

KONSTITUTION DES ARENOBUFAGINS

Peter Hofer, Horst Linde und Kuno Meyer

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel

(Received 1 June 1959)

ARENOBUFAGIN, das Hauptbufogenin des Paratoidensekretes der südamerikanischen Kröte *Bufo arenarum* Hensel, ist erstmals von Chen et al.¹ sowie von Jensen² isoliert und beschrieben worden. Im Laufe der Zeit haben noch eine Reihe weiterer Autoren über dieses Bufadienolid berichtet, das ausser aus *B.arenarum* auch aus *B.mauritanicus* Schlegel isoliert³ bzw. in anderen Krötengiften mit Hilfe der Papierchromatographie nachgewiesen werden konnte.⁴ Der Umstand, dass Arenobufagin auch in der chinesischen Krötengiftdroge Ch'an Su enthalten ist und daraus vor allem in Form seiner Acetylverbindung relativ leicht in reiner Form gewonnen werden kann,⁵ gab uns die Möglichkeit, dieses Bufogenin abzubauen und in seiner Struktur

¹ K. K. Chen, H. Jensen und A. L. Chen, J. Pharm. Exp. Therap. **49**, 1 (1933).

² H. Jensen, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1765 (1935).

³ H. Linde und K. Meyer, Pharm. Acta Helv. **33**, 327 (1958).

⁴ H. Schröter, Ch. Tamm, T. Reichstein und V. Deulofeu, Helv. Chim. Acta **41**, 140 (1958). Diese Arbeit enthält auch eine Literaturübersicht dieses Bufogenin betreffend.

⁵ P. Hofer, H. Linde und K. Meyer, Helv. Chim. Acta (in Vorbereitung).

aufzuklären, worüber wir hier kurz berichten möchten.⁶

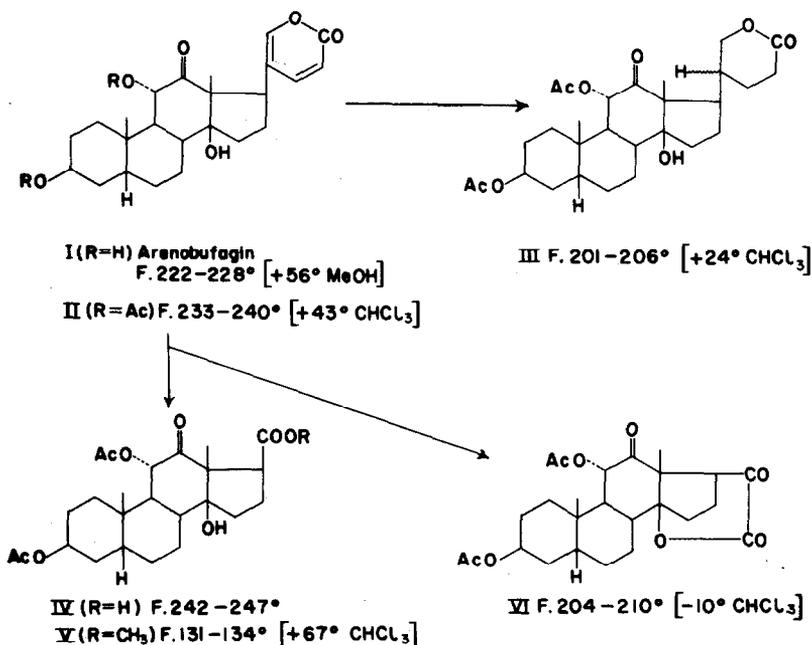
Die Analysenwerte für Arenobufagin und seine Acetylverbindung II passten sehr gut auf die Formel $C_{24}H_{32}O_6$ bzw. $C_{28}H_{36}O_8$, die erstmals von Deulofeu und Mitarb.⁷ in Vorschlag gebracht worden sind. Das UV.-Spektrum von I zeigte das für Bufadienolide charakteristische Maximum bei 296 m μ und $\log \epsilon = 3,77$ (in Äthanol). Das IR.-Spektrum des freien Bufogenins wies im Bereich der HO-Bande zwei Maxima bei 2,90 - 2,92 μ und 2,98 - 3,00 μ und im Bereich der Ester-Carbonyl-Bande ein Maximum bei 5,85 μ auf, was im Vergleich zum IR.-Spektrum der Acetylverbindung (HO-Bande 2,85 μ und Carbonyl-Bande 5,80 μ mit Schulter bei 5,70 - 5,80 μ) auf das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke im Arenobufagin hinweist.⁸

Auf Grund der Analysenergebnisse, der UV.- und IR.-Spektren und in Analogie zu den in ihrer Konstitution aufgeklärten Bufogeninen lassen sich die O-Atome in I wie folgt verteilen: 2 sind im sechsgliedrigen Lactonring enthalten, 2 liegen in acylierbaren HO-Gruppen vor, 1 ist in einer nicht oder nur sehr schwer veresterbaren HO-Gruppe gebunden und das letzte O-Atom endlich muss, wenn die Anzahl der H-Atome in den oben gegebenen Bruttoformeln für I und II korrekt ist, in einer Aldehyd- oder Ketogruppe bzw. in einer Oxidgruppe enthalten sein. Eine Aldehydgruppe konnte schon auf Grund des IR.-Spektrums von I und II ausgeschlossen werden, da die der

⁶ Die ausführliche Arbeit erscheint demnächst in Helv. Chim. Acta.

⁷ V. Deulofeu, E. Duprat und R. Labriola, Nature, Lond. 145, 671 (1940).

⁸ Vergl. z.B. O. Renkonen, O. Schindler und T. Reichstein, Croatica Chem. Acta 29, 239 (1957).



CH-Schwingung der CHO-Gruppe zukommende Bande bei $3,65 \mu$ fehlte. Dass eine Oxidgruppe, wenn sie vorläge, nicht als Epoxyd ausgebildet sein kann, liess sich ebenfalls aus den IR.-Spektren von I und II (mit CaF₂-Prisma aufgenommen) ersehen, die bei $3,315 \mu$ keine typische Bande zeigten.⁹

Hydrierung von II mit Pd-Kohle gab Diacetyl-tetra-hydro-arenobufagin (III), das im UV. (in Äthanol) bei $285 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,77$) selektive Absorp-

⁹ Vergl. H. Schröter, Ch. Tamm und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 41, 720 (1958).

tion zeigte. Da II ausserdem durch CrO_3 in Eisessig grösstenteils unverändert blieb, was einen weiteren Beweis für das Fehlen einer Aldehydgruppe darstellt, muss die in III festgestellte Carbonylfunktion, die auch für I und II gilt, durch eine Ketogruppe bedingt sein. Dies konnte noch durch den KMnO_4 -Abbau von II einwandfrei bewiesen werden.

II wurde mit KMnO_4 in Aceton¹⁰ oxydiert und gab dabei saure und neutrale Anteile. Aus den sauren Anteilen konnte die Acetoxyäure IV in Kristallen gewonnen werden. Methylierung mit ätherischem Diazomethan gab den Ester V, der sich in bezug auf Smp., Mischprobe, spez. Drehung und IR.-Spektrum als identisch mit $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-14-hydroxy-5 β , 14 β -ätiensäure-methylester⁸ erwies.- Aus den neutralen Anteilen der KMnO_4 -Oxydation von II konnte ein kristallisierter Stoff der Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$ gewonnen werden, dem auf Grund seines UV.-Spektrums [λ_{max} 355 m μ , $\log \epsilon = 1,36$ (in Äthanol)]¹¹ die Konstitutionsformel VI zukommen muss.

Arenobufagin ist somit $3\beta, 11\alpha$ -14-Trihydroxy-12-keto-5 β -bufa-20, 22-dienolid.

¹⁰ Vergl. H. Linde und K. Meyer, Helv. Chim. Acta **42**, 807 (1959).

¹¹ W. Schlegel, Ch. Tamm und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta **38**, 1013 (1955); St. Pataki und K. Meyer, Ibid. **38**, 1631 (1955).