und (-)- $\alpha$ -Bisabolol. Andererseits vermochte V. JAKOVLEV [39] in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von M. HOLUB et al. [36] nachzuweisen, daß (-)- $\alpha$ -Bisabolol am Carrageenin-Ödem signifikant stärker wirksam ist als Bisabololrazemat. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu einer neueren Aussage, in der im Vergleich mit dem (-)- $\alpha$ -Bisabolol für das synthetische Bisabololrazemat mit der Handelsbezeichnung „Dragosantol“<sup>2</sup> eine deutlichere Wirksamkeit gefunden wurde [40]. Wirkungsunterschiede der beschriebenen Art verwundern an sich nicht, ist doch bekannt, daß optische Isomere nicht nur quantitative, sondern sogar qualitative Wirkungsunterschiede haben können. Eine Untersuchung auf Teratogenität zeigte an Ratten nach 250 und 500 mg/kg (-)- $\alpha$ -Bisabolol p.o. keine Beeinflussung der Foetalentwicklung [39].

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß ein „ $\alpha$ -Bisabolol“ (die optische Aktivität ist nicht genannt) in vitro an der

Kalbs-Cornea den Einbau von radioaktivem Sulfat in die Proteochondroitin- und Proteokeratansulfate hemmt. Das  $\alpha$ -Bisabolol bewirkte in einer Konzentration von  $10^{-4}$  M eine 15%ige und bei  $10^{-3}$  M eine 58%ige Hemmung des Einbaus und ist damit bekannten Antiphlogistika vergleichbar [41].

## Literatur

1. Isaac, O., H. Schneider, H. Eggenschwiller: Dtsch. Apoth. Ztg. 108, 293 (1968).
2. Šorm, F., M. Zaoral, V. Herout: Collection Czech. Chem. Commun. 16, 626 (1951).
3. O'Brien, K. G., A. R. Penfold, R. L. Werner: Australian J. Chem. 6, 166 (1953).
4. Šorm, F., M. Vraný, V. Herout: Chem. Listy 46, 364 (1952).
5. Kergomard, A., H. Veschambre: Tetrahedron 33, 2215 (1977).
6. Minyard, J. P., A. C. Thompson, P. A. Hedin: J. Org. Chem. 33, 909 (1968).
7. Knöll, W., Ch. Tamm: Helv. Chim. Acta 58, 1162 (1975).
8. Glasl, H.: Pharm. Ind. 34, 122 (1972).
9. Schilder, H.: Planta med. 23, 132 (1973).
10. Sampath, V., G. K. Trivedi, S. K. Paknikar, S. C. Bhattacharyya: Indian J. Chem. 7, 100 (1969).
11. Sampath, V., M. R. Thakar, S. K. Paknikar, B. K. Sabata, S. C. Bhattacharyya: Indian J. Chem. 7, 1060 (1969).
12. Schilder, H., L. Novotny, K. Ubik, O. Motl, V. Herout: Arch. Pharm. 309, 189 (1976).
13. Hölzl, J., G. Demuth: Planta med. 27, 37 (1975).
14. Schilder, H.: Planta med. 31, 315 (1977).
15. Isaac, O.: Dtsch. Apoth. Ztg. 114, 255 (1974).
16. Gawłowska, M., J. Sendra: Farmacja Polska 30, 131 (1974).
17. Deutsche Offenlegungsschrift 24 34 338 (Degussa).
18. Glas, H., H. Wagner: Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 45 (1976).
19. Schilder, H.: Dtsch. Apoth. Ztg. 112, 1497 (1972).

<sup>2</sup> Hersteller: Dragoco, Holzminden.

20. Motl, O., M. Felklová, V. Lukeš, M. Jasičová: *Arch. Pharm.* 310, 210 (1977).
21. J. Hölzl, Ch. Franz, D. Fritz, A. Vömel: *Z. Naturforsch.* 30c, 853 (1975).
22. Reichling, J., H. Becker: *Dtsch. Apoth. Ztg.* 117, 275 (1977).
23. Messerschmidt, W.: *Pharmaz. Ztg.* 119, 776 (1974).
24. De Pasquale, A., R. Silvestri: *Essenze Derivati agrum. Reggio Calabria* 45, 292 (1975).
25. Schilder, H.: *Dtsch. Apoth. Ztg.* 115, 1334 (1975).
26. Isaac, O. in L. Demling und Th. Nasemann (Hrsg.): *Erfahrungstherapie – späte Rechtfertigung*, Internat. Symposium Wien 30.–31. 5. 1975, Verlag G. Braun, Karlsruhe 1975.
27. Auterhoff, H.: *Dtsch. Apoth. Ztg.* 115, 1608 (1975).
28. DRAGOCO – Aktuelle Informationen 10/1976.
29. Wichtl, M.: *Musik + Medizin* 4, 21 (1978).
30. Isaac, O., H. Schimpke: *Arch. Pharm.* 35, 157 (1965).
31. Breinlich, J., K. Scharnagel: *Arzneim.-Forsch.* 18, 429 (1968).
32. Thiemer, K., R. Stadler, O. Isaac: *Arzneim.-Forsch.* 23, 756 (1973).
33. Niebch, G. in L. Demling und Th. Nasemann (Hrsg.): *Erfahrungstherapie – späte Rechtfertigung*, Internat. Symposium Wien 30.–31. 5. 1975, Verlag G. Braun, Karlsruhe 1975.
34. Janků, J., Č. Zita: *Čs. farm.* 3, 93 (1954).
35. Zita, Č.: *Čas. lék. čes.* 94, 203 (1955).
36. Holub, M., V. Herout, F. Šorm: *Českoslov. farmac.* 4, 129 (1955).
37. Háva, M., J. Janků: *Rev. Czech. Med.* 3, 130 (1957).
38. Jakovlev, V., A. v. Schlichtegroll: *Arzneim.-Forsch.* 19, 615 (1969).
39. Jakovlev, V. in L. Demling und Th. Nasemann (Hrsg.): *Erfahrungstherapie – späte Rechtfertigung*, Internat. Symposium Wien 30.–31. 5. 1975, Verlag G. Braun, Karlsruhe 1975.
40. DRAGOCO – Report 4/1977.
41. *Deutsche Offenlegungsschrift* 24 26 393 (Ludwig Merckle KG).

*Adresse: Dr. O. Isaac,  
Daimlerstraße 25,  
D-6000 Frankfurt/M.  
Bundesrepublik Deutschland*