**99. Pharmakologische Untersuchungen über „Senso“,
eine chinesische Droge aus abgetrocknetem
Hautsekret der Kröte.**

IV. Mitteilung.

*Über die Wirkung des ψ -Bufotalins, des wirksamen Bestandteiles
in Senso und des ψ -Bufotalinbromid.*

Von Yoshito KOBAYASHI.

Pharmakologisches Institut, Tokyo Kaiserliche Universität.

(Rec. July 6, 1935. Comm. by K. MIURA, M.I.A., July 12, 1935.)

Die bisherigen pharmakologischen Untersuchungen über das ψ -Bufotalin und seine Derivate führte zunächst zu dem Resultate, dass das ψ -Bufotalinbromid stark cardiotonisch und diuretisch wirkt. Hier werden weiter die Toxizität und sogenannte kumulative Wirkung dieses Präparates untersucht im Vergleich mit *g*-Strophanthin.

Wirksamkeit und Giftigkeit.

Zum genaueren Vergleich wurde die kleinste tödliche Dose nach der Hatcher-Magnusschen Methode, die minimale wirksame Konzentration am isolierten Meerschweinchenherzen nach der Langendorffschen Methode und die minimale wirksame Dose am Kaninchenherzen in situ mit der Blutdrucksteigerung bestimmt. (Tabelle 1.)

TABELLE 1. Vergleich von Wirksamkeit und Giftigkeit.

Substanz	Minimale wirksame Konzentration mittels Durch- strömungsversuch am isolierten Meer- schweinchenherzen	Minimale wirksame Dosis bei der intravenösen Injektion bei Kaninchen in mg pro Kg.	Minimale tödliche Dosis bei der Katze nach der Hatcher- schen Methode in mg pro Kg.
ψ -Bufotalinbromid	10^{-21}	0.001	24.0
ψ -Bufotalin	10^{-12}	—	0.25
<i>g</i> -Strophanthin	10^{-21}	0.001	0.1

Wie man sieht ist der Spielraum zwischen der tödlichen und der minimalen wirksamen Dose beim ψ -Bufotalinbromid bedeutend grösser als bei den zwei anderen Präparaten.

Kumulative Wirkung.

Die kumulative Wirkung wurde nach der Hatcher'schen Methode bei den Katzen untersucht. Hierzu wurde zuerst als Vorbehandlung die subkutane Injektion der halben tödlichen Dosis des ψ -Bufotalinbromids vorgenommen. Dies bewirkte nach 20 Stunden gar keine Abnahme der

minimalen letalen Dosis, sondern man musste sogar die Dosis vermehren, um zur dosis letalis minimalis zu gelangen, zum Zeichen, dass es keine kumulierende Wirkung zeigt. Bei *g*-Strophanthin war der Erfolg ganz anders wie es die folgende Tabelle 2 zeigt.

TABELLE 2. Kumulationsversuch bei der Katze nach der Hatterschen Methode.

Nr.	Körpergewicht in Kg. u. Geschlecht	Dosis let. min. zur Vorbehandlung in %	Minimale tödliche dosis in %	Differenz zwischen der vorbehandelten und nicht vorbehandelten letal. Dosis in %	Dauer in Stunden	Substanz
1.	3.2 ♂	50	112.5	—12.5	20	ψ -Bufotalinbromid
2.	2.2 ♀	50	125.0	—25.0	21	„
3.	2.35 ♀	50	134.5	—34.5	23	„
4.	3.4 ♂	50	122.5	—22.5	46	„
5.	3.0 ♀	50	125.0	—25.0	47	„
6.	2.3 ♂	50	45	55	20	<i>g</i> -Strophanthin
7.	2.4 ♂	50	66	34	21	„
8.	2.25 ♀	50	50	50	22	„
9.	2.6 ♀	50	49	51	44	„
10.	2.1 ♀	50	52	48	45	„

Die sog. Kumulation ist bei ψ -Bufotalinbromid nicht wahrzunehmen; in dieser Hinsicht unterscheidet es sich von den anderen Digitaliskörpern.

Zusammenfassung.

Aus den sämtlichen Versuchsergebnissen ergibt es sich folgendes:

ψ -Bufotalinbromid besitzt eine ebenso starke cardiotonische Wirkung wie *g*-Strophanthin. Bei einer grösseren Dosis tritt infolge der Verstärkung der Herztätigkeit eine deutliche Blutdrucksteigerung und dazu eine leichte Vertiefung der Atemzüge stets in Erscheinung. Die Substanz hat geringe Toxizität, so dass selbst bei der intravenösen Applikation einer mehr als 10,000 fachen minimalen wirksamen Dose keine Vergiftungserscheinung hervorgerufen wird. Der Herzschlag wird mit dem Auftreten der cardialen Wirkung immer langsamer und schliesslich bei der Verabreichung einer sehr grossen Dose geht die Verlangsamung mit einem Schlage zur Beschleunigung über. Bei einer kleinen, cardial wirkenden Dosis tritt deutliche Diurese auf. Eine lokale Reizwirkung und kumulative Wirkung fehlen.

ψ -Bufotalin verursacht heftige Krämpfe, Erregung des Atem- und Gefässnervenzentrums, starke Kontraktion der glattnuskuligen Organe, sowie deutliche lokale Anästhesie, aber keine Diurese. Am Herzen wirkt es leicht vergiftend, d.h. es treten die Symptome wie Reizleitungsstörung, Kammerperistaltik usw. auf, selbst bei verhältnismässig kleinen Dosen.

Chemisches über das ψ -Bufotalin.

Die Feststellung der Seitenkette des ψ -Bufotalins war H. Kondo u. S. Ikawa dadurch geglückt, dass sie vom Des-Acetyl-4H- ψ -Bufotalinsäure-ester ausgingen. Durch mehrmalige Einwirkung von Grignard'schem Reagens und darauf folgende Oxydation mittels Bleitetraacetat hintereinander konnten sie die 4 Kohlenstoffe in der Seitenkette einzeln als Aceton abspalten. Der tertiäre Alkohol am Sterinkerne liegt am C₈ und bildet mit der Carboxylgruppe ein γ -Lacton, welche durch die oxydative Spaltung des D-Rings im durch die Wegoxydation der Seitenkette restierten Sterinkerne neugebildet wurde.

Ausser der früher konstatierten tautomerisierbaren Doppelbindung liegt noch die andere an C₁₆-C₁₇, welche durch die Ozonspaltung des ψ -Bufotalins klargelegt wurde.

Bei der trockenen Destillation des ψ -Bufotalins mit Selenpulver liess es sich wohl das γ -Methyl-1,2-Cyclopenteno-Phenanthren erzeugen, welches als Pikrat festgestellt wurde.

Obwohl die Stellungen der Acetoxyl- und sek. Hydroxyl-gruppen noch unentschleiert bleiben, kann man die Totalkonstitution des ψ -Bufotalins aus dem unten stehenden Formelbild ungefähr überblicken.

Literatur.

Kondo und Ikawa: Journ. of Pharmaceutic. Soc. of Japan, 611 (1933), 2; 614 (1933), 62; 624 (1934), 22; 637 (1935), 49; 641 (1935), 144.