

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. — Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. — The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids¹

Kürzlich wurde die Isolierung eines krist. neuen Corticoids mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel beschrieben². Dasselbe Hormon³ ist inzwischen auch von MATTOX und Mitarbeitern⁴ kristallisiert worden. Hier wird kurz über die Konstitutionsermittlung berichtet. Der Stoff besitzt danach die Formel I. In Lösung dürfte ein Gleichgewicht zwischen den Formen Ia und Ib vorliegen, wobei Ia überwiegt. Nachdem die Konstitution abgeklärt ist, schlagen wir als definitive Bezeichnung des Hormons den Namen Aldosteron vor, der die provisorische Bezeichnung Elektrocortin⁵ ersetzen soll.

Die Analyse des Aldosterons passte auf die Formel $C_{21}H_{30}O_5 \pm H_2$, wobei sich $C_{21}H_{28}O_5$ durch Abbau als richtig erwies. Aldosteron gab mit Na-wismutat⁶ ein Mol Formaldehyd⁷. Partielle Acetylierung lieferte ein krist. Monoacetat II, das mit Na-wismutat keinen Formaldehyd mehr gab⁷. Bei Acetylierung mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin wurde ein Diacetat⁸ erhalten, das nach dem IR.-Spektrum keine freie HO-Gruppe mehr enthält. Präparativer Abbau von Aldosteron (I) mit NaJO₄ gab neben Formaldehyd einen krist. Neutralstoff III, dessen CHCl₃-Lösung im IR. eine starke Bande bei 5,62 μ zeigte, die für ein γ -Lakton spricht. Derselbe Stoff III entstand auch aus I mit CrO₃. Hydrierung von III mit Pt in Eisessig gab ein Gemisch (rohes IV), das mit Hydrazinhydrat und NaOC₂H₅ nach WOLFF-KISHNER reduziert wurde. Es entstanden neutrale und saure Anteile. Letztere lieferten eine krist. Säure, der wir die Formel X zuschreiben. Sie gab einen krist. Methylester XI, der durch Dehydrierung mit CrO₃ in den Keto-ester XV übergeführt wurde. Die Mutterlauge von X gab nach Methylierung und Dehydrierung ein Gemisch, aus dem sich eine kleine Menge reiner 3,11-Diketo-5 α -ätiansäure-methylester (XIV) isolieren liess, der nach Smp.-Mischprobe und IR.-Spektrum mit authentischem Material⁹ identisch war. — In einem zweiten Versuch wurde

¹ Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 90. Mitteilung.

² A. S. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW und T. REICHSTEIN, Exper. 9, 333 (1953).

³ Wir danken Herrn Dr. H. L. MASON auch hier für den direkten Vergleich.

⁴ V. R. MATTOX, H. L. MASON und A. ALBERT, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 28, 569 (1953). — V. R. MATTOX, H. L. MASON, A. ALBERT und C. F. CODE, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4869 (1953). Vgl. auch Beschreibung amorpher Konzentrate, R. E. KNAUFF, E. D. NIELSON und W. J. HAINES, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4868 (1953).

⁵ S. A. SIMPSON und J. F. TAIT, Memoirs of the Soc. for Endocrinol., Memoir Nr. 2, Nov. 1953.

⁶ R. W. H. EDWARDS und A. E. KELLIE, Biochem. J. 56, 207 (1954).

⁷ Wir danken den Herren R. W. H. EDWARDS und Dr. A. E. KELLIE auch hier bestens für die Ausführung dieser Bestimmung.

⁸ Bestimmt durch Messung der Radioaktivität einer chromatographisch gereinigten Probe des Diacetats, das durch Acetylierung von Aldosteron mit ¹⁴C-Carboxyl Acetanhydrid von genau bekannter Aktivität bereitet worden war⁵.

⁹ H. L. MASON, W. M. HOEHN, B. F. MCKENZIE und E. C. KENDALL, J. Biol. Chem. 120, 719 (1937).

das aus III erhaltene rohe Hydrierungsgemisch acetyliert und das reine krist. Acetat V isoliert. Dieses gab bei der Wolff-Kishner-Reduktion wieder ein Gemisch neutraler und saurer Stoffe. Die sauren Anteile wurden mit CH₂N₂ methyliert, worauf sich etwas reiner Ester XI abtrennen liess. Er wurde weiter durch sein krist. Acetat XII charakterisiert. Die Mutterlauge von XI gab nach Acetylierung und chromatographischer Trennung neben XII den reinen 3 β -Acetoxy-11 β -oxy-5 α -ätiansäure-methylester (IX), der nach Mischprobe und IR.-Spektrum wieder mit authentischem IX¹ identisch war.

Für die Konstitution von X-XII und XV spricht die Analyse von XV (passt auf $C_{21}H_{28}O_5$), das IR.-Spektrum (in CS₂ starke Bande bei 5,61 μ , entsprechend γ -Lakton) sowie der folgende Abbau. Dehydrierung des Monoacetats II mit CrO₃ gab einen krist. Neutralstoff (VI) (in CS₂ starke Bande bei 5,61 μ , entsprechend γ -Lakton; Reduktionsprobe²: positiv). Milde Verseifung von VI gab das freie Ketol XIII, das mit NaJO₄ als Hauptprodukt eine krist. Säure XVI lieferte und daraus mit CH₂N₂ einen krist. Methylester XVII. Dieser gab bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig ein Gemisch, aus dem sich reiner Oxyester XI (Mischprobe) erhalten liess. Dehydrierung dieses Präparats gab wieder den Keto-ester XV (Mischprobe, IR.-Spektrum). Wir glauben daher, dass bei der Wolff-Kishner-Reaktion von IV und V neben der normalen Reduktion zu VII eine Canizzaro-Reaktion unter Bildung von X und 3 β ,11 β ,18-Trioxo-5 α -ätiansäure-lakton-(20 \rightarrow 18) eingetreten ist, wobei letzteres noch nicht in reiner Form isoliert wurde.

Die Bildung von IX und XIV ist für das C-Skelett sowie die Substitution an C-3, C-11 und C-17 beweisend. Unter Berücksichtigung der anderen erwähnten Reaktionen ergibt sich für Aldosteron zwangsläufig die angegebene Formel I.

Wir danken der N. V. Organon, Oss (Holland), auch hier bestens für die Überlassung von Nebennierenextrakten sowie Herrn Dr. E. GANZ und Herrn Dr. A. E. KELLIE für die Ausführung von IR.-Spektren. Die englischen Vertreter unserer Arbeitsgemeinschaft danken Sir CHARLES DODDS und Herrn Prof. J. E. ROBERTS besonders für ihr Wohlwollen und ihre wertvollen Ratschläge.

S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN

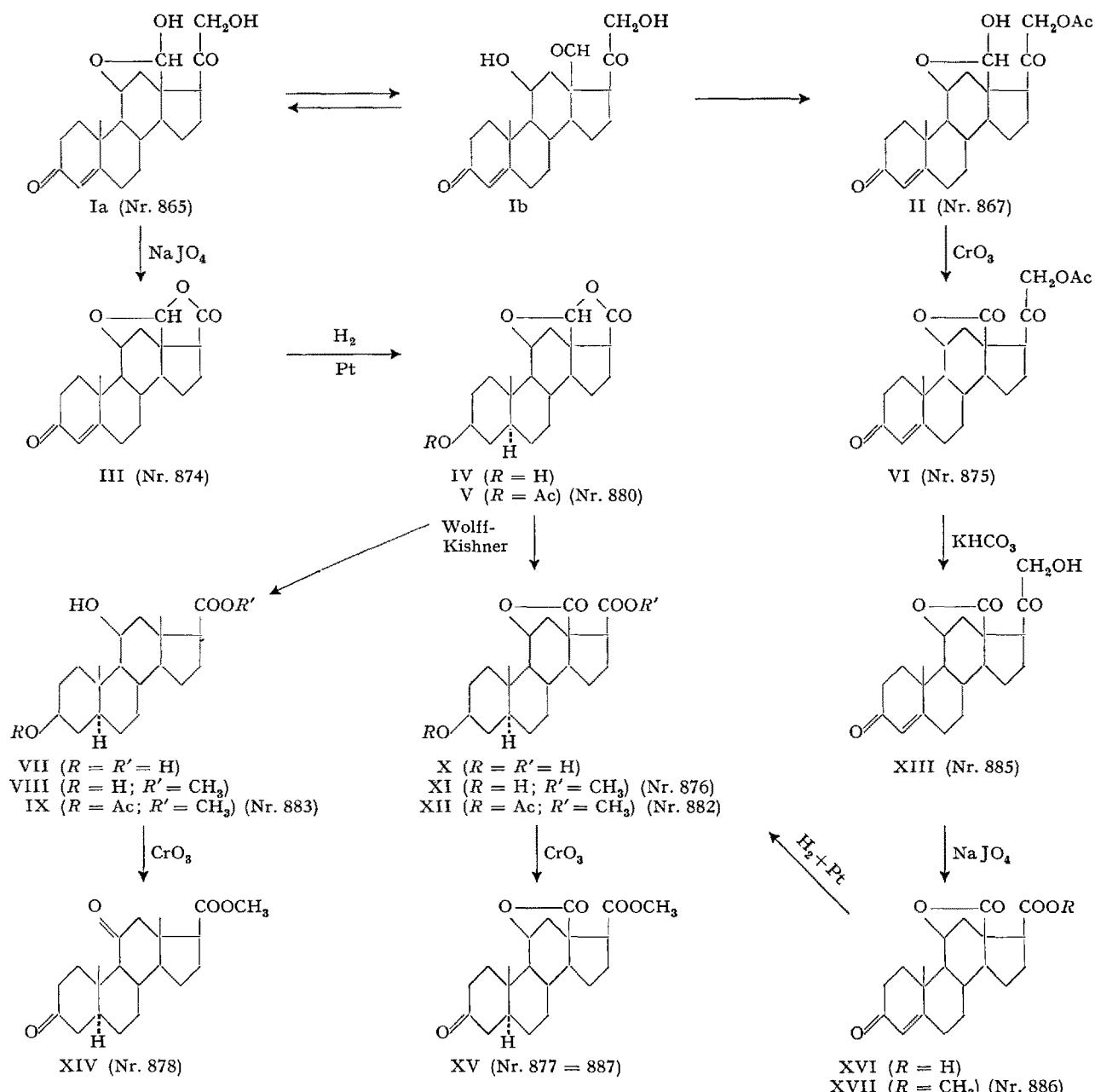
The Middlesex Hospital Medical School, London W.1,
Forschungslaboratorium der Ciba Aktiengesellschaft, Basel,
und organisch-chemische Anstalt der Universität Basel,
den 15. Februar 1954.

Summary

Chemical degradation of the new crystalline mineralocorticoid provisionally called electrocortin has shown

¹ J. v. EUW und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 30, 205 (1947).

² Reduziert alkalische Ag-Lösung, Triphenyltetrazoliumchlorid [vgl. R. B. BURTON, A. ZAFFARONI und E. H. KEUTMANN, J. Biol. Chem. 188, 763 (1951)] sowie 3,3-Dianisol-bis-4,4'-(3,5-diphenyl)-tetrazolium-chlorid [vgl. W. J. MADER und R. R. BUCK, Anal. Chem. 24, 666 (1952)].



Ac = CH₃CO-. Die in analysenreiner Form isolierten Stoffe sind mit Nummern bezeichnet.

that this compound is 11 β , 21-dihydroxy-3, 20-diketo-4-pregn-en-18-al. In solution this reacts mainly as the 11-hemiacetal. We suggest aldosterone as a definitive name for the compound.

Reserpinin, ein neues Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina* Benth.¹

Das Alkaloid Reserpinin² (früher als 13'141 bezeichnet) ist von uns als Begleitalkaloid des Reserpins isoliert

¹ 10. Mitteilung über Rauwolfia Alkalioide. – 9. Mitteilung siehe F. BADER, D. F. DICKE und E. SCHLITTLER, Amer. Soc. 76 (1954) (im Druck).

² Reserpinin ist unabhängig auch von den Chemikern der Firma Squibb aus *Rauwolfia serpentina* isoliert worden.

und in Vorträgen über Rauwolfia-Alkalioide¹ schon wiederholt diskutiert worden. Die Base zeigt keine spezifische blutdrucksenkende und zentralsedative Wirkung, wie sie für das Reserpin charakteristisch ist². In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit³ wurde gezeigt, wie sich die beiden Alkalioide durch Chromatographie an Aluminiumoxyd voneinander trennen lassen.

Reserpinin besitzt die Brutto-Formel C₂₂H₂₆O₄N₂ (382,44), was sich aus folgenden Werten der Elementaranalyse ergibt:

¹ «Organic Symposium» der Amer. chem. Ges. Ann Arbor (Mich.) 16, 6. 53 und «Symposium on Hypotensive Drugs», Boston (Mass.), 15, 9. 53.

² Persönliche Mitteilung von R. MEIER und H. J. BEIN.

³ L. DÖRFMANN, A. FURLENMEYER, C. F. HUEBNER, R. LUCAS, H. B. MAC PHILLAMY, J. M. MÜLLER, E. SCHLITTLER, R. SCHWYZER und A. F. ST. ANDRÉ, Helv. chim. Acta 37, 59 (1954).