

parameters are listed in Tables 2a and 2b. Observed and calculated structure factors may be obtained in tabular form from one of the authors (G. R.).

All calculations were performed at our local computing center on an IBM/370–155 computer using our own program system. We thank Prof. H. Batzer and Dr J. Sinnreich for suggesting the problem and supplying the crystals, Prof. R. Huber and Dr H. Fehlhhammer for helpful discussions and hints regarding the Faltmolekül method, and H. R. Walter for technical assistance.

REFERENCES

- [1] J. Sinnreich & H. Batzer, *Helv.* **56**, 2760 (1973).
- [2] H.-C. Mez & G. Rihs, *Helv.* **56**, 2766 (1973).
- [3] C. D. Shirrell & D. E. Williams, *Acta cryst. B* **29**, 1648 (1973).
- [4] T. N. Margulis, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 2193 (1971).
- [5] J. D. Dunitz & V. Schomaker, *J. Chem. Physics* **20**, 1703 (1952).
- [6] C. K. Johnson, ORTEP, a FORTRAN Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations. ORNL 3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee (1965).
- [7] T. N. Margulis, *Chem. Comm.* **1969**, 215; E. Adman & T. N. Margulis, *J. Phys. Chemistry* **73**, 1480 (1969).
- [8] M. D. Cohen & M. D. J. Schmidt, *J. chem. Soc.* **1964**, 1996.
- [9] J. Sinnreich, private communication (1973).
- [10] I. L. Karle, K. S. Dragonette & S. A. Brenner, *Acta cryst.* **19**, 713 (1965).
- [11] R. Huber in 'Crystallographic Computing', edited by F. R. Ahmed, Munksgaard, Copenhagen (1970), p. 96–102.
- [12] D. Rogers, *Research (London)* **4**, 295 (1951); G. N. Ramachandran & R. Srinivasan, 'Fourier Methods in Crystallography', Wiley-Interscience, New York (1970), p. 80–88.
- [13] G. A. Sim, *Acta cryst.* **13**, 511 (1960).
- [14] A. R. Kalyanaraman, S. Parthasarathy & G. N. Ramachandran, in 'Physics of the Solid State', edited by S. Balakrishna, M. Krishnamurthy & B. Ramachandran Rao, Academic Press, London (1969), p. 63–76.

287. 3-Amino-3-desoxyverbindungen von Uzaringenin, Oleandrigenin, Gitoxigenin und Digoxigenin¹⁾

Partialsynthetische Versuche in der Reihe der Herzgifte, 6. Mitt.²⁾

von Emil Hauser, Ursula Boffo, Lotte Meister, Ludwika Sawlewicz,
Horst H. A. Linde und Kuno Meyer

Pharmazcutisches Institut der Universität Basel

Herrn Prof. Dr. Emil Hardegger mit den besten Wünschen zum
60. Geburtstag gewidmet

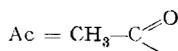
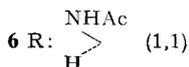
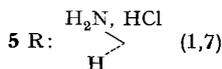
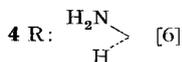
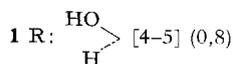
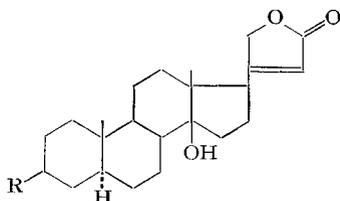
(8. X. 73)

Zusammenfassung. Es werden die Partialsynthesen der 3-Aminoverbindungen der im Titel genannten Cardenolide beschrieben.

Kürzlich [2] berichteten wir über den Austausch der 3-ständigen HO-Gruppe in dem am leichtesten zugänglichen Cardenolid Digitoxigenin gegen die Amino-Gruppe,

¹⁾ Diese Arbeiten sind schon vor mehreren Jahren im Rahmen eines grösseren Projektes ausgeführt worden [1].

²⁾ 5. Mitt. siehe [2].



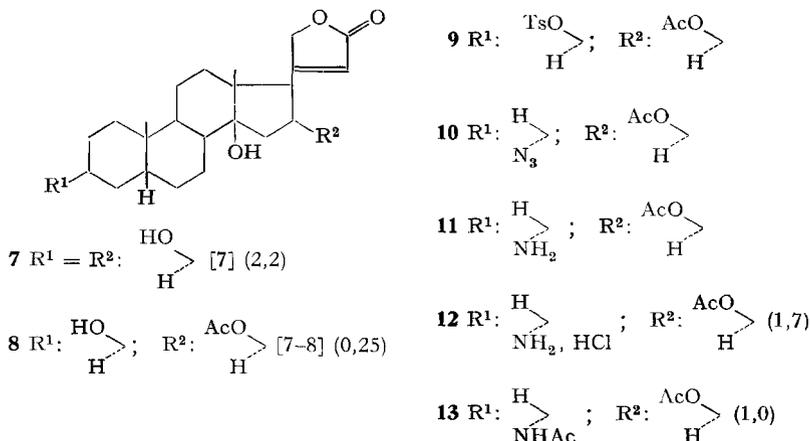
Die in runden Klammern angegebenen Zahlen geben die *Hatcher*-Dosen [= mittlere letale Dosis in mg/kg (Katze)] an.

über das Ketoxim und dessen Reduktion zum Gemisch der an C(3) epimeren 3-Aminoverbindungen (= Weg A), und andererseits durch den hoch stereoselektiv³⁾ verlaufenden Austausch der 3-O-Tosyloxy-Gruppe durch den Azidorest und dessen katalytische Reduktion zur Amino-Gruppe (= Weg B). In der vorliegenden Mitteilung wählten wir den Weg A lediglich zur Bereitung der 3-Aminoverbindung aus Uzarigenin (1) [4].

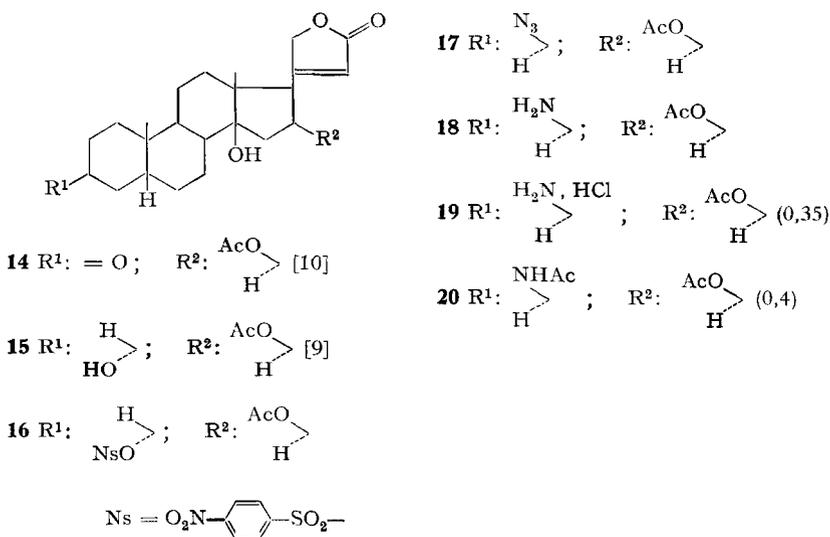
1. 3 β -Amino-14-hydroxy-5 α , 14 β -card-20(22)-enolid (4) (= 3 β -Amino-3-desoxy-uzarigenin). – Das aus Uzarigenon (2) [5] bereitete Oxim 3 (Gemisch der *z*- und *E*-Formen) gab bei der Reduktion erwartungsgemäss mit sehr hoher Stereoselektivität die äquatoriale Verbindung 4, die leicht als sterisch einheitliches Produkt gewonnen wurde. Daraus liess sich sowohl das Hydrochlorid 5 als auch die 3-N-Acetylverbindung 6 in Kristallen gewinnen.

2. 3 α -Amino-14-hydroxy-16 β -acetoxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (12) (= 3 α -Amino-3-desoxy-oleandrigenin-hydrochlorid). – Für die Bereitung von Oleandrigenin (8) (= 16-O-Acetylgitoxigenin), das als solches schwer zugänglich ist, gingen wir vom Gitoxigenin (7) aus. 8 kann entweder durch partielle Acetylierung von 7 an C(16) [7] oder durch Peracetylierung von Gitoxin und anschliessende milde saure Hydrolyse (Abspaltung) der acetylierten Zuckerkette gewonnen werden [8]. Da sich der Verlauf der Acetylierung durch DC.-Kontrolle leicht verfolgen lässt, wählten wir die von *Neumann* [7] erstmals durchgeführte partielle Acetylierung von 7 zu 8. Die weiteren Umsetzungen bis zum 3 α -Aminocardenolid 11 erfolgten wie früher [2] für das Digitoxigenin beschrieben, verliefen aber nicht so übersichtlich und ergaben schlechtere Ausbeuten; bei der Azidolyse von 9 wird die Acetoxy-Gruppe an C(16) z.T. eliminiert.

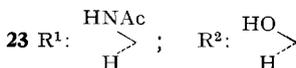
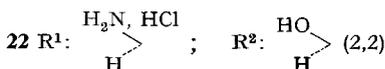
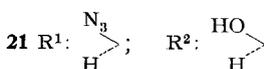
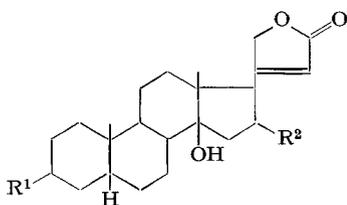
³⁾ Zur Definition siehe [3].



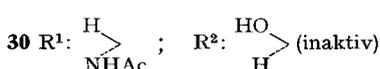
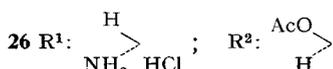
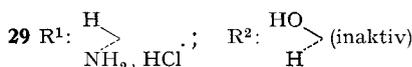
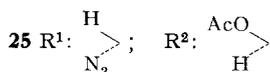
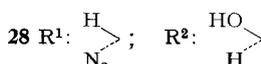
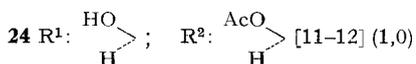
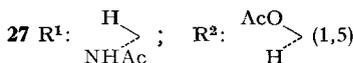
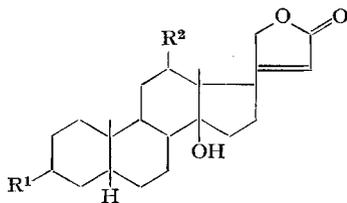
3. 3- β -Amino-14-hydroxy-16- β -acetoxy-5 β , 14- β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (19) (= 3- β -Amino-3-desoxy-oleandrigenin-hydrochlorid). – Zur Gewinnung von **19** gingen wir von dem schon längere Zeit bekannten 3-*epi*-Oleandrigenin (**15**) [9] aus, das wir in derselben Weise, wie oben beim Oleandrigenin beschrieben, umsetzten. Einzig für die Einführung des Azidorestes an C(3) benützten wir die 3-Nisyl-(Ns) statt die 3-Tosyl-Verbindung, weil sich die Ausbeuten an **17** so verbessern liessen.



4. 3- β -Amino-14, 16- β -dihydroxy-5 β , 14- β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (22) (= 3- β -Amino-3-desoxy-gitoxigenin-hydrochlorid). – Das im Titel genannte Gitoxigeninderivat wurde ausgehend von **17** nach Verseifung der an C(16) haftenden Acetoxygruppe in analoger Weise wie die übrigen in dieser Arbeit beschriebenen 3-Aminocardenolide bereitet.



5. **3 α -Amino-12 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (26)** (= *3 α -Amino-3-desoxy-12-O-acetyl-digoxigenin-hydrochlorid*) und **3 α -Amino-12 β , 14-dihydroxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (29)** (= *3 α -Amino-3-desoxy-digoxigenin-hydrochlorid*). – Die Gewinnung des 12-O-Acetyldigoxigenins (24), die Ausgangssubstanz für die im Titel genannten 3-Aminocardenolide, liess sich leicht durch Peracetylierung von Digoxin und anschliessende saure Hydrolyse (Abspaltung der acetylierten Zuckerkette an C(3) des Aglykons) bewerkstelligen. Die übrigen Stufen erfolgten in Analogie zu den oben beschriebenen Beispielen.



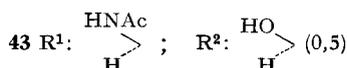
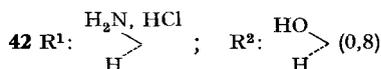
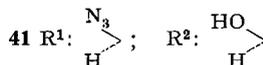
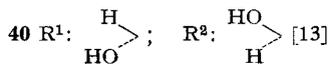
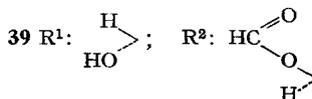
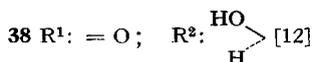
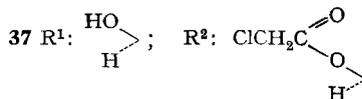
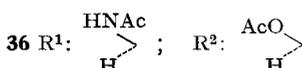
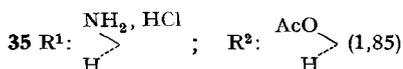
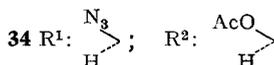
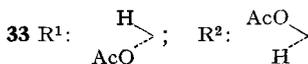
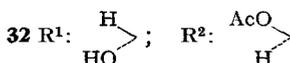
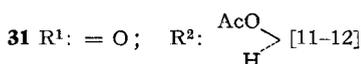
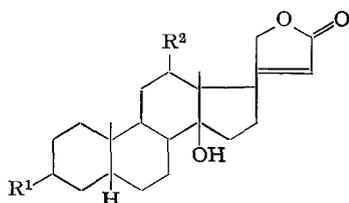
6. **3 β -Amino-12 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (35)** (= *3 β -Amino-3-desoxy-12-O-acetyl-digoxigenin-hydrochlorid*) und **3 β -Amino-12 β , 14-dihydroxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (42)** (= *3 β -Amino-3-desoxy-digoxigenin-hydrochlorid*). – Für die Bereitung von (35) gingen wir vom oben beschriebenen 24 [11] [12] aus, das wir zum Keton 31 [11] [12] dehydrierten. NaBH₄-Reduktion gab daraus das bisher noch unbekannte 32⁴). Die weiteren Umsetzungen bis zum 35 wurden analog durchgeführt, wie dies bei der Gewinnung der anderen beschriebenen 3-Aminocardenolide geschah. Die Herstellung von 42 erforderte eine intermediäre Veresterung an C(12), die unter milden Bedingungen wieder leicht rückgängig gemacht werden kann. Der Schutz der C(12)-HO-Gruppe erfolgte durch Veresterung von Digoxin mit Chloressigsäureanhydrid. Aus dem peracylierten Produkt liess sich durch milde saure Hydrolyse 37 gewinnen. Die

⁴) Das 3-*epi*-Digoxigenin ist dagegen schon längere Zeit bekannt [13].

Protonenresonanzsignale aufgenommen in $CDCl_3$ (TMS = 0 ppm)

	C(18)-3H	C(19)-3H	-CO-CH ₃	C(21)-2H	C(22)-H	C(3)-H	C(12)-H	C(16)-H
4	0,78	0,88		4,90	5,87			
6 (d ₆ -DMSO)	0,70	0,75	1,72	4,88	5,85			
10	0,93	0,93	1,97	4,92	5,98	3,0-3,65		5,50 t × d (9+2,5)
13	0,93	0,93	1,96+1,98	4,95	5,95	3,4-4,1		5,47 t × d (9+2,5)
15	0,94	0,92	1,96	4,91	5,97	3,3-3,9		5,47 t × d (9+2,5)
16	0,93	0,93	1,98	4,92	5,97	4,3-5,0 m		5,47 t × d (9+3)
17	0,94	0,94	1,96	4,92	5,96	3,97 BH 7		5,47 t × d (9+2,5)
18	0,96	0,96	1,97	4,93	5,97	3,67 m BH 8		5,50 t × d (9+3)
20	0,96	0,94	1,96+1,98	4,92	5,95	4,0-4,4		5,49 t × d (9+2,5)
21 (d ₆ -DMSO)	0,80	0,88		5,04	5,89	4,03 BH ≈ 8		4,3-4,8 m
23 (d ₆ -DMSO)	0,81	0,89	1,82	5,03	5,90	≈ 3,8-4,2		
25	0,90	0,95	2,11	4,82	5,84	3,1-3,7		4,62 d × d (11,5+4)
27	0,90	0,94	1,95+2,10	4,85	5,84	3,5-4,0 b		4,61 d × d (11,5+4)
28	0,80	0,95		4,88	5,93	3,0-3,7 b		3,0-3,7 b
30 (CDCl ₃ /d ₆ -DMSO)	0,78	0,92	1,91	4,90	5,90			
33	0,92	0,96	2,05+2,12	4,85	5,87	4,4-5,1		4,4-5,1
34	0,90	0,96	2,09	4,83	5,84	3,97 BH 7		4,68 d × d (10+4)
36	0,90	0,98	1,99+2,11	4,86	5,86	4,22 BH 8		4,66 d × d (11+4)
41 (CDCl ₃ /d ₆ -DMSO)	0,81	0,97		4,90	5,92			
43 (CDCl ₃ /d ₆ -DMSO)	0,75	0,95	1,90	4,88	5,85			

d = Dublett; m = Multiplett; b = breit; BH = Signalbreite bei halber Höhe in Hz;
d × d = Dublett von Dublett; t × d = Triplet von Dublett; () = Aufspaltungen in Hz.



weiteren Umsetzungen erfolgten auch hier grösstenteils wie bei den oben aufgeführten Beispielen.

Der Direktion der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Die Massen- und NMR.-Spektren und ein Teil der Bestimmungen der spez. Drehungen wurden in den Physikalischen Laboratorien der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, aufgenommen. Den Herren Drs. *G. Engler*, *W. Vetter* und *F. Burkhardt* möchten wir für diese Aufnahmen sowie die Hilfe bei der Interpretation der Spektren bestens danken.

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Labor der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, ausgeführt. Herrn Dr. *A. Dirscherl* danken wir bestens für diese Bestimmungen.

Den Herren Prof. Dr. *A. Hürlimann* und Dr. *H. P. Bächtold* danken wir für die Ermittlung der *Hatcher*-Dosen.

Last but not least möchten wir an dieser Stelle unseren Dank den Herren Drs. *A. Fürst* und *W. Meier* (*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*) aussprechen für ihre mannigfaltigen Hilfeleistungen und zahlreichen anregenden und fördernden Aussprachen.

Experimenteller Teil

Allgemeines: siehe exp. Teil bei [2]. UV.-Spektren in Äthanol: Angaben in nm (ε). – IR.-Spektren in CHCl₃ oder KBr: Angaben in cm⁻¹.

1. **3β-Amino-14-hydroxy-5α,14β-card-20(22)-enolid.** – *Uzarigenon* (2) [5] aus 1. 2,03 g *Uzarigenin* (1) vom Smp. 228–268° [nach DC. (Essigester/Chloroform/Methanol 5:10:1) einheitlich] wurden in 500 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt, tropfenweise mit *Kiliani-Mischung*⁵⁾

⁵⁾ 266 g CrO₃ werden in 230 ml konz. H₂SO₄ und 400 ml H₂O gelöst und mit Wasser zu 1000 ml verdünnt.

bis zur eben bleibenden Gelbfärbung versetzt und 20 Min. bei 0° stehengelassen. Hierauf fügte man 200 ml Wasser zu und entfernte das Aceton im Vakuum. Die wässrige, saure Lösung wurde 5mal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Waschen der Chloroformauszüge mit 2N Na₂CO₃-Lösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum resultierten 1,97 g Rohprodukt, das nach DC. (siehe oben) nicht ganz einheitlich war; 2malige Kristallisation aus Methanol gab 1,3 g Prismen von **2**, Smp. 256–270° (nach [5]: Smp. 270–274°).

Uzariogenonoxim (3) aus 2. 1,48 g **2** vom Smp. 256–270° wurden in 50 ml Methanol unter Erwärmen gelöst, mit der Lösung von 1,2 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,95 g krist. N-Acetat in 7,5 ml Wasser versetzt und unter Rückfluss gekocht. Nach 5 Min. begannen sich Kristalle abzuschneiden. Nach 30 Min. war im DC. (siehe oben) kein **2** mehr nachweisbar. Abfiltration ergab 1,1 g Oximgemisch **3**. Die Mutterlauge wurde vom Methanol befreit, wobei sich weitere 420 mg Kristalle von **3** abschieden: total 1,5 g rohes **3**, das im DC. (siehe oben) zwei Flecke der beiden Oxime zeigte. Aus Chloroform/Methanol Kristallblättchen vom Smp. 296–303° (Zers.)⁶⁾. – MS.: M+ bei m/e 387 (C₂₃H₃₃NO₄).

3β-Amino-14-hydroxy-5α,14β-card-20(22)-enolid (4) aus 3. 1,5 g **3** wurden in 100 ml Dioxan, 120 ml Äthanol, 40 ml Methanol und 45 ml Wasser durch Erhitzen gelöst. Nach dem Abkühlen auf 20° versetzte man mit 30 g frisch amalgamierten Al-Spänen⁷⁾, mit 1 g NH₄Cl sowie 1,5 ml 25proz. NH₃-Lösung und liess bei 20° stehen. Nach 5 Tagen war im DC. (siehe oben) nur noch wenig **3** vorhanden. (Das gebildete Amin blieb auf der Startlinie). Die nach Zentrifugieren überstehende klare Lösung wurde im Vakuum bei 30° eingedampft. Der Bodensatz wurde noch 4mal mit Äthanol aufgerührt und die nach Zentrifugieren überstehenden Lösungen im Vakuum eingedampft. Die Lösung des rohen Amins in 60 ml Chloroform wurde mit Eisstückchen gekühlt tropfenweise mit 10proz. NH₃-Lösung bis zur lackmusalkalischen Reaktion versetzt. Die Chloroformphase wurde 2mal mit je 15 ml Eiswasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 20° eingedampft. Die wässrige Phase wurde nochmals in gleicher Weise behandelt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen wurden eingedampft: etwa 1,5 g rohes Amin **4**. Aus Chloroform/Äther Prismen vom Smp. 208–211°⁸⁾. [α]_D²⁵ = +19° ± 2° (in Chloroform). – UV.: 217 (14500).

3β-Amino-14-hydroxy-5α,14β-card-20(22)-enolid-hydrochlorid (5) aus 4. Das rohe Amin **4** (1,5 g) wurde in 15 ml trockenem Chloroform gelöst und tropfenweise mit bei 0° mit trockenem HCl-Gas gesättigtem Chloroform bis zur eben lackmussauren Reaktion versetzt. Dabei schied sich das Aminhydrochlorid **5** aus. Kristallisation aus Methanol/Aceton gab 450 mg Nadelchen, die nach DC. (Chloroform/Alkohol 9:1) einheitlich waren. Smp. ab 250° (Zers. unter Dunkelfärbung). [α]_D²² = +13° ± 2° (in Methanol).

C₂₃H₃₆ClNO₃ (409,99) Ber. C 67,38 H 8,85 N 3,40% Gef. C 67,34 H 8,93 N 3,44%

3β-Acetylamino-14-hydroxy-5α,14β-card-20(22)-enolid (6) aus 5. Die Lösung von 500 mg **5** in 12 ml Pyridin und 9 ml Essigsäureanhydrid wurde 20 Std. bei 37° stehengelassen. Nach Versetzen mit Benzol wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. Aus Methanol/Aceton 150 mg feine Nadelchen vom Smp. 285–292°. [α]_D²³ = –29° ± 2° (in Pyridin). – UV.: 214 (15700). – Nach DC. (Chloroform/Alkohol 9:1) einheitlich. – IR. (CHCl₃): u.a. 1780, 1740 (Lacton), 1660, 1510 (Amid), 1620 (Doppelbindung).

C₂₅H₃₇NO₄, CH₃OH (447,62) Ber. C 69,88 H 9,24 N 3,13% Gef. C 69,92 H 9,33 N 3,13%

2. 3α-Amino-14-hydroxy-16β-acetoxy-5β,14β-card-20(22)-enolid (11). – *Oleandrogenin (8) aus Gitoxigenin (7)*. 20 g **7** wurden in 75 ml Pyridin gelöst, mit 75 ml Benzol und 7,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und auf 35–40° erwärmt. Der Gang der Acetylierung wurde mit Hilfe der DC. (Chloroform/Äthanol 10:1) verfolgt: nach etwa 6 Std. wurden im Reaktionsgemisch ausser **8** nur noch wenig **7**, polarer als **8**, und wenig der Di-O-acetylverbindung von **7**, unpolarer als **8**, nachgewiesen. Hierauf dampfte man mehrere Male das Pyridin mit Benzol im Vakuum bei etwa 30° ab. Der Rückstand wurde unter Erwärmen in 50–60 ml Chloroform auf-

⁶⁾ U. Stache et al. [6] geben 241–246° an.

⁷⁾ Siehe [2], bes. S. 2458, Fussnote 15.

⁸⁾ U. Stache et al. [6] fanden für ihr 3-Amino-3-desoxy-uzariogenin einen Smp. von 281–284° (Sintern).

genommen, wobei sich **8** kristallin abzuscheiden begann. Es liessen sich total 14 g **8** bei der ersten und zweiten Kristallisation in perlmutterartig schillernden flachen Prismen gewinnen. **8** enthielt nach DC. sehr wenig **7** und der Di-O-acetylverbindung von **7**: Smp. 210–226°. Aus den Mutterlaugenrückständen liessen sich durch Chromatographie an SiO₂ noch etwa 4 g **8** erhalten. Smp. (nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Äther) 226–229°. (Nach [7] Smp. 110–115°/223°; nach [8] Smp. 225–228°).

3-O-Tosyl-oleandrigenin (9) aus 8. 7 g Oleandrigenin (**8**) wurden in 28 ml Pyridin gelöst, auf 0° gebracht, mit der abgekühlten Lösung von 4,7 g Tosylchlorid in 17,5 ml Pyridin versetzt und 4 Tage bei 0° stehengelassen. Durch allmähliches Zufügen von eiskaltem Wasser und Reiben (bzw. Animpfen) des sich ausscheidenden Öls liess sich ein kristalliner, pulveriger Niederschlag gewinnen, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Chloroform gelöst wurde. Die organische Phase wurde 2mal mit Wasser, das einige Tropfen verd. HCl enthielt, einmal mit dest. Wasser, 2mal mit kalt gesättigter KHCO₃-Lösung und anschliessend noch mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, Filtrieren und Eindampfen des Chloroforms im Vakuum kristallisierte der Rückstand aus Aceton/Äther. Es konnten total etwa 8,8 g kristallines **9** erhalten werden. Die Spitzen-Fraktion schmolz bei 137–139°. Kristallisate vom Smp. 129–135° waren nach DC. (Essigester/Cyclohexan 7:3) einheitlich und enthielten nur wenig einer unpolaren Substanz als **9** sowie wenig **8** und konnten direkt zur weiteren Umsetzung zu **10** benützt werden.

3 α -Azido-14-hydroxy-16 β -acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (10) aus 9. 7 g **9** wurden in 100 ml DMF gelöst, mit 6 g fein gepulvertem NaN₃ versetzt und 17 Std. bei 20° gerührt. Das Reaktionsgemisch zeigte hierauf im DC. (Cyclohexan/Essigester 1:1) wenig oder kein **9** mehr. Man gab 200 ml Wasser zu, machte mit Eisessig schwach sauer und schüttelte hierauf 3mal mit je 200 ml Chloroform aus. Die Chloroformphasen wurden 2mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das schwerflüchtige DMF wurde zum grössten Teil durch mehrmaliges Aufnehmen des Rückstandes in Benzol und Eindampfen im Vakuum entfernt. Aus Aceton/Äther/Petroläther 2,5 g **10** (in langen Prismen), die im DC. neben **10** (gelber Fleck mit kleiner rötlicher oder braun gefärbter Haube, die durch eine schwer zu entfernende Verunreinigung hervorgerufen wird) noch wenig des polaren **9** sowie wenig einer weiteren noch polaren unbekannt Substanz enthielt. Aus der Mutterlauge von **10** liessen sich durch Einengen 1,6 g **10** gewinnen. Diese zeigten im DC. einen weiteren kleinen gelben Fleck, der durch das Δ^{16} -Produkt von **10** (Abspaltung von Essigsäure) hervorgerufen wurde. (Diese Verunreinigung betrug auf Grund der UV.-Absorption bei 268 nm etwa 2–3%). Durch Chromatographie der Mutterlaugenrückstände an SiO₂ liessen sich noch 200–300 mg von **10** gewinnen. Das nach DC. einheitliche **10** schmilzt bei 189–190°. $[\alpha]_D^{24} = +3^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). – UV.: 215 (15000). – IR. (KBr) u.a.: 3470 (HO), 2080 (Azid); 1810, 1730 (breit, Lacton und Ester), 1615 (Doppelbindung). – MS.: $M^+ - 60 = 397$ (entspricht C₂₅H₃₅N₃O₅ – CH₃COOH).

3 α -Amino-14-hydroxy-16 β -acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (12) aus 10. 500 mg **10** vom Smp. 186–187° wurden in 10 ml Methanol und 10 ml Methylenchlorid gelöst, mit 250 mg 5proz. Pd/CaCO₃ versetzt und 5–6 Std. bei 20° hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator dampfte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand mit verd. HCl und wenig Wasser auf (pH etwa 3), extrahierte die saure Lösung 3mal mit je 30 ml Chloroform, schüttelte dieses mit wenig verd. Na₂CO₃-Lösung und hierauf mit Wasser, filtrierte und dampfte im Vakuum ein: 8 mg Neutrales. Man stellte die sauren, wässrigen Lösungen mit verd. NH₃-Lösung alkalisch und extrahierte 3mal mit je 30 ml Chloroform, welches mit wenig Wasser gewaschen und anschliessend über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft wurde: 460 mg rohes Amin **11**, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und deshalb in 2 ml trockenem Chloroform gelöst und durch Versetzen mit bei 20° mit trockenem HCl-Gas gesättigtem Chloroform bis pH etwa 5 in das Hydrochlorid **12** umgewandelt wurde. Dieses wurde abgesaugt, mit Chloroform gewaschen und aus Methanol/Äther umkristallisiert: 385 mg Nadelchen, die sich ab 250° (unter Braunfärbung) zersetzten. Nach DC. (Äthanol/Chloroform 2:3 + 2% 25proz. NH₃) einheitlich. Beilstein-Probe auf Halogen stark positiv. $[\alpha]_D^{24} = +4^\circ \pm 2^\circ$ (in Methanol). – UV.: 214 (14400).

3 α -Acetylamino-14-hydroxy-16 β -acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (13) aus 12. Die Lösung von 1050 mg Hydrochlorid **12** in 10 ml Pyridin wurde mit 7 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 30 Min. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde Wasser hinzugefügt und 30 Min. im Vakuum unter mehrmaligem Hinzufügen von Benzol zur Trockene eingedampft. Das rohe **13** wurde durch

Chromatographie an 30 g SiO₂ gereinigt. Chloroform/Methanol 49:1 eluierte 1,1 g einheitliches **13**. Aus Chloroform 840 mg Nadelchen, im DC. (Chloroform/Äthanol 9:1) einheitlich; Smp. 240–243°. $[\alpha]_D^{24} = +27 \pm 2^\circ$ (in Chloroform). – UV.: 214 (13800). – IR. (KBr): u.a. 1785 (Schulter), etwa 1730 (breit, Lacton und Ester), 1655 (Schulter), 1630 (Amid und Doppelbindung), 1550 (breit, Amid).

C₂₇H₃₉NO₆, 0,05 mol CHCl₃ Ber. C 67,75 H 8,21 N 2,92 Cl 1,11%
(«478,58») Gef. „ 67,55 „ 8,15 „ 2,75 „ 0,90%

3. 3β-Amino-14-hydroxy-16β-acetoxy-5β, 14β-card-20(22)-enolid-hydrochlorid (19) (= 3β-Amino-3-desoxy-oleandrogenin-hydrochlorid). – Oleandrogenon (**14**) [10] aus Oleandrogenin (**8**). 9,3 g Oleandrogenin vom Smp. 226–229° wurden in 300 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt und unter Kühlen tropfenweise mit 8,2 ml *Kiliani*-Mischung⁶⁾ versetzt. Nach 15 Min. Stehen bei 0° wurden 10 ml Methanol und nach 1/2 Std. noch 100 ml Wasser zugegeben. Nach Abdampfung der organischen Lösungsmittel im Vakuum wurde die verbliebene wässrige Lösung 3mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert und die Chloroformphasen mit Na₂CO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: aus Aceton 8,85 g **10** in prismatischen Plättchen, Smp. 247–252° (nach [14] Smp. 250–252°, aus Methanol).

3-epi-Oleandrogenin (15) [9] aus **14**. 8,85 g **14** vom Smp. 247–252° wurden in 250 ml Dioxan/Wasser 4:1 gelöst, mit der Lösung von 3 g NaBH₄ in 200 ml Dioxan/Wasser 4:1 versetzt und 15 Min. bei 20° gerührt. Man neutralisierte mit Eisessig, verjagte das Dioxan im Vakuum und extrahierte die wässrige Phase 4mal mit Chloroform. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Reduktionsprodukt gab aus Chloroform/Aceton Prismen, Smp. 206–212°. $[\alpha]_D^{23} = -8^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). (Nach [9] Smp. 207–212° aus Methanol/Äther; $[\alpha]_D = 0^\circ$ in Äthanol). – UV.: 216 (14100).

3-O-Nisyl-3-epi-oleandrogenin (16) aus **15**. 21 g **15** wurden in 80 ml Pyridin gelöst und mit 21 g Nisylchlorid versetzt. Nach 6 Std. war die Reaktion beendet (Kontrolle im DC.: Cyclohexan/Essigester 3:7). Man fügte 20 ml Aceton zu und fällte **16** durch allmähliche Zugabe von Wasser aus. Die Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, zwischen Chloroform und Wasser verteilt, die Chloroformlösung über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei 20° (!) eingedampft. Es wurden 26 g **16** erhalten, die noch etwas Chloroform enthielten. (Auf ein völliges Verjagen des Chloroforms wurde verzichtet, da **16** hitzeempfindlich ist: Abspaltung der Nisyloxygruppe). Aus Aceton/Äther Nadelchen, Smp. 127–128° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = +9^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). – UV.: 212 (22400), 242 (12600). – MS.: *m/e* 396 entspricht M⁺ – (O₂N–C₆H₄–SO₃H + H₂O); Basispeak: *m/e* 336, entspricht M⁺ – (O₂N–C₆H₄–SO₃H + H₂O + CH₃COOH).

3β-Azido-14-hydroxy-16β-acetoxy-5β, 14β-card-20(22)-enolid (17) aus **16**. 26 g rohes **16** (siehe oben) wurden in 100 ml DMF gelöst, 20 g fein gepulvertes NaN₃ zugegeben und 16 Std. bei 20° gerührt. Hierauf wurde der Rückstand mit Aceton gewaschen, filtriert, das Filtrat erst vom Aceton befreit, mit 50 ml Wasser versetzt, mit Eisessig neutralisiert und 4mal mit je 200 ml Chloroform extrahiert und dieses wie üblich aufgearbeitet. Das rohe Azid **17**, das noch DMF enthielt, chromatographierte man an 500 g SiO₂ (Silica Gel *Woelm* 'for Dry-Column Chromatography'); Säulendurchmesser 4,0 cm, Fraktionen zu 30 ml, Eluierungsmittel Äther/Petroläther 9:1. Die Fraktionen 7–12 gaben total 10,7 g Eindampfrückstand, der nach DC. (Essigester/Cyclohexan 1:1, 2mal entwickelt) nahezu einheitliches **17** darstellte. Aus Chloroform/Äther Kristalle vom Smp. 183–185°. $[\alpha]_D^{23} = -6^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). – UV.: 215 (14600). – IR. (KBr): u.a. 2100 (Azid), 1780, 1740 (Lacton und Ester) 1620 (Doppelbindung), 1630 (Schulter).

3β-Amino-14-hydroxy-16β-acetoxy-5β, 14β-card-20(22)-enolid (18) aus **17**. 10,7 g **17** vom Smp. 182–183°, in 100 ml Methanol und 100 ml Methylenchlorid gelöst, wurden nach Zugabe von 5 g 5proz. Pd/CaCO₃ 6 Std. bei 20° hydriert (Schüttelbirne). Die filtrierte Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft, der Rückstand in verd. HCl und wenig Wasser aufgenommen, die saure Lösung 4mal mit je 100 ml Äther extrahiert, die Ätherphase 2mal mit je 30 ml mit verd. HCl angesäuertem Wasser und schliesslich mit destilliertem Wasser gewaschen, filtriert und im Vakuum eingedampft: 5,2 g Neutralteil (**17** + wenig Nebenprodukte). Die wässrigen, mit Äther extrahierten Phasen wurden unter Kühlung mit 10proz. NH₃-Lösung alkalisch gemacht und 3mal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphasen 2mal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: 5 g nach DC. (Chloro-

form/Methanol 7:3+2% 25proz. NH_3 -Lösung, 2mal entwickelt) einheitliches Amin **18**. Aus Chloroform/Äther Nadelchen, Smp. 160–169°. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). - UV.: 208 (13900). MS.: M^+ bei m/e 431 ($\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5$), ferner m/e 354 ($M^+ - \text{AcOH} - \text{NH}_3$!) und m/e 56 ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

3 β -Amino-14-hydroxy-16 β -acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (19) aus 18. 3 g Amis wurden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst und bis zur lackmussauren Reaktion mit HCl-Gas gesättigtem Chloroform (siehe bei **11**) versetzt. Nach Einengen bei 20° im Vakuum trat allmähliche Kristallisation ein. Absaugen und Waschen des krist. Niederschlages mit trockenem Chloroform gab 1,35 g **19**. (Die Mutterlauge wurde wieder zum freien Amin **18** aufgearbeitet und z.T. in **20** (siehe weiter unten) übergeführt). **19** gab im DC. (Chloroform/Äthanol 6:4+1/2% 25proz. NH_3 -Lösung) nur einen Fleck. Das Hydrochlorid zersetzt sich ab 250°. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 0^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). - UV.: 214 (13500).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{ClNO}_5$ Ber. C 64,15 H 8,18 Cl 7,57 N 2,99%
(468,03) Gef. ,, 64,28 ,, 8,29 ,, 7,70 ,, 2,84%

3 β -Acetylamino-14-hydroxy-16 β -acetoxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (20) aus 19. 415 mg rohes Amin **18** (aus der Mutterlauge der Bereitung des Hydrochlorids zurückgewonnen, siehe oben) wurden in 7 ml Pyridin und 4 ml Essigsäureanhydrid 30 Min. bei 22° acetyliert und wie bei **13** beschrieben aufgearbeitet: 450 mg Schaum. Bei der Chromatographie an 12 g SiO_2 liessen sich mit Chloroform und Chloroform/Methanol 99:1 erst unpolare Stoffe eluieren. Chloroform/Methanol 49:1 löste 350 mg **13** von der Säule. Aus Methanol/Aceton Nadelchen, die nach DC. (Chloroform/Äthanol 9:1) einheitlich waren. Smp. 254–256°. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). - UV.: 216 (13900). - IR. (KBr): u.a. 1770, 1440 (Lacton und Ester), 1710 (Aceton), 1650–1660 (Amid), 1630 (Schulter), 1615 (Schulter), 1530 (Amid).

$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ Ber. C 68,47 H 8,30 O 20,27%
(473,59) Gef. ,, 68,36 ,, 8,41 ,, 20,17%

4. 3 β -Amino-14,16 β -dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (22). - **3 β -Azido-14,16 β -dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (21) aus 17**. 2,25 g **17** wurden in 140 ml Methanol gelöst, mit 5 ml 25proz. wässriger NH_3 -Lösung versetzt und 45 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Neutralisieren mit 10proz. Essigsäure engte man im Vakuum bei 50° Badtemperatur ein, wobei Kristallisation eintrat. Die abgesaugten Kristalle löste man in Chloroform, trocknete dieses über Na_2SO_4 , filtrierte und engte ein. Zugabe von etwas Äther gab 1,5 g schuppige Kristalle von **21**. Smp. 227–229°. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +49^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). - UV.: 216 (16400). - MS.: m/e 397 = $M^+ - \text{H}_2\text{O}$; m/e 387 = $M^+ - \text{N}_2$; m/e 369 = $M^+ - (\text{N}_2 + \text{H}_2\text{O})$; m/e 351 = $M^+ - (\text{N}_2 + 2 \text{H}_2\text{O})$. - IR. (KBr): u.a. 2100, 2080 (Schulter, Azid); 1790, 1745 (Lacton), 1625, 1615 (Doppelbindung).

3 β -Amino-14,16 β -dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (22) aus 21. 1,25 g **21**, in 50 ml Methanol und 50 ml Methylenchlorid gelöst, wurden nach Zugabe von 500 mg 5proz. Pd/CaCO₃ 2 Std. bei 20° hydriert (Schüttelbirne). Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in verd. HCl und wenig Wasser aufgenommen und die saure Lösung 4mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde 2mal mit je 5 ml mit verd. HCl angesäuertem Wasser und schliesslich mit destilliertem Wasser gewaschen, filtrierte und im Vakuum eingedampft: 40 mg Neutralteil (wenig **21** + verschiedene Nebenprodukte). Die wässrigen, mit Chloroform extrahierten Phasen wurden unter Kühlung mit 10proz. NH_3 -Lösung alkalisch gemacht und 5mal mit je 20 ml Chloroform/Äthanol 9:1 ausgeschüttelt, die organischen Phasen mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtrierte und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (roh etwa 1,1 g) gab im DC. (Chloroform/Äthanol 2:3+1/2% 25proz. NH_3 -Lösung) nur einen Fleck. Das freie Amin kristallisierte nicht und wurde deshalb bei früher (siehe bei **11**) in das Hydrochlorid **22** übergeführt. Aus Methanol/Aceton 840 mg Nadelchen, die sich ab ca. 250° zersetzten. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +29^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). - UV.: 216 (13200).

3 β -Acetylamino-14,16 β -dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (23) aus 22. 500 mg Mutterlauge-rückstände von **22** wurden in 5 ml Pyridin gelöst und mit 0,1 ml Essigsäureanhydrid 1 1/2 Std. bei 20° stehengelassen. (Der Gang der Acetylierung liess sich im DC. (Chloroform/Äthanol 9:1) verfolgen). Nach Versetzen mit 5 ml Wasser und 5 ml Benzol dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand wurde an SiO_2 chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol 19:1 wurden 340 mg

rohes N-Acetylprodukt **23** erhalten. Aus Chloroform/Aceton 185 mg Nadelchen. Smp. 239–240°, nach DC. (siehe oben) einheitlich. $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). – UV.: 216 (13600). Die Acetylierung einer Probe von **23** in Pyridin/Essigsäureanhydrid gab **20**. – IR. (KBr): u.a. 1790 (Schulter), 1760 (Lacton), 1735 (Schulter), 1715 (Schulter), 1625 (Amid). – MS.: M^+ bei m/e 431 ($C_{25}H_{37}N_1O_5$).

5. 3 α -Amino-12 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (26) und 3 α -Amino-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (29). – 12 β -Acetoxy-3 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (= 12-O-Acetyl-digoxigenin) **24** [11–12] aus Digoxin. 2 g Digoxin wurden in 18 ml Pyridin gelöst, mit 8 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 8–10 Std. bei 20° stengelassen, worauf nach DC. (Chloroform/Äthanol 10:1) kein freies Digoxin mehr vorhanden war. Nach Zufügen von 20 ml Wasser extrahierte man 3mal mit je 50 ml Chloroform. Die Chloroform-Auszüge wurden mit 2N HCl pyridinfrei gewaschen, mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 45 ml Aceton gelöst, mit 15 ml 2N HCl versetzt und 60 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 45 ml Wasser wurde das Aceton im Vakuum entfernt, wobei aus der wässrigen Lösung Kristalle ausfielen, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Sie enthielten nach DC. (Chloroform/Äthanol 10:1) neben **24** nur noch sehr wenig Digoxigenin sowie wenig unpolare Substanzen (partiell acetylierte Digitoxose). Bei der chromatographischen Reinigung an SiO_2 erhielt man mit Chloroform/Äthanol 19:1 reines **24** (Ausbeute 83%); aus Aceton dicke prismatische Nadeln vom Smp. 278–283°. (Nach [11] Smp. 283–286° aus Chloroform/Äther).

3 α -Azido-12 β -acetoxy,14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (**25**) aus **24** via 3-O-Tosylat. 1,4 g **24** wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 1,3 g Tosylchlorid versetzt und 4 Tage bei 20° stengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Herstellung von **9** beschrieben. Die rohe Tosylverbindung wurde in 7 ml DMF mit 500 mg NaN_3 3 Std. bei 70° gerührt und wie bei **10** beschrieben aufgearbeitet: 1,48 g rohes Azid **25**. Chromatographie an 80 g SiO_2 (Essigester/Cyclohexan 3:5) (Säulendurchmesser 2 cm) gab 1,09 g **25**; aus Aceton/Äther 0,77 g prismatische Nadeln vom Smp. 222–224°, nach DC. (siehe oben) einheitlich, sowie 211 mg **25**, die nach DC. eine Spur eines Nebenproduktes enthielten. – UV.: 216 (16700). – IR. (KBr): u.a. 2090 (Azid), 1785 (Schulter), 1735 (Lacton, Ester), 1625, 1615 (Doppelbindung).

$C_{25}H_{35}N_3O_5$	Ber. C 65,62	H 7,71	N 9,18%
(457,57)	Gef. „ 65,64	„ 7,77	„ 8,95%

3 α -Amino-12 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (**26**) aus **25**. 350 mg **25** wurden in 45 ml Äthanol gelöst, mit 175 mg 5proz. Pd/ $CaCO_3$ 2 Std. bei 20° wie bei **12** beschrieben hydriert und aufgearbeitet: 65 mg Neutralteil und 273 mg rohes Amin. Dieses konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das Hydrochlorid (wie **12** bereitet) blieb ebenfalls amorph.

3 α -Acetylamino-12 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (**27**). 120 mg freies Amin (aus dem rohen Hydrochlorid **26** wurden in 2 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 30 Min. bei 20° stengelassen. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt von **27** gab aus Chloroform/Aceton/Äther Prismen vom Smp. 253–260°. $[\alpha]_D^{20} = +96,2^\circ \pm 4^\circ$ (in Chloroform). – UV.: 215 (16100). – IR. (KBr): u.a. 1780, 1735 (Lacton, Ester), 1650 breit (Amid).

$C_{27}H_{39}NO_6$	Ber. C 68,47	H 8,30	N 2,96%
(473,59)	Gef. „ 68,10	„ 8,30	„ 2,98%

3 α -Azido-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (**28**) aus **25**. 700 mg **25** wurden in 33 ml Methanol gelöst, mit 70 mg K_2CO_3 in 3,5 ml Wasser versetzt und 75 Min. bei 23° stengelassen, hierauf mit Essigsäure neutralisiert, im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und 3mal mit Chloroform/Äthanol 4:1 extrahiert: 660 mg Rohprodukt. Chromatographie an 80 g SiO_2 (Säulendurchmesser 2 cm) mit Chloroform/Äthanol 99:1 gab 300 mg **25**, das mit wenig einer unpolaren Substanz verunreinigt war, und 287 mg **28**, das nach DC. (Chloroform/Äthanol 99:1 bzw. Cyclohexan/Essigester 1:1) einheitlich war. Die 287 mg **28** kristallisierten aus Aceton in Plättchen (270 mg) vom Smp. 190–192°. – UV.: 218 (16100). – IR. (KBr): u.a. 2080 (Azid), 1810, 1758 (Lacton), 1735 (Schulter), 1713 (Schulter), 1612 (Doppelbindung).

3 α -Amino-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (**29**) aus **28**. 160 mg **28** wurden in 27 ml Äthanol gelöst, mit 80 mg 5proz. Pd/ $CaCO_3$ 2 Std. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt.

Aufarbeitung wie bei **12** beschrieben gab 30 mg Neutrales und 130 mg Amin. Sein Hydrochlorid – analog wie **12** bereitet – kristallisierte aus Methanol/Aceton/Äther, 120 mg, Smp. 290–300° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +22,4^\circ \pm 2^\circ$ (in Methanol). Die Acetylierung einer Probe von **29** in Pyridin/Essigsäureanhydrid gab ein mit **27** identisches Produkt. – UV.: 218 (15900).

$C_{23}H_{36}ClNO_4$ (426,10) Ber. N 3,28 Cl 8,32% Gef. N 3,18 Cl 8,17%

3 α -Acetylamino-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (30) aus 29. 50 mg **29** wurden in 1,0 ml Pyridin gelöst, mit 0,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 20 Min. bei –10° stehengelassen. Die nach üblicher Aufarbeitung gewonnene 3-N-Acetylverbindung blieb amorph. $[\alpha]_D^{21} = +42,9^\circ \pm 4^\circ$ (in Methanol). – MS.: M^+ bei *m/e* 431 ($C_{25}H_{37}NO_5$). – IR. (KBr): u.a. 1775 (Schulter), 1735 (Lacton), 1620–1655 (Amid).

6. 3 β -Amino-12 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (35) (= 3 β -Amino-3-desoxy-12-O-acetyl-digoxigenin-hydrochlorid) und 3 β -Amino-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (42) (= 3 β -Amino-3-desoxy-digoxigenin-hydrochlorid). – *12 β -Acetoxy-14-hydroxy-3-oxo-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (= 3-Dehydro-12-O-acetyldigoxigenin) (31) aus 24.* 2,15 g **24** wurden in 50 ml Aceton + 30 ml Dioxan gelöst, auf 0° abgekühlt und unter langsamem Hinzufügen von 1,3 ml *Kiliani-Lösung*⁵⁾, wie bei der Herstellung von **14** beschrieben, oxydiert und aufgearbeitet: 2,1 g rohes Keton **31**, das nicht kristallisierte. (Nach [11] amorph, nach [12] Smp. 193–197°. $[\alpha]_D = +72^\circ$ (in Chloroform)).

12 β -Acetoxy-3 α ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (= 12-O-Acetyl-3-epi-digoxigenin) (32). 2,1 g Keton **31** wurden in 100 ml 80proz. Dioxan gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 15–20 ml 80proz. Dioxan, das 730 mg NaBH₄ enthielt, versetzt und bei 0° 20 Min. gerührt. Hierauf gab man 10 ml Methanol zu, neutralisierte das Reaktionsgemisch mit Essigsäure und dampfte auf ein kleines Volumen ein, das 3mal mit je 25 ml Chloroform extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden 2mal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: 2,1 g rohes **32**. Chromatographie an 200 g SiO₂ (Eluierungsmittel Chloroform/Äthanol 19:1), Fraktionen 32 ml/30 Min., total 80 Fraktionen. Die Fraktionen 52–79 enthielten 1,726 g reines **32**. Aus Aceton/Äther 1,5 g Kristalle (in Rosetten), nach DC. (Chloroform/Äthanol 10:1) einheitlich, Smp. 200–203°. Die Diacetylverbindung **33** kristallisierte aus Methanol in Prismen vom Smp. 243–250° (nach [15] amorph) und war nach DC. (Cyclohexan/Essigester 2:1) einheitlich. – UV.: 216 (14900). – IR. (KBr): u.a. 1790 (Schulter), 1740–1725 (Lacton, Ester), 1615 (Doppelbindung). – MS.: M^+ bei *m/e* 474 ($C_{27}H_{38}O_7$).

12 β -Acetoxy-3 β -azido-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (34). 1,2 g **32** wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 1,2 g Tosylchlorid 4 Tage bei 20° stehengelassen, worauf im DC. (Essigester/Cyclohexan 1:1) kein **32** mehr nachzuweisen war. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde 2 Std. stehengelassen und hierauf 3mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen schüttelte man 2mal mit 2N HCl und anschließend mit Wasser aus, trocknete über Na₂SO₄, filtrierte und dampfte im Vakuum ein: 1,5 g rohes Tosylat. Dieses wurde in 20 ml DMF gelöst, mit 750 mg NaN₃ versetzt und 2 Std. unter ständigem Rühren auf 70–80° erwärmt. Hierauf war im DC. (siehe oben) kein Tosylat mehr nachzuweisen. Man fügte nun 15 ml Wasser zu und extrahierte 3mal mit je 30 ml Chloroform. Die Chloroformphasen wurden 3mal mit je 15 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft: 1,6 g (!) rohes Azid **34**. Chromatographische Reinigung an 60 g SiO₂ (Eluierungsmittel Essigester/Cyclohexan 1:1) gab 1,0 g nach DC. (siehe oben) reines **34**. – UV.: 216 (15450). – IR. (KBr): u.a. 2100 (Azid), 1780 (Schulter), 1750–1730 (Lacton, Ester), 1620 (Doppelbindung).

12 β -Acetoxy-3 β -amino-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (35). 300 mg **34** wurden in 50 ml Äthanol gelöst, mit 150 mg 5proz. Pd/CaCO₃ 1½ Std. in H₂-Atmosphäre bei 20° geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft der Rückstand mit verd. HCl angesäuert (pH = etwa 3–4) und die saure Lösung 3mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wusch man erst mit verd. Carbonatlösung, dann mit Wasser und dampfte hierauf im Vakuum ein: 8 mg neutrale Anteile. Die sauren, wässrigen mit Chloroform extrahierten Lösungen wurden mit verd. NH₃-Lösung alkalisch gemacht und 3mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert, die Chloroformlösungen mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: 293 mg rohe Base. Diese löste man in 2 ml trockenem Chloroform und gab unter Umschwenken so viel bei 20° mit trockenem HCl-Gas gesättigtes Chloroform hinzu,

bis die Lösung leicht sauer (pH etwa 5) reagierte. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert, 3mal mit je 10 ml Chloroform gewaschen und aus Methanol/Äther kristallisiert: 270 mg Prismen, die sich bei rund 300° zersetzten. $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ \pm 3^\circ$ (in Methanol). – UV.: 216 (13900).

Diacetylverbindung 36. 100 mg freies Amin löste man in 1 ml Pyridin, versetzte mit 0,5 ml Essigsäureanhydrid und liess 30 Min. bei 20° stehen. Der nach üblicher Aufarbeitung (Verdampfen im Vakuum unter Zugabe von Benzol) erhaltene Rückstand gab aus Aceton/Äther Nadeln vom Smp. 241–257°. $[\alpha]_D^{20} = +53,1^\circ \pm 3^\circ$ (in Chloroform). – UV.: 215 (14800). – IR. (KBr): u.a. 1780 (Schulter), 1740 (Lacton, Ester), 1655, 1625 (Schulter; Amid, Doppelbindung).

$C_{27}H_{38}NO_6, H_2O$	Ber.	C 65,96	H 8,41	N 2,85	H ₂ O 3,66%
(491,62)	Gef.	,, 66,11	,, 8,37	,, 2,83	,, 3,50%

12 β -Chloracetoxo-3 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (= 12-O-Chloracetyl-digoxigenin) (37). 2 g Digoxin wurden in 10 ml Pyridin gelöst, auf –10° abgekühlt, bei –10° mit 3 g Chlor-essigsäureanhydrid versetzt, 10 Min. bei –10° gerührt und anschliessend sofort mit 20 ml Wasser versetzt. Hierauf extrahierte man das Reaktionsgemisch 3mal mit je 30 ml Chloroform. Die Chloroformphasen wusch man der Reihe nach mit 2N HCl, bis alles Pyridin entfernt war, hierauf noch kurz mit 7 ml 10proz. KHCO₃-Lösung und schliesslich noch 2mal mit Wasser. Trocknen der Chloroformphase über Na₂SO₄, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum gab das rohe Acylierungsprodukt von Digoxin, das man in 60 ml Methanol, 15 ml Aceton und 15 ml Dioxan löste, mit 30 ml 2N H₂SO₄ versetzte und 35 Min. unter Rückfluss kochte. Hierauf fügte man 100 ml Wasser zu und dampfte im Vakuum auf rund 100 ml ein, wobei **37** in Kristallen ausfiel, die nach Absaugen in Chloroform gelöst wurden. Diese Lösung wurde 2mal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: 1,1 g rohes **37**. Aus Chloroform/Methanol/Aceton 9/10 mg nach DC. (Chloroform/Äthanol 9:1) einheitliche Kristalle, Smp. 269–275°.

12 β ,14-Dihydroxy-3-oxo-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (= 3-Dehydro-digoxigenin) (38) [12] aus 37. 2 g rohes **37** wurden, wie bei der Herstellung von **31** aus **24** beschrieben, oxydiert. Das rohe Keton löste man in 63 ml Methanol, gab 2 g KHCO₃ in 40 ml Wasser zu und liess 16 Std. bei 20° stehen. Hierauf entfernte man das Methanol im Vakuum und extrahierte die wässrige Lösung 3mal mit je 40 ml Chloroform, das man mit 20 ml Wasser wusch, über Na₂SO₄ trocknete, filtrierte und im Vakuum eindampfte: 1,56 g rohes **38**. Nach 2maligem Umlösen aus Chloroform/Methanol/Aceton Nadeln vom Smp. 251–256° (nach [13] Smp. 247–252° aus feuchtem Aceton/Äther).

12 β -Formyloxy-3 α ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (= 12-O-Formyl-3-epi-digoxigenin) (39) aus 38. 1,4 g **38** wurden in 25 ml Pyridin gelöst, auf –10° abgekühlt, innerhalb von 30 Min. mit 10 ml eines auf –10° abgekühlten 2:1-Gemisches von 98proz. Ameisensäure und Essigsäureanhydrid versetzt und 16 Std. bei –10° stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Bereitung von **24** beschrieben, wobei zur vollständigen Entfernung der Ameisensäure noch mehrmals mit KHCO₃-Lösung ausgeschüttelt werden musste. Die rohe 12-O-Formylverbindung von **38**, die im DC. (Essigester/Cyclohexan 1:1 oder Essigester/Cyclohexan 2:1) nur einen Fleck zeigte, wurde direkt mit NaBH₄, wie bei der Bereitung von **32** aus **31** beschrieben, reduziert und aufgearbeitet: 1,3 g rohes **39**. Chromatographische Reinigung an 200 g SiO₂ (Eluierungsmittel Chloroform/Äthanol 9:1) gab aus den nach DC. (Chloroform/Äthanol 9:1) nur **39** enthaltenden Fraktionen total 930 mg Eindampfrückstand. Aus Aceton 700 mg Kristalle von **39** vom Smp. 233–243°. Aus den letzten nur **40** enthaltenden Eluaten liessen sich 250 mg Kristalle (aus Aceton) vom Smp. 259–264° gewinnen. (Nach [13] Smp. 249–262° aus Aceton/Äther. $[\alpha]_D = +27^\circ$ (in Methanol)).

3 α ,12 β ,14-Trihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (= 3-epi-Digoxigenin) (40) aus 39. 300 mg **39** wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit 300 mg KHCO₃ und so viel Wasser versetzt, dass eben eine klare Lösung resultierte. Man liess 24 Std. bei 20° stehen, dampfte hierauf das Methanol im Vakuum weg und extrahierte den wässrigen Teil 3mal mit Chloroform/Äthanol 4:1. Die organischen Phasen wurden der Reihe nach je 2mal mit 10 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: 264 mg Rückstand. Aus Aceton/Äther Prismen von **40** vom Smp. 259–264° (nach [13] Smp. 249–262° aus Aceton/Äther). Die Kristalle von **40** waren mit den im vorherigen Versuch erhaltenen von **40** identisch.

3 β -Azido-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (41) aus 39. 1,7 g **39** wurden in 20 ml Pyridin gelöst, mit 1,7 g Tosylchlorid versetzt und 4 Tage bei 23° stehengelassen. Hierauf fügte

man 20 ml Wasser zu, liess 2 Std. bei 20° stehen und extrahierte 3mal mit je 20 ml Chloroform. Die Chloroformphasen wurden 2mal mit 2N HCl, 1mal mit KHCO₃-Lösung und 1mal mit Wasser ausgeschüttelt über, Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (2,6 g) gab nach Chromatographie an 230 g SiO₂ (Eluierungsmittel: Essigester/Cyclohexan 1:1) 1,9 g 3 α -O-Tosylester: aus Aceton/Äther Plättchen vom Smp. 152–154°, die nach DC. (Cyclohexan/Essigester 1:1) einheitlich waren. Die 1,9 g Tosylester wurden, wie oben bei der Bereitung von **34** beschrieben, in DMF und NaN₃ der Azidolyse unterworfen und wie dort aufgearbeitet. Das rohe Azid liess man, in 30 ml Methanol und 30 ml Dioxan gelöst, mit der Lösung von 1,6 g KHCO₃ in 50 ml Wasser 20 Std. bei 20° stehen. Beim Entfernen des Methanols und Dioxans im Vakuum fiel das rohe **41** aus, das man abfiltrierte und mit Wasser neutral wusch: 1,2 g. Durch Chromatographie an 80 g SiO₂ (Eluierungsmittel Chloroform/Äthanol 19:1) liess sich 1,0 g **41** in Prismen (aus Chloroform) vom Smp. 245–249° gewinnen, die nach DC. (Chloroform/Äthanol 9:1) einheitlich waren. – UV.: 217 (13000). – IR. (KBr): u.a. 2080 (Azid), 1808 (Schulter), 1735 (Lacton), 1618 (Doppelbindung). – MS.: M⁺ bei *m/e* 415 (C₂₃H₃₃N₃O₄).

3 β -Amino-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-hydrochlorid (**42**) aus **41**. 250 mg **41** wurden in 90 ml Äthanol gelöst, mit 125 mg 5proz. Pd/CaCO₃ versetzt und 2 Std. in H₂-Atmosphäre bei 20° geschüttelt. Aufarbeitung, wie bei der Hydrierung von **34** beschrieben, gab 40 mg Neutralteil und 200 mg rohes Amin. Daraus wurde, wie bei **35** beschrieben, das Hydrochlorid bereitet: 203 mg rohes **42**, aus Methanol/Aceton Nadeln, Smp. 290–300° (unter Zers.). [α]_D²⁰ = +23° \pm 3° (in Methanol). Die aus dem freien Amin von **42** bereitete Diacetylverbindung gab aus Aceton/Äther Nadeln vom Smp. 241–257°, die mit dem oben beschriebenen Diacetylprodukt **36** identisch waren.

3 β -Acetylamino-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid (**43**) aus dem freien Amin von **42**. 300 mg freies Amin von **42** wurden in 3 ml Pyridin gelöst, auf –10° abgekühlt, mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 20 Min. bei –10° stehengelassen. Nach Ansäuern mit 2N HCl extrahierte man 5mal mit je 15 ml Chloroform/Äthanol 4:1. Die organischen Phasen wurden der Reihe nach mit KHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: 286 mg Rohprodukt, das aus Methanol auf Zusatz von wenig Äther Prismen gab, die nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton/Äther bei 296–300° schmolzen. Nach DC. (Chloroform/Äthanol 10:1) einheitlich. [α]_D²⁰ = +21,6° \pm 4° (in Methanol). – UV.: 218 (15300). – IR. (KBr): u.a. 1790 (Schulter), 1735 (Lacton), 1655, 1623 (Amid, Doppelbindung). – MS.: M⁺ bei *m/e* 431 (C₂₅H₃₇NO₅).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Deutsche Offenlegungsschrift 2137047, 27. Jan. 1972, Schweizerische Anmeldung 24. Juli 1970; Chem. Abstr. 76, 141218 h (1972).
- [2] L. Sawlewicz, E. Weiss, Horst H. A. Linde & K. Meyer, Helv. 55, 2452 (1972).
- [3] Ernest L. Eliel, «Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen», Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966, besonders S. 518 oben.
- [4] R. Tschesche & K. Bohle, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 2252 (1935).
- [5] S. Rangaswami & T. Reichstein, Helv. 32, 939 (1949).
- [6] U. Stache, W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheit & E. Lindner, Offenlegungsschrift 2013032; Chem. Abstr. 76, 14816 b (1972).
- [7] W. Neumann, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 1547 (1937).
- [8] M. Zingg & K. Meyer, Pharmac. Acta Helv. 32, 393 (1957).
- [9] M. Okada & A. Yamada, Chem. pharm. Bull. 4, 420 (1956), Chem. Abstr. 51, 8775 (1957).
- [10] A. Aebi & T. Reichstein, Helv. 33, 1013 (1950).
- [11] O. Schindler, Helv. 39, 1698 (1956).
- [12] A. Yamada, Chem. pharm. Bull. 8, 18 (1960).
- [13] A. Gubler & Ch. Tamm, Helv. 41, 297 (1958).
- [14] R. Tschesche, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 1554 (1937).
- [15] Ch. Tamm & A. Gubler, Helv. 42, 239 (1959).