

289. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

I. Mitteilung

von E. Schlittler, K. Heusler¹⁾ und W. Friedrich¹⁾.

(20. V. 49.)

A. Einleitung.

Der Buchsbaum, *Buxus sempervirens* L., war schon im Altertum als Zierstrauch bekannt. Auch seine Verwendung in der Medizin geht sehr weit zurück. So wird er im alten Testament, bei *Homer*, *Aristoteles* und an andern Stellen erwähnt. Im Mittelalter wurde *Buxus sempervirens* besonders gegen Hautkrankheiten empfohlen²⁾, später diente er als schweisstreibendes Mittel³⁾, zur Heilung von Geschlechtskrankheiten u. a. m.; seine Verwendung scheint dann aber wieder in Vergessenheit geraten zu sein. Erst im 19. Jahrhundert haben die Inhaltsstoffe des Buchsbaums in Deutschland⁴⁾, Frankreich⁵⁾ und Italien⁶⁾ als Malariamittel einige Bedeutung erlangt. Diese Tatsache hat auch im 20. Jahrhundert noch verschiedene Forscher beschäftigt⁷⁾.

Im Jahre 1830 nahm *Fauré*⁸⁾ in Bordeaux zum ersten Mal die chemische Untersuchung des Buchsbaums auf und isolierte aus der Rinde durch Extraktion mit Äthanol und Fällen mit Bleiacetat ein bitter schmeckendes Alkaloid in unreiner Form, das er Buxin nannte. Aus dieser Base stellte er in alkoholischer Lösung das Sulfat her, das sich nach längerem Stehen angeblich in warzenförmigen Krystallen abschied. Diese waren aber nicht einheitlich, da sie mit Wasser zum Teil in Lösung gingen, zum Teil aber als amorpher Rückstand ungelöst blieben. 1833 teilte *Couverbe*⁹⁾ kurz mit, dass es ihm gelungen sei, das von *Fauré* hergestellte Buxin durch Behandeln des Sulfats mit Salpetersäure kristallisiert zu erhalten.

Im Jahre 1832 veröffentlichte der Apotheker *L. F. Bley*¹⁰⁾ eine ausführliche Arbeit über die Inhaltsstoffe der Buchsblätter. *Bley* extrahierte die Blätter mit Wasser und Äthanol, fällte mit Bleiacetat und erhielt in beiden Fällen mit Magnesia einen Stoff, der nach dem Eindampfen der alkoholischen Lösung einen hygroskopischen, hellgelben, stark bitter schmeckenden Extrakt darstellte, der schwach alkalisch reagierte, in Wasser (?) und in Äthanol leicht löslich, in Äther aber unlöslich war und mit Ammoniumoxalat einen Niederschlag lieferte. Er bestimmte den Gehalt an diesem bitteren Extrakt auf ungefähr 1%.

¹⁾ Diese Arbeit bildet den ersten Teil der Dissertationen *Karl Heusler* und *Werner Friedrich*, Basel 1949.

²⁾ Vgl. *Dragendorff*, Die Heilpflanzen, Stuttgart 1898, p. 392.

³⁾ Vgl. *L. Fuchs*, De historia stirpium commentarii insignes, Basileae 1542, Ed. Lugdun., 1549, p. 613.

⁴⁾ *J. und M. Neydeck*, Der Buchs, das zuverlässigste und billigste Heilmittel der Wechselfieber, 1859; *G. F. Walz*, N. Jahrb. f. Pharm. **12**, 302, 548 (1859).

⁵⁾ *G. Bazoche*, Etudes sur l'emploi du Buis en médecine, surtout comme fébrifuge, Diss. Strasbourg 1859; *F. J. Cazin*, Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes, Paris 1858, 2e éd., p. 209; *P. Gubler*, Commentaires thérapeutiques du Codex medicamentarius 1874, p. 40.

⁶⁾ *G. A. Barbaglia*, Atti Soc. Tosc. Sc. nat. **4**, 67 (1878).

⁷⁾ *Z. B. Artault de Vevey*, Rév. Thérapeut. médico-chirurg. **1908**, 81, 109; Bull. Soc. Thérap. (4) **20**, 56 (1915).

⁸⁾ *M. Fauré*, J. Pharm. **16**, 428 (1830), zitiert nach Trommsd. N. J. Pharm. **23**, 62, 219 (1831); siehe Jahresb. Berz. **11**, 245 (1832).

⁹⁾ *M. Couerbe*, J. Pharm. **20**, 51 (1834).

¹⁰⁾ *L. F. Bley*, Trommsd. N. J. Pharm. (2) **25**, 54 (1832).

Die Mitte des letzten Jahrhunderts aufkommende Verwendung des Buchs als Malariamittel hat auch seine chemische Untersuchung stark gefördert. So hat *F. G. Walz*¹⁾ aus Blättern durch Auskochen mit verdünnter Schwefelsäure Extrakte bereitet, aus denen er mit Soda die reine Base fällte. Durch Reinigen mit Tierkohle und mehrfaches Aufnehmen in Säuren und Fällten mit Alkalien und Bleiacetat gelangte er schliesslich zu einem gelben, amorphen Produkt, von dem er glaubte, dass es sich um eine einheitliche Substanz handelte, und die er wiederum Buxin nannte. Daneben isolierte er einen ätherunlöslichen gelben Farbstoff, Buxoflavin, und eine gelbe Säure, die Buxinsäure. Das Alkaloid war in kaltem Wasser wenig, in heissem Wasser etwas besser löslich. Am besten löste es sich in Äthanol, etwas weniger gut in Äther. Weder die freie Base noch die zahlreich dargestellten Salze konnten krystallisiert erhalten werden. Auf Grund der Verbrennungen der Base und des Platinsalzes, sowie von Chlorid- und Sulfatbestimmungen schrieb *Walz* dem Alkaloid die Formel $C_{38}H_{21}O_6N$ zu, was nach Anpassung der Atomgewichte an die heutigen Werte der Formel $C_{19}H_{21}O_3N$ entspricht. Auf Grund seiner Untersuchungen und aus dem Vergleich mit den damals bekannten Alkaloiden kam *Walz* zum Schluss, dass das von ihm isolierte Buxin mit dem von *D. MacLagan* erstmals dargestellten Bebeerin²⁾ identisch sei. *Flückiger* glaubte 1869³⁾ die Identität von Buxin und Bebeerin bestätigen zu können und behauptete auf Grund einfacher Reaktionen, dass diese ihrerseits mit den Alkaloiden Pelosin und Paricin identisch seien. Von *Scholtz*⁴⁾ wurde diese Identität allerdings bestritten. Die Behauptungen von *Flückiger* werden dennoch in modernen Lehrbüchern⁵⁾ immer noch erwähnt.

Da Buchsextrakte in der Mitte des letzten Jahrhunderts vor allem in Italien gegen Malaria in beträchtlichem Masse verwendet wurden, stellte *B. Pavia* das „Buxin“ in Locate-Triulzi südlich von Mailand sogar fabrikmässig her. Dort gelang es ihm 1868, aus dem Rohbuxin ein zweites Alkaloid zu isolieren, das er Parabuxin nannte⁶⁾. Er benutzte zur Abtrennung des Parabuxins die Eigenschaft, dass sein neutrales Sulfat sowohl in Wasser als auch in Äthanol bedeutend schwerer löslich war als das Sulfat des Buxins⁷⁾. Später analysierten *Pavesi* und *Rotondi*⁸⁾ das nach *Pavia* hergestellte alkohol-schwerlösliche Sulfat, das sie aus heissem Wasser in amorphen Warzen erhalten hatten. Diese Analyse, sowie die Analysen eines in mikroskopischen Nadeln krystallisierenden Hydrochlorids, des Chloroplatinats und der weissen, gelatinösen Base führten zu der bemerkenswerten Formel $C_{24}H_{48}ON_2$.

Kurze Zeit nach der Entdeckung *Pavia's* begann *G. A. Barbaglia*⁹⁾ seine Arbeiten über die Alkaloide des Buchsbaums. In langwierigen Untersuchungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, gelang es ihm, neben dem Parabuxin noch drei weitere Alkaloide zu isolieren, nämlich das Buxinidin¹⁰⁾, das Parabuxinidin¹¹⁾ und das Buxinamin¹²⁾. *Barbaglia* führte als erster Trennungen mit Oxalsäure in alkoholischer Lösung durch,

1) *F. G. Walz*, N. Jahrb. Pharm. **12**, 303 (1859); **14**, 15 (1860).

2) *D. MacLagan*, A. **48**, 106 (1843).

3) *F. A. Flückiger*, N. Jahrb. Pharm. **31**, 257 (1869); Pharm. J. **11**, 19 (1869).

4) *M. Scholtz*, Arch. Pharm. **236**, 530 (1898).

5) *T. A. Henry*, The Plant Alkaloids, 4th ed. 1949, p. 363.

6) *B. Pavia*, Bolletino farm. **8**, 60 (1868).

7) *B. Pavia*, Bolletino farm. **10**, 116 (1871); Herrn Prof. *M. Janot* (Faculté de Pharmacie, Paris) sind wir für eine Photokopie dieser Literaturstelle zu Dank verpflichtet.

8) *Pavesi* und *Rotondi*, B. **7**, 590 (1874).

9) *G. A. Barbaglia*, Annali Universali Med. **214** (Oktober und Dezember 1870); Rendiconti del R. Istituto Lomb. di Sc. e Lett. (2) **4**, 229, 431, 573 (1871); G. **1**, 386 (1871); Atti Soc. Tosc. Sc. nat., Memorie **4**, 67 (1878); *ibid.*, Proc. verb. **4**, 115 (1884); **7**, 149 (1890).

10) *G. A. Barbaglia*, B. **13**, 249 (1883).

11) *G. A. Barbaglia*, Atti Soc. Tosc. Sc. nat., Proc. verb. **4**, 76 (1884); vgl. Zusammenfass. B. **17**, 2655 (1884).

12) *G. A. Barbaglia*, Atti Soc. Tosc. Sc. nat., Proc. verb. **5**, 29 (1885).

unterschied zwischen alkoholleichtlöslichen und alkoholschwerlöslichen Oxalaten und stellte fest, dass die letzteren im Überschuss von Oxalsäure wieder in Lösung gehen. Während das Buxinamin ein gelbes Öl darstellte, war das Parabuxinidin das einzige Alkaloid, von dem *Barbaglia* behauptete, es in kristallisiertem Zustand erhalten zu haben. Es scheint auch unter den von ihm isolierten Alkaloiden die einzige einheitliche Substanz gewesen zu sein. *Barbaglia* schrieb ihm die Formel $C_{23}H_{43}ON_3$ zu. Schmelzpunkt, Drehung und andere zu seiner Identifizierung notwendige Angaben erwähnt er leider nicht. Als Abschluss seiner Untersuchungen veröffentlichte *Barbaglia* eine Zusammenfassung seiner Beobachtungen¹⁾.

Im Jahre 1882 veröffentlichte auch *Alessandri*²⁾ eine Arbeit über die Inhaltsstoffe des Buchsbaums. Nach anderen Verfahren isolierte er aus der Rinde ein farbloses Alkaloid „Buxin“ und ein purpurrotes, kristallisiertes (?) Parabuxin. In den Blättern des Buchsbaums fand er anstelle des Buxins ein Alkaloid, das er Buxein nannte. Die von *Alessandri* verwendeten Bezeichnungen entsprechen denjenigen von *Barbaglia* keineswegs. *Barbaglia* setzte sich in einer Publikation eingehend mit der Arbeit *Alessandri*'s auseinander³⁾.

Seit den Arbeiten dieser italienischen Forscher ist der Buchsbaum unseres Wissens nie mehr Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen. Einzig *Pouchet*⁴⁾ zeigte noch, dass das Vorkommen von Alkaloiden nicht auf die Art *Buxus sempervirens* beschränkt ist, sondern dass auch andere Buxusarten alkaloidhaltig sind.

Einige weitere Arbeiten befassen sich mit den Inhaltsstoffen von Pflanzen, die zu irgendeiner Zeit irrtümlicherweise der Gattung *Buxus* zugezählt worden sind. Vor allem hat hier der englische Begriff „Boxwood“ einige Verwirrung geschaffen. Das Holz des Buchsbaums wird nämlich als Nutzholz schon lange Zeit von aussereuropäischen Ländern nach Europa eingeführt. Im englischen Sprachgebiet werden nun neben dem eigentlichen Buchsbaumholz auch andere, in ihren Eigenschaften ähnliche Hölzer als „Boxwood“ bezeichnet⁵⁾.

Buxaceen	<i>B. sempervirens</i> L. <i>B. arborescens</i>	Europäisches, asiatisches persisches, türkisches Buchsbaumholz
	<i>B. macowanii</i> Oliv.	„Cape-Boxwood“, „East-London-Boxwood“, südafrikanisches Buchsbaumholz
Apocynaceae . .	<i>Gonomia kamassi</i> E. Mey	„Cape-Boxwood“, west- oder südafrikanisches Buchsbaumholz
	<i>Aspidosperma vagasii</i> D.C.	Westindisches oder tropisch amerikanisches Buchsbaumholz
Rubiaceae	<i>Sarcocephalus diderichii</i>	„Westafrican Boxwood“
	<i>Canthium didymum</i> Roxb. syn. <i>Plectronia didyma</i> Berth. et Hook fil.	Ostindisches oder Ceylon-Buchsbaumholz oder Tolan
Bigoniaceae . .	<i>Tabebuia pentaphylla</i> Hemsl.	Westindisches oder tropisch amerikanisches Buchsbaumholz
Pittosporaceae .	<i>Pittosporum undulatum</i> Vent.	Australisches Buchsbaumholz
Moraceae	<i>Treculia africana</i>	„African Boxwood“, Decaisne oder Okwabaum

1) *G. A. Barbaglia*, Atti Soc. Tosc. Sc. nat., Memorie **8**, 255 (1887).

2) *P. E. Alessandri*, G. **12**, 98 (1882).

3) *G. A. Barbaglia*, G. **13**, 249 (1883).

4) *J. Ch. Pouchet*, Diss. Toulouse 1931.

5) *J. v. Wiesner*, Die Rohstoffe des Pflanzenreichs, Leipzig 1928; *Hutchinson*, The Families of Flowering Plants, London 1926.

Die botanische Zugehörigkeit und die besonderen Handelsnamen dieser Hölzer sind in der vorhergehenden Tabelle zusammengestellt.

Bei dem südafrikanischen Buchsbaumholz, dessen Alkaloide *W. E. Dixon*¹⁾ auf ihre physiologische Wirkung hin untersuchte, handelt es sich um das Holz von *Gonomia kamassi*, das mit dem von *Gibson*²⁾ untersuchten und als „Westafrican Boxwood“ bezeichneten Material identisch sein dürfte.

Über die Alkaloide des richtigen Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L., war abgesehen von den oben angeführten, recht frühen Arbeiten, nichts bekannt. Deshalb erschien uns eine chemische Untersuchung der in ihrer Zusammensetzung und Struktur noch völlig unbekanntem Alkaloide von Interesse zu sein.

B. Vorversuche.

Extraktion, Gehaltsbestimmungen, Basizität, Salze.

Zur Feststellung des Rohalkaloidgehalts wurden frische Buchsblätter sauer mit Äthanol, mit heissem Wasser und alkalisch mit Äthylenchlorid extrahiert. Wir stellten fest, dass Äthanol und Wasser ca. 0,8% Alkaloid entzogen, wogegen Äthylenchlorid nur 0,6% lieferte. Aus getrockneten Blättern (Feuchtigkeitsverlust ca. 50%) erhielt man mit Methanol rund 1% Rohalkaloid, mit Äthylenchlorid weniger.

Auffallend ist die beträchtliche Wasserlöslichkeit der Inhaltsstoffe der Buchsblätter. Diese Eigenschaft haben schon frühere Bearbeiter festgestellt (s. Einleitung). Möglicherweise liegen die Alkaloide in Form von Salzen vor, die in heissem Wasser löslich sind; möglicherweise spielen aber auch gewisse Ballaststoffe die Rolle von Lösungsvermittlern, wie man dies oft bei rohen Pflanzenextrakten beobachtet. Weniger wahrscheinlich ist das Vorliegen der Alkaloide in Glucosidform, wie dies bei den Solaninen der Fall ist. Auf jeden Fall konnten wir durch Hydrolyse von wässrigen Extrakten keine reduzierenden Zucker nachweisen.

Um nähere Anhaltspunkte über die Basizität der Alkaloide des Buchsbaums zu erhalten, wurden die Rohbasen an einer Platin-Wasserstoff-Elektrode potentiometrisch titriert, dabei ergab sich folgende Titrationskurve (vgl. Fig. 1).

Durch den Vergleich mit den entsprechenden Kurven von Atropin und Cocain³⁾ liess sich feststellen, dass die Buchsalkaloide in ihrer Basizität zwischen diese beiden Alkaloide zu liegen kommen (Atropin $k = 1 \cdot 10^{-4}$; Cocain $2,6 \cdot 10^{-6}$). Sie sind jedenfalls bedeutend stärker basisch als Chinolin ($k = 1 \cdot 10^{-9}$) oder Pyridin ($k = 2,3 \cdot 10^{-9}$) und reichen an die Basizität des Ammoniaks ($k = 1,75 \cdot 10^{-5}$) heran. Es liegen also in den Buchsalkaloiden, soweit man dies von solchen Rohfraktionen beurteilen kann, Basen von der Basizität aliphatischer

¹⁾ *W. E. Dixon*, Proc. Roy. Soc. London **83 B**, 287 (1911).

²⁾ *R. J. H. Gibson*, Biochem. J. **1**, 39 (1906).

³⁾ *Fr. Müller*, Z. El. Ch. **30**, 587 (1924); vgl. auch *J. M. Kolthoff*, Bioch. Z. **162**, 289 (1925).

Amine vor. Diese Tatsache findet ihre Bestätigung darin, dass sämtliche Buchsbasen aus einer ätherischen Lösung mit 1-proz. Essigsäure ausgeschüttelt werden können.

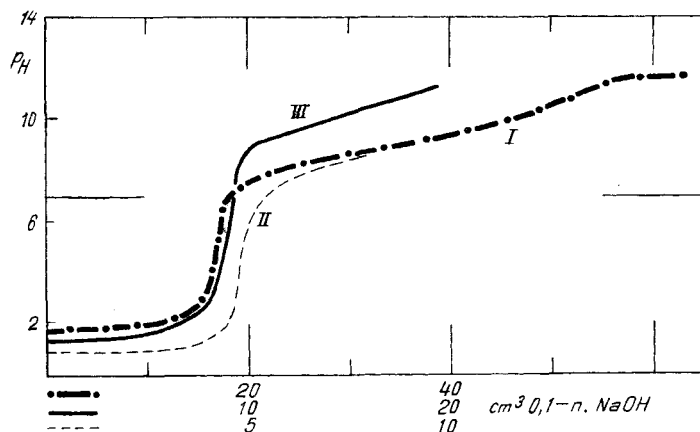


Fig. 1.

- Kurve I: 0,817 g Rohbasen in 50 cm³ 0,1-n. Salzsäure
 „ II: 0,303 g Cocain in 20 cm³ 0,1-n. Salzsäure
 „ III: 0,158 g Atropin in 10 cm³ 0,1-n. Salzsäure

Wir haben bei unseren Vorversuchen auch das von *Barbaglia* angegebene Verfahren nachgearbeitet. Der von ihm vorgeschlagene Weg führte uns aber nicht zu einem krystallisierten Alkaloid. Einzig die Oxalatfällung wurde später in unser eigenes Extraktionschema übernommen.

Im folgenden beschreiben wir unser Aufarbeitsverfahren, das wir in zahlreichen Ansätzen in den letzten zwei Jahren immer wieder überprüft haben. Der erste Teil des Verfahrens besteht aus der Herstellung der „Rohbasen“ und ihrer Trennung in alkohol-leichtlösliche und alkohol-schwerlösliche Oxalate. Diese beiden Hauptfraktionen werden dann später nach Schema II und III weiter aufgearbeitet.

C. Hauptversuche.

Als Ausgangsmaterial dienten uns die Blätter von *Buxus sempervirens*, die wir in den Gärten von Basel und Umgebung sammelten¹⁾. Für die präparative Herstellung der Rohbasen verwendeten wir als Extraktionsmittel Äthylenchlorid oder Methanol. Die Extraktion mit Äthylenchlorid ist zwar in ihrer Ausführung sauberer, weil sie weniger Ballaststoffe mitextrahiert, liefert aber schlechtere Ausbeuten. Bei der Äthylenchloridextraktion werden die Blätter zuerst mit Ammoniak

¹⁾ Herrn Stadtgärtner *R. Arioli* und zahlreichen andern Spendern sei für ihr Entgegenkommen bei der Beschaffung des Materials bestens gedankt.

befeuchtet, dann getrocknet und anschliessend mit Äthylenchlorid ausgerührt. Hierauf werden sie mit konz. Sodalösung befeuchtet, getrocknet und nochmals mit dem gleichen Lösungsmittel ausgezogen. In grösseren Ansätzen ist dieses Verfahren schwer durchführbar, und wir sind trotz seiner Vorteile später wieder davon abgekommen.

Bei der Methanolextraktion werden die Blätter mit Methanol, dem 5% Eisessig zugesetzt ist, befeuchtet und dann in Portionen zu je 9 kg mit Methanol + 0,5% Eisessig perkoliert. Die alkoholischen Extrakte werden im Vakuum eingeeengt, das Chlorophyll mit Wasser ausgefällt und die nochmals konzentrierte Lösung zuerst neutral und anschliessend stark alkalisch so lange mit Chloroform ausgeschüttelt, bis das Chloroform der wässerigen Lösung keine Alkaloide mehr entzieht. Die Chloroformlösung der bei Neutralreaktion ausgeschüttelten Basen (sog. „schwache Basen“) enthält noch sehr viel Chlorophyll. Deshalb werden die Alkaloide diesem Chloroform durch Ausschütteln mit Säure wieder entzogen. Dann wird erneut alkalisch gemacht, mit Chloroform bis zur Erschöpfung ausgezogen und das Lösungsmittel abgedampft. Wir erhielten so eine geringe Menge eines gelben Schaums, haben aber diese Fraktion vorderhand nicht weiter untersucht.

Die Chloroformlösung der „starken Basen“ (Alkaloide, die erst bei stark alkalischer Reaktion in Chloroform übergehen) hinterliess ebenfalls einen braunen schaumigen Rückstand.

Die Ausbeuten an den oben angeführten zwei Hauptfraktionen sind etwas wechselnd; durchschnittlich erhielten wir aus 9 kg trockenen Blättern 15—20 g „schwache Rohbasen“ und 70—80 g „starke Rohbasen“.

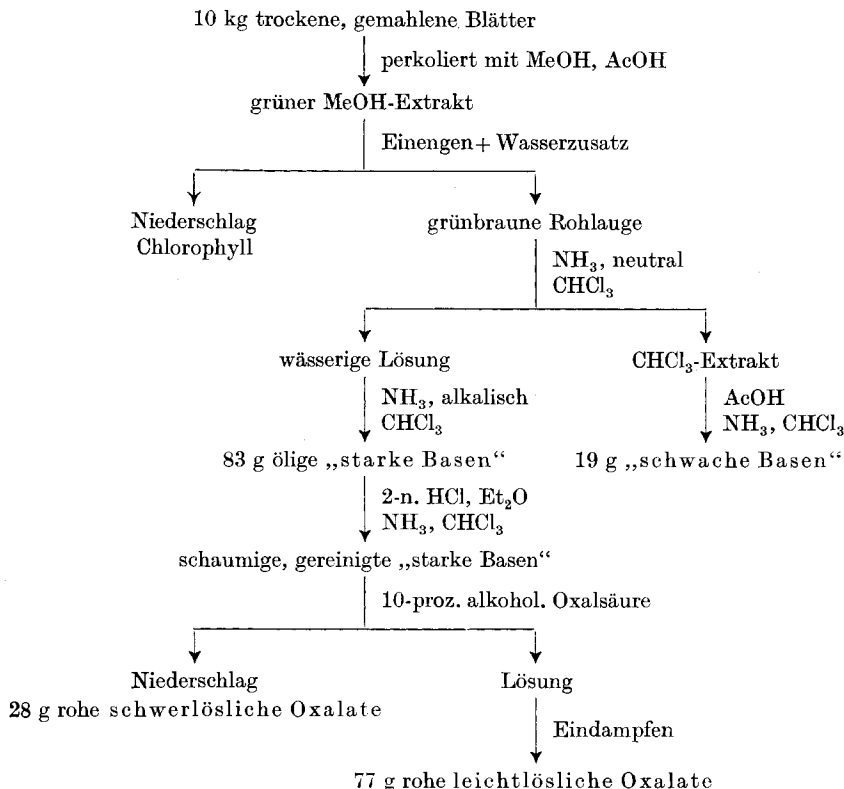
Die „starken Rohbasen“ werden in 2-n. Salzsäure gelöst und von unlöslichem Material abzentrifugiert. Die klare, braune Salzsäurelösung wird darauf mit Äther so oft ausgeschüttelt, als sich dieser noch gelblich färbt. Dann wird auf dem üblichen Weg wieder die freie Base hergestellt, diese in Äthanol gelöst und vom Unlöslichen erneut abzentrifugiert. Die alkoholische Lösung wird dann mit 10-proz. äthanolischer Oxalsäure genau auf Lackmus neutralisiert und alkohollösliche und alkoholunlösliche Oxalate durch Filtrieren getrennt. Das Verhältnis der leichtlöslichen zu den schwerlöslichen Oxalaten war ungefähr 3:1. Die Extraktion der Blätter und die Aufarbeitung bis zur Fällung der Oxalate sind im folgenden Schema I zusammengestellt, die Ausbeuten sind auf eine Menge von 10 kg Blätter umgerechnet.

Für die weitere Aufarbeitung der Oxalatfraktionen fügen wir die beiden folgenden Schemata (II und III) bei, aus welchen alle Operationen ersichtlich sind. Für die Einzelheiten verweisen wir auf den experimentellen Teil.

Das Alkaloid C scheint, obwohl der Schmelzpunkt durch weiteres Umkrystallisieren nicht mehr gesteigert werden konnte, und aus

verschiedenen Aufarbeitungen übereinstimmende Analysenergebnisse erzielt worden sind, noch nicht völlig einheitlich zu sein, da mehrere Bestimmungen der spezifischen Drehung keine konstanten Werte zeigten. Die Analysenergebnisse stimmen am ehesten auf die Formel $C_{24}H_{42}ON_2$.

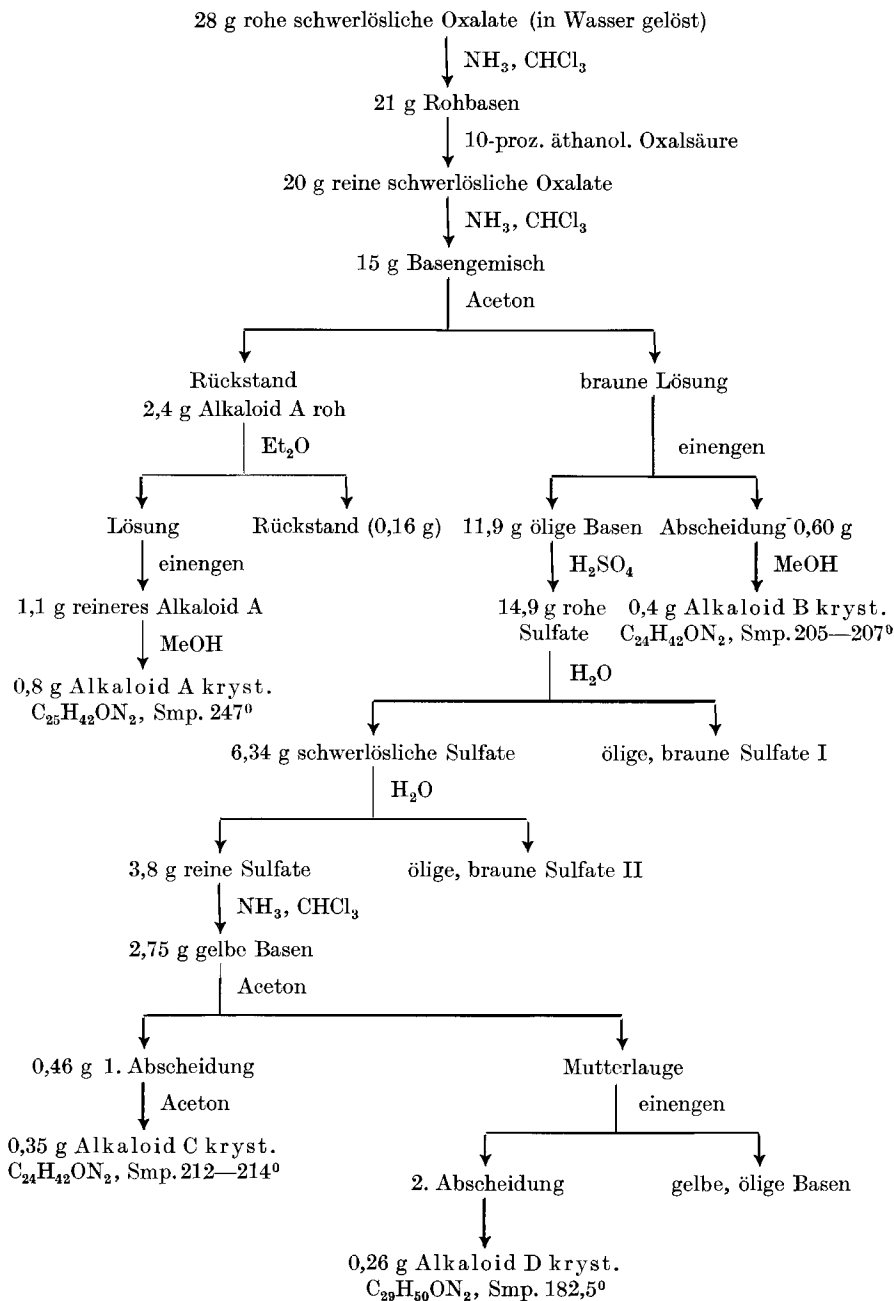
Schema I.



In den einzelnen Stadien der Aufarbeitung haben wir sowohl bei den Fraktionen der alkohol-leichtlöslichen Oxalate, als auch bei den alkohol-schwerlöslichen Oxalaten vergebens versucht, irgendwelche kristallisierten Salze zu erhalten. Wie wir später festgestellt haben, zeigen selbst die Salze der kristallisierten Basen geringe Neigung zur Kristallisation, z. T. waren sie auch hygroskopisch. Durch Einwirkung von Methyljodid auf rohe Basengemische konnten wir mit schlechter Ausbeute gelegentlich kristallisierte Salze methylierter Basen erhalten. Ferner haben wir wiederholt versucht, bei einzelnen Reinigungsstadien durch chromatographische Trennung rascher zum Ziel zu gelangen. Auch diese Versuche haben meistens

Schema II.

Aufarbeitung der alkohol-schwerlöslichen Oxalate:
(Die Ausbeuten sind wie früher auf 10 kg trockene Blätter umgerechnet.)



versagt. Immerhin gelang uns durch Chromatographie der Nachweis einer sauerstofffreien Base in den alkohol-schwerlöslichen Oxalaten (vgl. eine spätere Mitteilung) und die Isolierung des Alkaloids L aus den alkohol-leichtlöslichen Oxalaten.

Die Eigenschaft, dass Verunreinigungen die Löslichkeit von Extraktstoffen stark beeinflussen können, und dass Gemische oft völlig andere Löslichkeitseigenschaften zeigen als die reinen Produkte, tritt bei den Buchsalkaloiden ganz besonders deutlich hervor. Einzig die Oxalatfällung gelingt auch mit stark verunreinigten Extrakten. Alle folgenden Operationen führen aber nur zum Erfolg, wenn die vorgeschriebenen Reinigungen sorgfältig durchgeführt werden. Versuche, die mit Alkali gefällten Basen zur Trennung zuerst mit Äther und erst anschliessend mit Chloroform auszuziehen, brachten keine Vorteile. Werden z. B. die schwerlöslichen Oxalate nicht durch nochmaliges Fällen von mitgerissenen leichtlöslichen Oxalaten sauber getrennt, so gelingt die Abscheidung des rohen Alkaloids A nicht oder nur schlecht. Ebenso enthalten die öligen Sulfate noch grössere Mengen der Alkaloide C und D, die aber aus diesen Gemischen nicht mehr zur Krystallisation gebracht werden können. Wenn z. B. die Abscheidung des Alkaloids A nicht direkt beim Anreiben mit Aceton gelingt, so bleibt bei der weiteren Aufarbeitung das Alkaloid B in den Mutterlaugen des Alkaloids A und kann nicht mehr rein dargestellt werden. Auch im Zustand der weit fortgeschrittenen Reinigung kann mit Acylierungen an Sauerstoff- und Stickstoffatomen keine Trennung in einzelne Individuen erreicht werden.

Wie aus den Extraktionsschemata deutlich hervorgeht, handelt es sich bei den Buchsbaumalkaloiden um ein Gemisch einer grösseren Anzahl verschiedener Basen. Vorläufig ist mengenmässig der Anteil an krystallisierten Basen gering. Dies rührt daher, dass unsere Trennungsreaktionen, mit Ausnahme der Oxalatfällung, wenig spezifisch sind. Dadurch erhält man verhältnismässig grosse Mengen von untrennbaren, amorphen Gemischen. Da die meisten Basen in ihrem Charakter sehr ähnlich sind, scheint es uns wenig wahrscheinlich, dass in nächster Zeit Aufarbeitungswege gefunden werden können, die die Herstellung der einzelnen Alkaloide wesentlich erleichtern.

Über die Zahl der vorhandenen Alkaloide können wir noch keine genauen Angaben machen. Es dürften aber mehr als 10 verschiedene Basen vorliegen.

Die Summenformeln der krystallisiert erhaltenen Alkaloide sind auf Grund zahlreicher Verbrennungen und Molekulargewichtsbestimmungen berechnet worden. Zu ihrer definitiven Sicherstellung bedürfen sie noch der Bestätigung durch Analysen von Derivaten und Salzen. Darüber soll in den folgenden Mitteilungen berichtet werden.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 250°: $\pm 2^\circ$, über 250°: $\pm 3^\circ$.

A. Vorversuche.

1. Gehaltsbestimmungen und Extraktionen.

a) Extraktion mit Äthanol: Die Blätter wurden zweimal je 24 Stunden mit der doppelten Gewichtsmenge 5-proz. alkoholischer Essigsäure kalt ausgerührt und die Extrakte wie im Hauptversuch aufgearbeitet. Eine dritte Extraktion lieferte nur noch sehr wenig Rohbasen. Ausbeuten: 0,78% bei frischen, gehackten Blättern, ca. 1% bei trockenen, zerkleinerten Blättern.

b) Extraktion mit Äthylenchlorid: vgl. Hauptversuch.

c) Extraktion mit Wasser: Zur Extraktion mit Wasser wurden die gut zerkleinerten Blätter während 30 Minuten am Rückflusskühler gekocht und die dunkle, grünbraune, schwach sauer reagierende Lösung filtriert. Da wegen der starken Emulsionsbildung nicht ausgeschüttelt werden konnte, wurde nach Alkalinisieren mit Sodalösung im *Kutscher-Steudel*-Apparat mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde in Alkohol aufgenommen und von einer unlöslichen, wachsartigen Substanz getrennt. Aus der alkoholischen Lösung erhielt man die Rohbasen in einer Ausbeute von 0,77%, bezogen auf die trockenen Blätter.

2. Potentiometrische Titration.

0,817 g rohe, schaumige Basen wurden in 50 cm³ 0,1-n. Salzsäure gelöst und an einer Platin-Wasserstoff-Elektrode titriert. Die Lösung wurde nach jeder Zugabe von Lauge kurze Zeit mechanisch gerührt. Nach Zusatz von 17 cm³ 0,1-n. Natronlauge begann die Base in hellgelben Flocken auszufallen, und das p_H stieg gleichzeitig stark an (vgl. Titrationskurve im theoretischen Teil). Sobald beim weiteren Zusatz von Alkali infolge zu starker Verunreinigung der Platinelektrode durch die ausfallende Base die Einstellung des Potentials nicht mehr richtig erfolgte, wurde die Elektrode ausgewechselt. Wie aus der Kurve ersichtlich ist, wurden zur Neutralisation von 0,817 g Rohbasen 33,0 cm³ 0,1-n. Salzsäure benötigt.

B. Hauptversuche.

1. Extraktion mit Äthylenchlorid.

22 kg lufttrockene, in einer Kreuzschlagmühle gut zerkleinerte Blätter werden in einer dünnen Lage ausgebreitet, mit 10 Liter konz. Ammoniak gut befeuchtet und bei Zimmertemperatur getrocknet. Dann werden die Blätter in zwei Portionen in einer Marmite je 24 Stunden mit 60 Liter Äthylenchlorid ausgerührt. Jeder der vier Äthylenchlorid-extrakte wird einzeln auf ca. 3 Liter eingeeengt und mit 2-n. Salzsäure so lange ausgeschüttelt, bis der letzte salzsaure Extrakt mit *Mayer's* Reagens nur noch eine schwache Trübung zeigt. Die sauren Lösungen werden dann mit Ammoniak kongoneutral gemacht und dreimal mit je 150 cm³ Chloroform pro Liter Lösung ausgeschüttelt. Dann wird mit konz. Ammoniak stark alkalisch gemacht (ca. 200 cm³ konz. Ammoniak pro Liter Lösung) und zuerst fünfmal mit 200 cm³ und dann fünfmal mit je 100 cm³ Chloroform pro Liter Lösung ausgeschüttelt. Das Chloroform wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 35,7 g ölige Basen (NH₃-Extrakt).

Die vom Äthylenchlorid abfiltrierten, getrockneten Blätter werden nun mit Soda-lösung befeuchtet, anschliessend bei Zimmertemperatur getrocknet und in derselben Weise extrahiert. Ausbeute: 24,8 g Rohbasen (Soda-Extrakt).

Die vereinigten neutralen Chloroformauszüge der Ammoniak- und der Sodaextraktionen werden nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat ebenfalls eingedampft. Ausbeute: 24,4 g ölige, unreine Rohbasen („schwache Basen“).

Die Totalausbeute an Rohbasen betrug also ca. 0,4%. In einem analog durchgeführten Vorversuch mit einer kleineren Menge konnten 0,6% Rohbasen isoliert werden.

2. Extraktion mit Methanol (vgl. Schema II, Seite 2216).

316 kg frische Buchsblätter und Zweiglein wurden im Vakuum bei 40° während 16 Stunden getrocknet und lieferten 172 kg trockenes Pflanzenmaterial. Dann wurden die Blätter von den Zweigen abgestreift und gemahlen. Die 140 kg Blattpulver wurden in Portionen von je 9 kg aufgearbeitet.

Jede Portion wird zuerst mit ca. 9 Liter Methanol + 5% Eisessig befeuchtet, 12—24 Stunden stehen gelassen und dann in einen Perkolator gebracht. Nun wird mit 40—50 Liter Methanol + 0,5% Eisessig perkoliert (ca. 3 Tropfen/Sekunde). Der dunkelgrüne Extrakt wird im Vakuum auf ca. 6—7 Liter eingeeengt, zur Ausfällung des Chlorophylls mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Dann wird vom Chlorophyll abgetrennt, die Lösung nochmals eingeeengt, bis sie sozusagen kein Methanol mehr enthält, mit 10-n. Natronlauge auf Lackmus neutralisiert und mit Chloroform so lange ausgeschüttelt, bis der letzte Auszug mit *Mayer's* Reagens nur noch eine schwache Trübung gibt. Der Chloroformlösung werden die Basen durch Ausschütteln mit 21 2-n. Essigsäure entzogen und dadurch von dem im Chloroform enthaltenen Chlorophyll getrennt (starke Emulsionsbildung). Die essigsäure Lösung wird wieder alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Dieses hinterlässt beim Abdampfen im Vakuum 15—20 g „schwache Basen“ als braunes Öl, das sich am Vakuum zu einem gelbbraunen Schaum aufblasen lässt.

Der neutralisierte, wässrige Extrakt wird nach dem Abtrennen der „schwachen Basen“ mit konz. Ammoniak oder mit 10-n. Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt (ca. zehnmal). Die Chloroformauszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 70—80 g schaumige oder ölige „starke Basen“.

Zur weiteren Reinigung werden die „starken Basen“ in ca. 300 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst, von unlöslichem Material abzentrifugiert und die klare, salzsaure Lösung so lange mit Äther ausgeschüttelt, bis dieser farblos bleibt. Dann wird wiederum mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

3. Herstellung der Oxalate.

Die „starken Rohbasen“ werden in mindestens der fünffachen Gewichtsmenge Alkohol gelöst und mit frisch bereiteter 10-proz. äthanolischer Oxalsäure möglichst genau auf Lackmus neutralisiert, da die als weisses, amorphes Pulver ausfallenden, schwerlöslichen Oxalate in einem Überschuss an Oxalsäure löslich sind. 75 g „starke Rohbasen“ verbrauchen ca. 270 cm³ 10-proz. Oxalsäurelösung. Die Oxalate werden über Nacht stehen gelassen, abfiltriert und mit Äthanol so lange gewaschen, bis das Filtrat farblos abfließt. Dabei sollen die schwerlöslichen Oxalate in der Nutsche mehrmals gut mit Äthanol angeteigt werden. Ausbeute: 22—28 g trockene, rohe, schwerlösliche Oxalate.

Das Filtrat, das die leichtlöslichen Oxalate enthält, wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und hinterlässt 65—75 g braune, schaumige, leichtlösliche Rohoxalate (Aufarbeitung siehe Seite 2223).

Bei der Extraktion mit Methanol bleiben durchschnittlich 30—40% der Oxalate aus den „starken Basen“ als schwerlösliche Oxalate zurück. Bei der Äthylenchloridextraktion dagegen sind im Ammoniak-Extrakt nur ca. 20—25% der Oxalate schwerlöslich, während im Soda-Extrakt 66% der Basen schwerlösliche Oxalate liefern. Der Totalgehalt an schwerlöslichen Oxalaten ist aber bei der Äthylenchloridextraktion ungefähr gleich gross wie bei der Methanolextraktion.

C. Aufarbeitung der schwerlöslichen Oxalate: Isolierung der Alkaloide A, B, C und D¹⁾.

(Siehe Schema II.)

a) Reinigung der Oxalate.

34,4 g rohe schwerlösliche Oxalate werden nach dem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid gut pulverisiert, in 200 cm³ Wasser suspendiert, im Scheidetrichter mit 200 cm³ Chloroform unterschichtet und die wässrige Lösung mit konz. Ammoniak stark alkalisch gemacht. Nach kurzem Durchschütteln ist die Hauptmenge der Oxalate zer-
setzt, und die braune Chloroformlösung wird abgetrennt. Dann wird noch dreimal mit je 100 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft, die öligen Basen (25,4 g) in 125 cm³ Äthanol aufgenommen und wie oben mit 10-proz. äthanolischer Oxalsäurelösung sorgfältig durch Tüpfeln auf Lackmus neutralisiert. Nach dem Stehen über Nacht wird abfiltriert und der Niederschlag im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Ausbeute: 24,2 g reine, schwerlösliche Oxalate.

b) Isolierung des Alkaloids A („Acetonfraktionierung“).

24,2 g reine schwerlösliche Oxalate werden in 150 cm³ Wasser suspendiert, die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und wie oben mit 400 cm³ Chloroform in 4 Portionen ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die braunen, öligen, am Vakuum zu einem trockenen Schaum aufgeblasenen Basen (18,2 g) werden nun mit 90 cm³ trockenem Aceton angerieben. Wenn die Reinigung der Oxalate sehr sorgfältig durchgeführt wurde und diese vor der Überführung in die freien Basen absolut alkoholfrei waren, bleibt das rohe Alkaloid A beim Anreiben der Basen mit Aceton als weisses oder höchstens schwach bräunliches Pulver zurück und kann direkt abfiltriert werden. Oft aber bleibt nur ein kleiner Teil des rohen Alkaloids A als brauner Rückstand zurück, während der grössere Teil in Lösung geht. In diesem Falle wird nach dem Filtrieren die Acetonlösung unter vermindertem Druck vorsichtig eingeengt, bis sich deutlich feststellbare Mengen eines hellgelben Pulvers abzuscheiden beginnen. Nach mehrstündigem Stehen wird dann abfiltriert und mit dem ersten Niederschlag vereinigt. Aus der Acetonmutterlauge lässt sich nach dem weiteren Einengen meist keine zweite Fraktion mehr gewinnen. Ausbeute an rohem Alkaloid A: 2,9 g.

Das rohe Alkaloid wird gut getrocknet und dann im Soxhlet-Apparat mit absolutem Äther extrahiert. Nach etwa einer Stunde wird das Material in der Hülse nochmals pulverisiert und die Extraktion noch 2–3 Stunden fortgesetzt. In der Hülse bleiben dann neben dunklen Verunreinigungen etwa 200 mg eines schwer ätherlöslichen Alkaloidgemischs zurück, während die gelbe ätherische Lösung das Alkaloid A enthält. Der Äther wird abgedampft und der halb feste Rückstand in absolutem Methanol aufgenommen und bei vermindertem Druck vorsichtig eingeengt, bis sich eine weisse, feste Substanz abzuscheiden beginnt. Nun wird die Lösung gekühlt und das Krystallisat abfiltriert. Durch weiteres Einengen der dunkelgelb gefärbten Mutterlauge können noch weitere Fraktionen gewonnen werden. Ausbeute an unreinem, krystallisiertem Alkaloid A: 1,35 g (Smp. 193–230°). Zur weiteren Reinigung wird die Base noch mehrmals aus Methanol umkrystallisiert. Das analysenreine Produkt schmilzt bei 247° und krystallisiert in schönen, farblosen Nadelchen.

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 0,02 mm und 20° über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.
3,873; 3,560; 3,789; 2,925 mg Subst. gaben 11,020; 10,16; 10,77; 8,31 mg CO₂ und 3,822; 3,54; 3,74; 2,88 mg H₂O

5,016; 3,636; 1,018 mg Subst. gaben 0,312; 0,244; 0,069 cm³ N₂ (23°, 738 mm; 24°, 739 mm; 28°, 739 mm).

C₂₅H₄₂ON₂ (386,60)

Ber. C 77,66

H 10,95

N 7,25%

Gef. „ 77,65; 77,89; 77,57; 77,54 „ 11,04; 11,13; 11,05; 11,02 „ 6,97; 7,50; 7,47%

¹⁾ Diese Versuche wurden von K. Heusler durchgeführt.

Molekulargewicht: Gef. 340 ± 68 (in Campher) Ber. 386,6
 Spez. Drehung: 12,48 mg Subst. in $3 \text{ cm}^3 \text{ CHCl}_3$, $l = 1 \text{ dm}$
 $\alpha_D^{24} = +0,51; +0,52$ Gef. $[\alpha]_D^{24} = +123^\circ; +125^\circ$

c) Isolierung des Alkaloids B.

Ist die Abscheidung des rohen Alkaloids A direkt beim Anreiben des Schaums der rohen Basen mit Aceton gelungen, so scheidet sich beim längeren Stehen der zu einem dicken Öl eingengten Acetonmutterlaugen eine weisse, amorphe Substanz ab, die leicht mit Aceton vom braunen Öl getrennt werden kann. Die abgeschiedenen 0,8 g des rohen Alkaloids B werden aus Methanol umkrystallisiert und schmelzen bei $205\text{--}207^\circ$.

Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umkrystallisiert und 16 Stunden bei $0,005 \text{ mm}$ und 20° über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

4,260; 4,210 mg Subst. gaben 12,040; 11,85 mg CO_2 und 4,312; 4,16 mg H_2O
 4,164; 3,555 mg Subst. gaben 0,268; 0,236 $\text{cm}^3 \text{ N}_2$ (23° , 746 mm; 24° , 752 mm)
 $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{ON}_2$ Ber. C 76,95 H 11,30 N 7,48%
 (374,60) Gef. „ 77,13; 76,83 „ 11,33; 11,06 „ 7,29; 7,55%

d) Isolierung der Alkaloide C und D.

11,9 g der nach Abtrennung der Alkaloide A und B durch Eindampfen der Acetonlösung erhaltenen Basen werden in 50 cm^3 Methanol gelöst und mit 6 cm^3 50-proz. Schwefelsäure angesäuert. Dabei fällt ein grosser Teil des Sulfats aus. Durch Zusatz von 120 cm^3 Äther wird der in Lösung gebliebene Rest auch noch ausgefällt und die gesamte Menge abfiltriert. Das braun gefärbte Sulfat (14,9 g) wird getrocknet, pulverisiert, in 400 cm^3 Wasser gelöst und von wenig unlöslichen, braunen Flocken abfiltriert. Dann wird im Vakuum bei 70° Badtemperatur auf 250 cm^3 eingengt und die weisse Ausscheidung durch Erwärmen auf dem Dampfbad wieder in Lösung gebracht. Beim Abkühlen scheiden sich 3,36 g eines schwach gelb gefärbten, amorphen Sulfats ab (Fraktion I). Die Mutterlauge wird weiter auf ca. 40 cm^3 eingengt. Nach dem Stehenlassen können 2,45 g einer weissen, in krystallähnlichen Plättchen abgeschiedenen Substanz abfiltriert werden (Fraktion IIa). Beim nochmaligen Einengen der Mutterlauge erhält man davon weitere 0,53 g (Fraktion IIb). Der Rest bleibt als öliges, braunes Sulfat zurück. — Die Fraktionen I, IIa und IIb wurden getrennt weiterverarbeitet, unterschieden sich aber in ihrem Gehalt an Alkaloid C und D nicht wesentlich und können zur weiteren Aufarbeitung vereinigt werden.

2,45 g einmal aus Wasser umgelöste Sulfate werden in 125 cm^3 Wasser gelöst, von Spuren unlöslicher, brauner Flocken abfiltriert und im Vakuum auf 50 cm^3 eingengt. Beim Abkühlen scheiden sich 1,09 g einer amorphen, weissen Substanz ab. Aus der gelben Mutterlauge können durch nochmaliges Einengen noch weitere 0,38 g davon isoliert werden. Die restlichen Sulfate bleiben beim völligen Entfernen des Wassers als braunes Öl zurück.

Die festen Sulfate (1,47 g) werden nun in 30 cm^3 Wasser suspendiert, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit 50 cm^3 Chloroform in 4 Portionen ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Chloroforms mit Kaliumcarbonat und dem Eindampfen bleiben die Basen als gelbes, teilweise erstarrendes Öl zurück (1,06 g). Sie werden in 60 cm^3 reinem Aceton aufgenommen, und die Lösung wird bei vermindertem Druck auf ca. 5 cm^3 eingengt. Beim Abkühlen scheiden sich 180 mg einer krystallisierten Base ab, die roh bei $189\text{--}194^\circ$ schmilzt. Dieses Alkaloid C wird noch viermal aus Aceton umkrystallisiert, krystallisiert dann in unregelmässigen Plättchen und schmilzt bei $212\text{--}214^\circ$. Weiteres Umkrystallisieren aus Aceton oder Methanol führte zu keiner Änderung des Schmelzpunkts.

Zur Analyse wurde die Substanz 8 Stunden bei $0,01 \text{ mm}$ und 20° über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

3,621; 3,020; 3,829; 4,103; 4,019; 4,103 mg Subst. gaben 10,18; 8,50; 10,816; 11,56; 11,30; 11,580 mg CO₂ und 3,46; 2,89; 3,748; 4,09; 4,06; 4,108 mg H₂O

3,948; 5,070; 3,130; 3,864; 4,364 mg Subst. gaben 0,246; 0,313; 0,196; 0,245; 0,256 cm³ N₂ (24°, 750 mm; 23°, 750 mm; 25°, 750 mm; 24°, 746 mm; 21°, 754 mm)

C ₂₄ H ₄₂ ON ₂	Ber. C 76,95	H 11,30	N 7,48%
(374,60)	Gef. „ 76,72	„ 10,69	„ 7,07%
	„ 76,81	„ 10,71	„ 7,07%
	„ 77,08	„ 10,96	„ 7,12%
	„ 76,90	„ 11,15	„ 7,15%
	„ 76,74	„ 11,31	„ 6,79%
	„ 77,02	„ 11,20	

Molekulargewicht: Gef. 405 (in Campher) Ber. 374,6

Spez. Drehung: 11,34 mg Subst. in 2 cm³ CHCl₃, l = 1 dm

$$\alpha_D^{20} = +0,34^\circ \quad \text{Gef. } [\alpha]_D^{20} = +60 \pm 4^\circ$$

$$\alpha_D^{20} = +0,29^\circ \quad \text{„ } [\alpha]_D^{19} = +83 \pm 4^\circ$$

Aus den Acetonmutterlaugen der ersten und der zweiten Krystallisation des Alkaloids C scheiden sich bei längerem Stehen etwa 100 mg Krystallnadeln vom Smp. 172—175° ab. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Aceton steigt der Smp. auf 182—183° (Alkaloid D).

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 0,01 mm und 20° über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

2,841; 4,694 mg Subst. gaben 8,19; 13,45 mg CO₂ und 2,89; 4,83 mg H₂O

3,873; 4,842 mg Subst. gaben 0,221; 0,262 cm³ N₂ (25°, 739 mm; 19°, 742 mm)

C ₂₉ H ₅₀ ON ₂	Ber. C 78,67	H 11,38	N 6,34%
(442,71)	Gef. „ 78,67; 78,70	„ 11,38; 11,51	„ 6,36; 6,18%

Spez. Drehung: 7,61 mg Subst. in 1 cm³ CHCl₃, l = 1 dm

$$\alpha_D^{22} = +0,38^\circ \quad \text{Gef. } [\alpha]_D^{22} = +50 \pm 4^\circ$$

Aus den zurückbleibenden, gelben bis braunen Mutterlaugen konnte auch durch Chromatographie an Aluminiumoxyd keine krystallisierte Base erhalten werden.

D. Aufarbeitung der alkohol-leichtlöslichen Oxalate¹⁾.

(Siehe Schema III.)

a) Trennung mit Chloroform.

135 g rotbraune, alkohollösliche Oxalate werden in 500 cm³ Wasser gelöst, je einmal mit 200 cm³ und 100 cm³ und 6mal mit 50 cm³ alkoholfreiem Chloroform ausgeschüttelt. Die letzte Chloroformfraktion soll hellgelb sein. Die rotbraune Chloroformlösung wird mit wenig Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Sie hinterlässt 42,5 g braunrote, schaumige Oxalate, die noch nicht weiter untersucht wurden.

Die wässrige, rotgelbe Lösung mit den chloroform-unlöslichen Oxalaten wird jetzt mit 100 cm³ Chloroform unterschichtet und mit 150 cm³ gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht. Dann wird noch zweimal mit je 100 cm³ und 6mal mit 50 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die letzte Chloroformfraktion soll keine Mayer-Reaktion mehr geben. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet, abgesaugt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute: 64 g braungelbe, schaumige Rohbasen.

b) Auskochen der Rohbasen mit Petroläther.

64 g Rohbasen werden 15 Minuten im Wasserbad unter Rückfluss mit 700 cm³ Petroläther (50—70°) ausgekocht, und dann wird vom Ungelösten abfiltriert. Diese Operation wird etwa zehnmal mit je 300 cm³ Petroläther wiederholt, so dass die letzte Petrol-

¹⁾ Diese Versuche wurden von *W. Friedrich* durchgeführt.

ätherfraktion nur noch etwa 0,3 g Base enthält. Die vereinigten, hellgelben Petrolätherauszüge werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute: 31 g weisse bis gelbe, schaumige, petrolätherlösliche Basen. In Petroläther ungelöst bleiben 33 g eines hellgelben Pulvers, das nach einer Vorreinigung über Salzsäure, Ammoniak und Ausziehen mit Äther beim Chromatographieren nur ölige Fraktionen liefert.

c) Herstellung der Sulfate aus den petrolätherlöslichen Basen.

31 g petrolätherlösliche Basen werden in 170 cm³ Äthanol gelöst und mit äthanolischer Schwefelsäure (1 : 1) unter Schütteln gerade auf Lackmus neutralisiert. 31 g Basen brauchen etwa 12,3 cm³ 50-proz. Schwefelsäure. Die Sulfate werden 2 Stunden stehen gelassen, abfiltriert und mit 150 cm³ Äthanol und zum Trocknen mit Äther gewaschen. Ausbeute: 13,1 g völlig weisse, pulverige, schwerlösliche Sulfate.

Das gelbe Filtrat mit den leichtlöslichen Sulfaten wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und hinterlässt 33 g gelbe, schaumige Sulfate. (Aufarbeitung siehe unten.)

d) Auskochen der schwerlöslichen Sulfate mit Äthanol.

13,1 g schwerlösliches Sulfatpulver wird 15 Minuten unter Rückfluss mit 300 cm³ Äthanol ausgekocht. Dann wird vom Ungelösten abfiltriert und dieses mit Äther gewaschen, damit es zum weiteren Auskochen in den Kolben zurückgebracht werden kann. Diese Operation wird sechsmal mit je 100 cm³ Äthanol wiederholt, so dass die letzte Alkoholfraktion nur noch etwa 0,2 g Sulfat enthält. Die vereinigten, farblosen Alkoholauszüge werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Sie hinterlassen einen dichten, gelblichen Schaum an äthanollöslichen Sulfaten. Ausbeute: 4,4 g.

In Äthanol unlöslich bleiben 8,6 g weisses, unlösliches Sulfat.

) Isolierung eines Gemisches von krystallisierten Alkaloiden aus den unlöslichen Sulfaten.

8,6 g unlösliches Sulfat werden in 400 cm³ Wasser gelöst, die farblose Lösung wird mit 30 cm³ konz. Ammoniak stark alkalisch gemacht und einmal mit 200 cm³ und zweimal mit je 100 cm³ reinem Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung gibt mit *Mayer's* Reagens keine Trübung mehr. Die Ätherauszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der halbste, weisse Rückstand wird zu einem weissen Schaum aufgeblasen. Ausbeute: 5,6 g Basen.

Diese Basen werden in 70 cm³ reinem Aceton gelöst, und die Lösung auf etwa 15 cm³ eingengt. Nach dem Abfiltrieren von 700 mg weissen, amorphen Basen krystallisiert die Mutterlauge in glänzenden, farblosen, unregelmässigen Blättchen. Ausbeute an krystallisierten Alkaloiden: 2 g. Smp. 134—196°.

f) Auskochen der äthanol-leichtlöslichen Sulfate mit Chloroform.

33 g äthanol-leichtlösliche Sulfate (siehe unter c)) werden im Wasserbad unter Rückfluss eine halbe Stunde mit 200 cm³ reinem Chloroform ausgekocht. Dann wird vom Ungelösten abgetrennt. Manchmal kann nach dem ersten Auskochen nur vorsichtig abdekantiert werden, da sich das unlösliche Sulfat in ein viskoses Öl verwandelt. Beim weiteren Auskochen mit Chloroform wird das unlösliche Sulfat pulvrig, so dass abfiltriert werden kann. Das Auskochen wird mit je 150 cm³ Chloroform etwa fünfmal wiederholt, bis die letzte Fraktion nur noch etwa 100 mg chloroformlösliches Sulfat enthält. Die Chloroformfraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und hinterlassen farbloses Öl und braunen Schaum mit typischem Buchsgeruch. Ausbeute: 1,2 g.

Die chloroformunlöslichen Sulfate (31 g) werden auf Filtrierpapier getrocknet. Sie sind schwach gelb gefärbt und in Äthanol klar löslich.

g) Isolierung des Alkaloids L.

31 g chloroformunlösliches Sulfat werden in 300 cm³ Wasser gelöst. Die schwach saure Lösung wird dreimal mit je 20 cm³ Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroform-

lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 250 mg gelbbrauner Schaum. Er wird mit den chloroformlöslichen Sulfaten (siehe oben) vereinigt.

Jetzt wird die gelbe, wässrige Lösung mit 40 cm³ konz. Ammoniak alkalisch gemacht und einmal mit 200 cm³ und zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand besteht aus 21 g gelblichem Schaum.

Diese Basen werden in Portionen zu 5 g chromatographiert. Nachdem Vorversuche gezeigt hatten, dass Lösungsmittelgemische keine wesentlichen Vorteile bieten, beschränkten wir uns auf die Eluierung mit Petroläther, Benzol und Methanol. Säule: l = 50 cm, d = 4,2 cm. Aluminiumoxyd nach *Brockmann*, 25fache Menge. Beim Aufziehen der Basen bilden sich stets drei Zonen: eine untere, hellgelbe, in der sich das Alkaloid L befindet, eine mittlere, gelbe und eine obere, braungelbe, die erst mit Methanol eluiert wird. Die angewandten Lösungsmittelmengen betragen pro Vorchromatogramm 1000 bis 1500 cm³ Benzol und 500 cm³ Methanol, für die Hauptchromatogramme zusätzlich 2000 bis 3000 cm³ Petroläther, wobei die erste Petrolätherfraktion zu 100 cm³ jeweils verworfen wird.

Lösungsmittel	Rückstand der eingedampften Eluate	Fraktion
Vorchromatogramme 1—4: 21 g Basen		
Benzol	4,7 g halbfest	1
Benzol	4,5 g gelber Schaum	2
Methanol . . .	11,7 g braungelber Schaum	3
Hauptchromatogramm 1: 4,7 g Fraktion 1		
Petroläther . .	1,1 g fest	4
Benzol	0,85 g halbfest	5
Benzol	0,53 g gelber Schaum	6
Methanol . . .	1,8 g braungelber Schaum	7
Hauptchromatogramm 2: 4,5 g, Fraktion 2		
Petroläther . .	0,52 g fest	8
Benzol	1,5 g gelber Schaum	9
Methanol . . .	2,26 g braungelber Schaum	10

Die Fraktionen 4 und 8 werden vereinigt und liefern nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton 800 mg Krystalle vom Smp. 182—201°. Aus der Mutterlauge lassen sich noch 100 mg Krystalle vom Smp. 178—192° gewinnen.

Zur weiteren Reinigung wird fünfmal aus Aceton umkrystallisiert. Die Base L schmilzt dann bei 198—203° und krystallisiert in glänzenden, durchsichtigen, unregelmässigen Blättchen.

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 0,01 mm und 20° über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. 3,962; 4,315; 5,088 mg Subst. gaben 11,660; 12,76; 15,09 mg CO₂ und 4,321; 4,52; 5,36 mg H₂O

3,271; 3,078; 3,420 mg Subst. gaben 0,200; 0,190; 0,219 cm³ N₂ (24°, 745 mm; 27°, 750 mm; 27°, 752 mm)

C ₂₇ H ₄₈ N ₂	Ber. C 80,93	H 12,08	N 6,99%
(400,68)	Gef. „ 80,31	„ 11,95	„ 6,89%
	„ 80,71	„ 11,71	„ 6,89%
	„ 80,93	„ 11,78	„ 7,21%

Spez. Drehung: 8,13 mg Subst. in 1 cm³ CHCl₃, l = 1 dm

$\alpha_D^{20} = +0,62^\circ; +0,63^\circ$ Gef. $[\alpha]_D^{20} = +76 \pm 4^\circ; +77 \pm 4^\circ$

Die Fraktion 5 lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton 150 mg Krystalle vom Smp. 176—190°.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft* (Leitung Dr. *H. Gysel*) und dem Mikrolaboratorium der organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*).

Wir danken der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, für die Durchführung der Extraktion der Blätter in grösserem Masstab, was uns die Ausführung der vorliegenden Arbeit ermöglicht hat.

Zusammenfassung.

Es wird ein Verfahren zur Extraktion der Alkaloide aus den Blättern des Buchsbaums (*Buxus sempervirens* L.) beschrieben.

Die Basen werden über alkohol-schwerlösliche und alkohol-leichtlösliche Oxalate getrennt.

Aus den alkohol-schwerlöslichen Oxalaten wurden drei krystallisierte Alkaloide von der Zusammensetzung $C_{25}H_{42}ON_2$, $C_{24}H_{42}ON_2$ und $C_{29}H_{50}ON_2$ und ein weiteres, noch nicht völlig einheitliches Alkaloid isoliert, dem ebenfalls die Formel $C_{24}H_{42}ON_2$ zukommen dürfte.

Aus den alkohol-leichtlöslichen Oxalaten konnte eine sauerstofffreie Base $C_{27}H_{48}N_2$ und in guter Ausbeute ein krystallisiertes Alkaloidgemisch isoliert werden.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

290. Über die Alkaloide des Buchsbaums, *Buxus sempervirens* L.

2. Mitteilung¹).

Über die Struktur des Alkaloids A

von **K. Heusler**²) und **F. Schlittler**.

(2. VIII. 49.)

In der ersten Mitteilung wurde die Extraktion der Buchsblätter und die Isolierung verschiedener krystallisierter Alkaloide beschrieben. In dieser Arbeit soll nun über die Konstitution des Alkaloids A Näheres berichtet werden.

a) Die funktionellen Gruppen.

Das Alkaloid A mit dem Smp. 247° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{24} = +124^{\circ}$ (in Chloroform), dem auf Grund der Analysenwerte die Formel $C_{25}H_{42}ON_2$ zukommt, ist im Hochvakuum (0,002 mm Hg)

¹) 1. Mitteilung: *E. Schlittler, K. Heusler* und *W. Friedrich*, *Helv.* **32**, 2209 (1949).

²) Diese Arbeit bildet den zweiten Teil der Dissertation *Karl Heusler*, Basel 1949.