

237. Cardenolid-korksäurehalbester und weitere Bufadienolid-korksäurehalbester in *Ch'an Su*

Über Krötengifte, 36. Mitteilung¹⁾

von **Niklaus Höriger, Dobrila Živanov, Horst H. A. Linde** und **Kuno Meyer**

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

(7. IX. 70)

Summary. From the toad venom *Ch'an Su* the methyl esters of the cardenolide hydrogen suberates **3** and **6** were isolated, as well as a number of new bufadienolide hydrogensuberates. The partial synthesis of some of these compounds is described.

In der letzten Arbeit dieser Reihe [1] berichteten wir über die Isolierung von Cardenoliden aus der chinesischen Krötengiftdroge *Ch'an Su*. Das zum erstenmal beobachtete gleichzeitige Vorkommen von Bufadienoliden und Cardenoliden in demselben biologischen Material liess uns an die Möglichkeit denken, dass die Butenolide nicht primär in der Kröte gebildet, sondern von dieser durch Verzehr von Insekten, die Cardenolide enthalten [2], aufgenommen und in den giftführenden Hautdrüsen akkumuliert werden. Diese Annahme scheint auf Grund unserer neuesten Befunde nun sehr unwahrscheinlich zu sein. Diese deuten vielmehr darauf hin, dass die bisher nur im Pflanzenreich aufgefundenen cardiotoxischen Steroidbutenolide von der Kröte selbst aufgebaut werden, wofür die folgenden Fakten sprechen:

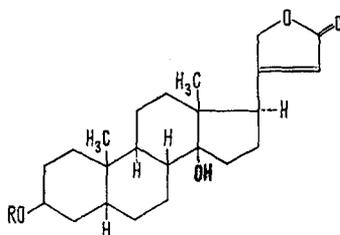
1. Ausser dem bereits im *Ch'an Su* nachgewiesenen [1] Oleandrigenin konnte eine Reihe weiterer C(14) β -HO-Cardenolide aus diesem Krötengift isoliert werden, die – wenn man von der Lactonseitenkette absieht – den in *Ch'an Su* aufgefundenen C(14) β -HO-Bufadienoliden in allen strukturellen Einzelheiten entsprechen (siehe die folgende Mitteilung dieser Reihe).

2. Die ersten aus *Ch'an Su* isolierten Cardenolide [1] erwiesen sich als 14,15-Epoxide. Cardiotoxische Steroide dieses Oxirantyps sind bisher nur als Bufadienolide im Giftsekret der Kröte, besonders in *Ch'an Su*, aufgefunden worden.

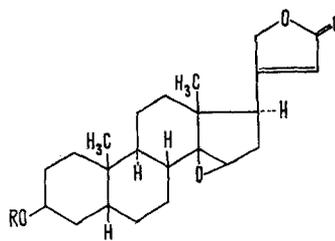
3. Vor kurzem konnten aus *Ch'an Su* Bufogenin-korksäurehalbester – typische Steroidester des Giftsekretes der Kröte – isoliert werden [3] [4], und nun liessen sich aus demselben Material auch solche Ester von Cardenoliden gewinnen.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Korksäurehalbester **2** und **5** sowie die aus ihnen bereiteten Methylester **3** und **6** gaben eine positive *Kedde*-Reaktion [5], zeigten im UV. selektive Absorption im Bereich von 214–215 nm ($\epsilon = 15450$) und im IR. Banden bei etwa 1783 (Schulter), 1748/1721 (Doppelbande) und 1626 cm^{-1} . Die nachfolgend beschriebenen Bufadienolid-korksäurehalbester **8**, **11**, **14**, **17**, **20**, **25**, **30**, **34** und **36** sowie die Korksäuremethylester **9**, **12**, **15**, **18**, **21**, **22**, **26**, **31**, **35** und **37** zeigten im UV. ein Absorptionsmaximum im Bereich von 294–299 nm ($\epsilon = 5650$) und im IR. Banden bei etwa 1724, 1634–1636, 1536–1540 cm^{-1} . Die Konstitution der hier

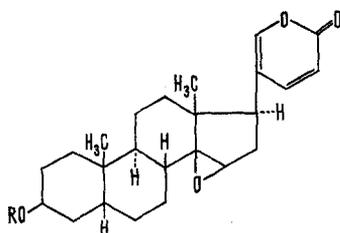
¹⁾ 35. Mitteilung siehe [1].



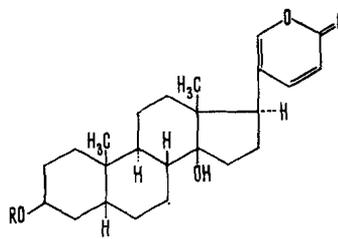
- 1** R = H Digitoxigenin [6]
2 R = S
3 R = SM



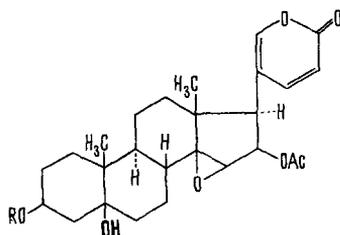
- 4** R = H [7] [1]
5 R = S
6 R = SM



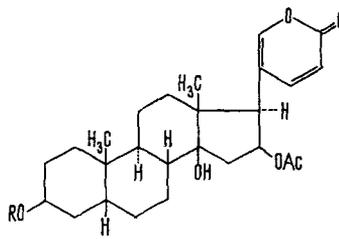
- 7** R = H Resibufogenin [8]
8 R = S
9 R = SM



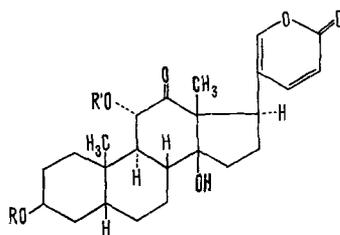
- 10** R = H Bufalin [9]
11 R = S
12 R = SM



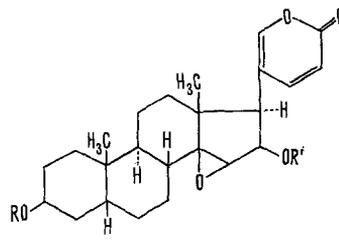
- 13** R = H Cinobufotalin [10]
14 R = S
15 R = SM



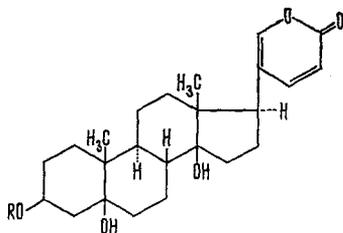
- 16** R = H Bufotalin [11]
17 R = S
18 R = SM



- 19** R = R' = H Arenobufagin [12]
20 R = S, R' = H
21 R = SM, R' = H
22 R = SM, R' = Ac



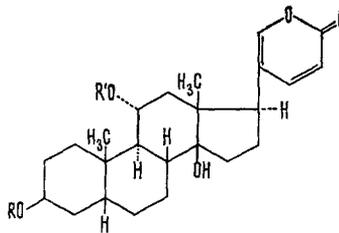
- 23** R = R' = H Desacetylcinobufagin [13]
24 R = H, R' = Ac Cinobufagin [14]
25 R = S, R' = H
26 R = SM, R' = H
27 R = S, R' = Ac [3] [4]
28 R = SM, R' = Ac [3] [4]



29 R = H Telocinobufagin [15]

30 R = S

31 R = SM



32 R = R' = H Gamabufotalin [16]

33 R = H, R' = Ac

34 R = S, R' = H

35 R = SM, R' = H

36 R = S, R' = Ac

37 R = SM, R' = Ac

S = $\text{CO}-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$

SM = $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6-\text{COOCH}_3$

Ac = $-\text{CO}-\text{CH}_3$

Tabelle 1. Schmelzpunkte, Molekelionen und Summenformeln

	Smp. ²⁾	M+ m/e	Summenformel
2	3-Digitoxigenyl-korksäurehalbester	132–139°	
3	3-Digitoxigenyl-methyl-korksäureester	134–137°	C ₃₂ H ₄₆ O ₇
5	3-(14, 15β-Epoxy-14-desoxi-digitoxigenyl)-korksäurehalbester	amorph	
6	3-(14, 15β-Epoxy-14-desoxi-digitoxigenyl)-methyl-korksäureester	116–120°	C ₃₂ H ₄₆ O ₇
8	3-Resibufogenyl-korksäurehalbester	94–97°	
9	3-Resibufogenyl-methyl-korksäureester	118–120°	C ₃₃ H ₄₆ O ₇
11	3-Bufalyl-korksäurehalbester	165–170°	
12	3-Bufalyl-methyl-korksäureester	161–163°	C ₃₃ H ₄₈ O ₇
		154–156° [3]	
14	3-Cinobufotalyl-korksäurehalbester	145–150°	
15	3-Cinobufotalyl-methyl-korksäureester	132–136°	C ₃₅ H ₄₈ O ₁₀
17	3-Bufotalyl-korksäurehalbester	amorph	
18	3-Bufotalyl-methyl-korksäureester	170–173°	C ₃₅ H ₅₀ O ₉
20	3-Arenobufagyl-korksäurehalbester	amorph	C ₃₂ H ₄₄ O ₉
21	3-Arenobufagyl-methyl-korksäureester	117–120°	C ₃₃ H ₄₆ O ₉
22	3-(11-O-Acetyl-arenobufagyl)-methyl-korksäureester	amorph	C ₃₅ H ₄₈ O ₁₀
25	3-Desacetylcinobufagyl-korksäurehalbester	amorph	
26	3-Desacetylcinobufagyl-methyl-korksäureester	amorph	C ₃₃ H ₄₆ O ₈
30	3-Telocinobufagyl-korksäurehalbester	218–220°	
31	3-Telocinobufagyl-methyl-korksäureester	129–134°	C ₃₃ H ₄₈ O ₈
33	11-O-Acetyl-gamabufotalin	136–137°	
34	3-Gamabufotalyl-korksäurehalbester	187–191°	
35	3-Gamabufotalyl-methyl-korksäureester	189–193°	C ₃₃ H ₄₈ O ₈
36	3-(11-O-Acetyl-gamabufotalyl)-korksäurehalbester	161–168°	
37	3-(11-O-Acetyl-gamabufotalyl)-methyl-korksäureester	127–130°	C ₃₅ H ₅₀ O ₉

²⁾ Siehe exper. Teil dieser Arbeit.

Tabelle 2. Protonenresonanzsignale bei 60 MHz aufgenommen in $CDCl_3$:

Substanz	C(23)-H	C(22)-H	C(21)-2H	C(21)-H	C(17)- α H	C(16)- α H
2		5,86 <i>T</i> (1,5)	4,89 « <i>DvD</i> » (3 + 1,5)			
3		5,86 <i>T</i> (1,5)	4,89 « <i>DvD</i> » (3 + 1,5)		2,80 <i>T</i> (6)	
5		5,80 <i>T</i> (1,5)	4,78 « <i>DvD</i> » (3 + 1,5)			
6		5,78 <i>T</i> (1,5)	4,77 « <i>DvD</i> » (2,5 + 1,5)			
9	6,23 <i>DvD</i> (10 + 1)	7,77 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,23 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		
11	6,25 « <i>D</i> » (10)	7,83 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,23 <i>D</i> (2,5)		
14	6,19 <i>D</i> (10)	7,87 <i>DvD</i> (10 + 2)		7,15 <i>D</i> (2)	2,79 <i>D</i> (9,5)	5,43 <i>DvD</i> (9,5 + 1,5)
15	6,19 <i>DvD</i> (10 + 1)	7,88 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,16 <i>DvD</i> (2,5 + 1)	2,80 <i>D</i> (9,5)	5,44 <i>DvD</i> (9,5 + 1,5)
17	6,18 <i>D</i> (9,5)	8,02 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,27 <i>D</i> (2,5)		5,54 <i>b«T»</i> (8)
18	6,16 <i>DvD</i> (10 + 1)	8,01 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,25 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		5,52 <i>b«T»</i> (8)
20	6,26 <i>D</i> (9,5)	7,73 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,39 <i>D</i> (2,5)	4,10 <i>bT</i> (8)	
21	6,26 <i>DvD</i> (10 + 1)	7,71 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,39 <i>DvD</i> (2,5 + 1)	4,09 <i>bT</i> (8)	
22	6,25 <i>DvD</i> (9,5 + 1)	7,69 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,37 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		
25*	6,17 <i>DvD</i> (9,5 + 1)	8,05 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,26 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		4,72 <i>DvD</i> (9 + 2)
26	6,22 <i>DvD</i> (9,5 + 1,5)	8,00 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,27 <i>DvD</i> (2,5 + 1,5)		4,77 <i>DvD</i> (9 + 1)
30*	6,27 <i>D</i> (10)	7,91 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,29 <i>D</i> (2,5)		
31	6,25 <i>DvD</i> (9,5 + 1)	7,81 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,23 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		
33	6,26 <i>D</i> (9,5)	7,78 <i>DvD</i> (9,5 + 2)		7,24 <i>D</i> (2)		
34	6,26 <i>D</i> (9,5)	7,79 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,25 <i>D</i> (2,5)		
35	6,24 <i>DvD</i> (10 + 1)	7,80 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,25 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		
36	6,24 <i>DvD</i> (10 + 1)	7,75 <i>DvD</i> (10 + 2,5)		7,22 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		
37	6,19 <i>DvD</i> (9,5 + 1)	7,73 <i>DvD</i> (9,5 + 2,5)		7,20 <i>DvD</i> (2,5 + 1)		

D = Dublett, *DvD* = Dublett von Dublett, *M* = Multiplett, *S* = Singulett, *T* = Triplett, *TvD* = Triplett von Dublett, *b* = breit, BH = Signalbreite bei halber Höhe in Hz,

(* aufgenommen in $\text{CDCl}_3/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) Werte in ppm $\pm 0,025$ (Tetramethylsilan = 0 ppm)

C(16)- β - Acetoxy- gruppe	C(15)- α H	C(11)- β H	C(11)- α - Acetoxy- gruppe	C(3)- α H	Methoxy- gruppe	C(19)-3H	C(18)-3H
				5,05 bS BH 7		0,96 S [0,980]	0,88 S [0,885]
				5,07 bS BH 7	3,66 S	0,97 S [0,980]	0,88 S [0,885]
	3,49 bS BH 3			5,09 bS BH 7		1,02 S [1,025]	0,95 S [0,955]
	3,47 bS BH 2,5			5,07 bS BH 9		1,01 S [1,025]	0,94 S [0,955]
	3,52 bS BH 2,5			5,08 bS BH 6	3,66 S	1,00 S [1,003]	0,79 S [0,780]
				5,08 bS BH 7		0,96 S [0,958]	0,70 S [0,710]
1,88 S	3,63 bS BH 3			5,25 bS		1,00 S [1,003]	0,83 S [0,830]
1,90 S	3,66			5,25 bS	3,66 S	1,00 S [1,003]	0,83 S [0,830]
1,86 S				5,09 bS BH 6,5		0,95 S [0,958]	0,78 S [0,790]
1,87 S				5,08 bS BH 7	3,67 S	0,95 S [0,958]	0,79 S [0,790]
		4,31 D (10)		5,05 bS BH 7		1,19 S	0,92 S
		4,31 D (10)		5,06 bS BH 8	3,67 S	1,19 S	0,93 S
		5,39	2,12 S	5,09 bS BH 7	3,67 S	1,13 S [1,13]	0,97 S [0,96]
	3,54 bS BH 3			5,09 bS BH 5,5		0,99 S	0,78 S
	3,59 bS			5,10 bS BH 7	3,67 S	0,99 S	0,80 S
				5,28 bS BH 8		0,97 S	0,72 S
				5,27 bS BH 7	3,65 S	0,97 S [0,958]	0,72 S [0,710]
		4,95 TvD (9+4,5)	1,96 S	4,13 bS BH 8		1,01 S [1,042]	0,77 S [0,768]
		~3,8 M		5,10 bS BH 6,5		1,08 S [1,075]	0,74 S [0,735]
		~3,8 M		5,09 bS BH 7	3,65 S	1,08 S [1,075]	0,74 S [0,735]
		~4,9 M	1,96 S	5,09 bS BH 9		1,04 S [1,050]	0,78 S [0,768]
		~4,9 M	1,99 S	5,07 bS BH 8	3,65 S	1,05 S [1,050]	0,79 S [0,768]

() Aufspaltung(en) in Hz, [] berechneter Wert für die C(18)- bzw. C(19)-3H-Protonen nach [17].

aufgeführten Cardenolid- und Bufadienolid-korksäurehalbester liess sich aus den in Tabelle 1 und 2 zusammengestellten Daten ableiten und konnte für die meisten durch Partialsynthese gesichert werden. **22** und **26** liessen sich nicht partialsynthetisch herstellen. Das aus *Ch'an Su* gewonnene **25** konnte durch Methylierung und Acetylierung in **28** [3] [4] übergeführt werden.

Die IR.- und NMR.-Daten der Substanzen **8**, **12** und **28** stimmen mit den von *Kamano et al.* [3] veröffentlichten Werten überein. Die IR.- und NMR.-Spektren der Substanzen **18**, **35** und **37** waren identisch mit den von *Kamano* von diesen Bufadienoliden aufgenommenen Spektren³⁾.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und den Herren Dr. *W. Vetter*, *B. Meier* und *W. Meister* (*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel) für die Aufnahme und die Hilfe bei der Interpretation der MS.-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Alle *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Abkürzungen: Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$, Ä = Diäthyläther, Alk = Äthanol, Bu = Isobutanol, Bz = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC. = Dünnschicht, Dünnschichtchromatographie bzw. dünn-schichtchromatographisch, E = Essigsäure-äthylester, Fr. = Fraktion(en), Ipä = Isopropyläther, Ipalk = Isopropylalkohol; SiO_2 = Kieselgel (zur Säulenchromatographie «*Merck*» 0,05–0,2 mm, zur DC. und PDC. «*Camag*» D5 mit 0,5% Leuchtpigment ZS Super «*Riedel de Haën*», in PDC. 1 und PDC. 6 (MPI.) wurde «*Merck*» GF_{254} nach *Stahl* verwendet); M^+ = Molekel-Ion, Mäk = Methyläthylketon, ML. = Mutterlauge(n)rückstände, MPI. = präparative Dünnschichtplatten (100 × 20 cm), PDC. = präparative Dünnschichtchromatographie(n), Pe = Petroläther, Pl. = präparative Dünnschichtplatten (20 × 20 cm), Py = Pyridin, SC. = Säulenchromatographie bzw. säulenchromatographisch, W = Wasser, Z. = Zone(n).

DC.: Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde nach Besprühen mit konz. H_2SO_4 -Alk-(1:1) auf etwa 130–150° erhitzt. Die gebildeten Flecke wurden bei Tageslicht und im UV.-Licht (Universal-UV.-Lampe «*Camag*», Typ TL900 bei Schaltung 254 nm und 350 nm) ausgewertet.

PDC.: Die Platten hatten eine Schichtdicke von 0,5 mm (Ausnahme PDC.1: Schichtdicke 1 mm). Die Sichtbarmachung und Markierung der gewanderten Substanzen erfolgte im UV.-Licht (bei Schaltung 254 nm) oder durch Besprühen mit W, die Extraktion der herausgeschabten SiO_2 -Schichten mit Chf-Alk-(1:1). – In PDC. 1–26 sind die extrahierten Z. nach abnehmenden Rf.-Werten numeriert.

Analytisches: Die Molekulargewichte wurden massenspektroskopisch mit einem MS-9-Massenspektrometer der Firma *AEI* bei etwa 70 eV und mit Direkteinlass bestimmt. Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian-T60* Gerät aufgenommen. Als Lösungsmittel für die Aufnahme der UV.-Spektren⁴⁾ diente 96-proz. Alk, für diejenige der IR.-Spektren Chf. – Die IR.- und NMR.-Spektren der im folgenden beschriebenen durch Isolierung gewonnenen Korksäurehalbester sowie die ihrer Derivate waren mit denjenigen der entsprechenden partialsynthetisch bereiteten Substanzen identisch.

Abtrennung der Korksäurehalbester 2, 5, 8, 11, 14 und 17. Die Gruppe der Eindampfrückstände [4], die nach DC. [CH_2Cl_2 – CH_3OH -(19:1)] neben Desacetylcinobufagin [13], Telocinobufagin [15], Hellebrigenin [18] und Gamabufotalin [16] ein Gemisch von Korksäurehalbestern enthielt (total 27,1 g), wurde im Scheidetrichter in 900 ml Ä-Chf-Bu-(6:2:1) gelöst und mit verdünnter Sodaauslösung (1 × 100 ml 0,2N, 1 × 50 ml 0,5N, 1 × 50 ml 1N und 1 × 50 ml 2N Sodaauslösung) ausgezogen. Die Sodaauszüge wurden 2 × mit 100 ml Ä-Chf-Bu-(6:2:1) gewaschen, mit HCl eben kongosauer gemacht, 5 × mit 100 ml Chf-Alk-(4:1) extrahiert, diese Extrakte nach Waschen mit W über Na_2SO_4

³⁾ Wir danken Herrn Dr. *Y. Kamano* (*Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.*, Tokyo) bestens für die Zustellung dieser Spektren noch vor ihrer Veröffentlichung.

⁴⁾ In [1] und der in [1] zitierten Arbeit [8] von *U. Botto et al.* sind zu allen UV.-Werten 2-3nm hinzuzuzählen (Fehlergrenze ± 1 nm).

getrocknet, filtriert und eingedampft: 3,5 g saure Anteile. Auftrennung (z. T. als Methylester) siehe PDC.1–12. Die mit Sodalösung extrahierte organische Phase wurde nach Waschen mit W über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, eingedampft (23,6 g) und chromatographiert (SC.* 13. [19]).

Isolierung der Substanzen 3 und 6. – PDC.1: 1,5 g (methylierter Sodauszug), 5 MPl. (Schichtdicke 1 mm, Kieselgel «Merck»), System: Ä-Pe-(4:1) 4× entwickelt. 1. Z.: 100 mg (nach DC. [$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ -(49:1)]) **3** und **6**.

PDC.2: 100 mg 1. Z. von PDC. 1, 5 Pl., System: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ -(49:1) 2× entwickelt. 1. Z.: 15 mg **3** (roh). 2. Z.: 60 mg **6** neben viel **28** u. a.

PDC.3: 15 mg 1. Z. von PDC.2, 1 Pl., System: Ä-Pe-(4:1) 3× entwickelt. 1. Z.: 11 mg **3**, aus E-Cy 6 mg Kristalle (Plättchen) vom Smp. 129–135°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **3**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Alk}$ -(49:1)]: nur ein Fleck, Misch-Smp. 125–135°.

PDC.4: 60 mg 2. Z. von PDC.2, 3 Pl., System: Ä-Pe-(4:1) 3× entwickelt. 1. Z.: 9 mg **6** (roh).

PDC.5: 9 mg 1. Z. von PDC.4, $\frac{1}{2}$ Pl., System: Ipä-Chf-(3:2) 3× entwickelt. 1. Z.: 5 mg **6**, aus E-Cy 1,5 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 109–118°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **6**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Ipä-Chf-(3:2) 3× entwickelt] nur ein Fleck. Misch-Smp. 109–119°.

Isolierung der Substanzen 8, 11, 14 und 17. – PDC.6: 390 mg bzw. 750 mg (total 1,14 g) Sodauszug, 14 Pl. bzw. 5 MPl., System: Ipä-AcOH-(97:3) 4× entwickelt. 1. Z.: 79 mg **8**. 2. Z.: 236 mg **11** und **27**. 3. Z.: 180 mg **14** und **17**.

PDC.7: 79 mg 1. Z. von PDC.6, 3 Pl., System: Ipä-Chf-AcOH-(25:23:2). 1. Z.: 33 mg **8**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nadelchen) vom Smp. 83–94°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **8**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf- CH_3OH -(19:1)]: nur ein Fleck, Misch-Smp. 83–97°.

Methylester 9: 22 mg ML. von **8** wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und gaben aus Ä-Pe 5 mg Nadeln von **9**, Smp. 112–118°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **9**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf- CH_3OH -(99:1)] nur ein Fleck, Misch-Smp. 112–118°.

PDC.8: 236 mg 2. Z. von PDC.6, 8 Pl., System: Ipä-Chf-AcOH-(25:23:2). 1. Z.: 37 mg **11**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 164–169°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **11**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Mäk-Chf-AcOH-(15:84:1)] 2× entwickelt: nur ein Fleck, Misch-Smp. 165–170°.

Methylester 12: 27 mg ML. 1. Z. von PDC.8 wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC.9 gereinigt.

PDC.9: 27 mg **12**, 1 Pl., System: Chf- CH_3OH -(49:1). 1. Z.: 17 mg **12**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 159–162°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **12**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf- CH_3OH -(19:1)]: nur ein Fleck, Misch-Smp. 159–163°.

PDC.10: 180 mg 3. Z. von PDC.6, 6 Pl., System: Mäk-Chf-AcOH-(5:94:1) 3× entwickelt. – 1. Z.: 11 mg **14** amorph.⁵⁾ Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **14**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf- $\text{CH}_3\text{OH-AcOH}$ -(99:1:0,2)]: nur ein Fleck. – 2. Z.: 38 mg **17** amorph. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **17**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf- CH_3OH -(49:1)] 2× entwickelt: nur ein Fleck.

Methylester 15: Die 11 mg **14** wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC.11 gereinigt.

PDC.11: 11 mg **15**, 1 Pl., System: Chf- CH_3OH -(49:1). 1. Z.: 4,5 mg **15**, aus E-Pe 2 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 131–134°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **15**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf- CH_3OH -(99:1)]: nur ein Fleck, Misch-Smp. 131–135°.

Methylester 18: Die 38 mg **17** (PDC.10, 2. Z.) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC.12 gereinigt.

PDC.12: 38 mg **18**, 2 Pl., System: Chf- CH_3OH -(49:1). 1. Z.: 20 mg **18**, aus E-Pe 11 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 169–172°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **18**: IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. (Chf- CH_3OH -(19:1)]: nur ein Fleck, Misch-Smp. 169–173°.

Abtrennung der Korksäurehalbesten 20, 25 und 30 von den Geninen. Die Gruppe der Eindampfrückstände der beiden SC. [4], die nach DC. [Chf- $\text{CH}_3\text{OH-AcOH}$ -(95:5:1)] die Korksäurehalbesten

⁵⁾ Der partialsynthetisch bereitete Ester **14** wurde nachträglich kristallin erhalten (siehe unten).

20, **25** und **30** neben Gamabufotalin und weiteren Geninen von kleinerem Rf. als Gamabufotalin enthielt (2,1 g), wurde im Scheidetrichter in 200 ml E-Bu-(9:1) gelöst und mit verdünnter Sodalösung (1 × 50 ml 0,2N, 1 × 25 ml 0,5N, 1 × 25 ml 1N und 1 × 25 ml 2N Sodalösung) ausgeschüttelt. Die Sodaauszüge wurden 2 × mit 50 ml E-Bu-(9:1) gewaschen, mit HCl eben kongosauer gemacht, 5 × mit 50 ml Chf-Alk-(4:1) extrahiert, diese Extrakte nach Waschen mit W über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (1,08 g). (Auftrennung siehe PDC. 13–21). Die mit Sodalösung extrahierte organische Phase wurde mit W neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (1,02 g).

Isolierung der Substanzen 20, 25 und 30. – PDC. 13: 750 mg vom Trockenrückstand des Soda-
auszuges, 5 MPL., System: Ipä-E-AcOH-(70:30:1) 2 × entwickelt. 1. Z.: 216 mg **20** (roh), 2. Z.:
110 mg **25** und **30**. 3. Z.: 60 mg **25**, **30** und Substanzen mit Rf. < als **30**. 4. Z.: 44 mg Substanzen
mit Rf. < als **30**.

PDC. 14: 216 mg 1. Z. von PDC. 13, 8 Pl., System: Chf-*Ipalk*-AcOH-(94:5:1). 1. Z.: 115 mg **20**
(nach DC. [*Ipä*-Alk-AcOH-(45:5:0,1)] nicht einheitlich).

PDC. 15: 115 mg 1. Z. von PDC. 14, 5 Pl., System: Ipä-Alk-AcOH-(45:5:0,1). 1. Z.: a) mittlere
r Zonenteil, 57 mg **20**, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich; b) äusserer Zonenteil,
13 mg **20**, amorph, nach DC. im gleichen System nicht ganz einheitlich.

Methylester 21: 47 mg 1. Z. a) aus PDC. 15 wurden mit ätherischer Diazomethanolösung methy-
liert und in PDC. 16 gereinigt.

PDC. 16: 47 mg **21**, 2 Pl., System: Chf-CH₃OH-(49:1). 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 13 mg **21**,
aus CH₃OH-Ä-Pe 5 mg Kristalle (Nadelchen) vom Smp. 117–120°; b) äusserer Zonenteil, 16 mg **21**,
roh.

Acetylverbindung 22: 13 mg 1. Z. b) von PDC. 15 wurden methyliert, mit den 16 mg 1. Z. b) von
PDC. 16 vereinigt, bei 80° 2 Std. in Py-Ac₂O acetyliert und in PDC. 17 gereinigt.

PDC. 17: 29 mg **22**, 1 Pl., System: Chf-CH₃OH-(99:1) 2 × entwickelt. 1. Z.: 18 mg **22**, amorph,
nach DC. im gleichen System einheitlich.

PDC. 18: 110 mg 2. Z. aus PDC. 13, 4 Pl., System: Mäk-Chf-AcOH-(15:84:1) 4 × entwickelt. –
1. Z.: 35 mg **25**, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich. – 2. Z.: 21 mg **30** aus Chf-Cy,
3 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 206–218°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **30**:
IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH₃OH-AcOH-(95:5:0,2)]: nur *ein* Fleck,
Misch-Smp. 206–218°.

Methylester 26: 35 mg **25** der 1. Z. von PDC. 18 wurden mit ätherischer Diazomethanolösung
methyliert und in PDC. 19 gereinigt.

PDC. 19: 35 mg **26**, 2 Pl., System: Chf-CH₃OH-(19:1). 1. Z.: 20 mg **26**, amorph, nach DC. im
gleichen System einheitlich.

Methylester 31: Die ML. (18 mg) der 2. Z. von PDC. 18 und die 60 mg der 3. Z. von PDC. 13
wurden mit ätherischer Diazomethanolösung methyliert und in PDC. 20 gereinigt.

PDC. 20: 78 mg u. a. **31**, 4 Pl., System: Chf-CH₃OH-(24:1). – 1. Z.: 7 mg **31** aus E-Cy, 1,5 mg
Kristalle (Blättchen) vom Smp. 125–134°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **31**:
IR., NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH₃OH-(19:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp.
125–134°. – 2. Z.: 10 mg **26**.

Acetylverbindung 28: 10 mg **26** von PDC. 20 2. Z. wurden in Py-Ac₂O bei 37° 20 Std. acetyliert
und in PDC. 21 gereinigt.

PDC. 21: 10 mg **28**, $\frac{1}{2}$ Pl., System: Chf-CH₃OH-(99:1). 1. Z.: 3 mg **28**, aus Ä-Pe 1,5 mg Kri-
stalle (Nadeln) vom Smp. 101–105°. Vergleich mit der in [4] beschriebenen Substanz **28**: Misch-DC.
[Chf-CH₃OH-(99:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 100–105°.

Gewinnung von 34 und 35. – 180 mg Eindampfrückstände der Fr. der beiden SC. (siehe exper.
Teil von [4], sub 2.), die nach DC. [E-Pe-(3:17)] **34** neben Substanzen von kleinerem Rf. als
Desacetylcinobufotalin [13] enthielten, wurden zur Isolierung von **34** durch PDC. 22 und PDC. 23
aufgetrennt. 100 mg desselben Substanzgemisches wurden mit ätherischem CH₂N₂ methyliert und
35 durch PDC. 24 und PDC. 25 rein gewonnen.

PDC. 22: 180 mg, 6 Pl., System: Chf-CH₃OH-AcOH-(92,5:5:2,5). 1. Z.: 20 mg **20**, **25** und
30. 2. Z.: 100 mg **34**. 3. Z.: 60 mg Substanzen (Rf. < als Desacetylcinobufotalin).

PDC. 23: 100 mg 2. Z. von PDC. 22, 4 Pl., System: E-Cy-AcOH-(6:4:0,15). 1. Z.: 60 mg **34**.
aus An-E 30 mg Kristalle (zu Drusen vereinigte Plättchen) vom Smp. 187–191°.

PDC. 24: 100 mg u. a. **35**, 4 Pl., System: Chf-CH₃OH-(19:1). 1. Z.: 40 mg **35** (roh).

PDC. 25: 40 mg 1. Z. von PDC. 24, 2 Pl., System: E-Cy-(1:1). 1. Z.: 24 mg **35**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 189–193°.

Acetylverbindung 37: 22 mg der 1. Z. aus PDC. 25 (8 mg Kristalle und 14 mg ML.) wurden in Py-Ac₂O 15 Std. bei 37° acetyliert und in PDC. 26 gereinigt.

PDC. 26: 22 mg **37** (roh), 1 Pl., System: Chf-CH₃OH-(99:1). 1. Z.: 19 mg **37**, aus E-Pe 14 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 125–127°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **37**: IR-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH₃OH-(99:1)]: nur ein Fleck, Misch-Smp. 125–130°.

Herstellung von Korksäureanhydrid [20]. 20 g Korksäure wurden mit 60 g Ac₂O 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Die gebildete AcOH und das überschüssige Ac₂O wurden bei 30–35° und 12 Torr abdestilliert. Der Destillationsrückstand wurde in 150 ml Bz gelöst, im Vakuum wieder zur Trockene eingedampft (3 × wiederholt), darauf erneut in 150 ml Bz aufgenommen, das Korksäureanhydrid mit der gleichen Menge Pe mikrokristallin ausgefällt und abzentrifugiert (3 × wiederholt): 16,2 g Korksäureanhydrid vom Smp. 72–73,5°.

Bereitung der Korksäurehalbester. Die Geneine wurden mit der doppelten Gewichtsmenge Korksäureanhydrid in der eben notwendigen Menge Py gelöst und bei 70° 20 Std. gerührt. Danach wurde bis zur Trübung W zugesetzt und bei 37° 6 Std. stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde im Scheidetrichter in Ä-Chf-Bu-(7:2:1) aufgenommen, mit HCl kongosauer gemacht, 6 × mit W ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft (Rückstand enthält noch Korksäure).

2 und 3. Aus 150 mg **1** [6] wurden nach PDC.-Reinigung [Chf-CH₃OH-AcOH-(95:5:0,1)] 150 mg **2** erhalten; aus E-Cy 80 mg Prismen vom Smp. 132–139°. *Methylester 3:* Blättchen aus E-Cy, Smp. 134–137°.

5 und 6. Aus 120 mg **4** [7] wurden nach PDC.-Reinigung [Ipä-Chf-AcOH-(25:23:2)] und anschließend [Chf-CH₃OH-AcOH-(19:1:0,1)] 50 mg **5** (amorph) erhalten. Der *Methylester 6* gab nach PDC.-Reinigung [CH₂Cl₂-Alk-(1:49)] (2 × entwickelt) aus E-Cy Prismen vom Smp. 116–120°.

8 und 9. Aus 500 mg **7** [8] (W-frei) wurden nach SC.-Reinigung mit Bz-Chf-(3:17), -(1:19), Chf, Chf-CH₃OH-(95,5:0,5), -(99:1), -(49:1), -(24:1) 565 mg **8** erhalten. Aus E-Pe 385 mg Nadelchen vom Smp. 74–79°. 160 mg wurden durch PDC. [E-Cy-(1:1)] gereinigt. Der mittlere Teil der **8** enthaltenden Zone (54 mg) gab aus E-Pe 31 mg Nadelchen vom Smp. 94–97°. Der *Methylester 9* gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(2:3)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 118–120°.

11 und 12. Aus 500 mg **10** [9] nach SC.-Reinigung mit Bz-Chf-(1:19), Chf, Chf-CH₃OH-(99,5:0,5), -(99:1), -(49:1), -(9:1) wurden 430 mg **11** erhalten. Aus E-Pe Nadeln vom Smp. 165–170°. Der *Methylester 12* gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(1:1)] Nadeln vom Smp. 161–163°.

14 und 15. Aus 150 mg **13** [10] nach PDC.-Reinigung [Chf-CH₃OH-AcOH-(99:1:0,2)] (3 × entwickelt) wurden 110 mg **14** erhalten. Aus CH₃OH-Ä Nadeln vom Smp. 145–150°. Der *Methylester 15* gab nach PDC.-Reinigung [Chf-CH₃OH-(19:1)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 132–136°.

17 und 18. Aus 500 mg **16** [11] wurden nach SC.-Reinigung mit Chf, Chf-CH₃OH-(99:1), -(49:1), -(19:1) 549 mg **17** amorph erhalten. Der *Methylester 18* gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(1:1)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 170–173°.

30 und 31. Aus 140 mg **29** [15] wurden nach PDC.-Reinigung [E-Cy-AcOH-(30:70:0,5) und danach Chf-CH₃OH-AcOH-(95:5:0,2)] 70 mg **30** erhalten, welche aus Chf-Cy Prismen vom Smp. 218–220° gaben. Der *Methylester 31* gab nach PDC.-Reinigung (Chf-CH₃OH-(19:1)) aus E-Cy Kristalle (Blättchen) vom Smp. 129–134°.

Partielle Acetylierung von 32. 250 mg **32** [16] wurden in 3 ml Py gelöst, 0,075 ml Ac₂O in 3 ml Bz zugesetzt und bei 23° stehengelassen. Nach 9 Std. wurde 0,04 ml Ac₂O, nach 23 Std. 0,02 ml Ac₂O zugesetzt. Nach total 57 Std. wurde das Reaktionsprodukt im Scheidetrichter in Chf aufgenommen, mit HCl kongosauer gemacht, mit W 3 × ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde durch PDC. [Chf-CH₃OH-(19:1)] aufgetrennt. Aus der **33** enthaltenden Zone wurden 133 mg Substanz isoliert. Aus CH₃OH-Ä Plättchen vom Smp. 136–137°.

36 und 37. Aus 113 mg **33** wurden nach PDC.-Reinigung [Chf-CH₃OH-AcOH-(19:1:0,1)] 109 mg **36** erhalten; aus E-Pe 75 mg Plättchen vom Smp. 161–168°. Die in Py-Ac₂O (bei 37°, 20 Std.) bereite *Acetylverbindung 37* gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(1:1)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 127–130°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv.* 53, 1503 (1970).
 [2] T. Reichstein, *Naturwiss. Rdsch.* 20, 499 (1967); T. Reichstein, J. von Euw, J. A. Parsons & M. Rothschild, *Science* 161, 861 (1968).
 [3] Y. Kamano, H. Yamamoto, Y. Tanaka & M. Komatsu, *Tetrahedron Letters* 1968, 5673.
 [4] N. Höriger, H. Linde & K. Meyer, *Helv.* 52, 1097 (1969).
 [5] D. L. Kedde, *Pharmac. Weekbl.* 82, 741 (1947); vgl. I. E. Bush & D. A. H. Taylor, *Biochem. J.* 52, 643 (1952); M. L. Lewbart, W. Wehrli & T. Reichstein, *Helv.* 46, 505 (1963).
 [6] A. Windaus & G. Stein, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 61, 2436 (1928).
 [7] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, *Helv.* 45, 1041 (1962); H. Ishii, T. Tozjo & D. Satoh, *Chem. pharmac. Bull.* 10, 645 (1962).
 [8] H. Linde & K. Meyer, *Helv.* 42, 807 (1959).
 [9] K. Meyer, *Helv.* 32, 1238 (1949).
 [10] F. Bernoulli, H. Linde & K. Meyer, *Helv.* 45, 240 (1962).
 [11] K. Meyer, *Helv.* 32, 1993 (1949).
 [12] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, *Helv.* 43, 1950 (1960).
 [13] J. P. Ruckstuhl & K. Meyer, *Helv.* 40, 1270 (1957).
 [14] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, *Helv.* 43, 1955 (1960).
 [15] K. Meyer, *Helv.* 32, 1593 (1949).
 [16] K. Meyer, *Helv.* 32, 1599 (1949).
 [17] L. Gsell & Ch. Tamm, *Helv.* 52, 551 (1969); R. F. Zürcher, *Helv.* 46, 2054 (1963).
 [18] J. Schmutz, *Helv.* 32, 1442 (1949).
 [19] N. Höriger, D. Živanov H. H. A. Linde, & K. Meyer, *Helv.* 53, 2051 (1970).
 [20] J. W. Hill & W. H. Carothers, *J. Amer. chem. Soc.* 55, 5023 (1933).

238. Darstellung und Eigenschaften von Komplexen des Typs *cis*-(RCN)₃M(CO)₃ (M = Cr, M, W)¹⁾

von H. Werner, K. Deckelmann und U. Schönenberger

Anorganisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(11. IX. 70)

Summary. Metal complexes of the type *cis*-(RCN)₃M(CO)₃ (M = Cr, Mo, W) have been prepared by different methods starting with M(CO)₆ or, more conveniently, with substituted derivatives of the metal hexacarbonyls. Infrared spectroscopic studies indicate that the strength of the nitrile-to-metal bond in *cis*-(RCN)₃M(CO)₃ is only slightly influenced by the R group. The chromium compounds *cis*-(RCN)₃Cr(CO)₃ may be used as starting materials for the preparation of hexaalkylborazine-chromium-tricarbonyls.

1. Einleitung. – Von den Metallkomplexen des Typs *cis*-(RCN)₃M(CO)₃ (M = Cr, Mo, W) sind diejenigen mit RCN = CH₃CN seit den Arbeiten von Tate, Knipple & Augl [1] wohlbekannt und auch hinsichtlich ihrer Eigenschaften recht gut charakterisiert (für eine Übersicht s. z. B. [2]). Die Fähigkeit dieser Verbindungen, mit einer Reihe von ein- und mehrzähligen *n*- und *π*-Donatorliganden unter vollständiger oder – in wenigen Fällen – partieller Verdrängung der Acetonitrilgruppen zu reagieren, wurde gerade in letzter Zeit mehrfach zur Darstellung substituierter Chrom-

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen auf dem Symposium «Koordinationschemie der Übergangselemente», Jena, 22.–25. September 1969.