

107. Über Buxamin, Nor-buxamin und Buxaminol, neue Alkaloide aus *Buxus sempervirens* L.

von **D. Stauffacher**

(26. III. 64)

Aus den Blättern von *Buxus sempervirens* L. (*Buxaceae*) isolierten SCHLITTLER und Mitarbeiter [1]¹⁾ vor einigen Jahren verschiedene Alkaloide mit unbekannter Struktur. Erst in neuerer Zeit wurden Struktur und abs. Konfiguration von Buxus-Alkaloid «A» (= Cyclobuxin) durch BROWN & KUPCHAN [2] und von Buxus-Alkaloid «L» durch CALAME & ARIGONI [3] aufgeklärt. Sie bilden eine neue Klasse von Alkaloiden, die man als Triterpenoidamine bezeichnen kann.

Nachfolgend wird die Isolierung, Charakterisierung und Ermittlung der Partialstrukturen von drei neuen Buxus-Alkaloiden beschrieben, die sich von den bis anhin bekannten Buxus-Alkaloiden deutlich unterscheiden.

Zur Isolierung der neuen Alkaloide verteilte man das in üblicher Weise gewonnene Gemisch der rohen Gesamtalkaloide²⁾ vorerst zwischen Acetatpuffer vom pH 5 und Chloroform, dann zwischen Acetatpuffer vom pH 6,5 und Benzol, wobei mengenmässig insgesamt etwa 60% der Rohalkaloide in die organischen Lösungsmittel übergingen. Die aus der wässrigen Lösung bei pH 11 freigesetzten starken Basen wurden an Aluminiumoxid chromatographiert. Mit Benzol liessen sich zuerst das bereits bekannte Buxus-Alkaloid «L» (1a, d) [3] und zwei neue Nebenalkaloide³⁾ eluieren. Die nachfolgenden Benzoleluate lieferten die neuen Alkaloide Buxamin und Norbuxamin sowie ein weiteres unbekanntes Nebenalkaloid³⁾. Benzol + 0,5% Alkohol eluierte dann das bekannte Buxus-Alkaloid «A» [1a, b] (= Cyclobuxin [2]) sowie zwei weitere Nebenalkaloide³⁾. Durch Elution mit Benzol + 1% Alkohol wurde schliesslich ein weiteres neues Alkaloid, Buxaminol, gewonnen.

Während das Buxamin, C₂₆H₄₄N₂ (I)⁴⁾, und das Norbuxamin, C₂₅H₄₂N₂ (II), amorph sind, konnte das Buxaminol, C₂₆H₄₄ON₂ (III), kristallisiert erhalten werden. Alle drei Alkaloide enthalten in ihrer Molekel zwei basische Stickstoffatome, von denen je eines zu einer primären Aminogruppe gehört. Sie bilden mit Ketonen oder Aldehyden sehr leicht kristallisierende Derivate, die sich zur Trennung und zur Charakterisierung der Alkaloide eignen. Beim Stehenlassen der Alkaloide in acetonischer Lösung kristallisieren die entsprechenden N-Isopropyliden-Derivate (IV, V, VI) aus. Sie zeigen im IR.-Spektrum eine C=N-Bande bei 1660-1670 cm⁻¹ (Fig. 1-3). Durch Wasser werden sie unter sauren und alkalischen Bedingungen leicht wieder in Aceton und genuines Alkaloid gespalten, weshalb sie bei der Salzbildung in wasserhaltigen Lösungsmitteln stets das Salz, z.B. das Bis-hydrogentartrat (Tab. 1), des genuinen

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 981.

²⁾ Ca. 1% bezogen auf die getrockneten Blätter.

³⁾ Vgl. exp. Teil.

⁴⁾ Dieses Alkaloid wurde auch von Herrn J. P. CALAME am org.-chem. Institut der ETH, Zürich, bei der Isolierung von Alkaloiden aus Buchsblättern erhalten. (Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. D. ARIGONI.)

Alkaloids liefern. Die durch Elementaranalysen, Massenspektren und Titrations gesicherten Bruttoformeln, die Smp., $[\alpha]_D^{20}$ - und DC-Rf-Werte⁵⁾ der drei neuen Alkaloide und ihrer N-Isopropyliden-Derivate sind in der Tab. 1 zusammengestellt. Ihre Bruttoformeln sind jenen der bereits aufgeklärten Buxus-Alkaloide «A» (= Cyclobuxin), $C_{25}H_{42}ON_2$, [1] [2] und «L», $C_{27}H_{48}N_2$ [1] [3] sehr ähnlich und weisen deshalb auf eine Triterpenoidamin-Struktur hin. Ihre UV.-Spektren sind indessen von den

Tabelle 1. *Charakterisierung der neuen Alkaloide*

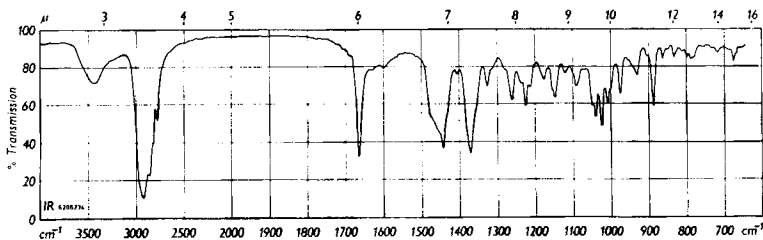
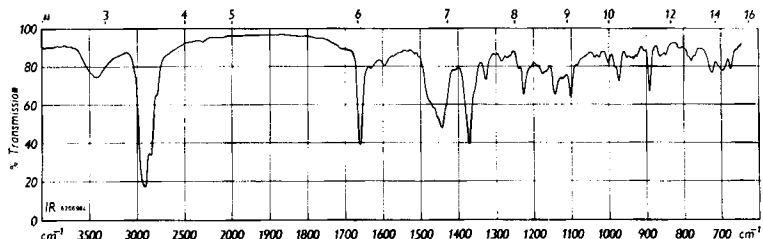
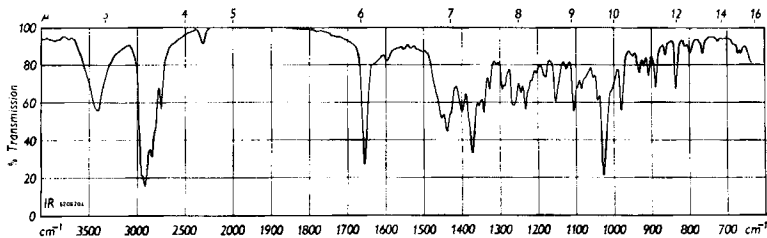
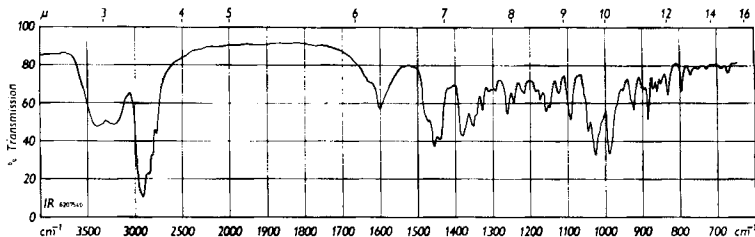
Alkaloid	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in $CHCl_3$	Rf DC ⁵⁾	Bis-hydrogentartrat Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
Buxamin	$C_{26}H_{44}N_2$	—	+ 32°	0,49	Zers. > 210°	+ 26° in 50-proz. Alkohol
N-Isopropyliden-buxamin	$C_{29}H_{48}N_2$	187°	+ 48°	—		
Nor-buxamin	$C_{25}H_{42}N_2$	—	+ 20°	0,46	Zers. > 300°	+ 26° in 50-proz. Alkohol
N-Isopropyliden-nor-buxamin	$C_{28}H_{46}N_2$	193°	+ 30°	—		
Buxaminol	$C_{26}H_{44}ON_2$	200°	+ 38°	0,10	210°	+ 14° in 50-proz. Alkohol
N-Isopropyliden-buxaminol	$C_{29}H_{48}ON_2$	209°	+ 95°	—		

Spektren der bisher bekannten Buxus-Alkaloide deutlich verschieden. Buxamin, Nor-buxamin, Buxaminol und ihre N-Isopropyliden-Derivate haben praktisch die gleichen Absorptionsmaxima: λ_{max} 238, 246 und 254 m μ ($\log \epsilon$: 4,44, 4,46 und 4,26), mit schwach ausgeprägten Maxima, und Schultern bei 270 bis 290 m μ ($\log \epsilon = ca. 2,5$). Diese UV.-Absorptionen entsprechen einem konjugierten Dien-System, das sich über zwei verschiedene, kondensierte Ringe erstreckt. Die Extinktionen sind auffallend hoch und betragen rund das Doppelte der Extinktionen bekannter Dien-Systeme in tetracyclischen Triterpenen [4].

Das im UV.-Spektrum charakteristisch absorbierende konjugierte Dien-System ist im IR.-Spektrum nur schwer (bei 1630 cm^{-1}) nachzuweisen (Fig. 1–4). Die IR.-Spektren von N-Isopropyliden-buxaminol und Buxaminol zeigen sowohl in KBr (Fig. 3 und 4) als auch in CH_2Cl_2 bei 3400 cm^{-1} eine OH-Bande, während diese beim Buxamin, Nor-buxamin und ihren N-Isopropyliden-Derivaten fehlt. Die primäre Aminogruppe lässt sich in den IR.-Spektren von Buxamin, Nor-Buxamin und Buxaminol (Fig. 4) durch eine Absorption bei 1600 cm^{-1} (in KBr) bzw. bei 1580 cm^{-1} (in CH_2Cl_2) nachweisen. Diese fehlt indessen in den IR.-Spektren der N-Isopropyliden-Derivate (Fig. 1–3).

Einen bessern Einblick in die Art der funktionellen Gruppen und der Substituenten ergaben die NMR.-Spektren, deren Signale für Buxamin (I), Nor-buxamin (II) und Buxaminol (III) in Tab. 2 zusammengestellt sind.

⁵⁾ Durchschnittswerte von Dünnschichtchromatogrammen (DC) auf Alox-Schicht (Aluminiumoxid Typ D-5 der Fa. CAMAG, Muttenz BL); Fließmittel: Chloroform mit 2% Butanol + 1% 25-proz. wässrigem Ammoniak; Flecke sichtbar gemacht mit DRAGENDORFF-Reagens. Wassergehalt und Basizität des Mediums auf der DC-Platte reichten aus für eine rasche Freisetzung der genuinen Alkaloide aus den N-Isopropyliden-Derivaten.

IR.-Spektren in KBr⁶⁾Fig. 1. *N*-Isopropyliden-buxaminFig. 2. *N*-Isopropyliden-nor-buxaminFig. 3. *N*-Isopropyliden-buxaminolFig. 4. *Buxaminol*

Auffallend ist das Fehlen der Signale einer für die Buxus-Alkaloide «A» (Cyclobuxin) [2] und «L» [3] typischen Cyclopropyl-CH₂-Gruppe bei 0 bis 1 ppm⁷⁾. Hingegen treten die Signale von zwei Protonen auf, die den im UV.-Spektrum festgestellten zwei konjugierten Doppelbindungen angehören. Das eine Signal (ca. 5,5 ppm) ist durch Kopplung mit Allylprotonen auf ca. 10 Hz verbreitert, während das andere,

⁶⁾ 1 mg Substanz in 300 mg KBr. Der Feuchtigkeitsgehalt der KBr-Plättchen verursachte zusätzliche Absorption bei 3430 cm⁻¹ und bei 1620 cm⁻¹.

⁷⁾ Auch in den Tetrahydro-Derivaten treten keine Signale von Cyclopropyl-Protonen auf.

Tabelle 2. NMR.-Spektren der neuen Alkaloide. δ -Werte in ppm⁸⁾

Buxamin	Nor-buxamin	Buxaminol	Zuordnung
0,70/0,72/0,74/1,02 4 s à 3 H	0,68/0,70/0,75/1,01 4 s à 3 H	0,71/0,73/0,90/1,01 4 s à 3 H	tert. CH ₃
1,09, <i>d</i> , <i>J</i> = 6 Hz, 3 H	1,08, <i>d</i> , <i>J</i> = 6 Hz, 3 H	1,15, <i>d</i> , <i>J</i> = 6 Hz, 3 H	sec. CH ₃
1,2–1,95, <i>m</i> , ca. 12 H	1,2–1,95, <i>m</i> , ca. 12 H	1,2–1,95, <i>m</i> , ca. 11 H	
1,95–2,2, <i>m</i> , ca. 7 H	1,95–2,3, <i>m</i> , ca. 8 H	1,95–2,3, <i>m</i> , ca. 7 H	u. a. Allyl-H
2,29, <i>s</i> , 6 H	2,45, <i>s</i> , 3 H	2,28, <i>s</i> , 6 H	N-CH ₃
2,3–3,2, <i>m</i> , ca. 2 H	2,3–3,2, <i>m</i> , ca. 2 H	2,3–3,2, <i>m</i> , ca. 2 H	> CH-N <
		4,0–4,35, <i>m</i> , 1 H	> CH-O-
5,45–5,63, <i>m</i> , 1 H	5,48–5,66, <i>m</i> , 1 H	5,40–5,57, <i>m</i> , 1 H	Vinyl-H
5,95, <i>s</i> breit, 1 H	5,99, <i>s</i> breit, 1 H	5,90, <i>s</i> breit, 1 H	Vinyl-H

um ca. 0,4 ppm nach tieferem Feld verschobene Signal als ca. 4 Hz breites Singlett erscheint. Diese Signale weisen auf das Vorliegen einer Gruppierung vom Typus $-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}-\text{CH}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}-\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{H}-$ hin.

Aus den Daten der Elementaranalysen, der UV-, IR.- und NMR.-Spektren lassen sich für die drei neuen Alkaloide die folgenden Partialstrukturen ableiten:

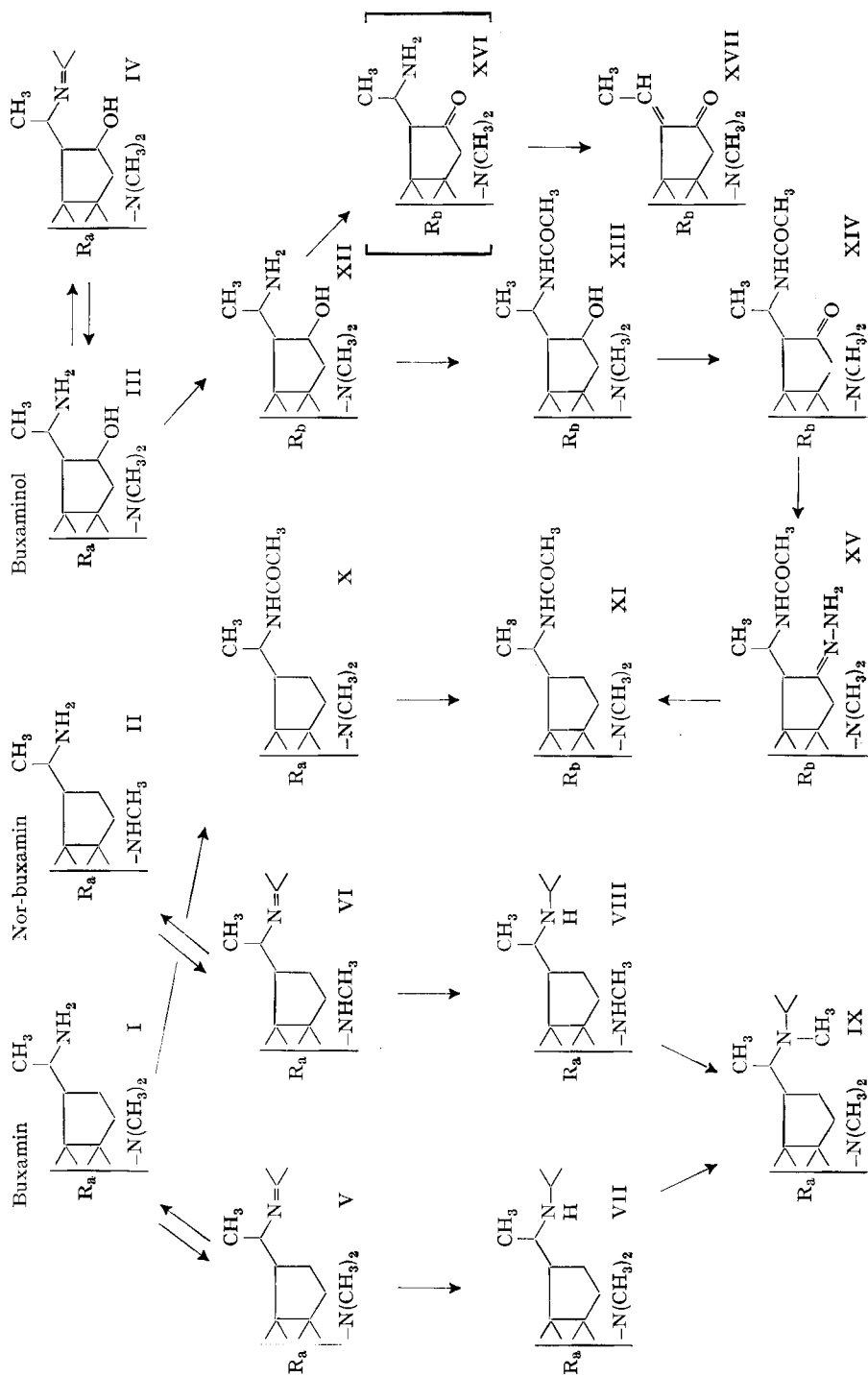
Buxamin (I), C₂₆H₄₄N₂, enthält: 4 carbocyclische Ringe; 4 tertiäre C-Methylgruppen; 1 sekundäre C-Methylgruppe; 2 Doppelbindungen in $-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}-\text{CH}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}-\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{H}-$ verteilt über zwei benachbarte carbocyclische Ringe; 1 Dimethylamino-Gruppe; 1 primäre Aminogruppe:

Im Nor-buxamin (II), C₂₅H₄₂N₂, das anstelle einer Dimethylamino-Gruppe eine Monomethylamino-Gruppe besitzt, finden sich die gleichen Strukturelemente wie im Buxamin. Buxaminol (III), C₂₆H₄₄ON₂, hat alle Strukturelemente mit Buxamin gemeinsam, weist jedoch zusätzlich eine sekundäre Hydroxylgruppe auf.

Die Verknüpfung von Buxamin (I) mit Nor-buxamin (II) und Buxaminol (III) gelang auf den im Formelschema skizzierten Wegen. N-Isopropyliden-buxamin (V) und N-Isopropyliden-nor-buxamin (VI) wurden mit Natriumborhydrid in absolutem Dioxan zu den N-Isopropyl-Derivaten VII und VIII reduziert. Diese lieferten bei der reduktiven Methylierung mit Formaldehyd/RANEY-Nickel/H₂ die gleiche Verbindung IX, C₃₀H₅₂N₂. Damit ist gezeigt, dass beim Buxamin (I) und beim Nor-buxamin (II)

⁸⁾ Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte bei 60 MHz. Als Bezugssignal diente das Signal von Tetramethylsilan ($\delta_{TMS} = 0$). *s* = Singlett, *d* = Dublett, *q* = Quadruplett (die zugehörigen δ -Werte bedeuten deren Zentren), *m* = Multipllett(e) und nicht analysierbare Überlagerung von Signalen. Die beigefügte Anzahl H ist die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl der betreffenden Signalgruppe. Die Substanzen lagen jeweils in ca. 0,5M Lösung in CDCl₃ vor.

Formelschema $R_a = C_{14}H_{27}$: 3 Ringe mit $-CH_2-CH=C-CH-C-CH-$ -System, 4 tert. CH_3 $R_b = C_{17}H_{31}$: 3 Ringe, gesättigt, 4 tert. CH_3 wie bei R_a .



die primäre Aminogruppe an der gleichen Stelle des Ringgerüsts sitzt. Die beiden Alkaloide unterscheiden sich nur durch den Gehalt einer N-Methylgruppe am methylierten Stickstoffatom.

Buxaminol (III) nahm bei der katalytischen Hydrierung (Pt/Eisessig) 2 Mol. Wasserstoff auf. Aus dem entstandenen Isomerengemisch kristallisierte das Tetrahydrobuxaminol vom Smp. 179° (XII) (Ausbeute 60%) aus. Daraus wurde durch kurzes Behandeln mit Acetanhydrid das N-Acetyl-tetrahydrobuxaminol (XIII) vom Smp. 224° gewonnen, welches nach der Oxydation mit Chromtrioxid in Benzol/Eisessig das Keton XIV, Smp. 160°, lieferte. Sein IR.-Spektrum zeigte Absorption bei 1740 cm⁻¹, was das Vorliegen eines Fünfringketons beweist. Das Hydrazon (XV, Smp. 231°) ergab beim Erhitzen mit Kalium-*t*-butylat in Toluol N-Acetyl-tetrahydrobuxamin (XI) vom Smp. 213°, das auch durch katalytische Hydrierung (Pt/Eisessig/2 Mol. H₂) aus N-Acetyl-buxamin (X) als kristallisiertes Hauptprodukt (Ausbeute 60%) erhalten wurde. Durch diese Reaktionen wurde einerseits das Buxaminol (III) mit dem Buxamin (I) verknüpft und andererseits das Vorliegen eines Fünfringes nachgewiesen, der beim Buxaminol (III) eine sekundäre Hydroxylgruppe trägt.

Die Oxydation des kristallisierten Tetrahydrobuxaminols vom Smp. 179° (XII) mit Mangandioxid⁹⁾ in Benzol führte zu einem Gemisch, aus welchem ein α,β -unge-

Tabelle 3. NMR.-Spektren⁷⁾ von N-Acetyl-tetrahydrobuxamin (XI), N-Acetyl-tetrahydro-dehydrobuxaminol (XIV) und α,β -ungesättigtem Keton XVII (δ -Werte in ppm)

XI	XIV	XVII	Zuordnung
0,72/0,84/0,85/0,99 4 s à 3 H	0,72/0,90/1,00/1,03, 4 s à 3 H	0,73/0,91/1,00/1,14, 4 s à 3 H	tert. CH ₃
1,10, <i>d</i> , <i>J</i> = 6 Hz, 3 H	1,27, <i>d</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 3 H	—	sec. CH ₃
1,1–1,95, <i>m</i> , ca. 22 H	ca. 17 H	ca. 17 H	
1,93, <i>s</i> , 3 H	1,88, <i>s</i> , 3 H	1,81, <i>d</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H	<i>s</i> : >N-CO-CH ₃ <i>d</i> : Äthyliden-CH ₃
1,95–2,3, <i>m</i> , ca. 1 H	1,95–2,3, <i>m</i> , ca. 1 H	1,95–2,3, <i>m</i> , ca. 1 H	
—	2,00, <i>s</i> breit, 2 H	2,00, <i>s</i> breit, 2 H	—CH ₂ —CO—
2,25, <i>s</i> , 6 H	2,25, <i>s</i> , 6 H	2,27, <i>s</i> , 6 H	> N-CH ₃
2,3–2,7, <i>m</i> , 1 H	2,3–2,8, <i>m</i> , 1 H	2,4–2,9, <i>m</i> , 1 H	> CH-N <
—	2,40, <i>d</i> ?, 1 H	—	> CH-CO—
3,7–4,2, <i>m</i> , 1 H	3,9–4,4, <i>m</i> , 1 H	—	> CH-N-Ac /
5,42, <i>d</i> , <i>J</i> = 8 Hz, 1 H	6,29, <i>d</i> , <i>J</i> = 9 Hz, 1 H	6,52, <i>q</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H	<i>d</i> : —NH—Ac, <i>q</i> : Vinyl-H in Äthyliden

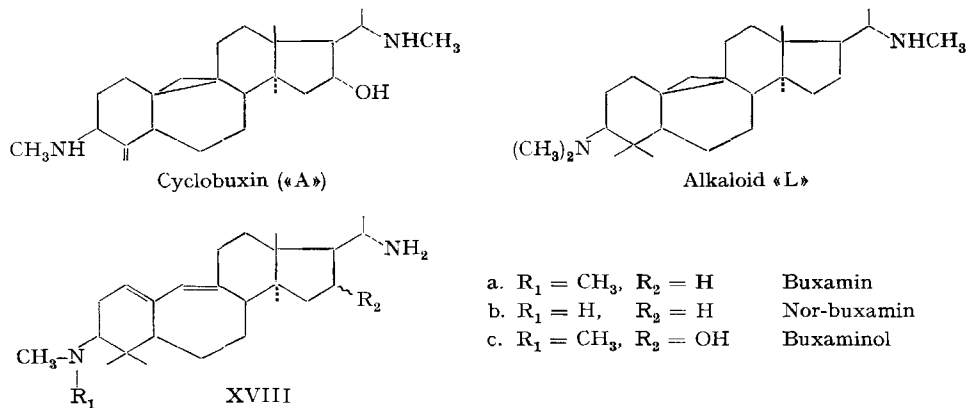
⁹⁾ Analog zur Oxydation von Dihydrocyclobuxin-Derivaten [2].

sättigtes Keton XVII vom Smp. 175–179°, UV.: $\lambda_{max} = 242,5 \text{ m}\mu$, isoliert werden konnte. Dieses Keton, dem die primäre Aminogruppe fehlt, zeigt im NMR.-Spektrum (s. Tab. 3) die Signale einer Äthylidengruppe in Konjugation zu Carbonyl: das Dublett der CH_3 -Gruppe an der Doppelbindung, zentriert bei 1,81 ppm, $J = 7,5 \text{ Hz}$, und das Quadruplett des Vinyl-H, zentriert bei 6,52 ppm, $J = 7,5 \text{ Hz}$, welches durch die Nachbarschaft der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe stark nach höheren δ -Werten verschoben ist. Ein α, β -ungesättigtes Keton (XVII) kann aus dem Tetrahydrobuxaminol (XII) nur über ein β -Aminoketon (XVI) entstanden sein. Die primäre Aminogruppe muss nach diesen Befunden am α -C einer Äthylseitenkette sitzen und die sekundäre Hydroxylgruppe am C-Fünfring des Buxamins in β -Stellung dazu vorliegen.

Ein Vergleich der NMR.-Spektren von XIV, XVII und N-Acetyl-tetrahydrobuxamin (XI) in Tab. 3 ergibt, dass im α, β -ungesättigten Keton XVII eine CH_2 -Gruppe und im gesättigten Keton XIV eine CH_2 - und eine CH -Gruppe in α -Stellung zur Carbonylgruppe vorhanden sind.

Damit sind die Partialformeln I, II und III für die drei neuen Buxus-Alkaloide gesichert.

Vergleicht man die Teilstrukturen der drei neuen Buxus-Alkaloide mit den Strukturen von Cyclobuxin («A») [2] und Buxus-Alkaloid «L» [3], so fällt vor allem das Fehlen des Cyclopropanringes, ohne dass aber eine fünfte tertiäre Methylgruppe auftritt, auf. Infolgedessen muss das C-Atom dieser fehlenden Methyl- oder Cyclopropyl-



methylengruppe als Ringglied in das tetracyclische Ringsystem des Buxamins eingebaut sein. Unter Berücksichtigung der vorstehend experimentell abgeleiteten Partialstrukturen und auf Grund wertvoller Diskussionen mit Herrn Prof. Dr. D. ARIGONI dürften den Alkaloiden Buxamin, Nor-buxamin und Buxaminol die Strukturen XVIII a–c zukommen.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt und sind korrigiert ($\pm 2^\circ$). Zur Messung der optischen Drehwerte ($\pm 2^\circ$) wurden jene Substanzproben verwendet, die auch zur Elementaranalyse gelangten. Die Elementaranalysen (N nach KJELDAHL) wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Die UV., IR., und NMR.-Spektren wurden in unserer phys.-chem. Abteilung mit einem UV.-Spektrographen BECKMAN, Modell DK2 (Substanzen in Methanol gelöst), einem PERKIN-

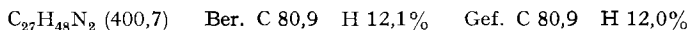
ELMER-IR.-Spektrophotometer, Modell 21 und einem VARIAN-Spektrographen A-60⁷⁾ aufgenommen.

Die Aufnahme der Massenspektren verdanken wir Herrn Dr. J. SEIBL am organ.-chem. Institut der ETH, Zürich.

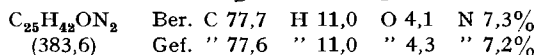
I. Extraktion und Abtrennung der stark basischen Alkaloide. – 28 kg getrocknete, 1 mm fein gemahlene Buchsblätter wurden in 4 Portionen mit je 2,4 l 10-proz. Sodalösung und 500 g fester Soda alkalisiert und mit je 60 l Toluol 1 Std. gerührt. Nach Abfiltrieren wurden die Pflanzenrückstände noch zweimal mit je 50 l Toluol 1 Std. extrahiert. Die vereinigten Toluol-extrakte rührte man einmal mit 20 l und dann noch dreimal mit je 10 l 1-proz. Schwefelsäure je $\frac{1}{2}$ Std. aus. Die vereinigten wässerigen, sauren Phasen wurden mit Aktivkohle verrührt und klar filtriert. Das Filtrat stellte man mit konz. Ammoniumhydroxidlösung stark alkalisch und extrahierte die ausgefallenen rohen Gesamtalkaloide während je $\frac{1}{2}$ Std. mit dreimal 20 l Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit 20 l Wasser gewaschen und im Vakuum bei ca. 40° auf 10 l eingengt. Dieses Konzentrat wurde dreimal mit je 10 l Acetatpuffer vom pH 5 (10 l Wasser + 146 ml Eisessig + 140 ml konz. Ammoniumhydroxidlösung) ausgerührt. In der Chloroformphase verblieben 143 g stark verunreinigte schwache Basen. Die Acetatpuffer-Phase stellte man mit konz. Ammoniumhydroxidlösung auf pH 6,5–6,7 ein und rührte noch dreimal mit je 10 l Benzol aus. Die Benzolphasen enthielten noch 16 g schwache Basen. Die wässrige Phase wurde mit konz. Ammoniumhydroxidlösung stark alkalisch gemacht (pH 11) und die freigesetzten Basen mit 10 l und dreimal 6 l Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Chloroform-lösungen wusch man mit Wasser neutral, trocknete sie über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum bei 40° zur Trockne ein. Der Rückstand, die stark basische Alkaloidfraktion, bestand aus 113 g gelblichem Schaum.

II. Isolierung und Charakterisierung von 10 stark basischen Alkaloiden. – 1) *Chromatogramm.* 100 g stark basische Alkaloidfraktion wurden an 16 kg basischem Aluminiumoxid (CAMAG, Typ 5016A, Akt. III), in wassergesättigtem Benzol chromatographiert; Säule: \varnothing 14 cm; Höhe 100 cm; Fraktionen à 5 l. Nr. 6–10: 6,1 g; Nr. 13–15: 1,6 g; Nr. 24–29: 3,7 g; Nr. 33–38 (Benzol + 0,5% Alkohol): 12,0 g; Nr. 56–64 (Benzol + 1% Alkohol): 11,4 g.

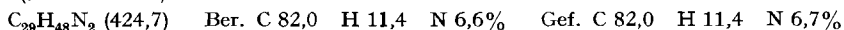
2) *Buxus-Alkaloid «L».* Aus den Fraktionen 6–10 kristallisierten nach Lösen in wenig Aceton 1,2 g «L» in Plättchen. Das Alkaloid, das auch aus Essigester oder Alkohol-Aceton sehr gut kristallisiert, liess sich bei 170° im Hochvakuum sublimieren. Smp. 201°; $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform); DC-Rf-Wert⁸⁾ = 0,72. In Übereinstimmung mit Angaben in der Lit. [1]. Der direkte Vergleich mit «L» [3]¹⁰⁾ ergab Identität nach Smp., Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum.



3) *Buxus-Alkaloid «A».* Aus den Fraktionen 33–38 kristallisierten nach Lösen in Aceton 2 g «A». Die durch Umkristallisieren aus Essigester und aus Methanol gereinigte Substanz liess sich bei 200° im Hochvakuum sublimieren. Smp. 246°; $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform); DC-Rf-Wert⁸⁾ = 0,36. Nach Smp. und Elementaranalyse mit Angaben in der Lit. [1] übereinstimmend; mit *Cyclobuxin* [2] auch nach $[\alpha]_D$ und NMR.-Spektrum identisch.



4) *Buxamin (I).* – *N-Isopropyliden-buxamin (V).* Die Fraktionen 24–29 wurden in Aceton gelöst. Beim Einengen der Lösung kristallisierten 460 mg V in langen Spessen aus. Nach Umkristallisieren aus Aceton wurde die Substanz bei 170° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 187°; $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 239, 247, 256 und 279 m μ (log ϵ : 4,45, 4,48, 4,29 und 2,52), Schultern bei 230 und 290 m μ (log ϵ : 4,30 und 2,37); λ_{min} 242, 254 und 274 m μ . IR.-Spektren: in KBr s. Fig. 1; in CH₂Cl₂: 1660 cm⁻¹ (C=N-), 1372, 1360, 1330, 1150, 1090, 1040, 1028, 1009, 979 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: u. a. 1,83, 1,95 ppm 2 s à 3 H ((CH₃)₂C=N-), 3,2–3,6 ppm *m* 1 H (>CH–N=C<).



Titration: 31,0 mg verbr. 1,46 ml 0,1N HCl, Äquiv.-Gew. gef. 212.

Hydrolyse; Nachweis von Aceton: 20 mg N-Isopropyliden-buxamin (V) wurden in 2 ml 5-proz. wässriger Weinsäure in einem verschlossenen 5-ml-Dest.-Kölbchen gelöst und die Lösung nach

¹⁰⁾ Herrn Prof. Dr. D. ARIGONI danken wir für eine Probe von Alkaloid «L».

15-stdg. Stehen eingedampft bis in einer eisgekühlten Vorlage 1,5 ml Destillat aufgefangen waren. Dieses versetzt man, nach Verdünnen mit Wasser auf 5 ml, mit 5 ml einer 4-proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung in 8-proz. Schwefelsäure. Den abgeschiedenen gelben Niederschlag trocknete man 15 Std. im evakuierten Exsikkator über konz. Schwefelsäure. Das getrocknete Pulver war nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Aceton. Ausbeute: 5,0 mg.

Buxamin-bis-hydrogentartrat: Aus 1 mMol N-Isopropyliden-buxamin (V) und 2 mMol (+)-Weinsäure; krist. aus Wasser-Alkohol in langen Nadeln. Gewichtsverlust beim Trocknen bei 120° im Hochvakuum: 9,85% (4 H₂O?). Smp. ab 210° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ ($c = 0,52$ in 50-proz. Alkohol).

$C_{34}H_{56}O_{12}N_2$ (684,8)	Ber. C 59,6 Gef. „ 60,1; 59,1	H 8,3 „ 8,5; 8,3	O 28,0 „ 26,3; 30,2	N 4,1 „ 3,7; 3,7%	%
------------------------------------	----------------------------------	---------------------	------------------------	----------------------	---

Buxamin-oxalat: Aus 200 mg N-Isopropyliden-buxamin und 60 mg Oxalsäure. Aus Wasser-Methanol kleine Spiesse. Gewichtsverlust beim Trocknen bei 120° im Hochvakuum: 9,7% (1 H₂O + 1 CH₃OH?). Smp. 263–267; $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ ($c = 0,50$ in 50-proz. Methanol).

$C_{28}H_{46}O_4N_2$ (474,7)	Ber. C 70,9 Gef. „ 71,0	H 9,8 „ 9,2	O 13,5 „ 13,9	N 5,9% „ 5,7%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	------------------

Buxamin (I). Eine wässrige Lösung von 200 mg Buxaminoxalat wurde mit Soda alkalisiert und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Chloroformextrakt trocknete man über Pottasche und dampfte ihn im Vakuum ab. Der Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Nach Lösen in viel Petroläther und Eindampfen im Vakuum wurde das amorphe Buxamin in Form eines Schaumes erhalten, der 24 Std. bei 40° im Hochvakuum getrocknet wurde. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c = 0,57$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 238, 246 und 254 μ ($\log \epsilon$: 4,42, 4,45 und 4,24), Schultern bei 230, 277 und 288 μ ($\log \epsilon$: 4,28, 2,39 und 2,24); λ_{min} 241 und 252 μ . IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: 1580 cm⁻¹ (NH₂), 1372, 1360, 1325, 1150, 1090, 1021, 1002, 982, 860, 830 cm⁻¹. NMR.-Spektrum siehe Tab. 2. Massenspektrum: 384 m/e (Molekularpik).

$C_{26}H_{44}N_2$ (384,7)	Ber. C 81,2 Gef. C 80,7	H 11,5 H 11,5	N 7,3% N 7,2%
---------------------------	----------------------------	------------------	------------------

5) *Nor-buxamin (II)*. – *N-Isopropyliden-nor-buxamin (VI)*. Aus der acetonischen Mutterlauge der Fraktionen 24–29 kristallisierten nach längerem Stehen 500 mg VI, welches durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton rein erhalten wurde. Prismen; Smp. 191–193°; $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 0,48$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 238, 246 und 254 μ ($\log \epsilon$: 4,45, 4,48 und 4,28), Schultern bei 230 und 280 μ ($\log \epsilon$: 4,30 und 2,06); λ_{min} 241 und 253 μ . IR.-Spektrum: in KBr s. Fig. 2; in CH₂Cl₂: 1658 (>C=N–), 1372, 1328, 1140, 1095, 1002, 978 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: u. a. 1,84, 1,96 ppm 2 s à 3 H ((CH₃)₂C=N), 3,2–3,6 ppm m 1 H (>CH=N=C). Massenspektrum: 410 m/e (Molekularpik).

$C_{28}H_{46}N_2$ (410,7)	Ber. C 81,9 Gef. C 81,6	H 11,3 H 11,1	N 6,8% N 6,4%
---------------------------	----------------------------	------------------	------------------

Titration: 30,5 mg verbr. 1,46 ml 0,1N HCl, Äquiv.-Gew. gef. 209.

Hydrolyse; Nachweis von Aceton: Unter gleichen Bedingungen wie oben (Abschn. II⁴). Ausbeute: 3,2 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Aceton aus 20 mg VI.

Nor-buxamin-bis-hydrogentartrat: Aus 1 mMol N-Isopropyliden-nor-buxamin (VI) und 2 mMol (+)-Weinsäure, in der 10fachen Menge 70-proz. Alkohol erhitzt bis zur klaren Lösung. Das Salz kristallisiert beim Abkühlen und Zusatz von Alkohol in Nadeln. Gewichtsverlust beim Trocknen bei 120° (18 Std.) im Hochvakuum: 2,7% (1 H₂O). Smp. ab 300° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ ($c = 0,52$ in 50-proz. Alkohol).

$C_{33}H_{54}O_{12}N_2 \cdot H_2O$ (688,8)	Ber. C 57,5 Gef. C 57,6	H 8,2 H 7,9	N 4,1% N 4,0%
--	----------------------------	----------------	------------------

Nor-buxamin (II). 280 mg N-Isopropyliden-nor-buxamin (VI) wurden in 30 ml Methanol + 10 ml 10-proz. wässriger Kalilauge unter Schütteln gelöst. Nach 20stdg. Stehen bei 25° wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Pottasche wurden die Chloroformextrakte im Vakuum abgedampft. Der als fester Schaum erhaltene Rückstand konnte bisher aus keinem Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht werden. Er wurde 70 Std. bei 30° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ ($c = 0,51$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 238, 246 und 254 μ ($\log \epsilon$: 4,44, 4,47 und 4,26), Schultern bei 215, 230 und 290 μ ($\log \epsilon$: 3,84, 4,27

und 2,18); λ_{min} 242 und 253 μ . IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 1630 cm^{-1} (schwach, Doppelbind.), 1580 cm^{-1} (NH_2), 1375, 1360, 1328, 1168, 1140, 1120, 1095, 1004, 972, 860, 830 cm^{-1} . NMR.-Spektrum siehe Tab. 2. Massenspektrum: 370 m/e (Molekularpik).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2$ (370,6) Ber. N 7,6% Gef. N 7,5%

Beim Umsetzen von 210 mg Nor-buxamin (II) mit 157 mg (+)-Weinsäure in 90-proz. Alkohol kristallisierte ein mit dem soeben beschriebenen identisches *Bishydrogentartrat* aus. Smp. ab 300° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ ($c = 0,48$ in 50-proz. Alkohol). Gef. C 57,7 H 7,8%.

6) *Buxaminol* (III). Die Fraktionen 56–64 wurden in 60 ml Methanol gelöst. Nach Zusatz von Wasser bis zur Trübung kristallisierten 3 g Buxaminol (III) aus. Umkristallisieren aus Benzol-Hexan 1:1 ergab weiche Nadeln und aus Methanol-Wasser 1:1 lange Stäbchen. Das Alkaloid liess sich bei 200° im Hochvakuum sublimieren. Smp. 199–200°; $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 238, 245, 254, 277 und 287 μ ($\log \epsilon$: 4,45, 4,49, 4,28, 2,68 und 2,58), Schultern bei 224 und 230 μ ($\log \epsilon$: 4,13 und 4,30); λ_{min} 241, 252, 272 und 285 μ . IR.-Spektrum: in KBr s. Fig. 4; in CH_2Cl_2 : 3400 cm^{-1} (OH), 1630 cm^{-1} (schwach, Doppelbind.), 1582 cm^{-1} (NH_2), 1380, 1360, 1330, 1190, 1155, 1105, 1090, 1040, 1027, 1018, 978, 855, 845, 836 cm^{-1} . NMR.-Spektrum siehe Tab. 2. Massenspektrum: 400 m/e (Molekularpik).

$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{ON}_2$ (400,7) Ber. C 77,9 H 11,1 N 7,0% Gef. C 77,8 H 11,0 N 7,3%

Buxaminol-bis-hydrogentartrat: Aus 70-proz. Alkohol Nadeln. Gewichtsverlust beim Trocknen bei 140° im Hochvakuum: 5,4% (2 H_2O oder 1 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$?). Smp. 210°; $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$ ($c = 0,50$ in 50-proz. Alkohol).

$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_{13}\text{N}_2$ Ber. C 58,3 H 8,1 O 29,7 N 4,0%
(700,8) Gef. „ 58,3 „ 8,3 „ 29,6 „ 4,3%

N-Isopropyliden-buxaminol (IV). Aus der Lösung von 1 g Buxaminol in 15 ml heissem Aceton kristallisierte beim Abkühlen IV in groben Prismen aus. Das Derivat liess sich bei 200° im Hochvakuum sublimieren. Smp. 206–209°; $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 238 und 246 μ ($\log \epsilon$: 4,46 und 4,49), Schultern bei 230, 255, 278 und 290 μ ($\log \epsilon$: 4,33, 4,29, 2,27 und 2,13); λ_{min} 242 μ . IR.-Spektrum: in KBr s. Fig. 3; in CH_2Cl_2 : 3400 cm^{-1} (OH), 1658 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{N}$ -), 1630 cm^{-1} (schwach, Doppelbind.), 1372, 1360, 1350, 1326, 1180, 1148, 1104, 1085, 1038, 1022, 978, 864, 834 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. 1,93, 2,04 ppm 2 s à 3 H ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}$ -), 3,2–3,6 ppm m 1 H ($\text{CH}=\text{N}=\text{C}$), 3,7–4,1 ppm m 1 H ($\text{CH}-\text{O}$).

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{ON}_2$ Ber. C 79,0 H 11,0 O 3,6 N 6,4%
(440,7) Gef. „ 79,0 „ 11,0 „ 3,9 „ 6,4%

Titration: 51,9 mg verbr. 2,35 ml 0,1N HCl, Äquiv.-Gew. gef. 221.

Hydrolyse. Nachweis von Aceton: Unter den gleichen Bedingungen wie oben (Abschn. II,4). Ausbeute: 6,2 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Aceton aus 21 mg IV.

Eine Lösung von 283 mg *N-Isopropyliden-buxaminol* (IV) in 40 ml Alkohol wurde mit 5-proz. wässriger Weinsäure auf pH 4 eingestellt, worauf *Buxaminol-bis-hydrogentartrat* vom Smp. 210°, Misch-Smp. 210°, auskristallisierte. Die aus diesem Salz auf übliche Weise freigesetzte Base ergab aus Methanol-Wasser Kristalle, die nach Smp. und Misch-Smp. mit Buxaminol (III) identisch waren.

7) *Nebenalkaloid 1*. Aus den Fraktionen 13–15 kristallisierten nach Lösen in wenig Aceton 35 mg Nebenalkaloid 1 in Prismen. Nach Umkristallisation aus Aceton: Smp. 199°; $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ ($c = 0,30$ in Chloroform); IR.-Spektrum s. Fig. 5; DC-Rf-Wert⁵⁾ = 0,71.

8) *Nebenalkaloid 2*. Nach Zusatz von Benzol zur Mutterlauge von Nebenalkaloid 1 schieden sich 130 mg Kristalle ab. Sie wurden mehrmals aus Essigester-Aceton umkristallisiert und dann bei 190° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 195°; $[\alpha]_D^{20} = +92^\circ$ ($c = 0,26$ in Chloroform). UV.-Spektrum: Schulter bei 230 μ ($\log \epsilon = 2,83$ für Mol.-Gew. 400); IR.-Spektrum s. Fig. 6; DC-Rf-Wert⁵⁾ = 0,59.

9) *Nebenalkaloid 3*. Zugabe von Essigester zu den Mutterlauen von *N-Isopropyliden-buxamin* und -nor-buxamin führte zur Kristallisation von 100 mg Nebenalkaloid 3. Es wurde aus Methanol-Essigester umkristallisiert und bei 240° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 281° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$ ($c = 0,57$ in Chloroform); UV.-Spektrum: λ_{max} 238, 245, 254 und 278 μ ($\log \epsilon$: 4,38, 4,42, 4,22 und 2,97 für Mol.-Gew. 400); IR.-Spektrum s. Fig. 7; DC-Rf-Wert⁵⁾ = 0,52.

10) *Nebenalkaloid 4*. Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank kristallisierten aus den Mutterlaugen von «A» in Aceton 170 mg rohes Nebenalkaloid 4. Umkristallisation aus Methanol lieferte feine Nadeln, die beim Trocknen bei 100° im Hochvakuum 8% an Gewicht verloren (1 CH₃OH). Smp. 177°; $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform); UV.-Spektrum: λ_{max} 283 m μ ($\log \epsilon = 1,6$ für Mol.-Gew. 400); IR.-Spektrum s. Fig. 8; DC-Rf-Wert⁵) = 0,48. Smp. und $[\alpha]_D$ stimmen mit den Werten für das *Buxus*-Alkaloid «N» von SCHLITTLER und Mitarbeitern [1 c] überein.

11) *Nebenalkaloid 5*. Die nicht mehr kristallisierenden «A»-Mutterlaugen wurden abgedampft und der Rückstand zweimal mit je 500 ml Petroläther verrieben. Die in Petroläther löslichen Anteile (1,5 g) wurden an 225 g bas. Aluminiumoxid (Akt. V) in Benzol chromatographiert. Elution in Fraktionen à 150 ml. Aus den Rückständen der eingedampften Fraktionen 4–11 (150 mg) schieden sich nach Lösen in Aceton Kristalle vom Smp. 156° ab. $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ ($c = 0,26$ in Chloroform); IR.-Spektrum s. Fig. 9; DC-Rf-Wert⁵) = 0,40.

III. Verknüpfung der neuen Alkaloide. - 1) *N-Isopropyl-buxamin (VII)*. Die Lösung von 300 mg *N*-Isopropyliden-buxamin (V) in 30 ml abs. Dioxan wurde mit 300 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 2-stdg. Stehen bei 25° setzte man 15 ml Methanol zu und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde noch zweimal mit Methanol abgeraucht und dann zwischen 20 ml Wasser und dreimal je 30 ml Chloroform verteilt. Die vereinigten Chloroformlösungen trocknete man über Natriumsulfat und dampfte sie dann im Vakuum ab. Aus dem Rückstand

IR.-Spektren in KBr⁶)

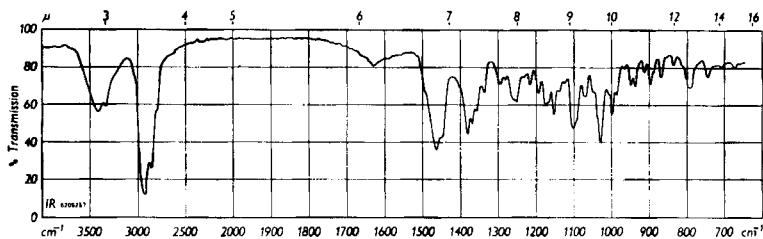


Fig. 5. Nebenalkaloid 1 (Kristalle aus Aceton)

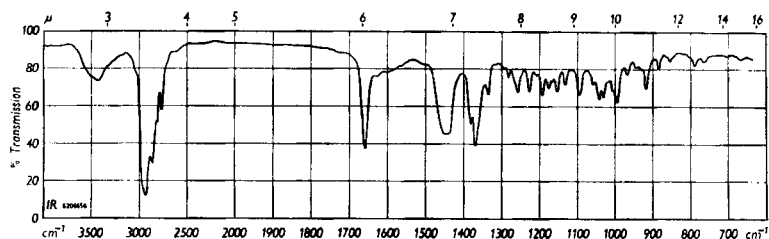


Fig. 6. Nebenalkaloid 2 (Kristalle aus Essigester-Aceton)

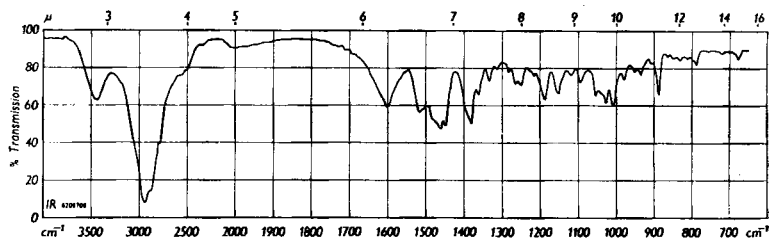


Fig. 7. Nebenalkaloid 3 (Kristalle aus Methanol-Essigester)

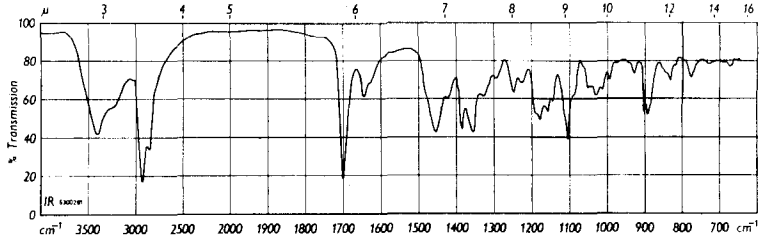


Fig. 8. Nebenalkaloid 4 (Kristalle aus Methanol)

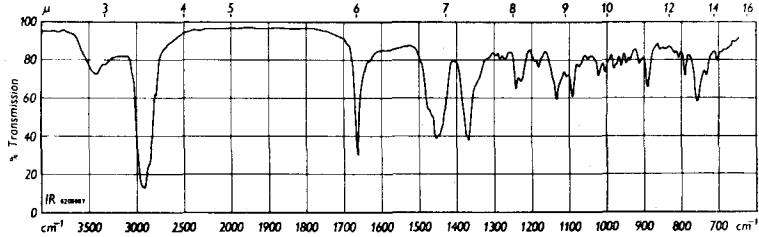


Fig. 9. Nebenalkaloid 5 (Kristalle aus Aceton)

kristallisierten nach Lösen in Aceton 220 mg VII in zugespitzten Prismen, die bei 180° im Hochvakuum destilliert wurden. Smp. 147°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40^{\circ}$ ($c = 0,44$ in Chloroform).

$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_2$ (426,7) Ber. C 81,6 H 11,8 N 6,6% Gef. C 81,6 H 11,6 N 6,6%

2) *N*-Isopropyl-nor-buxamin (VIII). 200 mg *N*-Isopropyliden-nor-buxamin (VI) wurden wie oben (Abschn. III 1) mit Natriumborhydrid reduziert. Aus Benzol kristallisierten 150 mg VIII, welche bei 180° im Hochvakuum sublimiert wurden. Smp. 184°; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +39^{\circ}$ ($c = 0,31$ in Chloroform).

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_2$ (412,7) Ber. C 81,5 H 11,7 N 6,8% Gef. C 81,4 H 11,7 N 6,5%

3) *N*-Methyl-*N*-isopropyl-buxamin (IX). – a) Aus *N*-Isopropyl-buxamin (VII). Die Lösung von 200 mg VII in 20 ml Methanol wurde mit 10 ml 40-proz. wässriger Formalinlösung versetzt und nach Zusatz von 0,5 g RANEY-Nickel 4 Std. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Dann wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum abgedampft. Den Rückstand chromatographierte man an 26 g Aluminiumoxid (Akt. III). Die ersten 30 ml Benzol eluierten 140 mg IX, welches aus Aceton in Nadeln kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat bei 90° 24 Std. im Hochvakuum getrocknet. Smp. 143°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38^{\circ}$ ($c = 0,49$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 238, 245 und 255 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,45, 4,49 und 4,29), Schultern bei 221, 230 und 280 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,10, 4,31 und 1,80); λ_{min} 242 und 253 $\text{m}\mu$. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 1373, 1360, 1330, 1098, 1061, 1035, 1024, 1005, 978, 932, 865, 853, 830 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 3 d à 3 H zentr. bei 0,80, 1,02 und 1,04 ppm ($J = 6$ Hz) (3 sec. CH_3), 2,14 ppm s 3 H (1 N-CH_3), 2,29 ppm s 6 H (2 N-CH_3), 2,3–3,1 ppm m 3 H (J z. T. 6 Hz) (u. a. CH in *N*-Isopropyl), 5,4–5,6 ppm m 1 H (Vinyl-H), 5,95 ppm s breit 1 H (Vinyl-H).

$\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_2$ (440,8) Ber. C 81,8 H 11,9 N 6,4% Gef. C 81,9 H 12,0 N 6,4%

b) Aus *N*-Isopropyl-nor-buxamin (VIII). 140 mg VIII wurden wie oben (Abschn. III 3a) methyliert. Das beim Chromatographieren zuerst eluierte Produkt (53 mg) kristallisierte aus Aceton in Nadeln und war nach Smp., Misch-Smp., $[\alpha]_{\text{D}}$, UV.-, IR.- und NMR.-Spektrum mit dem oben beschriebenen IX identisch.

4) *N*-Acetyl-buxamin (X). Die Lösung von 820 mg amorphem Buxamin (I) in 50 ml Essigester wurde mit 0,3 ml Acetanhydrid versetzt und nach Zusatz von 20 ml 2N Sodalösung 5 Min. geschüttelt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase noch einmal mit 25 ml Essigester nachextrahiert. Die Essigesterlösungen trocknete man über Natriumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Aus dem Rückstand kristallisierten nach Lösen in wenig Aceton 700 mg X. Zur Analyse wurde die Substanz bei 210° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 237°;

$[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 3420 cm^{-1} , 1663 cm^{-1} ($-\text{CO}-\text{N}<$), 1510 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. $1,95\text{ ppm}$ s 3 H ($\text{CH}_3-\text{CO}-\text{N}<$), $3,8-4,2\text{ ppm}$ m 1 H ($>\text{CH}-\text{N}^{\wedge}\text{Ac}$), $5,4-5,7\text{ ppm}$ m 2 H ($-\text{NH}-\text{Ac}$ und Vinyl-H), $5,95\text{ ppm}$ s breit 1 H (Vinyl-H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{ON}_2$ (426,7) Ber. C 78,8 H 10,9% Gef. C 78,8 H 10,6%

5) *N-Acetyl-tetrahydrobuxamin (XI) aus X*. Die Lösung von 100 mg *N*-Acetyl-buxamin (X) in 5 ml Eisessig wurde mit Pt-Katalysator (aus 50 mg PtO_2) in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Nach 4 Std. kam die Hydrierung nach Aufnahme von 2 Mol. H_2 zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zum Sirup eingeengt. Nach Lösen in 5 ml Wasser stellte man die Lösung mit 2 *N* Sodalösung alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Der über Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt hinterliess beim Eindampfen im Vakuum einen Rückstand, aus welchem aus wässrigem Aceton 59 mg XI in Nadeln kristallisierten. Nach Umkristallisation aus Methanol wurde die Substanz bei 195° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 213° ; $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 0,45$ in Chloroform). UV.-Spektrum: Schulter bei $235\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,62$); Endabsorption: $\log \epsilon = 3,3$ bei $210\text{ m}\mu$. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 3410 cm^{-1} (NH), 1665 cm^{-1} (CO-N), 1510 cm^{-1} . NMR.-Spektrum s. Tabelle 3. Massenspektrum: 430 m/e (Molekularpik), 415, 387, 371, 356, 342, 328, 326, 311, 283 m/e ; max. Pik bei 84 m/e .

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{ON}_2$ Ber. C 78,1 H 11,7 O 3,7 N 6,5%
(430,7) Gef. „ 78,4 „ 11,5 „ 3,8 „ 6,4%

6) *Tetrahydrobuxaminol (XII)*. 1,00 g Buxaminol (III) wurde, wie unter III 5) beschrieben, hydriert. H_2 -Aufnahme: 2 Mol. in 4 Std. Von dem Rohprodukt kristallisierten aus Methanol 630 mg XII in feinen Nadeln, die bei 175° im Hochvakuum sublimiert wurden. Smp. 179° ; $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform). UV.-Spektrum: Schulter bei $235\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,66$); Endabsorption: $\log \epsilon = 3,0$ bei $210\text{ m}\mu$. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : breite Banden bei 3400 cm^{-1} (OH) und 1580 cm^{-1} (NH_2). NMR.-Spektrum: u. a. CH_3- , $>\text{CH}-\text{N}$ - und $>\text{CH}-\text{O}$ -Signale sehr ähnlich ($\pm 0,1\text{ ppm}$) wie bei Buxaminol (Tab. 2), $1,2-1,95\text{ ppm}$ m ca. 22 H, $1,95-2,3\text{ ppm}$ m ca. 2 H, Signale von Vinyl-H fehlen.

$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{ON}_2$ Ber. C 77,2 H 11,9 O 4,0 N 6,9%
(404,7) Gef. „ 76,2 „ 11,6 „ 4,3 „ 6,6%

7) *N-Acetyl-tetrahydrobuxaminol (XIII)*. 500 mg XII wurden in 50 ml Chloroform gelöst und mit 0,35 ml Acetanhydrid versetzt. Dann gab man 20 ml 1 *N* Sodalösung zu und schüttelte 20 Min. Nach der Trennung der Phasen wurde die alkalische wässrige Schicht noch zweimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösungen wurden im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand wurden durch Kristallisation aus Methanol und anschließende Sublimation (220° im Hochvakuum) 470 mg reines XIII erhalten. Smp. 224° ; $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform). UV.-Spektrum: Schulter bei $235\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,60$); Endabsorption: $\log \epsilon = 3,3$ bei $210\text{ m}\mu$. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 3550 und 3380 cm^{-1} (OH, NH), 1658 cm^{-1} ($-\text{CO}-\text{N}<$), 1520 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. $1,92\text{ ppm}$ s 3 H ($\text{CH}_3-\text{CO}-\text{N}<$), $3,7-4,4\text{ ppm}$ m 2 H ($>\text{CH}-\text{O}$ - und $>\text{CH}-\text{N}^{\wedge}\text{Ac}$), $6,55\text{ ppm}$ d (breit) 1 H ($J = 7\text{ Hz}$) ($-\text{NH}-\text{Ac}$ an $\geq\text{CH}$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 75,3 H 11,3 O 7,1 N 6,3%
(446,7) Gef. „ 74,2 „ 11,1 „ 7,2 „ 6,4%

8) *N-Acetyl-tetrahydro-dehydrobuxaminol (XIV)*. Eine Lösung von 200 mg *N*-Acetyl-tetrahydrobuxaminol (XIII) in 4,4 ml Benzol-Eisessig 1:1 wurde unter Rühren im Stickstoffstrom langsam zu einer Lösung von 40 mg CrO_3 in 2 ml Eisessig getropft. Nach Stehen über Nacht bei 25° verdünnte man das Gemisch mit 100 ml Chloroform, gab 20 g Eis zu und versetzte mit fester Soda bis zur alkalischen Reaktion. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Schicht noch zweimal mit 50 ml Chloroform nachextrahiert. Die über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösungen hinterliessen nach Eindampfen im Vakuum 198 mg Rückstand. Durch Kristallisation aus Methanol-Wasser wurden daraus 170 mg XIV rein erhalten. Zur Analyse trocknete man die Substanz bei 100° im Hochvakuum. Smp. 160° ; $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} $300\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,59$), Schultern bei 230 und $325\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon: 2,74$ und $1,33$); λ_{min} bei $272\text{ m}\mu$. IR.-Spektrum in KBr: 1740 cm^{-1} (Fünfringketon), 1660 cm^{-1} ($-\text{CO}-\text{N}<$), 1540 cm^{-1} . NMR.-Spektrum s. Tab. 3.

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 75,6 H 10,9 O 7,2 N 6,3%
(444,7) Gef. „ 75,7 „ 10,6 „ 7,4 „ 6,0%

9) *Reduktion des Ketons XIV zu N-Acetyl-tetrahydrobuxamin (XI)*. 100 mg XIV wurden in 2,5 ml Alkohol gelöst, mit 0,1 ml Hydrazinhydrat versetzt und über Nacht in einer verschlossenen Ampulle bei 80° stehengelassen. Hierauf dampfte man im Vakuum ein und trocknete den kristallinen Rückstand (*Hydrazon XV*, Smp. 231°) bei 25° im Hochvakuum. Dieser wurde in 4 ml abs. Toluol gelöst, mit 100 mg frisch sublimiertem Kalium-*t*-butylat versetzt und in einer unter Stickstoff zugeschmolzenen Ampulle über Nacht bei 110° stehengelassen. Nach dem Abkühlen verdünnte man das dunkle, braunrote Gemisch mit 20 ml Toluol und schüttelte mit 10 ml Wasser. Nach Trennen der Phasen wurde die wässrige Schicht noch zweimal mit je 20 ml Toluol nachextrahiert. Die vereinigten Toluollösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man an 10 g Aluminiumoxid (Akt. III). Fraktionen à 10 ml Benzol eluierten 35 mg Nebenprodukte, Benzol + 0,6% Methanol (15.–28. Fraktion) 49 mg N-Acetyl-tetrahydrobuxamin (XI), das aus Methanol kristallisiert wurde. Nach Smp., Misch-Smp. (213°), DC-Rf-Wert⁵⁾, IR.- und Massenspektren identisch mit dem im Abschnitt III 5 beschriebenen XI.

10) *α,β -Ungesättigtes Fünfringketon XVII aus Tetrahydrobuxaminol (XII)*. 100 mg Tetrahydrobuxaminol wurden in 30 ml abs. Benzol gelöst und mit 500 mg akt. Mangandioxid¹¹⁾ 3 Std. in Stickstoffatmosphäre geschüttelt. Dann wurde filtriert, das Mangandioxid dreimal mit 30 ml Benzol gewaschen und die Benzollösungen im Vakuum eingedampft. Den Eindampfrückstand (89 mg) chromatographierte man an 20 g bas. Aluminiumoxid (Akt. III). Benzol eluierte langsam 15 mg XVII; anschließende Elution mit Benzol + Alkohol ergab schwer trennbare Gemische von 4 weiteren Substanzen (nach DC⁵⁾). XVII wurde aus Aceton umkristallisiert und bei 170° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 175–179°; $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ ($c = 0,45$ in Chloroform); UV.-Spektrum: λ_{max} 242,5 m μ ($\log \epsilon = 3,95$); IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: 1720 cm⁻¹ (α,β -unges. Fünfringketon), 1650 cm⁻¹ (Doppelbind. konj. mit Carbonyl); NMR.-Spektrum s. Tab. 3; Massenspektrum: 385 *m/e* (Molekularpik).

C₂₆H₄₃ON (385,6) Ber. N 3,6% Gef. N 3,6%

SUMMARY

From dried leaves of *Buxus sempervirens* L. ten alkaloids could be isolated and characterized. Two of these proved to be identical with the known buxus alkaloids 'A' (cyclobuxine) and 'L'. Three of the new alkaloids, buxamine C₂₆H₄₄N₂, nor-buxamine C₂₆H₄₂N₂, and buxaminol C₂₆H₄₄ON₂, could be correlated. They each contain a methylated amino group, two conjugated double bonds and four tertiary C-methyl groups on a tetracyclic carbon ring system which includes a five-membered carbocyclic ring with an 1-amino-ethyl side chain. In buxaminol this ring bears a secondary hydroxyl group vicinal to the side chain.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ A.G., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) E. SCHLITTLER, K. HEUSLER & W. FRIEDRICH, *Helv.* **32**, 2209 (1949); b) K. HEUSLER & E. SCHLITTLER, *Helv.* **32**, 2226 (1949); c) W. FRIEDRICH & E. SCHLITTLER, *Helv.* **33**, 873 (1950); d) E. SCHLITTLER & W. FRIEDRICH, *Helv.* **33**, 878 (1950).
 [2] K. S. BROWN JR. & S. M. KUPCHAN, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4590, 4592 (1962).
 [3] J. P. CALAME & D. ARIGONI, Die Struktur des Alkaloids «L» aus *Buxus sempervirens*, vorge-tragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 22. Februar 1964 in Fribourg i. Ü., *Chimia* (im Druck).
 [4] G. OURISSON & P. CRABBÉ, *Les triterpènes tétracycliques*, Paris 1961, p. 154.
 [5] J. ATTENBURROW *et al.*, *J. chem. Soc.* **1952**, 1094.

¹¹⁾ Hergestellt nach ATTENBURROW *et al* [5].