

Although it is, of course, always desirable to express results in a quantitative way, the essential and probably most useful feature of electrophysiological investigations on gland cells is the measurement of *changes* in input resistance after application of the appropriate physiological stimulant, and especially the ionic dependence of this response. This provides us with information about the ionic species moving across the gland cell membrane during the action of hormone or transmitter. It could be argued that, from the measurement of input resistance alone, it is not possible to distinguish between changes in surface cell membrane resistance and changes in junctional membrane resistance. However, if time constants are also measured (Figure 4), qualitative statements can be made. The time constant is equal to the product of resistance (R) and capacitance (C). A decrease in surface cell membrane resistance means solely a decrease in R and therefore a reduction in time constant. A decrease in junctional membrane resistance increases C by making a larger surface membrane area available for the injected current to traverse. This effect would thus cause a decrease in input resistance but only a small reduction or perhaps an increase in time constant. It is therefore obviously very important to measure membrane time constants to carry out this type of analysis. There is one technical problem. If the micro-electrode tip resistance is too high (more than about 50 M Ω), it is usually difficult to separate the electrode

time constant from the membrane time constant. It is therefore necessary in this kind of studies to use micro-electrodes with tip resistances below 40 M Ω . In cells with very small dimensions, such as the β cells of the pancreatic islets, this may cause serious problems.

Conclusion

In order to elucidate the mechanism of action of secretory stimulants on gland cell membranes, electrophysiological methods are extremely useful. At present micro-electrode studies are best performed in superfused gland segments because of the very good stability of this system. Using recently developed equipment, it is possible with the help of only 1 micro-electrode also to measure membrane resistance and membrane time constant, thus obtaining information about relative ionic permeabilities.

Zusammenfassung. Betonung elektrophysiologischer Methodik zum Nachweis der Einwirkung physiologischer Stimulatorenmoleküle auf die Zellmembran. Vorteil von Schnitt- oder Segmentpräparaten bei grösster Stabilität für Membranpotentialmessungen mit Mikroelektroden. Entwicklung neuer Methoden zur Erlangung von Informationen über relative Ionenpermeabilität mittels einer Mikroelektrode bei alleiniger Messung von Membranwiderstand und Zeitkonstante.

SPECIALIA

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. – Für die Kurzmitteilungen 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 in the authors' brief reports. – Ответственность за короткие сообщения несёт исключительно автор. – El responsable de los informes reducidos, está el autor.

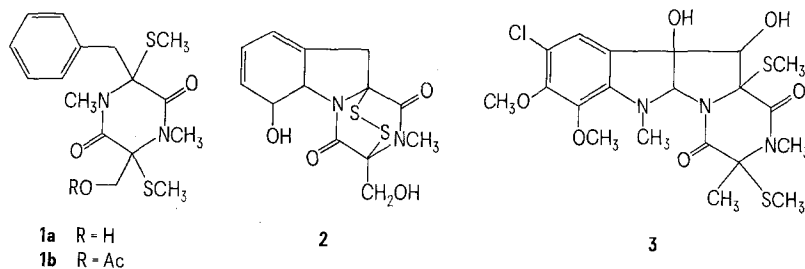
Gliovictin, ein neuer Metabolit von *Helminthosporium victoriae*

Im Verlaufe von Untersuchungen über Victoxinin und verwandte Sesquiterpene von *Helminthosporium victoriae*¹ sind wir auf einen Metaboliten gestossen, der eindeutig einer andern Stoffklasse zuzuordnen ist. Wir berichten im folgenden über seine Struktur.

Die neue Verbindung, Smp. 134°, $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ (CHCl₃), der wir den Namen Gliovictin geben möchten, konnte aus dem Neutralteil des Kulturfiltrates durch Extraktion mit Aether und anschliessende Chromatographie an Silicagel in Mengen von ca. 40 mg/l isoliert werden. Zusammen mit den Resultaten der massenspektrometrischen Untersuchungen ergab die Verbrennungsanalyse die Zusammensetzung C₁₆H₂₂N₂O₃S₂ (ber: C 54.23, H 6.26, N 7.91, S 18.10%; gef: C 54.12, H 6.14, N 8.09, S 18.10%). Gliovictin weist im IR-Spektrum (CHCl₃) Banden bei 1650 cm⁻¹ für Amidgruppen und bei 3570 und 3450 cm⁻¹ für eine teilweise assoziierte Hydroxylgruppe auf. Im IR-Spektrum (CCl₄) des leicht herstellbaren O-Acetyl-Derivats, Smp. 131°, $[\alpha]_D^{25} = -77^\circ$ (CHCl₃), ist neben der neu hinzugeetretenen Car-

bonylbande bei 1750 cm⁻¹ keine Amin- bzw. Hydroxylabsorption zu erkennen. Im NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃) des Gliovictins treten Signale für zwei CH₃S-Gruppen ($\delta = 2.18$ und 2.35), für zwei CH₃N-Gruppen ($\delta = 3.08$ und 3.35) und für fünf aromatische Protonen ($\delta = 7.2$, m) auf. Ein ABX-Signal ($\delta_A = 3.90$, $\delta_B = 3.18$, $\delta_X = 1.30$; J_{AB} = 12, J_{AX} = 7.5, J_{BX} = 7 Hz), welches bei der Zugabe von D₂O zu einem AB-Signal ($\delta_A = 3.88$, $\delta_B = 3.17$; J_{AB} = 12 Hz) vereinfacht wird, weist auf die Anwesenheit einer tertiär gebundenen Hydroxymethylgruppe hin. Beim O-Acetyl-Derivat von Gliovictin sind die entsprechenden Signale nach $\delta = 4.43$ bzw. 4.29 , J = 11 Hz, verschoben. Schliesslich ist die Lage eines AB-Systems bei $\delta = 3.17$ und 3.77 mit J_{AB} = 14 Hz kongruent mit dem Vorhandensein einer benzyllischen Methylengruppe ohne vicinal benachbarte H-Atome. Das Massenspektrum von Gliovictin bestätigt die An-

¹ F. DORN und D. ARIGONI, J. C. S. Chem. Commun. 1972, 1342.



wesenheit einer Benzylgruppe ($m/e = 91$) und von zwei CH_3S -Gruppen ($m/e = 307$ und 260).

Die nachgewiesenen Strukturelemente, in denen sämtliche Atome des Metaboliten erfasst worden sind, bedingen das Vorliegen einer bicyclischen Struktur; daraus ergeben sich zwangsläufig für Gliovictin und dessen *O*-Acetyl-Derivat die Formeln **1a** bzw. **1b**, worin lediglich die relative und absolute Konfiguration unbestimmt bleiben. Gliovictin gehört demnach zur Reihe jener schwefelhaltigen mikrobiellen Metaboliten wie Gliotoxin, **2**, und Sporidesmin D, **3**, deren Entstehung durch nachträgliche Funktionalisierung eines Diketopiperazinvorläufers gedeutet werden kann².

In einer kürzlich erschienenen Arbeit³ ist die von uns dem Gliovictin zugeteilte Struktur für einen Metaboliten vorgeschlagen worden, welcher neben zwei strukturell verwandten Stoffen von einem nicht näher identifizierten Pilz gebildet worden ist. Die dort angegebenen physikalischen Daten reichen für eine eindeutige Identifizierung der zwei Substanzen nicht aus.

Summary. Gliovictin, a new metabolite of *Helminthosporium victoriae*, is shown on the basis of instrumental analysis to possess structure **1a**.

F. DORN und D. ARIGONI⁴

Organisch-chemisches Laboratorium,
Eidgenössische Technische Hochschule,
CH-8006 Zürich (Switzerland), 21. November 1973.

² Für Übersichtsartikel vgl. W. B. TURNER, in *Fungal Metabolites* (Academic Press, London 1971), p. 327. – A. TAYLOR, in *Microbial Toxins* (Eds. S. KADIS, A. CIEGLER und S. J. AJL; Academic Press, New York 1971), vol. 8, p. 337.

³ R. L. DE VAULT und W. ROSENBROOK, JR., *J. Antibiotics* **26**, 532 (1973).

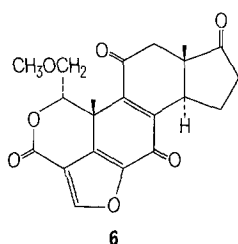
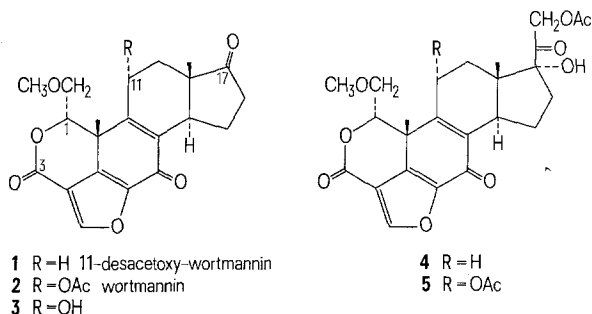
⁴ Wir danken Sandoz AG (Basel) für finanzielle Unterstützung, Prof. R. P. SCHEFFER für den Stamm von *H. victoriae*, Dr. Z. KIS für den Hinweis auf Referenz³ und Frau S. DORN für Mithilfe bei der mikrobiologischen Arbeit.

Antiinflammatory Activity of the New Mould Metabolite 11-Desacetoxy-Wortmannin and of Some of its Derivatives

11-Desacetoxy-wortmannin (**1**; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$; m.p. 178–180°) is a new metabolite, which we have isolated from the culture filtrate of *Penicillium funiculosum* Thom¹. Structure **1** is based on spectroscopic evidence and chemical correlation¹ with wortmannin (**2**)^{2–4}. **1** shows only weak antifungal activity but is a highly active antiinflammatory agent. This interesting property, taken together with the steroid-like structure, induced us to prepare derivatives of **1** and **2**. In analogy to the

known antiinflammatory steroids, our main goals were the introduction of a corticoid side chain at position 17 and the transformation of the acetoxy group at C-11 into an alcohol or a ketone⁵.

In Table I, the antiinflammatory potency of 11-desacetoxy-wortmannin (**1**) is compared with dexamethasone, indomethacin and phenylbutazone. 11-Desacetoxy-wortmannin (**1**) has a strong antiinflammatory effect on acute edema, as well as on phlogistic tissue proliferation. Its activity in inhibiting the carrageenin paw edema is about 1/4 of that of dexamethasone, but it equals the activity of indomethacin and is about 6 times more potent than phenylbutazone. Analog studies with bilaterally adrenalectomized rats gave similar results. Thus stimulation of the adrenal glands is of minor importance for the action of **1**. In the granuloma pouch test it is less active than dexamethasone, but as good or better than the non-steroidal agents. In developing adjuvant arthritis in rats, **1** has no effect on the primary swelling in the injected paw, but it reduces the symptoms of a generalized arthritis.



¹ W. HAEFLIGER and D. HAUSER, *Helv. chim. Acta*, in press

² P. W. BRIAN, P. J. CURTIS, H. G. HEMMING and G. L. F. NORRIS, *Trans. Br. mycol. Soc.* **40**, 366 (1957).

³ J. MACMILLAN, A. E. VANSTONE and S. K. YEBOAH, *J. chem. Soc. Perkin I*, 1972, 2898.

⁴ T. J. PETCHER, H. P. WEBER and Z. KIS, *J. chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1061.

⁵ W. HAEFLIGER and D. HAUSER, the chemical part of this work will be the subject of a separate publication.