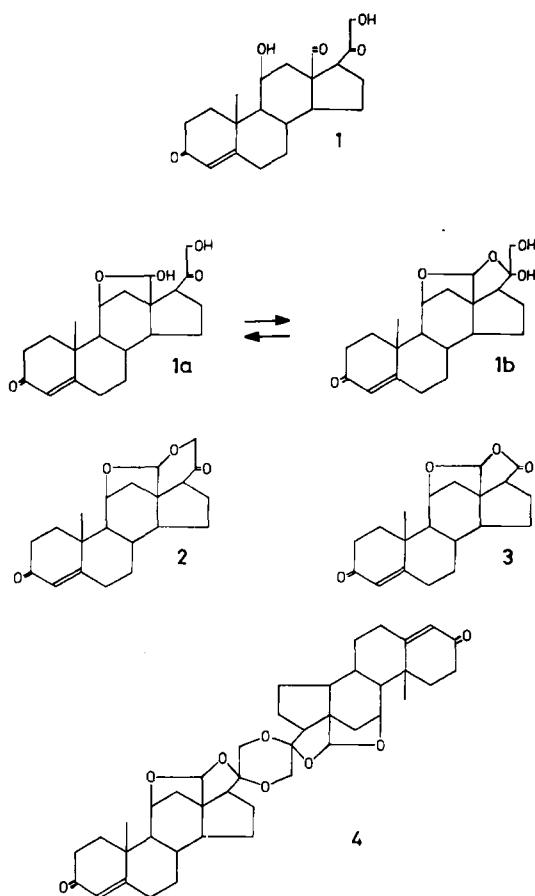


„Dimere“ des Aldosterons**

Von Klaus Lichtwald* und Michael Przybylski

Die Aldehydfunktion in Position 18 war namensgebend als Electrocortin in Aldosteron **1** umbenannt wurde^[1]. **1** ist als Nebennierensteroid an der hormonellen Regulation des Elektrolythaushaltes des Körpers essentiell beteiligt. Zwar wurde für Steroide ein genereller Wirkmechanismus auf zellulärer Ebene formuliert^[2], doch bedarf die Klärung der Ereignisse im molekularen Bereich weiterer Anstrengungen. Untersuchungen zur Struktur ergaben, daß das Substituentenmuster an den Ringen C und D für die mineralcorticoide Wirkung große Bedeutung hat^[3].



1 liegt je nach Milieu als Isomerengemisch oder als reines Tautomer vor^[4]; so sind nach Kirk et al. für das 3α,5β-Tetrahydroaldosteron in Chloroform hauptsächlich die zu **1a** und **1b** analogen Tautomere beteiligt^[5]. Das ¹³C-NMR-Spektrum von Aldosteron in Chloroform zeigt eine Signalverteilung, die nicht zu Formel **1** paßt. In Übereinstimmung damit ergab die dünnenschichtchromatographische (DC) Analyse, daß eine Mischung von mindestens sechs Substanzen vorliegt. Die R_f -Werte deuten darauf hin, daß das Edukt **1**, Aldosteronvollacetal **2** und Aldosteron- γ -lacton **3**^[6,7] Bestandteile der Mischung sind. Ihre Trennung durch HPLC und die Retentionszeiten dabei stützen die Vorschläge. Das Eluat des UV-intensivsten Flecks im DC

ergab bei der HPLC-Trennung zwei Komponenten **4a** und **4b**. Das DC-Verhalten der Substanzen auf Silicagel [$R_f(1) < R_f(4a, b) < R_f(2)$] stand im Gegensatz zu dem bei der Reversed-Phase(C-18)-HPLC-Trennung [$R_f(1) < R_f(2) < R_f(4a) < R_f(4b)$]. Dieser Befund legte bei höherer Lipophilie von **4a, b** gegenüber **2** eine Molekulargewichtszunahme nahe.

Massenspektroskopische Untersuchungen (Fast-Atom-Bombardment(FAB)- sowie Felddesorptions(FD)-Methode) ergaben für **4a** übereinstimmend protonierte Molekülionen (MH^+ ; m/z 685) hoher Intensität (Abb. 1). Das Molekulargewicht (MG) von 684 deutet auf ein Aldosteron-Dimer, das zwei Moleküle Wasser verloren hat. Damit in Einklang steht der Befund, daß die FAB-Massenspektren mit hoher Empfindlichkeit in einer Lösungsmittel/Tetraethylenglykol(TEG)-Matrix, nicht jedoch in der hochpolaren Matrix Glycerin erhalten wurden^[8]. Die FAB-Massenspektren von **4b** ergaben ebenfalls ein MG von 684; es handelt sich also um ein Isomer, das ein Fragmentierungsmuster zeigt. Dem Strukturvorschlag **4** liegt die Annahme einer Sauerstoffverbrückung von C-20 mit C-21 zugrunde. Neben der denkbaren Verknüpfung beider C-20- und C-21-Positionen miteinander über jeweils ein Sauerstoffatom bleiben auch die Variationen an den vier chiralen Zentren unbeachtet. Klärung sollte eine Röntgen-Strukturanalyse bringen.

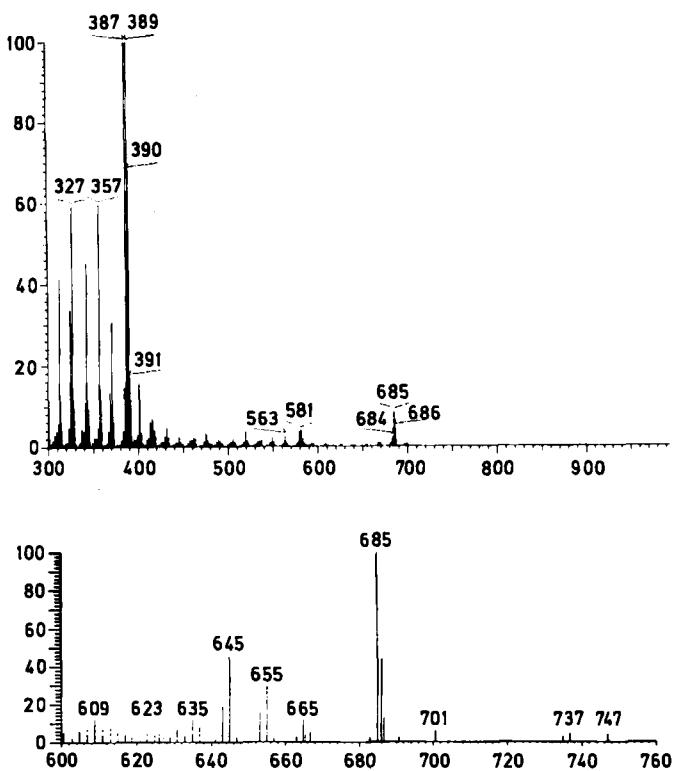


Abb. 1. Massenspektren des Aldosteronderivats **4a**, erhalten durch a) FAB-MS (aus CH_2Cl_2 /TEG-Matrix) und b) FD-MS (aus CH_2Cl_2 -Lösung).

Es ist anzunehmen, daß die „Dimere“ **4a, b** protonenkatalysiert entstehen; dafür spricht die Bildung der Begleitsubstanzen **2** und **3**, die bekanntermaßen unter acidischen Bedingungen entstehen^[9]. Die Existenz solcher Aldosteronderivate müßte bei Überlegungen zum molekularen Geschehen bei der Aldosteronwirkung berücksichtigt werden, vorausgesetzt, ihre Bildung ist auch unter physiologischen Bedingungen möglich. Dabei könnte der Befund von Bedeutung sein, daß der physiologische Wirkort von

[*] Dr. K. Lichtwald

Pharmakologisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 366, D-6900 Heidelberg

Dr. M. Przybylski

Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 Mainz 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Aldosteron in der Niere dem der Protonensezernierung eng benachbart ist^[10].

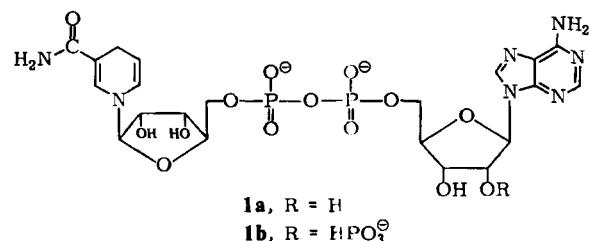
Eingegangen am 5. Oktober,
ergänzt am 13. November 1984 [Z 1027]

- [1] S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, O. Schindler, T. Reichstein, *Experientia* 10 (1954) 132.
- [2] D. D. Fanestil, J. Kipnowski, *Klin. Wochenschr.* 60 (1982) 1180.
- [3] G. Wambach, A. Helber in M. K. Agarwal: *Hormone Antagonists*, de Gruyter, Berlin 1982.
- [4] W. L. Duax, H. Hauptman, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 5467.
- [5] D. N. Kirk, B. W. Miller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 2818.
- [6] In Anlehnung an eingeführte Trivialnamen wird 3 als Aldosteron- γ -lacton bezeichnet.
- [7] Das verwendete Aldosteron zeigte im DC-Vergleich mit dem Reaktionsgemisch keine erkennbare Verunreinigung durch 3.
- [8] M. Przybylski, *Fresenius Z. Anal. Chem.* 315 (1983) 402.
- [9] D. N. Kirk, B. W. Miller, *J. Steroid Biochem.* 16 (1982) 269.
- [10] C. A. Berry, D. G. Warnock, *Kidney Int.* 22 (1982) 507.

Synthese von 1,4-Dihydropyridinnucleosiden durch photochemische Cycloaddition**

Von Lutz F. Tietze* und Andreas Bergmann

1,4-Dihydropyridinnucleotid-Coenzyme wie NADH **1a** und NADPH **1b** gehören zu den biologisch wichtigsten Verbindungen^[11]. Man hat daher viele NADH- und NADPH-Analoga hergestellt und ihre physiologische und chemische Aktivität geprüft. Die Synthesen sind jedoch bisher nicht zufriedenstellend, da sie meist unselektiv mit mäßigen Ausbeuten verlaufen und nur eine geringe Variation der Substituenten zulassen^[12].



Wir beschreiben eine neue Methode, die direkt mit nahezu quantitativen Ausbeuten zu 1,4-Dihydropyridinnucleosiden **8** führt. Das Verfahren ermöglicht die vielfältige Abwandlung der Substituenten und die Markierung des Dihydropyridinrings^[3]. Ein Gemisch aus einem *N*-Glykosyl-enamincarbaldehyd **4** und einem Alken **7** (Verhältnis 1:100) wird bei -20 bis -40°C in Dichlormethan oder Acetonitril mit einer 500 W-Quecksilberhochdrucklampe in einem Ringreaktor (Duran) bestrahlt^[14]. Nach 1-5 h erhält man nahezu quantitativ die 2-Hydroxytetrahydropyridine **10**, die ohne Isolierung durch Erwärmen in Toluol (1-3 h, 110°C) in Gegenwart von Molekularsieb (4 Å) ebenfalls nahezu quantitativ in die 1,4-Dihydropyridinnucleoside **8** übergeführt werden (Tabelle 1). Eine chromatographische Reinigung der Produkte, bei der aufgrund der hohen Reaktivität von 1,4-Dihydropyridinen Verluste auftreten, ist häufig nicht erforderlich. Mit den prochiralen Alkenen **7b**-**7f** erhält man Diastereomerengemische von **8** (Tabelle

1). Bei Verwendung der unsymmetrischen Alkene **7b** und **7d** werden zusätzlich zu den 1,4-Dihydropyridinen **8Ab** bzw. **8Ad** geringe Anteile der regioisomeren Cycloaddukte **8Ac** (7%) bzw. **8Ae** (8%) isoliert.

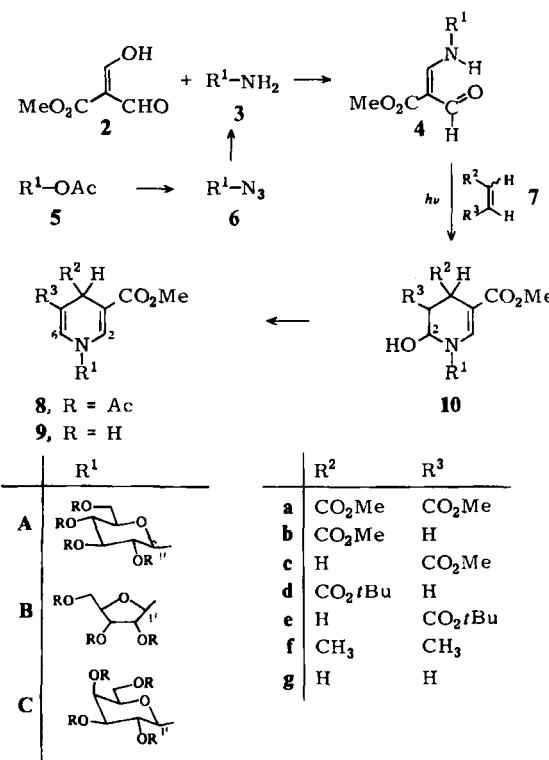


Tabelle 1. Photoaddition von Enamincarbaldehyden **4** und Alkenen **7**.

Edukte	Pro- dukte	Ausb. [%] [a]	Verhältnis der Diastereomere	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , δ-Werte) 1'-H	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , δ-Werte) 6-H
4A + 7a	8Aa	≥ 95 (79)	—	4.63	7.37 und 7.40 [b]
4A + 7b	8Ab	≥ 90 (85)	44 : 56	4.51	6.15/6.13
4A + 7d	8Ad	≥ 90 (81)	38 : 62	4.47/4.46	6.08/6.14
4A + 7f	8Af	≥ 95 (50)	46 : 54	4.43/4.45	5.75/5.86
4B + 7g	8Bg	≥ 95 (70)	91 : 9 (β : α)	4.97/5.20	5.93/5.87
4C + 7g	8Cg	≥ 95 (95)	—	4.33	5.97

[a] Durch NMR- und UV-Spektroskopie bestimmte Ausbeuten; in Klammern Ausbeuten nach Chromatographie an Silicagel (Essigester/Petrolether = 1:2). [b] 2-H und 6-H sind diastereotop.

Durch Abspaltung der Acetatschutzgruppen in **8** unter Standardbedingungen nach Zemplén^[5] erhält man die wasserlöslichen 1,4-Dihydropyridinnucleoside **9** mit guten Ausbeuten^[6] (**9Aa**: 87%, ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ(1'-H) = 4.57; **9Ab**: 79%, δ = 4.37 bzw. 4.35; **9Cg**: 62%, δ = 4.16).

Zur Synthese der benötigten *N*-Glykosyl-enamincarbaldehyde **4** wird Diformylsäuremethylester **2**^[7] mit dem Gemisch der anomeren Glykosylamine **3** in Essigester in Gegenwart von Natriumsulfat kondensiert (20°C, 20 h, 90% Ausb.). Die anomeren Verbindungen **4** sind stabil und können durch Chromatographie an Silicagel (Essigester: Petrolether = 1:2) getrennt werden. Die Glykosylamine **3** werden durch Reduktion der leicht aus den peracetylierten Zuckern **5** zugänglichen Azide **6** hergestellt (PtO₂, -5°C, 3 bar H₂, 90% Ausb.)^[8].

Eingegangen am 27. Juli,
ergänzt am 6. Dezember 1984 [Z 940]

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. A. Bergmann
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Dihydropyridine, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch Forschungsmittel des Landes Niedersachsen und des Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. - 3. Mitteilung: [4].

[1] J. Everse, B. Anderson, Kwan-Sa You: *The Pyridine Nucleotide Coenzymes*, Academic Press, New York 1982.