

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.

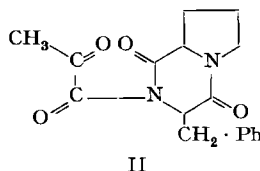
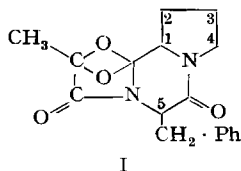
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

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).

dium des magnetischen Protonenresonanzspektrums einen Hinweis darauf geben können, ob weitere Untersuchungen wünschenswert seien.

Die wesentlichen Merkmale des Kernresonanzspektrums von Pyroergotamin sind in der Tabelle zusammengestellt. Die durch fünf Protonen verursachte Linie bei niedrigem Feld ist zweifellos der Phenylgruppe zuzuschreiben, die scharfe Linie bei $\tau = 7,54$ ist ebenso einwandfrei auf eine frei rotierende, mit keinem anderen Proton gekoppelte Methylgruppe zurückzuführen.

Pyroergotamin-Kernresonanzspektrum

Protonenzahl	τ -Wert	Bemerkungen
5	2,75	scharf, aber mit Hyperfeinstruktur
1	4,92	scharfes 1,2,1-Triplet, $J = 4,5$ Hz
4	$\sim 6,7$	breit und unsymmetrisch, mit mindestens 7 Hyperfeinkomponenten
3	7,54	scharfe einfache Linie
5	$\sim 8,0$	sehr breit mit beträchtlicher Hyperfeinstruktur

Welche der beiden möglichen Formeln auch immer die richtige ist, das AX_2 -Triplet bei $\tau = 4,92$ kann nur durch das tertiäre Proton am C-5 entstanden sein, das mit jedem der beiden freibeweglichen aliphatischen Benzylprotonen in gleicher Weise gekoppelt ist. Von den restlichen Protonen absorbieren die vier an den Kohlenstoffatomen 2 und 3, die ungefähr aliphatischen Methylprotonen entsprechen, wahrscheinlich im $\tau = 8,0$ Bereich, zusammen mit einem anderen, vielleicht mit dem in Stellung 1.

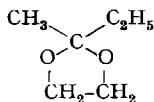
In der komplexen Bande bei $\tau = 6,7$ lässt sich ein scharfes Dublett mit einer Trennung von 4,5 Hz erkennen, das folglich durch die Benzylprotonen hervorgerufen wird, während die restliche Absorption in diesem Bereich auf die Protonen in Stellung 4 zurückzuführen ist. Eine endgültige Zuordnung der durch die zuletzt aufgeführten neun Protonen hervorgerufenen Banden ist jedoch für eine Entscheidung zwischen I und II nicht wichtig.

Die Lage der Methylresonanz ist charakteristisch für ein an eine Carbonylgruppe⁵⁾ gebundenes Methyl, und diese Tatsache spricht für Struktur II. Wir haben die Spektren von Diacetyl und Brenztraubensäure gemessen, in denen die Methylresonanz bei 7,70 bzw. 7,47 liegt. Da Formel I das einzige Beispiel für einen möglichen 1,4-Dioxetanring darstellt, kann nicht mit Bestimmtheit ausgesagt werden, wo die Resonanz einer an eine solche Struktur gebundenen Methylgruppe liegen würde; die Methylresonanzen⁵⁾ im Aceton-diacetal und im 2-Methyl-2-äthyl-1,3-dioxolan (III) liegen jedoch bei $\tau = 8,84$ bzw. bei $\tau = 8,80$, und es ist unwahrscheinlich, dass die Protonenresonanz einer an einen 1,4-Dioxetanring gebundenen Methylgruppe in einen so niedrigen Bereich wie $\tau = 7,54$ fallen würde.

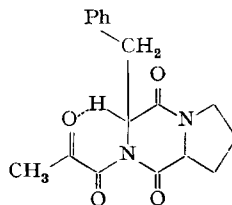
Die chemische Verschiebung der Resonanz des tertiären Protons in Stellung 5 ist anormal, da sie mindestens um 1,0 ppm. niedriger liegt als erwartet. Um annehmbar zu sein, muss eine für Pyroergotamin aufgestellte Formel diese Anomalie erklären

⁵⁾ L. M. JACKMAN, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press (1959).

können, und eine Betrachtung der Molekelmodelle von Struktur I lässt keinen Mechanismus erkennen, der eine Verschiebung solchen Ausmasses hervorrufen könnte. Flankiert von einer Carbonylgruppe und einem Stickstoffatom ist das tertiäre Proton jedoch sauer und deshalb fähig, schwache Wasserstoffbindungen, ähnlich denen von Chloroform oder Acetylen, einzugehen. In Struktur II könnte sich eine intramolekulare Wasserstoffbindung zwischen dem tertiären Proton und dem der Methylgruppe benachbarten Carbonyl ausbilden (s. Formel IV). Es bestehen beachtliche Anzeichen



III



IV

dafür, dass eine Verschiebung in dieser Richtung und dieser Grössenordnung durch schwache Wasserstoffbrückenbindungen hervorgerufen wird. Zum Beispiel⁶⁾ beträgt der Unterschied zwischen den chemischen Verschiebungen von Chloroform bei unendlicher Verdünnung in einem neutralen Lösungsmittel wie Hexan und von Chloroform in Aceton, in dem es eine Wasserstoffbindung mit der Carbonylgruppe eingeht, 0,75 ppm., während der Unterschied⁷⁾ zwischen Acetylen im Gaszustand und in flüssigem Zustand, in dem es assoziiert ist, 1,30 ppm. beträgt.

Abschliessend lässt sich also sagen, dass das Kernresonanzspektrum von Pyroergotamin für die Struktur II spricht, und dass es darüber hinaus die Richtigkeit von Struktur I als unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Die Spektren wurden bei Zimmertemperatur an einer 10-proz. Lösung in Deuteriochloroform von VARIAN A.G., Zürich, mit einem hochauflösenden VARIAN 4300C-Spektrometer bei 60 MHz gemessen. Als innerer Standard wurde Tetramethylsilan benutzt und die chemischen Verschiebungen wurden mit Hilfe der Seitenband-Technik mit einem geeichten Audio-Oszillator veränderlicher Frequenz gemessen. Die Protonen wurden mittels elektronischer Integrierung auf einem Schreiber sowie durch Ablesung eines Digital-Voltmeters ausgezählt.

Unser Dank gilt Herrn Dr. A. MELERA der VARIAN A.G., Zürich, für seine Hilfe bei der Aufnahme der Spektren, ferner Herrn Professor C. A. GROB für anregende Diskussion und Herrn Dr. A. HOFMANN für die Bereitstellung einer Pyroergotaminprobe.

SUMMARY

The proton magnetic resonance spectrum of pyroergotamine has been investigated. The results indicate that structure II is more likely than I.

Cyanamid European Research Institute, Cologne, Genf

⁶⁾ G. J. KOVINECK & W. G. SCHNEIDER, *Canad. J. Chemistry* 35, 1157 (1957).

⁷⁾ W. G. SCHNEIDER, H. J. BERNSTEIN & J. A. POPLE, *J. chem. Physics* 28, 601 (1958).