

Mediums im genannten Bereich erhält). Untersuchungen zur Sicherung der vorgeschlagenen Struktur von IV und des sich aus ihm bildenden neuen Teilchens sind im Gange.

Wir danken folgenden Herren für ihre tatkräftige Mithilfe: Herrn Prof. Dr. H. HOPFF und Dr. A. K. WICK (Technisch-chemisches Laboratorium der ETH) für eine Probe Hexamethylradialene und die Mitteilung ihrer Ergebnisse vor deren Veröffentlichung, Herrn Dr. Ir. C. MACLEAN (KONINKLIJKE SHELL LABORATORIUM, Amsterdam) für die Aufnahme der Kernresonanzspektren in Medien hoher Acidität und Herrn Prof. Dr. W. S. KOSKI (Dept. of Chemistry, JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, Baltimore) für die Elektronenspinresonanz-Messungen.

Die Arbeit wurde aus Mitteln des Schweizerischen Nationalfonds (Projekt 1925) unterstützt.

SUMMARY

HÜCKEL and SCF molecular orbitals have been evaluated for radialene, the parent hydrocarbon of hexamethyl-radialene (hexaethylidene-cyclohexane). The energies of the excited singlet states of this molecule have been calculated by the PARISER-PARR method and also by considering the molecule to be made up of six weakly coupled ethylene fragments. The results are compared with the observed spectrum of hexamethyl-radialene. Both theoretical treatments show that the first absorption band at 38500 cm^{-1} has symmetry B_{1u} (in D_{6h}) or A_{2u} (in D_{3d}) which corresponds to a forbidden transition for the planar structure, but is allowed in the puckered D_{3d} configuration. The more intense band at 48800 cm^{-1} is probably E_{1u} (in D_{6h}) or E_u (in D_{3d}) and is allowed in both the planar and the puckered configurations.

The atom localisation energy of radialene has been evaluated by the HÜCKEL theory and found to be $A_{\beta}^{\ominus} = 1,464\beta$. The absorption spectrum of the molecule hexamethyl-radialene in acid solution has been measured. Electronspin resonance shows that this is the spectrum of a diamagnetic system, – probably the protonated form of hexamethyl-radialene – rather than the spectrum of a radical ion.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

Department of Chemistry,
The University of Sheffield

174. Die absolute Konfiguration des Aglucons im Neohesperidin

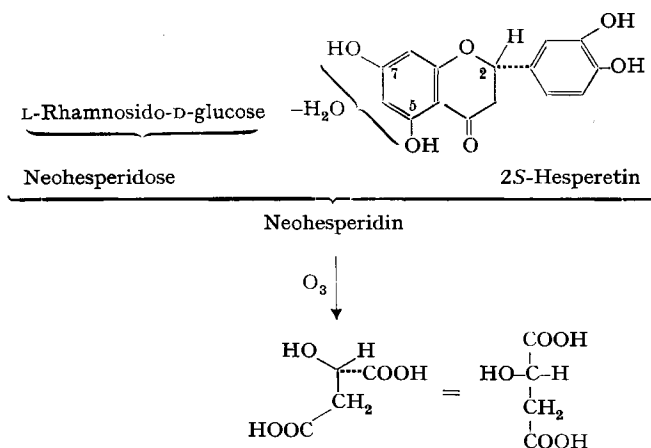
von E. Hardegger und H. Braunschweiler

(12. VI. 61)

Neohesperidin und Hesperidin sind strukturell nahe verwandte Flavanon-heteroside. Beide Verbindungen enthalten als Aglucon Hesperetin. Die osidische Komponente des Hesperidins wurde als 6-L-Rhamnosido-D-glucose (Rutinose) erkannt. Sie ist im Hesperidin mit dem Phloroglucinteil des Hesperetins am C-Atom 7 β -heterosidisch verknüpft. Im Neohesperidin besteht der Zuckerteil ebenfalls aus einer L-Rhamnosido-D-glucose, die aber von Rutinose verschieden und noch nicht identifi-

ziert ist¹⁾. Das Diholosid (Neohesperidose) des Neohesperidins ist ebenfalls mit dessen Phloroglucinteil am C-7 oder C-5 verknüpft, da bei der alkalischen Hydrolyse des Neohesperidins ein in der referierenden Literatur nicht näher charakterisiertes Phloracetophenon-glucosid isoliert wurde²⁾.

Als Flavanon besitzt das Hesperetin ein asymmetrisches C-Atom (C-2). Es ist bekannt, dass optisch aktive Flavanone, also auch das Hesperetin, besonders leicht in alkalischer Lösung racemisiert werden, möglicherweise unter intermediärer Öffnung des Heterorings zum Chalkon. Auch Säuren racemisieren die Flavanone, allerdings etwas schwieriger³⁾. Einer Arbeit von ARAKAWA & NAKAZAKI⁴⁾ kann entnommen werden, dass schon Isolierung und Reinigung der Flavanon-heteroside vielleicht zu einer teilweisen Racemisierung ihres Agluconanteils führten, obwohl die Autoren⁴⁾⁵⁾ dafür eine andere Interpretation geben, indem sie das Vorkommen von diastereomeren Flavanon-heterosiden in den Pflanzen voraussetzen.



Die Fragen, ob die in Pflanzen primär vorhandenen Flavanone in optisch reiner Form oder in wechselnden Mengen beider Antipoden vorliegen, oder ob bei der Isolierung und Reinigung der oft schwerlöslichen Verbindungen sekundär teilweise oder vollständige Racemisierung eintritt, sind noch keineswegs entschieden. Bezüglich der Flavanon-heteroside lässt sich voraussehen, dass unter racemisierenden Versuchsbedingungen, z. B. der Isolierung über das Alkalisalz, Natur und Haftstelle des Zuk-

¹⁾ Vgl. zu Vorstehendem: a) F. KOLLE & K. E. GLOBBE, *Pharm. Zentralhalle* **77**, 421 (1936); b) G. ZEMPLÉN & A. K. TETTAMANTI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **71**, 2511 (1938); c) Isolierung von Neohesperidin, W. KARRER, *Helv.* **32**, 714 (1949).

²⁾ *Chem. Abstr.* **45**, 4239e (1951), bzw. LIANG-KU WAN, *J. pharmaceut. Soc. Japan* **62**, 466 (1942); die Originalabhandlung war uns nicht zugänglich.

³⁾ H. R. ARTHUR, W. H. HUI & C. N. MA, *J. chem. Soc.* **1956**, 632, erhielten bei vorsichtiger Hydrolyse von Hesperidin mit Schwefelsäure in Äthylenglykol neben (\pm)-Hesperetin auch (-)-Hesperetin. Hesperidin wurde daher als (-)-Hesperetin-7 β -rutinosid^{4b)} bezeichnet. Zur Racemisierung mit konz. Schwefelsäure vgl. SHIN-ICHIRO FUJISE & TAKASI KUBOTA, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **67**, 1905 (1934).

⁴⁾ H. ARAKAWA & M. NAKAZAKI, *Liebigs Ann. Chem.* **636**, 111 (1960).

⁵⁾ S. HISHIDA, *J. chem. Soc. Japan, pure Chemistry Sect.* [*Nippon Kagaku Zasshi*] **79**, 709 (1958), zitiert von H. ARAKAWA & M. NAKAZAKI⁴⁾, war im Original nicht zugänglich.

kerteils die Konfiguration des Aglucons im Gleichgewichtszustand weitgehend bestimmen können. Unter diesen einschränkenden Einwänden wollen wir vorsichtigerweise die Folgerungen aus der erstmaligen Bestimmung der absoluten Konfiguration optisch aktiver Flavanone betrachten, nämlich des (–)-Hesperetins, des (–)-Liquiritigenins und (+)-Sakuranetins, die «jeweils aus den schwerer löslichen Diastereomeren von Hesperidin, Liquiritin und Sakuranin durch Hydrolyse nach S. HISHIDA⁵⁾ erhalten wurden⁴⁾.

Erschöpfende Ozonisierung der oben erwähnten negativ drehenden Aglucone führte zu L-Äpfelsäure, während (+)-Sakuranetin mit Ozon zu D-Äpfelsäure abgebaut wurde. Damit war für linksdrehendes Hesperetin und Liquiritigenin die 2S-, für rechtsdrehendes Sakuranetin die 2R-Konfiguration bewiesen⁴⁾.

In unserer Untersuchung des Neohesperidins haben wir ein käufliches Präparat vom Smp. 229–230°, $[\alpha]_D = -90^\circ$ (in Pyridin) durch Kristallisation auf Smp. 235°, $[\alpha]_D = -95^\circ$ (in Pyridin) gereinigt⁶⁾ und in geringer Abwandlung der Angaben von KOLLE & GLOPPE^{1a)} in 0,5N Salzsäure heiss hydrolysiert. Das aus den Hydrolyseprodukten gewonnene, sorgfältig gereinigte Hesperetin war optisch inaktiv.

Anstelle der Ermittlung schonender Hydrolysebedingungen⁵⁾ zur Erhaltung der optischen Aktivität des Aglucons haben wir vorgezogen, das Neohesperidin zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Aglucons zu ozonisieren⁷⁾. Die Abbauprodukte wurden wie üblich⁸⁾ mit Ameisensäure und Perhydrol nachoxydiert. Aus der wässrigen Lösung der Oxydationsprodukte liessen sich Äpfelsäure und Oxalsäure durch Extraktion mit Äther vom hydrophileren Zuckerteil abtrennen. Nach Entfernung der Oxalsäure aus dem Ätherextrakt durch Sublimation wurde der mit Diazomethan veresterte Rückstand durch Destillation weiter gereinigt. Das optisch aktive, im wesentlichen aus L-Äpfelsäure-dimethylester bestehende Destillat lieferte mit Ammoniak kristallisiertes, analysenreines L-Äpfelsäure-diamid vom Smp. 150–151°. Das Produkt, welches eine etwa 80-proz. optische Reinheit aufwies ($[\alpha]_D = -48^\circ$ ($c = 0,36$ in Methanol)), gab mit einem aus L-Äpfelsäure hergestellten Vergleichspräparat vom Smp. 154–155°, $[\alpha]_D = -62^\circ$ ($c = 0,29$ in Methanol)⁹⁾ keine Smp.-Depression. Versuche, den rohen L-Äpfelsäure-dimethylester aus dem Abbau des Neohesperidins nach DENNER & KING¹⁰⁾ als Bis-benzylamid zu charakterisieren, verliefen weniger befriedigend, da hierbei offenbar infolge zu energischer Reaktionsbedingungen völlige Racemisierung erfolgte. Immerhin erwies sich das Präparat in der Mischprobe identisch mit einem gleicherweise aus DL-Äpfelsäure hergestellten Bis-benzylamid. Wie sich zeigte, erfolgte auch mit synthetischem, optisch und Analysenreinem L-Äpfelsäure-dimethylester bei der Umwandlung in Bis-benzylamid sowohl

⁶⁾ KOLLE & GLOBBE^{1a)} fanden für reines Neohesperidin: Smp. 244°; $[\alpha]_D = -100^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin), -103° ($c = 0,05$ in Alkohol). Nach W. KARRER^{1c)}: Smp. 239–240°.

⁷⁾ Neohesperidin wurde bereits von L. MESTER, Chem. Abstr. 46, 8018 c (1952), zum Zwecke der Isolierung von Neohesperidose erschöpfend ozonisiert. Die Originalabhandlung, Magyar Chem. Folyoirat 50, 125 (1944), war uns nicht zugänglich.

⁸⁾ Vgl. E. HARDEGGER & H. BRAUNSCHWEIGER, Helv. 44, 1125 (1961); A. ZÜST, F. LOHSE & E. HARDEGGER, Helv. 43, 1274 (1960), und frühere Arbeiten.

⁹⁾ H. ARAKAWA & M. NAKAZAKI⁴⁾ fanden für L-Äpfelsäure-diamid Smp. 156–157°, $[\alpha]_D = -61^\circ$ in Methanol.

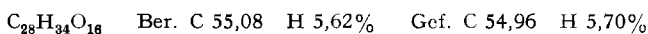
¹⁰⁾ O. C. DENNER & J. KING, J. org. Chemistry 8, 168 (1943). Die Autoren fanden für L-Äpfelsäure-bis-benzylamid Smp. 155,5°, $[\alpha]_D = -32,4^\circ$ in Pyridin.

nach der gleichen Vorschrift wie etwas milder nach McCRAE¹¹⁾ ein beträchtlicher Verlust an optischer Aktivität. In Bezug auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Aglucons im Neohesperidin sind diese Ergebnisse irrelevant.

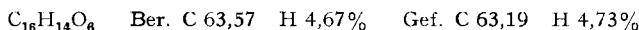
Mit der Isolierung und Identifizierung des L-Äpfelsäure-diamids ist die 2S-Konfiguration des Aglucons, des (-)-Hesperetins (vgl. Strukturformel), im Neohesperidin eindeutig bewiesen.

Wir danken der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

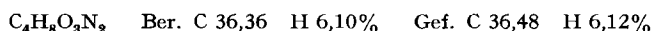
Experimentelles¹²⁾. – *Neohesperidin*. Käufliches Neohesperidin¹³⁾ schmolz nach 24 Std. Trocknen bei 80° im Hochvakuum bei 229–230°; $[\alpha]_D = -90^\circ$ ($c = 0,46$ in Pyridin). Das Präparat war leicht löslich in kaltem Dioxan, Methylcellosolve, Pyridin, mässig löslich in heissem Alkohol oder Methanol, schlecht löslich in Tetrahydrofuran, Essigester, Isopropanol, Chloroform. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol: Smp. 234–235°; $[\alpha]_D = -94,5^\circ$ ($c = 0,31$ in Pyridin), -88° ($c = 0,85$ in Methylcellosolve)⁹⁾.



Hydrolyse von Neohesperidin. 6 g gereinigtes Neohesperidin (Smp. 234–235°) wurden mit 300 ml 0,5N Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Std. wurde die heisse Lösung vom harzigen Bodensatz abgessen, noch 6 Std. weiter gekocht und dann heiss vom bräunlichen Niederschlag abfiltriert, der in 20 ml heissem Alkohol gelöst wurde. Aus der abgekühlten salzsauren wässrigen Lösung schied sich 0,5 g rohes, gelbliches Hesperetin, Smp. 215°, ab; aus der alkoholischen Lösung wurden 1,7 g Substanz, Smp. 225–226° gewonnen. Die vereinigten Präparate wurden in alkoholischer Lösung mit Kohle entfärbt und umkristallisiert. Das Analysenpräparat, Smp. 226–227°, wurde 24 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = 0^\circ$ in Alkohol, Methylcellosolve, Pyridin.



Erschöpfende Ozonisierung von Neohesperidin. Isolierung von L-Äpfelsäure-diamid. 1,7 g gereinigtes Neohesperidin, Smp. 234–235°, wurden in 150 ml Methanol-Wasser 2:1 suspendiert und 1 Std. bei -10° mit 4-proz. Ozon bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 300 ml pro Min. behandelt. Die Lösung wurde nach Zugabe von 2 ml Ameisensäure und 2 ml Perhydrol 20 Std. bei 0° gehalten, dann unter Zugabe von Wasser mehrmals bei 12 Torr zum dicken Sirup eingedampft. Der in wenig Wasser aufgenommene Sirup wurde im KUTSCHER-STEUEDEL-Apparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge enthielten 0,69 g krist. Substanz, aus der die Oxalsäure durch zweistündige Sublimation bei 50–60° im Hochvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde in Methanol mit Diazomethan verestert und der Ester durch Destillation im Kugelrohr bei 80° Badtemperatur im Hochvakuum gereinigt. Das farblose Destillat (170 mg, $[\alpha]_D = -8,8^\circ$ ($c = 0,42$ in Aceton))¹⁴⁾ wurde in 0,5 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde bei 0° mit Ammoniak gesättigt und 4 Tage bei 20° gehalten. Eindampfen und mehrfache Kristallisation aus Alkohol gab 13 mg L-Äpfelsäure-diamid, das zur Analyse 2 Tage bei 70° im Hochvakuum getrocknet wurde. Smp. 150–151°; $[\alpha]_D = -48^\circ$ ($c = 0,36$ in Methanol)⁹⁾. Vergleichspräparat aus optisch reiner L-Äpfelsäure: Smp. 154–155°, $[\alpha]_D = -62^\circ$ ($c = 0,29$ in Methanol)⁹⁾. Misch-Smp. ohne Depression.



Äpfelsäure-bis-benzylamid^{10) 11)}. 200 mg roher L-Äpfelsäure-dimethylester (Abbauprodukt aus Neohesperidin) wurden mit 600 mg Benzylamin und wenig Ammoniumchlorid 1 Std. auf 170° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Chloroform gelöst und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Umkristallisieren aus Benzol gab 22 mg Bis-benzylamid, Smp. 142–143°, das zur Analyse 24 Std.

¹¹⁾ J. McCRAE, J. chem. Soc. 83, 1324 (1903).

¹²⁾ Alle Smp. sind korrigiert; die Sdp. und Badtemperaturen sind nicht korrigiert.

¹³⁾ F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel.

¹⁴⁾ P. WALDEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 371 (1905), fand für L-Äpfelsäure-dimethylester $[\alpha]_D = -11^\circ$ in Aceton.

bei 70° im Hochvakuum getrocknet wurde. Das Präparat war optisch inaktiv. Misch-Smp. mit DL-Äpfelsäure-bis-benzylamid ohne Depression.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$ Ber. C 69,21 H 6,45% Gef. C 69,08 H 6,46%

Bis-benzylamid aus optisch reiner L-Äpfelsäure unter möglichst gleichen Versuchsbedingungen hergestellt: Smp. 152–153°; $[\alpha]_D = -21,6^\circ$ ($c = 1,05$ in Pyridin). Nach McCRAE¹¹) hergestelltes Präparat: Smp. 153–154°; $[\alpha]_D = -26,3^\circ$ ($c = 0,56$ in Pyridin).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Erschöpfende Ozonisierung des Flavanon-heterosids Neohesperidin führte nach Abtrennung des hydrophilen Zuckerteils aus den Oxydationsprodukten zu L-Äpfelsäure, welche als einziges, optisch aktives Spaltstück des Aglucons von Neohesperidin, d. h. von Hesperetin herrührt. Die als Dimethylester isolierte und als Diamid identifizierte L-Äpfelsäure beweist eindeutig, dass das Aglucon im Neohesperidin als 2S-Hesperetin vorliegt.

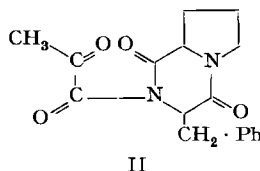
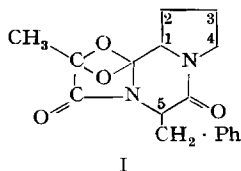
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

175. Die Struktur des Pyroergotamins

von M. Green und E. A. C. Lucken

(6. VI. 61)

Die von STOLL¹⁾ für den peptidischen Teil der Mutterkornalkaloide vorgeschlagene Strukturformel ist ungewöhnlich²⁾. Als wichtiger Beweis hierfür galt Struktur I, welche STOLL dem durch thermischen Abbau von Dihydroergotamin gewonnenen Pyroergotamin ($C_{17}H_{18}N_2O_4$; Smp. 185°) zugeteilt hatte.



Die Beobachtungen, die zur vorgeschlagenen Struktur I geführt haben, hat STOLL³⁾ zusammenfassend wiedergegeben, aber es ist schon darauf hingewiesen worden⁴⁾, dass Struktur II gleichermassen zufriedenstellend sei und überdies nicht den sonst unbekanntem 1,4-Dioxetanring miteinbeziehe. Es gibt keinen offensichtlichen chemischen Weg, um zwischen diesen beiden Alternativen zu unterscheiden, doch sollte ein Stu-

¹⁾ A. STOLL, TH. PETRZILKA & B. BECKER, *Helv.* **33**, 57 (1950); A. STOLL & A. HOFMANN, *Helv.* **33**, 1905 (1950); A. STOLL, A. HOFMANN & TH. PETRZILKA, *Helv.* **34**, 1544 (1951).

²⁾ R. B. WOODWARD *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3087 (1956).

³⁾ A. STOLL, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. IX, 114, Springer (1952).

⁴⁾ C. A. GROB & W. MEIER, *Helv.* **39**, 776 (1956).