

évidence une limitation du modèle diatomique: l'anharmonicité d'un système polyatomique assimilé à un système diatomique est augmentée, par rapport à celle d'une molécule diatomique, à cause de la présence d'un grand nombre d'oscillateurs et des couplages qu'ils favorisent et qui existent indépendamment de tout modèle. L'image donnée par de tels modèles diatomiques ne rend donc pas compte d'une situation moyenne – quant à l'anharmonicité – mais au contraire extrême, puisqu'elle est basée sur une bande de très forte anharmonicité.

L'inaptitude des modes de vibration de groupe à décrire les harmoniques supérieurs n'a d'égale que celle des modes normaux de vibration à décrire les premiers harmoniques.

Ainsi donc, l'étude des vibrations de valence C–H des alcanes a démontré leur caractère fortement localisé, au point que les modèles de groupe sont déjà préférables à celui des coordonnées normales dans la région des fondamentales [1], que les vibrations normales sont mises en défaut par les règles de symétrie dans la région du premier harmonique (cf. note 2), et que les modèles de groupe, eux-mêmes, sont inefficaces dans celles des harmoniques supérieurs et peuvent être remplacés par un modèle diatomique.

Nous remercions sincèrement le *Fonds National* de l'aide accordée pour ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *M. Avanesoff & T. Gäumann*, *Helv.* 54, 995 (1971).
- [2] *M. Avanesoff, Ho Duc Thang & T. Gäumann*, *Helv.* 54, 1013 (1971).
- [3] *U. Liddel & C. Kasper*, *J. Res. nat. Bur. Standards* 11, 599 (1933); *M. Tuot & P. Barchewitz*, *Bull. Soc. chim. France 1950*, 851; *G. Gauthier*, *J. Physique et le Radium* 14, 19 (1953).
- [4] *F. J. Rose Jr.*, *J. Res. nat. Bur. Standards* 20, 129 (1938); *R. R. Hibbard & A. P. Cleaves*, *Analyt. Chemistry* 21, 486 (1949).
- [5] *G. Herzberg*, «*Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules*», p.204 et suiv., D. Van Nostrand Company, Inc., Princeton, N. J., 1945.
- [6] *Beckman Instructions* 1220 A, 128 (1963).
- [7] *G. Herzberg*, «*Spectra of Diatomic Molecules*», p.92 et suiv. D. Van Nostrand Reinhold Company, New-York 1950.

135. Nachweis von (+)-*epi*-Muscarin in *Inocybe geophylla*

36. Mitteilung über Muscarin und verwandte Stoffe¹⁾

von **H. Bollinger** und **C. H. Eugster**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

(12. V. 71)

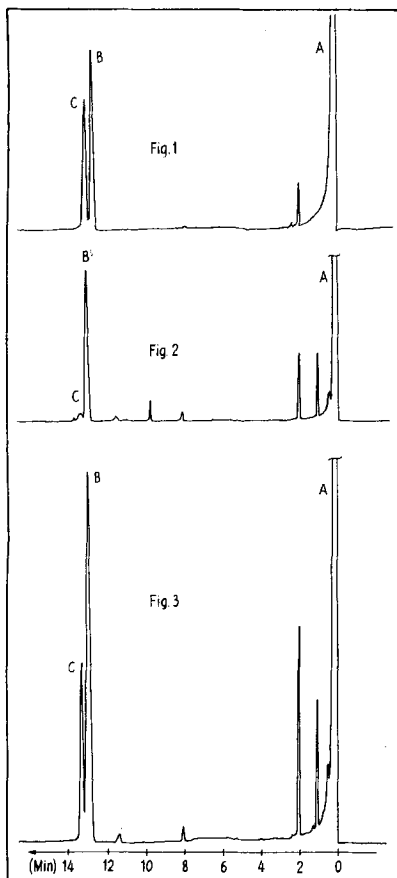
Zusammenfassung. Die enantiomeren *epi*-Normuscarine lassen sich in Form der diastereomeren α -Methoxypropionsäureester gas-chromatographisch trennen. Bei Verwendung von (S)- α -Methoxypropionsäure als Veresterungskomponente konnte gezeigt werden, dass das in *Inocybe geophylla* (*Sow. ex Fr.*) *Quél.* (*Basidiomycetes*) vorkommende *epi*-Muscarin das (+)-Enantiomere darstellt.

¹⁾ 35. Mitteilung siehe [1]; 34. Mitteilung siehe [2].

Nach dem Nachweis des Vorkommens von Muscarinisomeren in Carpophoren von *Amanita muscaria* (L. ex. Fr.) Hooker und von *Inocybe*-Spezies [2] [3] [4] erhob sich die Frage nach der Chiralität dieser Verbindungen, weil erwartet werden darf, dass ihre Kenntnis Einblicke in die noch unbekannte Biogenese des Muscarins und seiner Isomere gewonnen werden können.

Figuren 1–6: Gas-chromatographische Trennung der diastereomeren (S)- α -Methoxy-propionsäureester von epi-Normuscarin

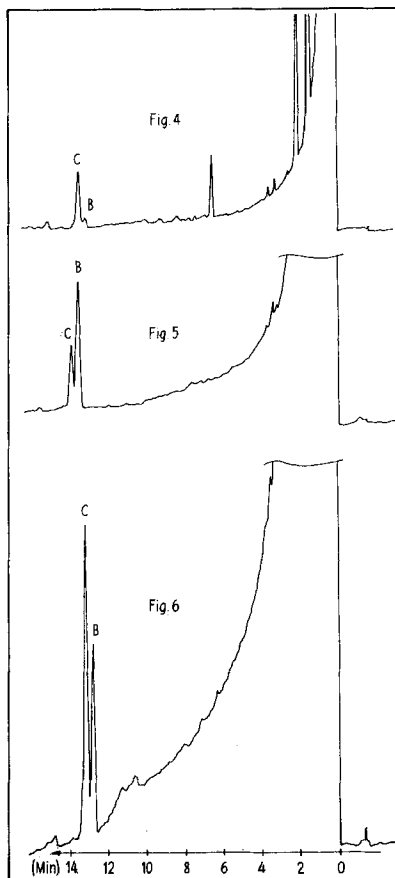
A = Äther, B = Ester von (-)-epi-Normuscarin, C = Ester von (+)-epi-Normuscarin



Figur 1. Ester von (\pm)-epi-Normuscarin

Figur 2. Ester von (-)-epi-Normuscarin

Figur 3. Zumischung von (-)-epi-Normuscarinester zum Ester von (\pm)-epi-Normuscarin



Figur 4. Ester von epi-Normuscarin aus *I. geophylla*

Figur 5. Zumischung von (-)-epi-Normuscarinester zum Ester von epi-Normuscarin aus *I. geophylla*

Figur 6. Zumischung von Ester von (\pm)-epi-Normuscarin zum Ester von epi-Normuscarin aus *I. geophylla*

Das natürlich vorkommende (+)-Muscarin²⁾ hat die Chiralität (2*S*, 3*R*, 5*S*) [6]; (–)-*allo*-Muscarin aus *A. muscaria* [3] ist (2*S*, 3*R*, 5*R*)³⁾. *Epi*-Muscarin ist gas-chromatographisch in *A. muscaria* und in verschiedenen *Inocybe*-Arten nachgewiesen worden. Seine Drehung und seine Chiralität³⁾ sind noch nicht bekannt. Für die präparative Isolierung boten sich [2] besonders *I. geophylla* (*Sow. ex Fr.*) *Quél.*, *I. lacera* (*Fr.*) *Quél.* und *I. cinnamomea* *A.H. Smith* an. Es konnten im Herbst 1970 ca. 100 g Frischpilze von *I. geophylla* gesammelt und daraus 9,7 mg Rohchloride⁴⁾ erhalten werden, die durch Pyrolyse im Hochvakuum ein Gemisch von *epi*-Normuscarin (19,4%), Normuscarin (11,2%), *allo*-Normuscarin (7,3%) und 62,1% einer unbekanntenen Begleitsubstanz ergaben. Chromatographische Trennung an Aluminiumoxid und Quaternisierung der erhaltenen *epi*-Normuscarinfraktion mit Methyljodid gab weniger als 1 mg *epi*-Muscarinjodid, was für eine eindeutige Drehungsbestimmung nicht ausreichend war. Eine unzweideutige Zuordnung gelang uns jedoch auf gas-chromatographischem Wege:

(±)-*epi*-Normuscarin gibt nach Veresterung mit α-Methoxypropionsäure diastereomere Ester, die noch genügend flüchtig sind, um sich gas-chromatographisch in einer Kapillarkolonne trennen zu lassen (siehe Fig. 1). Durch Zumischen des Esters aus (*S*)-α-Methoxypropionsäure und (–)-*epi*-Normuscarin⁵⁾ zum (±)-*epi*-Normuscarinester liess sich zeigen, dass der Pik mit geringerer Retentionszeit dem Ester des (–)-*epi*-Normuscarins zukommt (Fig. 2 und 3). Der Ester aus natürlichem *epi*-Normuscarin (Fig. 4) hat die grössere Retentionszeit, was die Zumischung der Ester von (–)-*epi*-Normuscarin (Fig. 5) und (±)-*epi*-Normuscarin (Fig. 6) zeigt. *Damit ist bewiesen, dass das natürlich vorkommende epi-Muscarin das (+)-Isomere ist*³⁾.

Der kleine Pik B in Fig. 4 stammt vermutlich daher, dass die verwendete (*S*)-α-Methoxypropionsäure nicht ganz isomerenfrei war. Die Ungleichheit der Pike B und C in Fig. 1 dürfte aber eher auf eine unterschiedliche Veresterungsgeschwindigkeit beider Enantiomere zurückzuführen sein.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Projekt Nr. 2.113.69) für finanzielle Unterstützung; Herrn und Frau *Vontobel*, Forch, für das Sammeln von *I. geophylla*.

Experimentelles. – 114 g Frischpilze, gesammelt im Herbst 1970 in der Nähe von Zürich, wurden wie in früheren Arbeiten (vgl. z. B. [2]), jedoch ohne Reineckatfällung, auf Muscarin aufgearbeitet. Zur Entfernung von Aminosäuren wurde die Lösung durch Amberlite IRA 400 (OH[⊖]) filtriert. Das basische Filtrat wurde mit HCl neutralisiert. Eindampfen und Chromatographie des Methanollöslichen an Aluminiumoxid mit Aceton-Methanol (1:1) lieferte 9,7 mg Muscarinchloridfraktion. Die Pyrolysen und Gas-Chromatographien erfolgten wie in [4], die Trennung der Norbasen wie in [3] beschrieben. (*S*)-α-Methoxypropionsäure stellten wir aus L-(+)-Milchsäure nach [8] her. Für die Veresterung der Norbasen wurden diese mit dem fünffachen Überschuss an Säurechlorid in wenig Aceton über Nacht stehengelassen. Nach Zerlegen mit Eiswasser, Neutralisation mit Hydrogencarbonat wurde mit Äther extrahiert. Diese Lösung diente unmittelbar für die Gas-Chromatographien.

²⁾ Optische Drehung wurde bisher nur für Muscarin aus *A. muscaria* bestimmt, vgl. [5].

³⁾ Die Festlegung der Chiralität der Muscarinisomeren wird in einer späteren Arbeit in dieser Zeitschrift publiziert werden.

⁴⁾ Diese Menge ist geringer, als nach Literaturangaben erwartet werden konnte; durch biologische Tests hatten *Malone et al.* [7] 0,26% und durch chromatographische Vergleiche 0,16% in getrockneten *I. geophylla* *Karst.* festgestellt.

⁵⁾ Gewonnen durch Racematspaltung von synthetischem, racemischem *epi*-Muscarin; vgl. eine spätere Mitteilung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Ph. Catalfomo & C. H. Eugster*, Bull. on Narcotics 22, 33 (1970).
 [2] *Ph. Catalfomo & C. H. Eugster*, Helv. 53, 848 (1970).
 [3] *E. Schleusener & C. H. Eugster*, Helv. 53, 130 (1970).
 [4] *C. H. Eugster & E. Schleusener*, Helv. 52, 708 (1969).
 [5] *C. H. Eugster*, Fortschr. chem. org. Naturstoffe (*L. Zechmeister* Ed.) 27, 288 (1969).
 [6] *E. Hardegger & F. Lohse*, Helv. 40, 2383 (1957).
 [7] *M. H. Malone, R. C. Robichaud, V. E. Tyler jr. & L. R. Brady*, Lloydia 24, 204 (1961); 25, 231 (1962).
 [8] *W. A. Cowdrey, E. D. Hughes & C. K. Ingold*, J. chem. Soc. 1937, 1228.

136. Über die Bedeutung des Histidins im «Thyrotropin-releasing» Hormon (TRH)

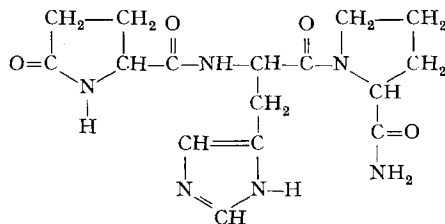
von **D. Gillessen¹⁾**, **F. Piva²⁾**, **H. Steiner³⁾** und **R. O. Studer¹⁾**

Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, Basel,
 Istituto di Farmacologia e della Terapia, Università di Milano

(13. V. 71)

Summary. The syntheses and biological activities of 4 analogues of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) are described. In these analogues the histidine residue has been replaced by L-lysine, L- α , γ -diaminobutyric acid, β -(3-pyrazolyl)-L-alanine, and L-arginine. All analogues exhibited the characteristic biological responses of TRH. For the β -(3-pyrazolyl)-L-alanine analogue as well as for TRH the bioassays suggest an induction of a strong and rapid resynthesis of thyrotropin (TSH) in higher (μ g) concentrations.

In enger Zusammenarbeit zwischen der Gruppe von *Guillemin* und unserer Gruppe konnte kürzlich die Struktur des «Thyrotropin-releasing»-Hormons (TRH) des Schafs, eines Faktors, der im Hypothalamus vorkommt und die Sekretion von Thyrotropin (TSH) aus der Hypophyse stimuliert, aufgeklärt werden [1] [2] [3] [4] [5] (Formel 1).



«Thyrotropin-releasing» Hormon (I)

Über die Synthese [5] sowie über den Vergleich [4] [6] mit dem natürlichen Hormon wurde *in extenso* berichtet.

Fast gleichzeitig konnten *Schally* und Mitarbeiter durch systematischen Abbau zeigen, dass das aus dem *Hypothalamus* von Schweinen isolierte Hormon die gleiche

¹⁾ Chemische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel.

²⁾ Istituto di Farmacologia e della Terapia, Dept. of experimental endocrinology, University Milano, Milano.

³⁾ Abteilung für experimentelle Medizin, *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel.