

Herstellung von ungesättigten Lactonen der Steroidreihe, XII¹⁾

Synthese von neuen 4,5-Didehydro-14,15β-epoxybufadienoliden und deren L-Rhamnopyranosiden*)

Ulrich Stache*, Kurt Radscheidt*, Werner Haede und Werner Fritsch

Hoechst AG, Postfach 800320, D-6230 Frankfurt/Main 80

Eingegangen am 10. Juni 1981

Durch Addition von hypobromiger Säure an die 14(15)-Doppelbindung des synthetisch zugänglichen 14-Anhydroscillarenons (1), Umwandlung der 15α,14β-Bromhydringruppe zum 14,15β-Epoxid 3 und Reduktion der 3-Oxo- zur 3β-Hydroxygruppe wird das dem Scillarenin strukturell verwandte 14,15β-Epoxy-3β-hydroxy-14β-bufa-4,20,22-trienolid (4) erhalten. – Zur Synthese des 3-α-L-Rhamnopyranosids 11 von 4 wird, ausgehend vom Proscillaridin A (6), nach Schutz der Zucker-Hydroxygruppen als Acetate (6 → 7), Dehydratisierung der 14β-Hydroxygruppe zur 14(15)-Doppelbindung (7 → 8) über das Bromhydrin 9 bzw. das Iodhydrin das im Zuckeranteil acetylierte 14,15β-Epoxy-Analoge 10 des Proscillaridins A erhalten. Das daraus nach Verseifung der Acetat-Schutzgruppen resultierende 14,15β-Epoxy-3β-hydroxy-14β-bufa-4,20,22-trienolid-3-(α-L-rhamnopyranosid) (11), das mit KIO₄ zum Aglycon 4 abgebaut werden kann, zeigt ein interessantes pharmakologisches Wirkungsspektrum, das kurz vorgestellt wird.

Preparation of Unsaturated Lactones in the Steroid Series, XII¹⁾. – Synthesis of Novel 4,5-Didehydro-14,15β-epoxybufadienolides and their L-Rhamnopyranosides*)

14,15β-Epoxy-3β-hydroxy-14β-bufa-4,20,22-trienolide (4), structurally related to scillarenin, was obtained by addition of hypobromous acid to the 14(15)-double bond of synthetically accessible 14-anhydroscillarenone (1), subsequent transformation of the resulting 15α,14β-bromohydrin to the 14,15β-epoxide 3, and reduction of the 3-oxo to the 3β-hydroxy group. – The 3-α-L-rhamnopyranoside 11 of 4 was obtained from proscillaridin A (6) by first protecting the sugar hydroxy groups as acetates (6 → 7) and then dehydrating the 14β-hydroxy group to the 14(15) double bond (7 → 8). Conversion of 8 to the bromohydrin or iodohydrin led subsequently to the 14,15β-epoxy analog of proscillaridin A 10, acetylated in the sugar moiety. Saponification of the acetate protecting groups gave 14,15β-epoxy-3β-hydroxy-14β-bufa-4,20,22-trienolide 3-α-L-rhamnopyranoside (11), which was cleaved to the aglycon 4 with KIO₄. Compound 11 shows an interesting spectrum of pharmacological activity which is briefly presented.

In 4(5)-Stellung ungesättigte, der Steroid-Reihe angehörige 14,15β-Epoxybufadienolide, die strukturell eine Mittelstellung zwischen den herzwirksamen pflanzlichen Scilla-Glycosiden (charakteristische Strukturmerkmale^{2a,c)}: Bufadienolid-Gerüst; 4(5)-Doppelbindung; 14β-Hydroxygruppe; 3β-Glycosid) und den tierischen Krötengiften (charakteristische Strukturmerkmale^{2a,c)}: Bufadienolid-Gerüst; keine 4(5)-Doppelbin-

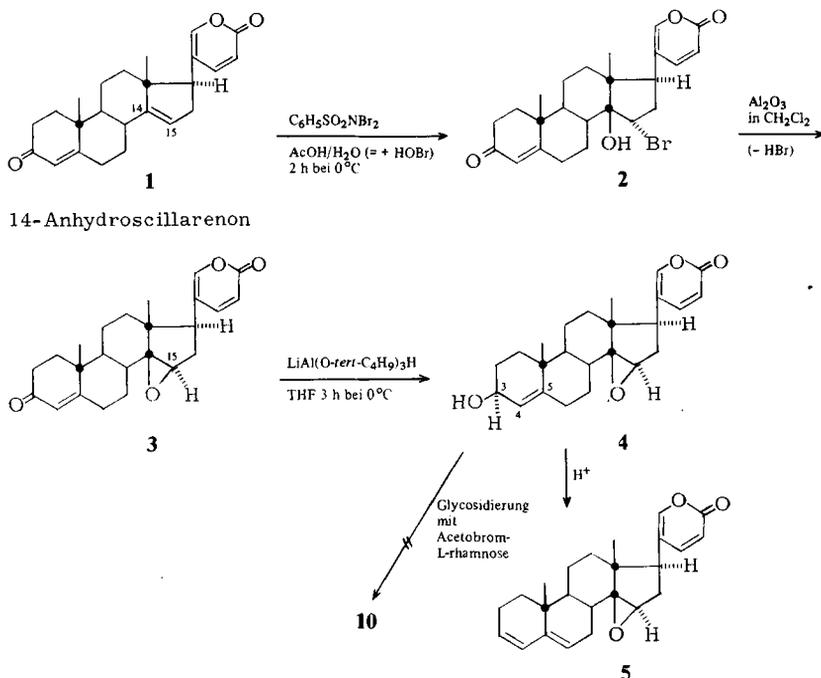
*) Auszugsweise vorgetragen, siehe Lit. ¹⁴⁾.

dung; häufig 14,15 β -Epoxidring anstelle der 14 β -Hydroxygruppe^{2b)}; 3 β -Arginylsuberyl-Ester anstatt des Glycosidanteils) einnehmen, sind bisher nicht in der Natur aufgefunden worden.

Wir stellten uns daher die Aufgabe, diese möglicherweise pharmakologisch und therapeutisch interessante Verbindungsklasse, insbesondere in Form ihrer 3 β -Glycosid-Abkömmlinge, synthetisch zu erschließen.

Zur Realisierung dieses Ziels erwogen wir als erstes, das im Rahmen unserer Arbeiten auf Cortexon-Basis für die Synthese der 14 β -Hydroxybufadienolide Scillarenin und 5 α -Bufalin als Schlüsselprodukt dienende 14-Anhydroscillarenon (**1**)^{3,4)} als Ausgangsverbindung zu verwenden. Durch geeignete Reaktionsführungen sollte dieses in das dem Scillarenin analoge 14,15 β -Epoxybufadienolid übergeführt und letzteres dann mit L-Rhamnose als Zuckerkomponente in 3-Stellung glycosidiert werden.

Selektive Addition von in situ erzeugter hypobromiger Säure aus *N,N*-Dibrombenzolsulfonamid⁵⁾ bei Gegenwart von Essigsäure an die 14(15)-Doppelbindung von **1** ergibt das gegenüber Erwärmung und alkalischen Einflüssen instabile Bromhydrin **2**, aus dem durch Rühren mit neutralem Aluminiumoxid in Dichlormethan bei Raumtemperatur Bromwasserstoff unter Ausbildung eines 14,15 β -Epoxidrings eliminiert wird und in über 50proz. Ausbeute **3** entsteht. Alle physikalischen Daten (IR-, UV-, ¹H-NMR- und Massenspektrum) stehen in Einklang mit der angegebenen Konstitution. Im ¹H-NMR-Spektrum erkennt man das typische singulettartige Signal für das 15 α -konfigurierte H bei $\delta = 3.5$, womit die β -Orientierung des neugebildeten 14,15 β -Epoxidrings in **3** untermauert wird.



Reduktion von **3** mit $\text{LiAl(O-tert-C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$ in Tetrahydrofuran bei 0°C ergibt in stereoselektiver Reaktion unter Ausbildung der 3β -konfigurierten Hydroxygruppe – in Analogie zur entsprechenden Reaktion von Scillarenon zu Scillarenin³⁾ – **4**. Auch bei **4** stehen sämtliche physikalischen und spektroskopischen Daten in Einklang mit der angegebenen Konstitution. Im UV-Spektrum ist das für das α,β -ungesättigte 3-Oxo-4,5-didehydro-System charakteristische Absorptionsmaximum bei 237 nm erwartungsgemäß nicht mehr vorhanden.

*Pataki und Meyer*⁶⁾ erhielten bereits 1955 aus dem Krötengift Marinobufagin (14,15 β -Epoxy-3 β ,5 β -dihydroxybufadienolid) durch *Oppenauer*-Oxidation der 3β -Hydroxy- zur 3-Oxogruppe, anschließende Eliminierung der 5β -Hydroxygruppe zur 4(5)-Doppelbindung und *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion der 3-Oxo- zur $3\alpha/3\beta$ -Hydroxy-Gruppe ein als Anhydromarinobufagin bezeichnetes, in 3-Position nicht näher konfiguratativ zugeordnetes Epimerenpaar, deren eine Komponente mit unserem aus **1** erhaltenen **4** identisch sein dürfte.

Einwirkung von *p*-Toluolsulfonsäure in Dichlormethan auf **4** führt erwartungsgemäß nach Eliminierung der 3β -Hydroxygruppe unter Ausbildung des thermodynamisch begünstigten 3,5-Diensystems zum 14,15 β -Epoxy-14 β -bufa-3,5,20,22-tetraenolid (**5**) mit den für das 3,5-Diensystem charakteristischen UV-Absorptionsmaxima³⁾ bei 227, 233 und 242 nm.

Herzglycosid-Aglycone haben wegen ihrer zu kurzen Wirkungsdauer von etwa 0,5–3 Stunden⁷⁾ trotz oft hoher positiv inotroper Wirkung keine Anwendung in der Humantherapie gefunden. Erst durch Glycosidierung der 3-Hydroxygruppe der Aglycone mit geeigneten Kohlenhydratderivaten wird eine den Anforderungen der therapeutischen Praxis gerecht werdende Wirkungsdauer von möglichst über 12 Stunden erreicht. Aus diesem Grund strebten wir die Synthese des 3- α -L-Rhamnopyranosids **11** des Aglycons **4** an, das sich formal vom bekannten Proscillaridin A (**6**) nur durch die 14,15 β -Epoxydgruppe anstelle der 14 β -Hydroxygruppe unterscheidet.

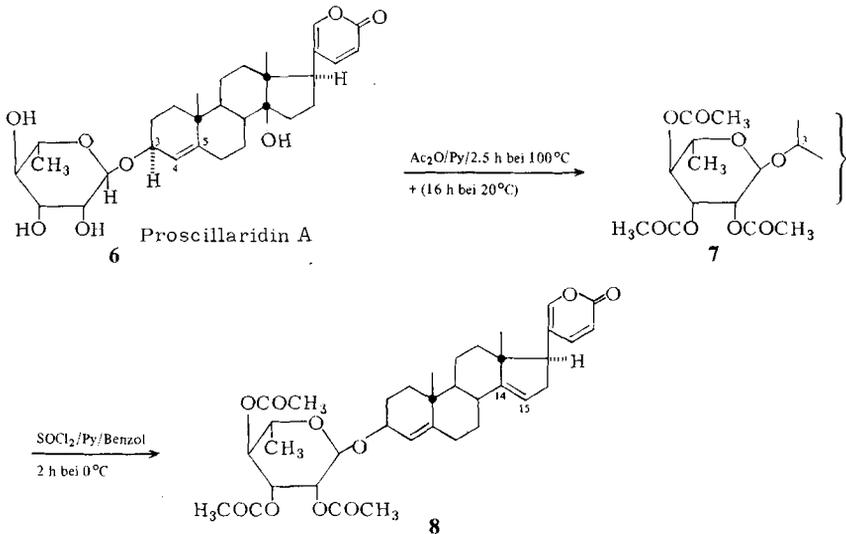
Sämtliche Versuche, die 3β -Hydroxygruppe des synthetisch erhaltenen Aglycons **4** mit 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-rhamnopyranosylbromid und Silbercarbonat bzw. alternativen Silber- bzw. Quecksilbersalzen nach *Koenigs-Knorr*⁸⁾, *Helferich*⁹⁾ oder nach weiteren Varianten, wie z. B. in Anlehnung an die entsprechende zu Resibufogenin führende Glycosidierung¹⁰⁾, unter Bildung des peracylierten L-Rhamnopyranosids **10** zu glycosidieren, scheiterten vor allem daran, daß unter den jeweils zwischenzeitlich auftretenden sauren Reaktionsbedingungen während der Glycosidierungsreaktionen die zur 4(5)-Doppelbindung allylständige, und somit äußerst säureempfindliche 3β -Hydroxygruppe unter Ausbildung des bevorzugten konjugierten 3,5-Diensystems, entsprechend in **5**, eliminiert wird. Als weitere Komplikation kam unter anderem (siehe hierzu auch Lit.¹¹⁾) eine nicht gewünschte Öffnung des 14,15 β -Epoxydrings in **4** durch die während der Glycosidierung intermediär entstehende Bromwasserstoffsäure hinzu.

Aus den genannten Gründen verließen wir die Versuche zur Glycosidierung von **4** und entwickelten das Konzept, **10** bzw. **11** direkt aus dem gut zugänglichen Proscillaridin A (**6**), das bereits die gewünschte L-Rhamnose glycosidisch gebunden enthält, durch geeignete Reaktionsführungen, die die erforderliche Umwandlung der 14 β -Hydroxygruppe in die 14,15 β -Epoxydgruppe ohne chemische Beeinträchtigung der säureempfindlichen Glycosidbindung, der allylständigen 4(5)-Doppelbindung und des 17 β -ständigen α -Pyrone rings gewährleisten, zu synthetisieren. Als unter diesen einschränkenden Prämissen praktisch realisierbares Konzept sahen wir die Acylierung der sekundären Rhamnose-Hydroxylgruppen in **6**, die anschließende Dehydratisierung der tertiären

14 β -Hydroxygruppe zur 14(15)-Doppelbindung, deren selektive Funktionalisierung zu einem 15 α ,14 β -Halohydrin und dessen Umwandlung zum 14,15 β -Epoxidring vor.

Durch 2–3stündiges Erhitzen von **6** auf 100°C mit Acetanhydrid/Pyridin und anschließendes 16stündiges Stehenlassen bei 20°C erreicht man eine quantitative Veresterung der sekundären Hydroxygruppen im Rhamnose-Teil, ohne daß hierbei die tertiäre 14 β -Hydroxygruppe im Aglycon gleichfalls acetyliert wird. Im IR-Spektrum des Acetylierungsprodukts **7** ist neben den neu hinzugekommenen, für Acetatgruppen charakteristischen Banden bei 1715–1740 sowie 1240 und 1220 cm⁻¹ besonders die scharfe Bande bei 3400 cm⁻¹ hervorzuheben, die typisch für tertiäre Hydroxygruppen ist.

Die sich anschließende Dehydratisierung der nicht mitveresterten 14 β -Hydroxygruppe in **7** durch 2stündiges Behandeln von **7** mit 2 Moläquivalenten Thionylchlorid in Pyridin/Benzol bei 0°C verläuft ebenfalls komplikationslos und führt in 88proz. Ausbeute zum 14,15-Didehydrobufatrienolid **8**. Das IR-Spektrum von **8** zeigt nicht mehr die Bande für die 14 β -Hydroxygruppe bei 3400 cm⁻¹. Im ¹H-NMR-Spektrum tritt bei $\delta = 5.3$ ein Multipllett neu auf, das charakteristisch³⁾ für das olefinische Proton in der 15-Position der neu eingeführten 14(15)-Doppelbindung für ist. Interessanterweise wird in **8** unter dem Einfluß der 14(15)-Doppelbindung das sonst bei 14 β -Hydroxy- und 14,15 β -Epoxybufadienoliden liegende Multipllett bei etwa $\delta = 7.8$ für das 22-H des 17-ständigen Pyronrings nach höherem Feld verschoben und fällt bei $\delta = 7.3$ mit dem Multipllett für das 21-H zusammen.

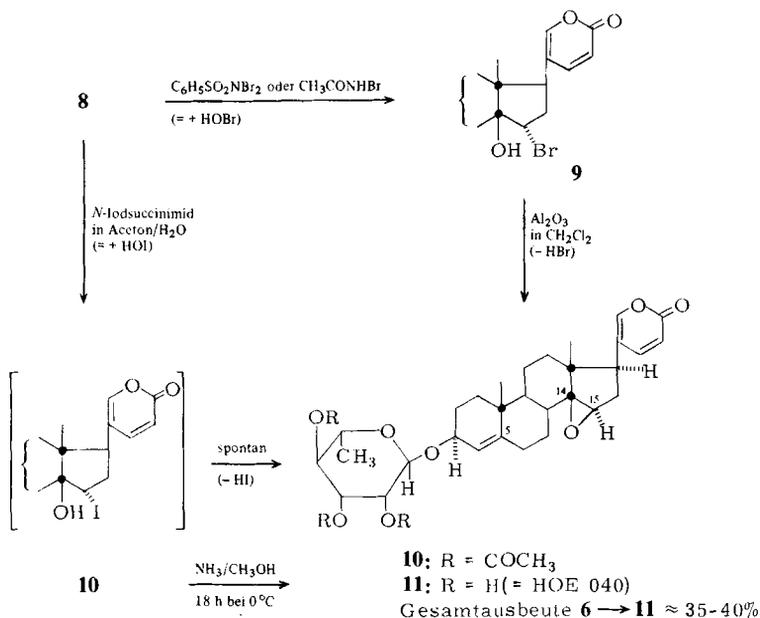


Zur Einführung der 14,15 β -Epoxidgruppe über ein 15 α ,14 β -Halohydrin wandten wir zunächst die bereits früher³⁾ von uns beschriebene, bewährte Addition von hypobromiger Säure in situ an die 14(15)-Doppelbindung von **8** an. Sowohl mit 1 Moläquivalent *N*-Bromacetamid in Aceton/Wasser in Gegenwart von etwas Perchlorsäure und Benzochinon als Radikalfänger als auch mit *N,N*-Dibrombenzolsulfonamid in essigsäurem Reaktionsmedium⁵⁾ addiert die freigesetzte hypobromige Säure in regioselektiver Reak-

tion ausschließlich an die 14(15)-Doppelbindung von **8** unter Bildung des gegenüber Lagerung und Erwärmen äußerst instabilen, aber isolierbaren und kurzzeitig haltbaren 15 α ,14 β -Bromhydrins **9**. Eine gleichzeitige Addition an die 4(5)-Doppelbindung von **8** ist aufgrund der Interpretation der Spektren des aus dem rohen **9** durch schonende Behandlung mit neutralem Aluminiumoxid in Dichlormethan bei 20°C resultierenden Reaktionsproduktes (14,15 β -Epoxybufatrienolid **10**, Ausb. 75%) auszuschließen (s. unten).

Addiert man anstatt hypobromiger Säure die hypoiodide Säure, die in situ aus *N*-Iodsuccinimid in Aceton/Wasser ohne Säurezusatz gebildet wird, an die 14(15)-Doppelbindung von **8**, so isoliert man nach der Aufarbeitung sogleich **10**. Die Bildung eines **9** entsprechenden Iodhydrins konnte hierbei nicht beobachtet werden.

Die nach den drei Herstellungsverfahren erhaltenen **10** stimmten jeweils in allen physikalischen und spektroskopischen Daten überein. Im ¹H-NMR-Spektrum von **10** ist das in **8** bei $\delta = 5.3$ liegende Multipllett für das olefinische 15-H der 14(15)-Doppelbindung nicht mehr vorhanden, statt dessen erscheint jedoch bei höherem Feld ein „singulettartiges“ Multipllett bei $\delta = 3.5$, das typisch für ein am 14,15 β -Epoxydring von Bufadienoliden in 15 α -Stellung befindliches Proton ist¹²⁾. Das für das 4-H an der 4(5)-Doppelbindung charakteristische Signal bei $\delta = 5.2$ (mc) mit der integrierten Fläche = 1.0 beweist, daß die Addition von hypohalogener Säure mit anschließendem Epoxidringschluß regioselektiv ausschließlich an die 14(15)-Doppelbindung und nicht auch an die 4(5)-Doppelbindung von **8** erfolgt ist. Die Tatsache, daß im Massenspektrum von **10** kein höherer Massenpeak als der für **10** geforderte Molekülpeak von $m/e = 654$ auftritt, spricht gleichfalls für den eben geschilderten Sachverhalt.



Vermutlich schirmt der in 3-Position benachbarte Rhamnose-Rest in **8** die 4(5)-Doppelbindung gegenüber sterisch anspruchsvollen Additionsreagentien ausreichend ab und bewirkt auf diese Weise regioselektive Reaktionen an räumlich günstigeren Positionen, wie in unserem Fall an der 14(15)-Doppelbindung.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **10** liegt das bei **8** für das 22-H des Pyronrings nach höherem Feld verschobene Signal (siehe oben) infolge der jetzt vorhandenen 14,15β-Epoxidgruppe¹²⁾ wieder als enges Multipllett bei $\delta = 7.8$ vor. Hervorzuheben sind weiterhin das Singulett bei $\delta = 4.9$ für das 1'-H am C-1'-Anomeriezentrum des Rhamnose-Teils von **10**, das breite Multipllett bei $\delta = 4.0$ für das 3 α -H im Aglycon sowie die für die Rhamnose-Acetatgruppen charakteristische Singulett-Folge zwischen $\delta = 2.2$ und 1.9. Im IR-Spektrum von **10** treten die Acetatbanden zwischen 1745 und 1715 cm⁻¹ (zusammenfallend mit der CO-Bande des α -Pyrons) sowie charakteristischer im Bereich 1240–1215 cm⁻¹ auf. Das im UV-Spektrum von **10** für den α -Pyronring typische Absorptionsmaximum bei 298–300 nm mit $\epsilon = 5400$ unterstreicht, daß während der vorausgegangenen Reaktionsfolge keine Nebenreaktionen an diesem, gegenüber chemischen Einflüssen sehr empfindlichen¹³⁾ Strukturelement abgelaufen sind.

Zur Verseifung der Acetatgruppen wird **10** mit gesättigter methanolischer Ammoniaklösung 16 bis 24 Stunden bei 0°C behandelt, wobei nach chromatographischer Reinigung **11** in über 70proz. Ausbeute erhalten wird.

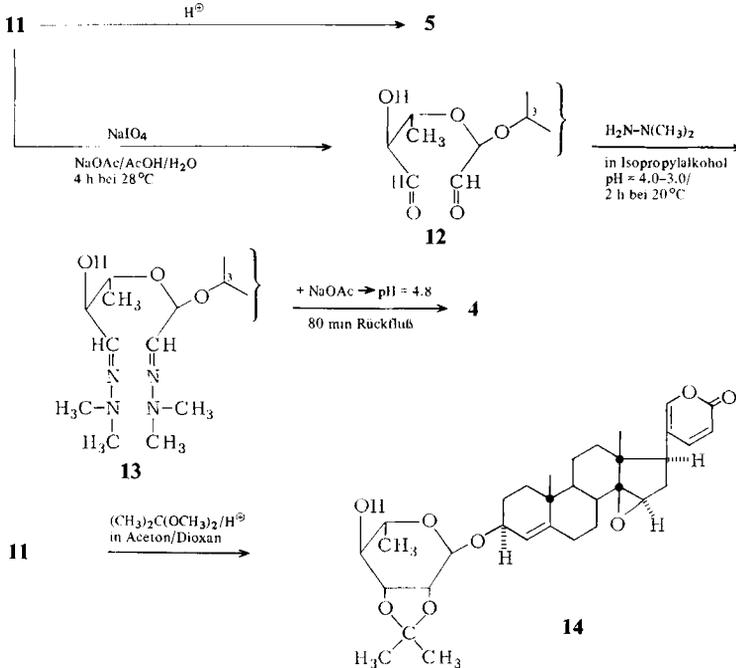
Die physikalischen und spektroskopischen Daten von **11** stehen im Einklang mit der angegebenen Konstitution. Im ¹H-NMR-Spektrum von **11** sind die für die Acetatgruppen bei **10** angeführten charakteristischen Signalmuster bei $\delta = 2.2$ bis 1.9 nicht mehr vorhanden, desgleichen nicht die entsprechenden Banden bei 1745–1715 und 1240 bis 1215 cm⁻¹ im IR-Spektrum.

Bezogen auf eingesetztes **6** wird das bisher nicht bekannt gewordene 14,15β-Analoge **11** des Proscillaridins in fast 40% Gesamtausbeute erhalten und stellt neben dem bereits früher¹⁰⁾ von uns synthetisierten 3-(α -L-Rhamnopyranosid) **15** des Krötengifts Resibufogenin ein weiteres synthetisches Glycosid eines 14,15β-Epoxybufadienolids mit zusätzlicher 4(5)-Doppelbindung im Aglyconanteil dar.

Zur Abrundung der Chemie der in 4(5)-Stellung ungesättigten 14,15β-Epoxybufadienolide strebten wir noch die Herstellung des Aglycons **4** aus dem Glycosid **11** an¹⁴⁾. Einwirkung von Säure führt erwartungsgemäß nicht zu **4** sondern nach Eliminierung des Zuckeranteils unter Ausbildung des begünstigten 3,5-Diensystems zu **5**. Dagegen wird **4** erhalten, wenn in **11** in Anlehnung an ein von v. *Wartburg* und Mitarb.¹⁵⁾ in der Proscillaridin-Reihe erfolgreich ausgearbeitetes Verfahren die vicinalen cisoiden Hydroxygruppen in 2'- und 3'-Stellung mit Natriumperiodat oxidativ zu 2',3'-Dialdehydgruppen (**11** → **12**) aufgespalten und der „offene“ Rhamnoseanteil nach Überführung in die 2',3'-Bis(dimethylhydrazone) (**12** → **13**) durch ständige pH-Kontrolle bei pH = 4.5–4.8 schonend solvolysiert wird, wobei keine nennenswerte Ausweichreaktion zum Dien **5** erfolgt. Das so erhaltene Aglycon **4** stimmt in allen Daten mit dem durch Synthese aus 14-Anhydroscillarenon (**1**) erhaltenen **4** überein.

Der Rhamnoseanteil des neuen 14,15β-Epoxybufatrienolids **11** bietet sich auch für weitere Derivatisierungsreaktionen an¹⁴⁾. Insbesondere die nachbarständigen cisoiden Hydroxygruppen in 2'- und 3'-Stellung im Zuckerteil reagieren mit geeigneten Agentien leicht zu entsprechenden cyclischen 2',3'-Rhamnosederivaten. So führt beispielsweise

die Umsetzung von **11** mit Aceton-dimethylacetal in Aceton/Dioxan mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur in etwa 73proz. Reinausbeute zum gut kristallisierenden 2',3'-Acetonid **14** von **11**. Im ¹H-NMR-Spektrum von **14** treten bei $\delta = 1.5$ und 1.3 zwei neue, für die geminalen Methylgruppen der neu eingeführten Acetonidgruppe charakteristische Singulets auf. Das Singulett bei $\delta = 3.4$ mit der Intensität 1 ist charakteristisch für das 15 α -H aus der 14,15 β -Epoxidgruppe von **14** und beweist, daß der Epoxidring während der Acetonidbildungsreaktion nicht verändert wird. Alle weiteren spektroskopischen Daten sprechen ebenfalls für die angegebene Konstitution von **14**.



Pharmakologische Tests auf Herzwirksamkeit (positiv inotrope Wirkung)*)

Die pharmakologischen Tests mit **11** (= HOE 040) wurden in der Regel im Vergleich zu Proscillaridin (**6**), dem 14 β -Hydroxy-Analogen von **11**, durchgeführt¹⁶⁾.

Am isolierten Meerschweinchenherzen nach *Langendorff* wirkt **11** in 4mal höherer Dosis gleich stark positiv inotrop wie **6** und in gleicher Dosierung gleich stark wirksam wie Digoxin. Beim Hund *in vivo* wirkt **11**, gemessen am Anstieg von dp/dt , interessanterweise gleich stark positiv inotrop wie **6** und stärker als Digoxin.

In Kombination mit Aconitin wirkt **11** auch in 4fach höherer Dosis geringer Kammerflimmern erzeugend auf das isolierte Meerschweinchenherz als **6**. Bei Meerschweinchen *in vivo* liegt die

*) Wir danken den Herren Prof. Dr. E. Lindner und Dr. H.-H. Schöne sowie Frau Dr. G. v. Reitzenstein für die Durchführung der pharmakologischen und biochemischen Untersuchungen, deren Interpretationen und für die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Rhythmusstörungen erzeugende Dosis bei Infusion von **11** 4mal höher als bei **6**, die tödliche Dosis 5mal höher.

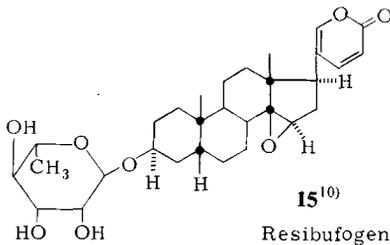
Bei Hunden *in vivo* liegt die PQ-Verlängerung bzw. Rhythmusstörungen bewirkende Dosis bei Infusion von **11** doppelt so hoch wie bei **6**, die tödliche Dosis fast 5mal höher als bei diesem.

In hoher nicht tödlicher Dosis führt **6** bei Hunden zu irreversiblen, wochenlang anhaltenden EKG-Veränderungen. Dies wurde bei **11** in keinem Fall beobachtet. EKG-Veränderungen bildeten sich immer rasch zurück, ein Sachverhalt, der darauf hinweist, daß mit **11** möglicherweise erstmalig ein Herzglycosid aufgefunden wurde, daß hinsichtlich toxischer EKG-Veränderungen einen deutlich besseren therapeutischen Index¹⁷⁾ aufweist als die bisher bekannten Vertreter dieser Gruppe.

Die Abklingquote von **11** liegt beim Rhesusaffen mit 69% in 24 h höher als bei **6** mit 41% in 24 h; beim Hund hat **11** nach ca. 24 h eine Abklingquote von 100%. Die Resorptionsquote von **11** aus dem Duodenum narkotisierter Hunde liegt bei 72%, während **6** nur in einer Quote zwischen 14 und 25% resorbiert wird. Die Konzentration von **11** im Herzen liegt bei Ratten doppelt, bei Hunden 3mal so hoch wie die von **6**. Die Konzentrationen im Gehirn unterscheiden sich nicht.

In vitro war die hemmende Wirkung beider Glycoside auf die $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase aus Ochsenhirn etwa gleich.

Das Aglycon **4** zeigt am isolierten Meerschweinchenherzen etwa 2/3 der positiv inotropen Wirkung von **11** und hat bereits nach 3 bis 4 Stunden eine Abklingquote von 100% (= zu kurz wirksam für therapeutische Anwendung).



Überraschenderweise zeigt das in 4(5)-Position abgesättigte Analoge **15** (Resibufogenin-3- α -L-rhamnopyranosid) von **11** am isolierten Meerschweinchenherzen nur 1/3 bis 1/2 der positiv inotropen Wirkung von **11** und hat am Hund bereits nach 7 Stunden eine Abklingquote von 100% (Wirkungsdauer also etwa 3.5mal kürzer als **11**!).

Hieraus muß man folgern¹⁸⁾, daß die isolierte 4(5)-Doppelbindung von **11** einen bedeutenden Einfluß auf Wirkungshöhe und Wirkungsdauer von 14,15 β -Epoxybufadienoliden – vermutlich durch eine zusätzliche spezifische Bindung zum zuständigen Rezeptor hin – ausübt¹⁸⁾.

Das Acetonid **14** zeigt zwar am Meerschweinchenherzen nur etwa 1/3 bis 1/4 der positiv inotropen Wirkung von **11**, doch scheint es gegenüber letzterem (am Hund) hinsichtlich im EKG erkennbarer cardiotoxischer Merkmale einen noch besseren therapeutischen Index als **11** aufzuweisen (Abklingquote am Hund etwa gleich der von **11**).

Experimenteller Teil*)

Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi), nicht korrigiert. – IR-Spektren (in KBr): Gitterspektrophotometer Perkin-Elmer 521. Es werden jeweils nur die charakteristischen Banden

*) Wir danken Frau *M. Rudat*, Herrn *K. Fachinger* und Herrn *A. Janocha* für die interessierte und engagierte Mitarbeit.

angeführt. – UV-Spektren (in Methanol): Spektralphotometer Beckman DK 1A. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (wenn nicht anders erwähnt, in CDCl_3 ; Tetramethylsilan als innerer Standard): Varian A 60 oder T 60. – Massenspektren (MS): Gerät MS 9 (Fa. AEI). – Optische Drehwerte: Polariometer Perkin-Elmer 141 ($c = 0.5$, wenn nicht anders angegeben). – Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten Kieselgel F_{254} (Fa. Merck). Als Fließmittel wurde, wenn nicht anders angeführt, Toluol/Methanol/Aceton (80:20:5) verwendet (Laufstrecke 15 cm; 1mal entwickelt). Die Sichtbarmachung der Flecke erfolgte mit Iod-Dampf bzw. durch Bestrahlung mit UV-Licht. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Merck), Korngröße 0.063–0.0200 mm (70–230 mesh SDTM).

Die Autoren danken Herrn Dr. *H.-W. Fehlhaber* für die Aufnahme und Diskussion der $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren.

14,15 β -Epoxy-3-oxo-14 β -bufa-4,20,22-trienolid (3): Zu 1.82 g (5.0 mmol) 14-Anhydroscillar-arenon (**1**)³⁾ in 70 ml Dioxan + 5 ml Dichlormethan werden nacheinander 14.4 ml Wasser, 1.5 ml Eisessig und 1.4 g *N,N*-Dibrombenzolsulfonamid gegeben. Nach 2 h bei 0°C wird in 300 ml Eis/Wasser, das 10 ml gesättigte $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung enthält, gegossen und anschließend 3mal mit je 50 ml eiskaltem Dichlormethan unter Zusatz von Eisstückchen extrahiert. Die organischen Auszüge werden rasch 3mal mit Eis/Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und mit kaltem Dichlormethan auf 180 ml aufgefüllt. Die das Bromhydrin **2** enthaltende Lösung wird mit 35 g neutralem Aluminiumoxid „Woelm“, Akt.-Stufe II, versetzt und unter Lichtausschluß 1 h bei 20°C gerührt. Nach Abfiltrieren des Al_2O_3 , das einige Male mit CH_2Cl_2 gewaschen wird, wird i. Vak. eingengt und aus Methanol/Diethylether kristallisiert. Ausb. 0.97 g (51%) **3** vom Schmp. 212–218°C. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 224–225°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.4^\circ$ (Methanol). DC: $R_{\text{F}} = 0.62$ – IR: 1735, 1715, 1660, 1610, 1530 (α -Pyroneering; 3-CO mit Δ^4). – UV: $\lambda_{\text{max}_1}(\epsilon) = 298$ –300 nm (5750) (α -Pyrone); $\lambda_{\text{max}_2} = 237$ nm (16500) (3-CO mit Δ^4). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.8$ (2d; 22-H mit $J_{22,23} = 10$ Hz und $J_{22,21} = 2.5$ Hz), 7.2 (d; 21-H), 6.3 (2d; 23-H), 5.7 (s; 4-H), 3.5 (mc; 15 α -H), 1.2 (s; 19- CH_3), 0.8 (s; 18- CH_3); *kein* m bei $\delta = 5.3$ für 1H an C-15 von $\Delta^{14(15)}$ mehr vorhanden! – MS: $m/e = 380$ (M^+).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (380.5) Ber. C 75.76 H 7.42 Gef. C 75.18 H 7.34

14,15 β -Epoxy-3 β -hydroxy-14 β -bufa-4,20,22-trienolid (4): Zu 519 mg (1.4 mmol) **3** in 52 ml absol. Tetrahydrofuran wird bei –5°C innerhalb von 10 min eine Lösung von 3.36 g $\text{LiAl}(\text{O-tert-C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$ in 22.6 ml Tetrahydrofuran eingerührt. Nach 3stdg. Rühren bei 0°C werden 1.2 ml Eisessig in 20 ml Wasser zugetropft. Nach 30 min wird durch ein Klärschichtfilter abgesaugt, mit Chloroform gewaschen und das Filtrat mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der mit Ether digerierte Rückstand ergibt 436 mg (84%) laut DC einheitliches **4** vom Schmp. 188–197°C, das mehrmals aus Aceton/Äther umkristallisiert wird: Schmp. 197–200°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.0^\circ$ (Methanol). DC: $R_{\text{F}} = 0.42$. – IR: 3430 (3-OH), 1710, 1630, 1530 cm^{-1} ; keine Banden für die Gruppierung 3-CO mit Δ^4 mehr vorhanden. – UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 298$ –300 nm (5800), *kein* λ_{max} bei 237 nm mehr vorhanden. – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.7$ (2d; 22-H mit $J_{22,23} = 10$ Hz und $J_{22,21} = 2.5$ Hz), 7.3 (d; 21-H), 6.2 (2d; 23-H), 5.2 (mc; 4-H), 3.4 (mc; 15 α -H), 1.1 (s; 19- CH_3), 0.8 (s; 18- CH_3). – MS: $m/e = 382$ (M^+), 364 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (382.5) Ber. C 75.36 H 7.91 Gef. C 75.04 H 7.85

14,15 β -Epoxy-14 β -bufa-3,5,20,22-tetraenolid (5): 200 mg (0.52 mmol) **4** und 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 30 ml Dichlormethan 4.75 h bei 20°C gerührt. Nach dem Neutralisieren mit NaHCO_3 wird in 150 ml Wasser eingegossen, mit Dichlormethan mehrmals extrahiert, die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Diethylether kristallisiert und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 52 mg (27%) **5** vom

Schmp. 227–231 °C. $[\alpha]_D^{20} = -118^\circ$ (Chloroform). DC: $R_F = 0.6$. – IR: 1710–1720, 1630, 1530 cm^{-1} ; keine OH-Bande. – UV: Doppelbindungen in 3- und 5-Stellung: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 227$ (21700), 233 (21800), 242 nm (14000); α -Pyrone: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 299$ nm (5900). – $^1\text{H-NMR}$: Signal bei $\delta = 3.4$ (mc) für $15\alpha\text{-H}$ des 14,15 β -Epoxydrings noch vorhanden.

3 β ,14-Dihydroxy-14 β -bufa-4,20,22-trienolid-3-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-rhamnopyranosid) (Proscillaridin-A-2,3,4-triacetat) (7): 23.8 g (45.0 mmol) Proscillaridin A (6), 300 ml absol. Pyridin und 160 ml Acetanhydrid werden 2.5 h auf 100 °C erwärmt und 16 h bei Raumtemp. stehengelassen. Der durch Einrühren der Reaktionsmischung in 8.5 l Eis/Wasser erhaltene Niederschlag wird mit 2 l Wasser gewaschen und in 400 ml Dichlormethan aufgenommen. Man trennt die wäßrige Phase ab, wäscht 2mal mit je 150 ml Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft i. Vak. ein. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 29.1 g (99%) 7 vom Schmp. 130–134 °C bzw. 205–208 °C (2 Kristallmodifikationen). $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (Chloroform). DC: $R_F = 0.39$. – IR: 3400 (14-OH), 1740, 1715, 1630, 1530, 1240 und 1220 (Acetat), 1040 cm^{-1} (Glycosid). – UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 298$ –299 nm (5300).

$\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_{11}$ (654.8) Ber. C 65.83 H 7.37 O 26.80 Gef. C 65.64 H 7.43 O 26.95

3 β -Hydroxybufa-4,14,20,22-tetraenolid-3-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-rhamnopyranosid) (8): Zu 33.0 g (50.0 mmol) 7 in 133 ml absol. Benzol und 73 ml absol. Pyridin wird bei 0 °C eine Mischung aus 113 ml Benzol, 37.7 ml Pyridin und 7.5 ml frisch destilliertem Thionylchlorid getropft. Die Innentemperatur soll 10 °C nicht übersteigen. Nach 2stdg. Rühren bei 0 °C wird in Eis/Wasser eingegossen, mit insgesamt 600 ml Dichlormethan extrahiert, der Extrakt nacheinander mit 100 ml 2 N HCl, 100 ml Wasser, 100 ml 2 N NaHCO_3 und 2mal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt, der Rückstand in 20 ml Benzol aufgenommen und über Kieselgel „Merck“ (Säulenfüllungsmaße: 30 \times 6 cm) mit 3 l Benzol und 3.5 l Diethylether als Elutionsmittel chromatographiert. Der nach dem Abdampfen der Elutionsmittel erhaltene Rückstand wird mit 50 ml Wasser verrührt, das Kristallisat abfiltriert und über P_2O_5 i. Vak. getrocknet. Ausb. 24.9 g (88%) 8 vom Schmp. 126–128 °C. $[\alpha]_D^{20} = -49.4^\circ$ (Methanol). DC: $R_F = 0.61$. – IR: 1740, 1630, 1530, 1240, 1215, 1110, 1065 cm^{-1} ; Bande für 14-OH bei 3400 cm^{-1} fehlt. – UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 298$ –300 nm (5500). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.3$ (2m; 22-H und 21-H), 6.3 (2d; 23-H), 5.3 (m; 15-H), 5.2 (mc; 4-H), 4.9 (mc scharf; 1'-H), 4.1 (m, br; 3 α -H), 2.1, 2.0, 1.99, 1.95 (4s der drei Acetatgruppen im Zucker), 1.1 (s; 19- CH_3), 0.8 (s; 18- CH_3). – MS: $m/e = 638$ (M^+).

$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_{10}$ (638.7) Ber. C 67.69 H 7.26 Gef. C 67.42 H 7.33

14,15 β -Epoxy-3 β -hydroxy-14 β -bufa-4,20,22-trienolid-3-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-rhamnopyranosid) (10)

a) Mit *N*-Bromacetamid: Zu 51.2 g (80.0 mmol) 8 in 1.02 l Aceton und 100 ml Wasser werden bei –10 °C nacheinander unter Rühren 11.47 g *N*-Bromacetamid (91.7proz.; 1.02 Moläquivv.), 10 ml 20proz. Perchlorsäure und 1.0 g Benzochinon gegeben. Nach 5.5stdg. Rühren unter Lichtausschluß und unter N_2 bei –10 bis –15 °C wird in 2 l Eis/Wasser gegossen. Die Kristalle, die das instabile Bromhydrin 9 darstellen, werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit insgesamt 1 l Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und dann mit 690 g Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) 1,25 h intensiv bei 20 °C gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Ethanol wird weitere 15 min gerührt, abfiltriert und der Filtrückstand mit 800 ml Dichlormethan, das 2.5% Methanol enthält, gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Petrolether sowie Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 39.3 g (75%) 10 vom Schmp. 150–151 °C. $[\alpha]_D^{20} = -64.6^\circ$ (Chloroform). DC: $R_F = 0.55$. – IR: 1745, 1715, (OAc und α -Pyrone), 1630, 1530, (α -Pyrone), 1240 und 1215 (OAc), 1070, 1040 cm^{-1} . – UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 298$ –300 nm (5400). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.8$ (2d; 22-H mit $J_{22,23} = 10$ und $J_{22,21} = 3$ Hz), 7.2 (m; 21-H), 6.3 (2d bzw. 2mc; 23-H), 5.3 (mc; 4-H), 4.9 (s; 1'-H), 4.0

(m; 3 α -H), 3.5 (s bzw. mc; 15 α -H), 2.2, 2.05, 2.0, 1.95 (4s der drei Acetatgruppen im Zucker), 1.2 (s; 19-CH₃), 0.8 (s; 18-CH₃). – MS: m/e = 654 (M^+).

C₃₆H₄₆O₁₁ (654.8) Ber. C 66.03 H 7.08 O 26.88 Gef. C 66.38 H 6.92 O 27.07

b) Mit *N,N*-Dibrombenzolsulfonamid: Zu 3.0 g (4.7 mmol) **8** in 70 ml Dioxan werden nacheinander 14.4 ml Wasser, 1.5 ml Eisessig und 1.2 g (3.5 mmol) *N,N*-Dibrombenzolsulfonamid gegeben. Nach 2stdg. Stehenlassen im Dunkeln bei 0°C wird in Eis/Wasser, das Na₂S₂O₃ enthält, eingegossen, der erhaltene Niederschlag abfiltriert und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet. Ausb. 3.3 g rohes Bromhydrin **9** (DC: R_F = 0.43, Beilsteinprobe auf Halogen stark positiv), das sogleich in die Folgereaktionen zu **10** eingesetzt wird.

Hierzu werden 2.8 g **9** in 80 ml Dichlormethan mit 30 g Al₂O₃ Woelm, neutral, Akt.-Stufe II, unter Lichtausschluß 1 h bei 20°C gerührt, dann wird vom Al₂O₃ abfiltriert, dieses mehrmals mit Dichlormethan gewaschen, die vereinigten Extrakte eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Diethylether und Methanol umkristallisiert. Man erhält 1.1 g (40% bezogen auf **8**) **10** vom Schmp. 148–150°C, mit $[\alpha]_D^{20}$ = –64.1° (Chloroform) und den gleichen spektroskopischen und analytischen Daten, wie für **10** unter a) angegeben.

c) Mit *N*-Iodsuccinimid: Zu 24.9 g (39.0 mmol) **8** in 2.49 l Aceton werden 18.0 g (80.0 mmol) *N*-Iodsuccinimid in je 527 ml Aceton und Wasser gegeben. Nach 20stdg. Rühren bei 20°C wird in 16 l, 100 g Na₂S₂O₃ enthaltendes Eis/Wasser eingegossen. Man filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser, nimmt ihn mit 500 ml Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase 2mal mit Wasser, trocknet mit Na₂SO₄ und engt i. Vak. ein: 25.6 g schaumiger Rückstand (Beilsteinprobe auf Halogen negativ, analytische Iodbestimmung: 0% Iod), der aus Methanol/Ether kristallisiert wird. Ausb. 13.2 g (52%) **10** vom Schmp. 147–149°C, das in allen Daten mit dem nach a) und b) erhaltenen **10** übereinstimmt.

14,15 β -Epoxy-3 β -hydroxy-14 β -bufa-4,20,22-trienolid-3-(α -L-rhamnopyranosid) (**11**): 25 g des nach a), b) oder c) erhaltenen **10** in 1.9 l eisgekühltem absol. Methanol (Auflösung unbedingt erforderlich!) werden mit 382 ml einer auf 0°C abgekühlten gesättigten methanolischen Ammoniaklösung versetzt und 18 h bei 0°C stehengelassen. Ein Ansteigenlassen der Reaktionstemperatur bis auf Raumtemperatur (ca. 20°C), wie bei entsprechenden Verseifungen von Cardenolid-Glycosidacetaten oft üblich, ist zu vermeiden, da hierbei der gegenüber dem Butenolidring von Cardenoliden alkaliempfindlichere α -Pyrone-Ring von **10** gleichfalls langsam chemisch abgebaut wird, wie man aus dem zeitlich abhängigen Abfall der molaren Extinktion des UV-Absorptionsmaximums bei 298–300 nm entnehmen kann. Die Reaktionslösung wird i. Vak. bei 0°C eingedampft und der Rückstand (20 g) an Kieselgel (Säulenmaße: 35 × 6 cm) mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. (Die Chromatographie ist für Ansätze im technischen Maßstab nicht erforderlich). Nach Durchsatz von 4 l Essigester, wobei in der Regel ein Vorlauf von 500 ml Essigester ein nicht verwertbares Nebenprodukt enthält, wird nach Abdestillieren i. Vak., Kristallisieren des Rückstands mit Diisopropylether und 2maligem Umkristallisieren aus Methanol/Ether 14.6 g (71%) DC-einheitliches (nur 1 Punkt bei R_F = 0.22) **11** vom Schmp. 198–200°C erhalten, das nach dem Umfällen aus Dichlormethan/Ether einen Schmp. von 166–168°C zeigt (Polymorphie!). $[\alpha]_D^{20}$ = –66.2° (Chloroform). – IR: 3420, 1710, 1625, 1530, 1120, 1040, 970, 820 cm⁻¹; Acetatbanden bei 1215–1240 cm⁻¹ nicht mehr vorhanden. – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 298–300 nm (9700). – ¹H-NMR: δ = 7.8 (2d; 22-H mit $J_{22,23}$ = 10 Hz und $J_{22,21}$ = 3 Hz), 7.3 (m; 21-H), 6.3 (2 mc; 23-H), 5.3 (mc; 4-H), 4.9 (s; 1'-H), 3.9 (m; 3 α -H), 3.5 (s; 15 α -H), 1.1 (s; 19-CH₃), 0.8 (s; 18-CH₃). – MS: m/e = 528 (M^+).

C₃₀H₄₀O₈ (528.7) Ber. C 68.16 H 7.63 O 24.21 Gef. C 68.33 H 7.71 O 24.30

14,15 β -Epoxy-14 β -bufa-3,5,20,22-tetraenolid (**5**) aus **11**: 300 mg (0.5 mmol) **11** in 30 ml Dichlormethan und 10–15 ml Tetrahydrofuran werden mit 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure 5 h bei

20°C gerührt. Nach Neutralisieren mit NaHCO_3 wird in 150 ml Wasser eingegossen, mit Dichlormethan extrahiert, die Extrakte mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es wird aus Aceton umkristallisiert und 78 mg (40%) **5** vom Schmp. 228–232°C mit den gleichen Daten, wie für die Darstellung von **5** aus **4** beschrieben, erhalten.

14,15β-Epoxy-3β-hydroxy-14β-bufa-4,20,22-trienolid (4) aus 11: Zu einer Suspension von 4.23 g (20.0 mmol) Natriumperiodat und 5.44 g (40.0 mmol) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ in 50 ml 50proz. Essigsäure gibt man in mehreren Anteilen bei 28°C unter Rühren 2.64 g (5.0 mmol) **11** hinzu (exotherme Reaktion!). Nach 4stdg. Rühren gießt man in 250 ml Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit 2proz. KHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Der erhaltene Rückstand (2.7 g) wird in 16.2 ml Isopropylalkohol gelöst und zu einer Lösung von 1.9 ml (25.0 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin in 5.5 ml Isopropylalkohol, die mit ca. 13 ml 2 N H_2SO_4 auf pH = 4.0 gestellt worden ist, gegeben. Nach 2stdg. Rühren bei 20°C, wobei der pH-Wert ständig überwacht und durch Zugabe von Natriumacetat auf pH = 4.0–3.0 gehalten wird, wird mit Natriumacetat auf pH = 4.8 gestellt und 80 min unter Rückfluß erhitzt, wobei auch hier durch Zugabe von Natriumacetat der pH-Wert bei ca. 4.8 gehalten wird. Man versetzt mit 100 ml Wasser, extrahiert mit Chloroform, wäscht die organische Phase mit Wasser, 0.5 N H_2SO_4 , 2proz. KHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Der erhaltene Schaum (2.34 g) wird an Kieselgel (Säulenmaße: 20 × 3 cm) chromatographiert: Nach Elution mit 1100 ml Toluol und 1 l Dichlormethan, die ölige, nicht gewünschte Produkte liefern, wird mit 5.5 l Dichlormethan und 2 l Dichlormethan/Essigester (8:2) eluiert, wobei nach Abdestillieren der Lösungsmittel die erhaltenen kristallisierten Rückstände aus Aceton/Ether umkristallisiert werden. Ausb. 820 mg **4** vom Schmp. 198–200°C, das in allen spektroskopischen Daten (IR, UV, NMR, MS) sowie im R_F -Wert (0.42) des DC mit dem aus **1** erhaltenen **4** übereinstimmt. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.1^\circ$ (Methanol).

14,15β-Epoxy-3β-hydroxy-14β-bufa-4,20,22-trienolid-3-(2,3-O-isopropyliden-α-L-rhamnopyranosid) (14): 1.06 g (2.0 mmol) **11** in 49 ml absol. Dioxan und 30.8 ml absol. Aceton werden mit 16.8 ml Aceton-dimethylacetal und 169 mg *p*-Toluolsulfonsäure 3 h bei 20°C gerührt. Man gießt in 400 ml Wasser, das zur Neutralisation der Säure überschüssiges NaHCO_3 enthält, ein, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die Extrakte mit Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Der kristalline Rückstand (980 mg) wird aus Methanol/Dichlormethan/Ether und Dichlormethan/*n*-Hexan umkristallisiert und ergibt 830 mg (73%) **14** vom Schmp. 215°C. – Bei einer anderen Aufarbeitungsart wird der Reaktionsansatz nach dem Abreagieren i. Vak. bei 30°C Badtemp. eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht und wie oben umkristallisiert; Schmp. 216°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.0^\circ$ (Chloroform). – DC: $R_F = 0.53$. – IR: 3480 (4'-OH), 1740 und 1720 sowie 1630 und 1530 (α-Pyron), 1220, 1130, 1070, 1050, 1020, 990, 860 cm^{-1} . – UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 298 - 300 \text{ nm}$ (5650). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.75$ (2d; 22-H mit $J_{22,23} = 10 \text{ Hz}$ und $J_{22,21} = 2.5 \text{ Hz}$), 7.2 (d; 21-H), 6.2 (d; 23-H), 5.4 (mc; 4-H), 5.2 (s; 1'-H), 4.1 (m, br), 3.4 (s; 15α-H) und 3.7 (m), (4H von 2'-, 3'-, 4'-, 5'-H), 1.5 und 1.3 (2s von 2',3'-Acetonid), 1.2 (d; 6'-CH₃), 1.1 (s; 19-CH₃), 0.8 (s; 18-CH₃). – MS: $m/e = 568$ (M⁺).

Elementaranalyse (Trocknen ohne Erhitzen i. Hochvak. über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz):

$\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_8$ (568.7) Ber. C 69.69 H 7.80 O 22.51 Gef. C 69.05 H 7.68 O 22.92

- ¹⁾ XI. Mitteil.: U. Stache, W. Fritsch, W. Haede und K. Radscheidt, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1461.
- ²⁾ ^{2a)} H. Lettré, H. H. Inhoffen und R. Tschesche, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, 2. Aufl., Bd. 1, S. 287, Enke-Verlag, Stuttgart 1954. – ^{2b)} H. Linde und K. Meyer, Experientia **14**, 238 (1958). – ^{2c)} L. F. Fieser und M. Fieser, Steroide, S. 801, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- ³⁾ U. Stache, K. Radscheidt, W. Fritsch, W. Haede, H. Kohl und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **750**, 149 (1971).
- ⁴⁾ U. Stache, K. Radscheidt, W. Fritsch, H. Kohl, W. Haede und H. Ruschig, Tetrahedron Lett. **1969**, 3033.
- ⁵⁾ K. Ponsold, Chem. Ber. **95**, 1727 (1962).
- ⁶⁾ S. Pataki und K. Meyer, Helv. Chim. Acta **38**, 1631 (1955).
- ⁷⁾ K. R. H. Repke, Pharmazie **27**, 693 (1972).
- ⁸⁾ W. Koenigs und E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 957 (1901).
- ⁹⁾ B. Helferich und K. F. Wedemeyer, Liebigs Ann. Chem. **563**, 139 (1949).
- ¹⁰⁾ W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheidt und U. Stache, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 5.
- ¹¹⁾ H. Linde und K. Meyer, Helv. Chim. Acta **42**, 807 (1959).
- ¹²⁾ Y. Kamano, H. Yamamoto, K. Hatayama, Y. Tanaka, M. Shinohara und M. Komatsu, Tetrahedron Lett. **1968**, 5669.
- ¹³⁾ F. Sondheimer, Chem. Br. **1**, 454 (1965).
- ¹⁴⁾ U. Stache, K. Radscheidt und E. Lindner, Synthese von neuen 14,15 β -Oxidobufadienolid- α -L-rhamnosiden vom Scilla-Typ, GDCh-Vortragstagung der Fachgruppe „Medizinische Chemie“, Münster, 15.–17. September 1976.
- ¹⁵⁾ A. v. Wartburg, M. Kuhn und K. Huber, Helv. Chim. Acta **51**, 1317 (1968).
- ¹⁶⁾ Pharmakologische Versuchsanordnungen und weitere Einzelheiten siehe: E. Lindner, G. v. Reitzenstein und H. H. Schöne, Arzneim.-Forsch./Drug Res. **29** (I), 221 (1979).
- ¹⁷⁾ Th. W. Güntert und H. H. A. Linde, Experientia **33**, 697 (1977).
- ¹⁸⁾ U. Stache und E. Lindner, Chemie und Pharmakologie von HOE 040, einem neuen halbsynthetischen 14,15 β -Epoxybufadienolid-Glycosid, Referate zum Thema „Herzglycoside: Trennung von Inotropie und Toxizität – Möglichkeiten zur Vergrößerung der therapeutischen Breite“ anlässlich des „Kieler Gesprächs“ am 8. 2. 80 im Klinikum der Universität Kiel (Veranstalter: Prof. Dr. H. Lüllmann, Pharmakologisches Institut der Universität Kiel).

[102/81]