

Über das
«Hesperidin» einiger Pflanzen

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich
zur Erlangung der

Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

Nr. 423

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Georg Wander, dipl. Apotheker
aus Bern

Referent: Herr Prof. Dr. *R. Eder*

Korreferent: Herr Prof. Dr. *H. Staudinger*

BERN
Buchdruckerei Bächler & Co.
1925

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Vorliegende Arbeit wurde im wissenschaftlichen Laboratorium der Firma Dr. A. Wander A.-G. in Bern unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. O. A. Oesterle ausgeführt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. O. A. Oesterle

für die freundliche Unterstützung, die er mir in so hohem Masse bei der Ausführung dieser Arbeit zu teil werden liess, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Ferner möchte ich auch

Herrn Prof. Dr. R. Eder

und

Herrn Prof. Dr. H. Staudinger

für das rege Interesse, das sie dieser Arbeit entgegenbrachten, herzlich danken.

Im Jahre 1828 wurde von *Lebreton*¹ in den unreifen Früchten der Orangen, sowie der Pomeranzen, Zitronen und Limonen eine in den gewöhnlichen Lösungsmitteln fast unlösliche Substanz aufgefunden, welche er mit dem Namen Hesperidin belegte. Fast gleichzeitig wurde das Vorkommen dieses Körpers von *Brandes*² beobachtet. 1829 isolierte *Widmann*³ aus unreifen Pomeranzen eine ähnliche, jedoch noch sehr unreine Verbindung, und etwas später machten *Landerer*⁴ und *Jonas*⁵ einige Angaben über Hesperidin.

Aus den Destillationsrückständen von *Citrus Decumana* stellte *De Vry*⁶ ebenfalls Hesperidin dar, das von *Dehn*⁷ untersucht wurde. Er kam zum Schluss, dass die Verbindung Glukosidnatur besitzt, und dass sie sich spalten lässt in Hesperidinzucker und in einen nicht näher untersuchten Spaltling.

Eingehender hat sich im Jahre 1874 *W. Pfeffer*⁸ mit der Charakterisierung des Hesperidins beschäftigt. Er bestätigte die Angabe von *Lebreton*, dass sich in reifen und unreifen Apfelsinen beim Behandeln mit Alkohol oder durch Einlegen von Fruchtstücken in Glycerin Sphärökrystalle bilden, welche leicht löslich in verdünnten Alkalien und schwer löslich in kochendem Wasser sind, also die Eigenschaften der als Hesperidin bezeichneten Substanz besitzen. Ferner wies er Hesperidin in den Blättern der Apfelsine nach und fand es in grösster Menge in den noch unreifen Früchten. Um die Verbindung zu gewinnen extrahierte er zerquetschte, unreife Apfelsinen mit verdünntem Alkohol unter Zusatz von geringen Mengen Alkali und übersättigte den Auszug

¹ Journal de Pharmacie. 1828, Bd. XIV, p. 377.

² Arch. des Apothekervereins, 1828, Bd. XXVII, p. 113.

³ Repert. der Pharmacie, 1829, Bd. 32, p. 207.

⁴ Repert. der Pharmacie, 1835, Bd. 52, p. 215.

⁵ Berzelius, Jahresbericht 1843, Bd. 22, p. 451.

⁶ Jahresbericht für Pharmakognosie. 1866, p. 134.

⁷ Zeitschrift für Chemie. 1866, Neue Folge, Bd. II, p. 105.

⁸ Botanische Zeitung 32, Nr. 34, 1874.

mit Säure. Die Reinigung erfolgte durch wiederholtes Auflösen in einem alkalischen Gemisch von Alkohol und Wasser und Wiederausfällen mit Säure. Die Analyse des auf diese Weise dargestellten, allerdings noch nicht ganz reinen Hesperidins ergab als Mittel aus zwei Verbrennungen: C 55,71 % H 5,95 % ($C_{25}H_{30}O_3$). Spaltungsversuche durch Erhitzen mit Säuren unter Druck hatten keinen Erfolg. Die weitere Untersuchung beschränkte sich auf das Verhalten gegen Lösungsmittel und führte *Pfeffer* zur Annahme, dass das von ihm dargestellte Hesperidin übereinstimmt mit der von *Lebreton* und *Jonas* beschriebenen Substanz, dagegen verschieden ist, von den Hesperidinen *Widmann*,⁹ *Landerer*¹⁰ und *Dehn*.¹¹ Auch die von *Kraus*¹² in der Epidermis von *Cocculus laurifolius* aufgefundenen Sphärokrystalle hielt er nicht für identisch mit Hesperidin, obgleich sie morphologisch dieser Verbindung gleichen und auch in ihrem Verhalten gegen Wasser, Alkohol, Säuren und Alkalien im wesentlichen übereinstimmen. Die Verschiedenheit der beiden Substanzen begründete er namentlich mit der schweren Löslichkeit der *Cocculus*-Kristalle in Ammoniak und Alkali-Karbonaten.

Auf Veranlassung *A. Hilgers*¹³ wurde im Jahre 1876 die Untersuchung des Hesperidins durch *Hoffmann*¹⁴ aufgenommen. Zur Darstellung des Materials diente die von *Pfeffer* angegebene Arbeitsweise. Die Reinigung der rohen Verbindung wurde durch wiederholtes Auskochen mit Essigsäure enthaltendem Wasser bewerkstelligt. In Übereinstimmung mit *Pfeffer* wurde die prozentische Zusammensetzung mit C = 55,45 % H = 5,75 % ermittelt. *Hoffmann* fand ferner, dass Hesperidin eine charakteristische Farbreaktion liefert. Wird nämlich Hesperidin mit wenig verdünnter Kalilauge zur Trockene verdampft, mit verdünnter Schwefelsäure übersättigt und vorsichtig erwärmt, so treten Farbnuancen von Rot zu Violett auf, welche so charakteristisch sind, dass sie die Erkennung der Verbindung ermöglichen. Längeres Erhitzen mit konzentrierter Kalilauge führte zu Abbauprodukten, unter denen Protocatechusäure mit Sicherheit festgestellt wurde. Durch Einwirkung verdünnter Säure gelang es *Hoffmann*, das Hesperidin

⁹, ¹⁰, ¹¹ l. c.

¹² Jahresbericht für wissenschaftl. Botanik. 1872, Bd. VIII, p. 421.

¹³ Ber. der Deutsch. chem. Gesellschaft 9, 1876, p. 28.

¹⁴ Ber. der Deutsch. chem. Gesellschaft. 9, 1876, p. 685 und 690.

in eine Zuckerart, die er als Glukose ansprach und in einen kristallisierbaren Spaltling zu zerlegen. In einer ebenfalls im Jahre 1876 erschienenen Arbeit bezeichnete er diesen Spaltling als „Hesperetin“ und fand, dass sowohl aus diesem Körper als auch aus dem Hesperidin selbst bei der Behandlung mit Alkalien „Hesperetinsäure“ und Phloroglucin entsteht. Das Hesperidin *De Vry* erklärt *Hoffmann* als nicht identisch mit dem Hesperidin aus *Citrus Aurantium* und schlägt für diese Verbindung den Namen „Aurantiin“ vor. Der Schmelzpunkt des Hesperidins wurde bei 245° C gefunden, derjenige des Aurantiins bei 171° C.

Gleichzeitig mit *Hoffmann* haben sich auch *Paternò* und *Briosi*¹⁵ mit der Untersuchung des Hesperidins beschäftigt und sich namentlich um die Reindarstellung bemüht. Als Schmelzpunkt der reinen Substanz fanden sie 243—245° C, die Analyse ergab ihnen C = 53,44 % und H = 5,91 % (Mittel aus zwei Analysen). Die weitere Untersuchung erstreckte sich nur auf das Verhalten gegen Lösungsmittel, wobei sie fanden, dass sich Hesperidin in heissem Anilin löst und aus der erkalteten Lösung durch Zusatz von Äther in Form von Sphärokristallen gewonnen werden kann.

Den grössten Fortschritt in der Aufklärung der chemischen Natur des Hesperidins brachten im Jahre 1881 die Untersuchungen von *Tiemann* und *Will*,¹⁶ deren Ergebnisse später dargelegt werden sollen. Vorerst möge die Auffindung von Hesperidin und hesperidinartigen Verbindungen verfolgt werden.

Die meisten Autoren haben das Vorkommen von Hesperidin auf mikroskopischem Wege festgestellt und dabei ihre Diagnose auf die Form der Kristalle und auf das Verhalten gegen Lösungsmittel gestützt. Sphärokristalle, die in den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslich, dagegen in verdünnter Kalilauge oder in konzentrierter Schwefelsäure mit gelber Farbe löslich waren, wurden als Hesperidin angesprochen. Nur in wenigen Fällen ist die Verbindung isoliert und näher studiert worden.

*Mika*¹⁷ untersuchte 1878 eine Reihe von Pflanzen mikrochemisch und fand, dass im Gegensatz zu den Angaben von *Pfeffer* das Hesperidin gewisser Pflanzen in kaltem und heissem Ammoniak unlöslich ist. Ausser den Citrus-Arten bezeichnet *Mika* als hespe-

¹⁵ Ber. der Deutsch. chem. Gesellschaft 9, 1876, p. 250.

¹⁶ Ber. der Deutsch. chem. Gesellschaft 14, 1861, p. 446—974.

¹⁷ Referat. Just Botanische Jahresberichte 1878, 6. Jahrg., I, p. 3 und 20.

ridinführend, *Capsella Bursa pastoris*, *Scrophularia nodosa*, *Cocculus laurifolius*, *Juannulloa*, *Canna virginiana* (Rhizom). Auch der Morphologie des Hesperidins hat er seine Aufmerksamkeit zugewendet. Er stellte fest, dass bei den Hesperidin-Sphärokristallen die konzentrische Schichtung, welche für die Inulinsphärokristalle charakteristisch ist, sehr selten und nur bei einzelnen, grösseren Sphärokristallen vorkommt, dass aber die strahlenförmige Anordnung der Kristalle deutlich zu erkennen ist, d. h. dass die die Kugel zusammensetzenden Kristalle scharf voneinander geschieden sind. Die einzelnen Kristalle gehören nach *Mika* dem mono- oder triklinen System an.

Bei der Untersuchung der technisch und pharmazeutisch verwendeten Gallen beobachtete *Hartwich*¹⁸ im Jahre 1883 in gewissen Gallenarten Sphärokristalle. Aus dem mikrochemischen Verhalten zog er den Schluss, dass diese aus einem Stoffe bestehen, welcher dem Hesperidin verwandt ist. Zugleich machte er auf die auffällige Tatsache aufmerksam, dass derartige Stoffe ausser in den Früchten der Aurantiaceen auch in anderen Pflanzenfamilien, wie in den Euphorbiaceen, Palmen und Urticaceen aufgefunden worden sind. Hesperidinähnliche Sphärokristalle fand *Hartwich* in den kleinen ungarischen Gallen von *Quercus sessiliflora* und *pedunculata* (erzeugt durch *Cynips lignicola* Hart.), in den amerikanischen Gallen von *Quercus lobata* Nees und in den Gallen von *Quercus obtusifolia* Michaux aus West-Virginien.

Die auffallend grosse Verbreitung von Hesperidin oder hesperidinähnlichen Körpern geht aus Untersuchungen hervor, die von *Borodin*¹⁹ im Jahre 1883 ausgeführt wurden. Von 3000 zur Prüfung herangezogenen Pflanzen führten 150 „Hesperidin“ und 50 „Pseudohesperidin“. Als Hesperidin bezeichnete *Borodin* alle in den Pflanzenzellen durch Zusatz von Alkohol entstehenden Kristalle

¹⁸ Arch. der Pharmacie 62, Jahrg. 1855, p. 821.

¹⁹ Sitzungsberichte der botanischen Sektion der Gesellschaft der Naturforscher, Petersburg, 21. April 1883.

Die Borodinsche Arbeit ist in russischer Sprache erschienen. Das Original war trotz aller Bemühungen nicht erhältlich. In liebenswürdiger Weise stellte Prof. Mazurkiewicz in Warschau eine Abschrift der Liste der von Borodin untersuchten Pflanzen zur Verfügung. Für sein Entgegenkommen sei ihm an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen. Da die Arbeit selbst so schwer zugänglich ist, führe ich die gesamte Liste im Anhang auf.

und kristallinen Massen, sofern sie in Wasser, Alkohol, Äther und verdünnten Säuren unlöslich sind, sich jedoch leicht und mit gelber Farbe in Alkalien lösen. Vom „Hesperidin“ unterschied *Borodin* das „Pseudohesperidin“ durch die verschiedene Löslichkeit in Ammoniak und zwar löst sich nach ihm „Hesperidin“ nur sehr schwer, „Pseudohesperidin“ dagegen sehr leicht in Ammoniak. Auf dieses Verhalten des Borodinschen Hesperidins, das im Widerspruch zu den meisten Angaben steht, ist später noch zurückzukommen.

Ein vom Hesperidin und Pseudohesperidin *Borodins* zweifellos verschiedenes „Isohesperidin“ wurde 1886 von *Tanret*²⁰ beschrieben. Er erhielt die Verbindung neben Hesperidin und dem Glukosid Aurantiamarin aus dem alkoholischen Extrakt der Rinde von bitteren Orangen. Die befremdende Tatsache, dass das alkoholunlösliche Hesperidin im alkoholischen Auszuge gefunden wurde, erklärt *Tanret* dadurch, dass das Aurantiamarin die Fähigkeit besitzt, Hesperidin zu lösen.

Eine als Hesperidin bezeichnete Substanz wurde 1888 von *Shimoyama*²¹ in den Buccoblättern (*Barosma*-Arten), die er auf Veranlassung von *Flückiger* mikroskopisch untersuchte, aufgefunden. Diese Substanz ist zweifellos identisch mit dem Diosmin von *Spica*²² aus den Blättern von *Barosma crenulata*. Der Befund *Shimoyamas* wurde 1895 von *Braemer*²³ bestätigt und das mikrochemische Verhalten des Bucco-Hesperidins gegen verschiedene Reagentien beschrieben.

*Zenetti*²⁴ nahm ein Jahr später das Studium des Hesperidins in den Buccoblättern wieder auf und wandte seine Aufmerksamkeit namentlich den verschiedenen Kristallformen zu, in denen das Hesperidin auftritt. Auch diese Untersuchung, wie diejenige vom *Kramer*,²⁵ beschränkte sich auf die mikroskopische Beobachtung und auf mikrochemische Reaktionen.

²⁰ Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft 19, 1886, Referate, p. 255.

²¹ Archiv der Pharmacie, Bd. 226 (3. Reihe, Bd. 26), 67. Jahrg., 1888, p. 64.

²² Gazzetta Chim. Ital., 1888, 1, p. 18.

²³ Assoc. franç. p. l'avanc. d. sciences, Besançon 1893, cit. nach *Tunmann*, Pflanzenmikrochemie, p. 370.

²⁴ Arch. der Pharmacie, Bd. 233, 1895, p. 104.

²⁵ H. Kramer, Mikr.-pharm. Beitr. z. Kenntn. von Blättern und Blüten, B d. Deutsch. pharm. G. 1907, XVII, p. 314.

Ganz ähnliche Kristallgebilde, wie sie in den Buccoblättern vorkommen, fand *Vogl*²⁶ in Ceara-Jaborandi, den Blättern von *Pilocarpus trachylophus*. Die Unlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln, sowie die Eigenschaft, sich mit gelber Farbe in konzentrierter Kalilauge zu lösen, veranlassten ihn, die Kristalle mit Hesperidin in Beziehung zu bringen. *Geiger*²⁷ fand die Kristalle auch in *Pilocarpus pennatifolius*, am reichlichsten aber in *Pilocarpus trachylophus*.

Dass das Vorkommen von Hesperidin in der Familie der Rutaceae nicht nur auf die Aurantiaceae, Diosmeae (*Barosma*) und Cusparieae (*Pilocarpus*) beschränkt ist, hat *Schulze*²⁸ 1902 in seinen Beiträgen zu Blattanatomie der Rutaceen gezeigt. Er fand Hesperidin in Form von Sphärokristallen, nadelförmigen oder dendritischen Kristallen bei: *Xanthoxylum fraxineum* Willd., *Fagara Pterota* L. (*Xanthoxyleae*), *Dictamnus albus* L. (*Ruteae*), *Calodendron capense*, *Barosma betulina*, *B. foetidissima*, *B. dioica*, *B. ternata*, *B. venusta*, *B. serratifolia*, *B. graveolens*, *B. oblonga*, *B. pulchella*, *Agathosma biophylla*, *Empleurum ensatum* (*Diosmeae*), *Ptelea trifoliata*, *Toddalia aculeata* Lam., *Skimmia japonica* Thb. (*Toddalioideae*.) Die von *Schulze* als Hesperidin angesprochenen Kristalle waren unlöslich in Wasser, schwer löslich in Sodalösung und in kochender Essigsäure und sehr schwer löslich in Ammoniak; dagegen lösten sie sich leicht mit gelber Farbe in verdünntem Alkali und in konzentrierter Schwefelsäure.

Unter den Umbelliferen sind *Conium maculatum* und *Aethusa cynapium* schon vor *Borodin* von *A. Meyer*²⁹ eingehender untersucht worden. Er fand in den genannten Pflanzen Kristalle, die er für Hesperidin hielt. *Modrakowski*³⁰ erbrachte dann makrochemisch den Beweis für die Hesperidinnatur dieser Kristalle. Nach *Nestel*³¹ führen *Trinia glauca* und *Seseli libanotis* ebenfalls Hesperidin und nach *Styger*,³² der das Vorkommen von Hesperidin

²⁶ Zeitschrift des Allg. Oesterreich. Apothekervereins. 50. Jahrg. 1896. Nr. 1.

²⁷ H. Geiger, Dissertation, Zürich. 1896, p. 41

²⁸ Beihefte zum botan. Zentralblatt, Bd. XII, 1902. Originalarbeiten p. 55.

²⁹ Abh. Naturf. Ges., Halle 1882.

³⁰ G. Modrakowski über das Hesperidin in *Conium maculatum*, Poln. Arch. für biologische und medizin. Wissensch. 1905, 2. Bd., cit. nach Mitlacher, Zeitschr. d. Allg. Österr. Apothekervereins, 1908, p. 46.

³¹ Nestel, Dissertation, Zürich, 1905, p. 8.

³² Styger, Dissertation, Basel, 1919.

din in den Früchten von *Conium maculat.* und *Aethusa cynap.* bestätigte, ist die Verbindung auch in den Früchten von *Cuminum cyminum*, *Angelica Archangelica*, *Ferula angulata*, *Athamanta cretensis* enthalten. Mit Rücksicht auf die Anwesenheit von Hesperidin bzw. hesperidinähnlichen Substanzen wurden auf Veranlassung von Prof. *Westling*, Stockholm, die Umbelliferen neuerdings von *Nilsson*³³ mikroskopisch untersucht. Von 69 untersuchten Pflanzen konnten in 18 hesperidinartige Körper nachgewiesen werden.

In der Familie der Labiäten wurde unabhängig von *Borodin* Hesperidin wiederholt aufgefunden. *Tschirch*³⁴ fand in *Mentha piperita* und *Mentha crispa* Sphärökrystalle, welche in den meisten Reaktionen mit Hesperidin übereinstimmen. Aus der Unlöslichkeit in Essigsäure und in Anilin folgerte er aber, dass Hesperidin nicht vorliegt. Dieser Ansicht schloss sich *W. Himmelbaur*³⁵ nicht an, sondern trat viel mehr für die Hesperidinnatur dieser Kristalle ein. Zugleich machte er die bemerkenswerte Beobachtung, dass in erkrankten Pflanzen (*Mentha piperita* und *Mentha pipe-*

³³ Nilsson, Svensk farmaceutisk Tidskrift 1921, Nr. 15, p. 233.

Bei folgenden Pflanzen fiel die Untersuchung positiv aus:

Angelica Archangelica L., *A. atropurpurea* L., *A. decurrens* Ledb., *A. litoralis* Fr., *A. silvestris* L., *Aethusa cynapium* L., *Bubon galbanum* L., *Conium maculatum* L., *Ferula communis* L., *F. neapolitana* Ten., *F. Scorodosma*, *Imperatoria Ostruth.*, L., *I. hispanica* Boiss., *Libanotis sibirica* C. A. Mey., *Ligusticum scoticum* L., *Seseli glaucum* L., *S. tenuifolium* Ledb., *Trinia vulgaris* DC.

Ein negatives Resultat ergaben folgende Pflanzen:

Aegopodium podagraria, *Ammi majus*, *Anethum graveolens*, *Angelica verticillaris*, *Anthriscus silvestris*, *Apium graveolens*, *Astranthia majus*, *Athamanta Matthioli*, *Bupleurum aureum*, *B. longifolium*, *B. rotundifolium*, *Bifora testiculata*, *Carum carvi*, *Chaerophyllum aromaticum*, *Ch. aureum*, *Ch. temulum*, *Ch. Villarsii*, *Cicuta virosa*, *Daucus carota*, *Eryngium maritimum*, *E. multifidum*, *Falcaria Rivinii*, *Ferula ferulago*, *Foeniculum vulgare*, *Helosciadium inundatum*, *Heracleum sibiricum*, *H. villosum*, *Hydrocotyle asiatica*, *H. vulgaris*, *Laserpitium latifolium*, *L. panex*, *Ligusticum levisticum*, *L. pyrenaicum* Gou. var. *alpinum*, *Meum athamanticum*, *Myrrhis odorata*, *Pachypleurum alpinum*, *Pastinaca sativa*, *Petroselinum sativum*, *Peucedanum oreoselinum*, *P. palustre*, *P. sulcatum*, *Pimpinella saxifraga*, *Sanicula europaea*, *Selinum carvifolium*, *Scandix brachycarpa*, *Sc. Pecten*, *Silaus pratensis*, *S. sisaroidium*, *Sium latifolium*, *Torilis anthriscus*, *Oenanthe Phellandrium*.

³⁴ Tschirch-Oesterle, Anatomischer Atlas, p. 74.

³⁵ Zeitschrift für das Landwirtsch. Versuchswesen in Österreich, 1914.

rascens), in denen durch Rauchschäden und Puccinien die Tätigkeit des Chlorophyllapparates herabgesetzt war, der Hesperidinhalt eine ungemein hohe Zunahme zeigte. Auf den hohen Hesperidinhalt in *Hyssopus officinalis* machte *Tunmann*³⁶ aufmerksam und *Millacher*³⁷ fand den gleichen Körper in zahlreichen Arten aus den Gattungen *Teucrium* und *Satureja*. Veranlasst durch *Westling* hat *Halvar Albertus*³⁸ eine grosse Anzahl Labiaten auf ihren Gehalt an Hesperidin oder hesperidinähnlichen Körpern untersucht. Von 100 Pflanzen erkannte er 20 als hesperidinführend, die alle der Unterfamilie der Stachydoideae angehörten. *Brunswik*³⁹ hat ebenfalls Labiaten auf ihren Gehalt an Hesperidin durchgesehen. Er untersuchte ca. 50 Labiatenarten, darunter 8 Arten von *Mentha* und 7 Arten von *Satureja* Briq.. Bei *Mentha Pulegium* und *M. longifolia* Huds. traf er reichlich Hesperidin, während bei *Mentha spicata* L., *M. aquatica* L., *M. verticillata* L., *M. arvensis* keine Spur davon zu finden war. *Satureja acinos* Scheele (*Calamintha acinos*) führte Hesperidin, dagegen waren *S. alpina* Scheele und *S. thymifolia* hesperidinfrei. Zu der eingehenden mikrochemischen Untersuchung und zum Vergleich mit dem Hesperidin von *Citrus Aurant.* *Risso* zog *Brunswik* *Scrophularia nodosa* heran. Es ergab sich dabei „eine völlige Übereinstimmung der beiden Substanzen, wenn man von der schweren Löslichkeit des *Scrophularia*-Hesperidins in Eisessig absieht, ein Umstand, der ja durch die verschiedene Lagerung (in den geschlossenen, inhaltsreichen Zellen — an der freien Oberfläche der Citrusschnitte) der Sphärite hinlänglich erklärt wird.“

In der Familie der *Scrophulariaceen* war ausser *Scrophularia nodosa* (Mika, Vogl, Borodin, Brunswik) und andern *Scrophularia*-arten (Borodin) namentlich *Verbascum* Gegenstand vielfacher Untersuchungen. In den Staubfadenhaaren von *Verbascum* finden sich Kristalle, die zunächst allgemein für Zucker gehalten wurden. Da sie aber selbst in heissem Wasser unlöslich waren, vermutete *Vogl*,⁴⁰

³⁶ Zeitschr. des Allg. Österr. Apoth.-Ver., 1906, Nr. 20.

³⁷ Zeitschr. des Allg. Österr. Apoth.-Ver., 1908, p. 46.

³⁸ Svensk farmaceutisk Tidskrift, 1919, Nr. 34, p. 609. Verzeichnis der untersuchten Pflanzen siehe Anhang.

³⁹ Zeitschr. des Allg. Österr. Apoth.-Ver., 58. Jahrg. Nr. 27, 1920.

⁴⁰ Cit. nach Tunmann, Schweiz. Wochenschrift für Chemie und Pharm. 1919, p. 780

dass Hesperidin vorliegen müsse, und *Tunmann*⁴¹ sprach sie bestimmt für Hesperidin an, eine Ansicht, die *Rosenthaler*⁴² bestätigte. Bei der Untersuchung einer andern Scrophulariacee, nämlich von *Linaria genistifolia*, fand *Hans Molisch*⁴³ hesperidinähnliche Kristalle, ohne sich mit Bestimmtheit über deren Natur auszusprechen. Dieselben Kristalle waren in *Linaria bipartita* und *L. reticulata* enthalten, während in *L. vulgaris*, *L. cymbalaria*, *L. organifolia*, *L. purpurea*, *L. triphylla*, *L. macrourea*, *L. versicolor*, *L. spuria*, *L. elatina* und *Antirrhinum majus* die Verbindung nicht nachgewiesen werden konnte.

In reichlicher Menge fand *Tunmann*⁴⁴ hesperidinähnliche Kristalle in den Bracteen von *Tilia ulmifolia* Scopoli, in geringerer Menge waren sie auch in der Epidermis der Laubblätter (besonders in der oberen), der Blattstiele, Stengel und Blütenstiele enthalten, dagegen nicht in den Blüten. Auffälligerweise waren die Kristalle nur im frischen Material, nicht aber oder nur selten in der Droge zu beobachten.

Neuerdings ist auch die Familie der Rubiaceae zur Untersuchung auf Hesperidin herangezogen worden. *Klein*⁴⁵ hat einige Vertreter der Cinchonoideae und der Coffeoidae, sowie zahlreiche Galiumarten durchgeprüft und dabei nur bei der Gattung *Galium* Hesperidin feststellen können. Innerhalb dieser Gattung führte nur ein bestimmter, zusammenhängender Artenkreis diesen Stoff, nämlich *Galium rubrum*, *aristatum*, *Schultesii*, *lucidum*, *meliodorum*, *cinereum* und *mollugo*. In einigen dieser Arten war das Vorkommen ein wechselndes.

Dass auch Vertreter der Kompositen Körper von Hesperidincharakter enthalten, scheint abgesehen von den Borodinschen Arbeiten, aus einer Beobachtung von *C. Edman*⁴⁶ hervorzugehen. *Edman* fand in *Anthemis austriaca* Sphärite, deren Reaktionen auf Hesperidin schliessen liessen.

⁴¹ Apoth. Zeitung 1909, nach einem Vortrag, gehalten in der Abt. XIII an der 61. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Salzburg.

⁴² Chem. Zeitg. 1910.

⁴³ Ber. der deutsch. botan. Ges., 29. Jahrg., 1917, p. 99.

⁴⁴ Schweiz. Wochenschrift f. Chemie und Pharm. 1909, p. 778, Pflanzenmikrochemie p. 371.

⁴⁵ Sitzungsber. der Akademie der Wissenschaften in Wien, Abtg. I, 130. Bd., 8. und 9. Heft 1921.

⁴⁶ Svensk farmaceutisk Tidskrift 1922, Nr. 15.

Wie aus der vorstehenden Aufzählung hesperidinführender Pflanzen hervorgeht, gehören diese ausschliesslich der Klasse der Dicotyledoneae an. Bestimmte Angaben über das Auftreten von Hesperidin bei einer monocotylen Pflanze liegen nicht vor. Einzig *Borodin* zählt in seiner umfassenden Untersuchung neben 24 dicotylen Pflanzenfamilien auch die Gramineae und die Cyperaceae zu den hesperidinführenden Pflanzen. Leider enthält der von Prof. *Marzurkiewicz* eingesandte Auszug der Borodinschen Arbeit die Namen der betreffenden Pflanzen nicht. Kürzlich hat nun *Brunswik*⁴⁷ Hesperidinsphärite in reichlicher Menge in *Anthurium Binotii* Linden, einer Südbrasilian. Aracee nachgewiesen, und die Untersuchung auch auf 13 andere *Anthurium*arten ausgedehnt. Es zeigte sich dabei, dass in keiner derselben Hesperidin in mikrochemisch erkennbarer Menge enthalten ist, dass sich also das Vorkommen dieses Stoffes auf *Anthurium Binotii* beschränkt.

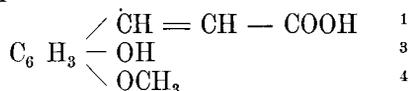
Wenn man von dem De Vryschen Hesperidin, das als Naringin erkannt wurde, absieht, zeigen die so häufig in Pflanzen aufgefundenen und als Hesperidin bezeichneten Substanzen in ihren mikrochemischen Reaktionen und in ihrem Verhalten gegen Lösungsmittel eine weitgehende Übereinstimmung mit Citrus-Hesperidin. Die Identifizierung mit diesem Körper lag daher nahe. Zwar wurden von einzelnen Autoren Abweichungen im Verhalten festgestellt und Zweifel über die Identität mit Citrus-Hesperidin geäussert, aber erst *Tunmann*⁴⁸ sprach mit grösserer Bestimmtheit die Vermutung aus, dass die so oft beobachteten, als Hesperidin angesprochenen Sphärite verschieden von Citrus-Hesperidin sein könnten. Er schlug daher vor, nicht von Hesperidin, sondern von einer Hesperidin-gruppe oder von „Hesperidinen“ zu sprechen.

Über die Natur des Citrus-Hesperidins hat man sich schon frühzeitig geäussert, und die prozentische Zusammensetzung wurde mehrfach festgestellt. Wie schon erwähnt, hat *Hoffmann* die Glukosidnatur des Hesperidins erkannt und die Spaltung in Hesperetin und Zucker durchgeführt. Die bei der Hydrolyse abge-

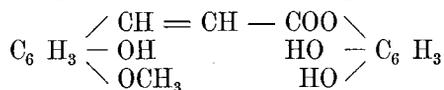
⁴⁷ Ber. der Deutsch. botan. Ges., Jahrg. 39, Heft Nr. 6, 1921, p. 208.

⁴⁸ Apotheker Zeitung 1909, v. Fussnote 41.

spaltene Zuckerart (Hesperidinzucker), die er für Glukose hielt, erwies sich nach *Will*⁴⁹ als ein Gemisch von Glukose und Rhamnose. *Hoffmann* erzielte ferner die Zerlegung des Hesperidins in Hesperetinsäure und Phloroglucin. Die Aufklärung der Konstitution der Hesperetinsäure ist den Arbeiten von *Tiemann* und *Will* zu verdanken. Ihre Untersuchungen führten dazu, diesem Spaltungsprodukt des Hesperetins die Struktur der Isoferulasäure



zu erteilen, das Hesperetin selbst als Phloroglucinisoferulasäureester



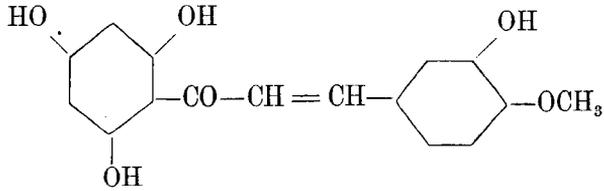
und das Hesperidin als Rhamnoglukosid dieses Esters aufzufassen. Diese Ansicht wurde von *A. G. Perkin*,⁵⁰ der beim Acetylieren des Hesperetins ein Triacetylderivat erhielt bestätigt und wurde auch auf die Konstitution des Naringins (Hesperidin de Vry) übertragen. Dieses Glukosid liefert bei der Hydrolyse Rhamnose und Glukose und als Aglykon Naringenin, das weiter in Phloroglucin und Paracumarsäure zerlegt werden kann. Naringenin wurde daher ebenfalls als Ester dieser beiden Komponenten betrachtet. Bei der Konstitutionsaufklärung des Homoeriodictyols, einer mit Hesperetin isomeren Verbindung, sind aber *Power*⁵¹ und *Tutin* zur Überzeugung gelangt, dass die Auffassung dieser Verbindungen als Ester nicht richtig sein kann. Schon die Tatsache, dass Hesperetin nicht durch Schwefelsäure, sondern durch Alkali spaltbar ist, spricht gegen die Esternatur. Zudem gelang es *Power* und *Tutin*,⁵² ein Tetraacetylderivat des Hesperetins darzustellen und damit zu beweisen, dass keine Hydroxylgruppe durch Veresterung beansprucht ist. Es müssen also im Hesperetin die Phloroglucinhydroxyle noch vorhanden sein, und der Isoferulasäurerest muss am Phenolkern haften. Demnach wurde dem Hesperetin nicht die Konstitution eines Phloroglucinisoferulasäureesters, sondern diejenige eines 2-4-6 Trioxyphenyl-3-oxy-4-methoxystyrylketons erteilt:

⁴⁹ Berichte der Deutsch. chem. Ges. 20. 1887, p. 1186.

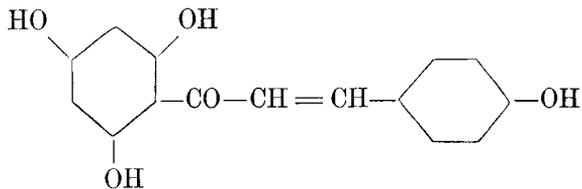
⁵⁰ Transact. of the chem. Soc. 1898. 73. 1037.

⁵¹ Transact. of the chem. Soc. 1907, p. 887.

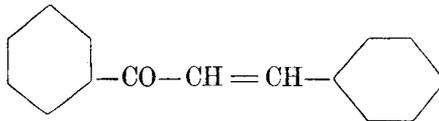
⁵² Transact. of the chem. Soc. 1910. p. 2054.



Diese Formulierung konnten *Tutin* und *Caton*⁵³ dadurch stützen, dass sie die Identität des völlig methylierten Hesperetins mit dem durch Kondensation von 2-4-6-Trimethoxyacetophenon (Phloracetophenontrimethyläther) mit Vanillinmethyläther entstandenen Produkte feststellten. Dem Hesperetin entsprechend ist auch das Naringenin, das Aglykon des De Vryschen Hesperidins (Naringins) nicht als Phloroglucin-p-cumarsäureester aufzufassen, sondern es kommt ihm die Konstitution des 2-4-6-Trioxyphenyl-4 oxy-styrylketons zu:



Die Ketonnatur des Naringenins hat *Sonn*⁵⁴ auf indirektem Wege bewiesen. Durch Kuppelung von Carbomethoxy-p-cumarsäurechlorid mit Phloroglucincarbonsäure und Entfernen der Carbomethoxygruppe, erhielt er p-Cumaroyl-phloroglucincarbonsäure und aus dieser durch Abspalten von Kohlensäure das p-Cumaroylphloroglucin. Dieses erwies sich als nicht identisch mit Naringenin. Einen Beweis für die Richtigkeit der Tutinschen Formulierung des Hesperetins haben auch *Oesterle* und *Kueny*⁵⁵ erbracht. Nach *Tutin*⁵⁶ leitet sich das Hesperetin vom Benzalacetophenon



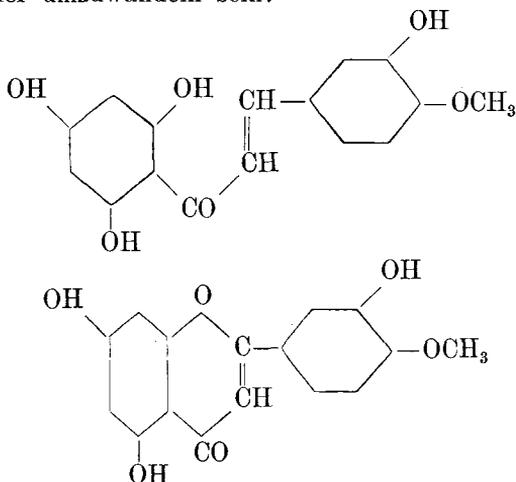
⁵³ Transact. of the chem. Soc. 1910, 97, p. 2062.

⁵⁴ Ber. der deutsch. chem. Ges. 1913, 46, p. 4050.

⁵⁵ Arch. der Pharmacie 253 (1915), 353, 252 (1917), p. 308.

⁵⁶ Transact. of the chem. Soc. 1910, p. 2054.

ab. Es gehört demnach zu den Chalkonderivaten. Diese lassen sich aber durch Ringschluss in Abkömmlinge des Flavons überführen. Hesperetin, als ein Oxymethoxychalkon, musste beim Ringschluss, falls ihm tatsächlich diese Konstitution zukommt, in einen Luteolinmethyläther umzuwandeln sein:



Dieser Ringschluss wurde von *Oesterle* und *Kueny* durchgeführt und damit nicht nur die Ketonnatur des Hesperetins bestätigt, sondern auch die Beziehung zu den Farbstoffen der Flavonreihe festgelegt.

Wenn nun auch für das Citrus-Hesperidin feststeht, dass es die Konstitution eines Rhamnoglukosids, des Hesperetins, d. h. des 2'-4'-6'-trioxy-3-oxy-4-methoxychalkons besitzt, so bleibt doch die Frage offen, ob in den zahlreichen Fällen, in denen durch mikrochemische Reaktionen Hesperidin nachgewiesen worden ist, dieselbe Verbindung vorliegt. Die Tatsache, dass die einzelnen Autoren nicht von Hesperidin schlechthin, sondern von hesperidinähnlichen Stoffen sprechen, weist darauf hin, dass die mikrochemischen Reaktionen ein eindeutiges Urteil nicht erlaubten.

Schon *Borodin* hat zwischen Hesperidin und Pseudohesperidin unterschieden. Letzteres sollte⁵⁷ „sehr rasch in Ammoniak schwinden, der Inhalt der betreffenden Epidermiszellen wurde durchsichtig und farblos. Hesperidinkristalle wurden hingegen in Ammoniak

⁵⁷ Cit. nach Tunmann, Schweizer. Wochenschr. f. Chem. u. Pharmac. 1909, p. 794.

zunächst nur gelber und verschwinden erst nach längerer Einwirkung. Pseudohesperidin häuft sich gelegentlich im Gegensatz zu Hesperidin in den Schliesszellen der Spaltöffnungsapparate an“. Eine Unterscheidung durch die Löslichkeit in Ammoniak entbehrt aber der Zuverlässigkeit. *Tunmann*⁵⁸ konnte feststellen, dass Hesperidin von in Alkohol aufbewahrten, unreifen Citrusfrüchten in Ammoniak unlöslich war, während es in frischen Präparaten von Ammoniak gelöst wird. Nach ihm⁵⁹ sind übrigens die Sphärokristalle aus Herbar- oder Alkoholmaterial oft mit einer optisch wenig erkennbaren homogenen Masse umgeben. Diese Hüllmasse bedingt zum grossen Teil, dass die mikrochemischen Reaktionen nicht mit denen des reinen Hesperidins übereinstimmen. *Tunmann*⁶⁰ kommt zum Schlusse, „dass wir in den Pflanzen jedenfalls eine ganze Reihe von Hesperidinen vor uns haben, die sich vielleicht nur durch die Zusammensetzung ihres Zuckers unterscheiden, vielleicht auch kleinere Differenzen in der Konstitution ihres Aglykons aufweisen.“ Er schlägt vor, solange eine genaue chemische Untersuchung dieser Körper noch aussteht, die Bezeichnung „Hesperidin“ als Gruppenbegriff im botanischen Sinne aufzufassen und von einer „Hesperidingruppe“⁶¹ zu sprechen. Die mikrochemische Charakteristik formuliert er folgendermassen: „Als Hesperidin bezeichnen wir Substanzen, die in den lebenden Zellen als mehr oder weniger zähflüssige Lösungen vorkommen und sich beim Zutritt von Wasser, Alkohol, Glycerin oder Chloralhydrat-Lösung in Form von gelblichen Sphärokristallen ausscheiden. Dieselbe Kristallform erhält man beim Einlegen grösserer Gewebestücke in diese Flüssigkeiten, wobei sich die Kristalle aber nicht mehr am Entstehungsorte befinden, während beim Erhitzen überwiegend Garben und Büschel langer Nadeln und Spiesse entstehen. Gegen polarisiertes Licht verhalten sie sich je nach ihrer Abscheidung verschieden lichtbrechend. Bei schnellem Trocknen (Pressen) scheiden sich die Hesperidine als inulinähnliche Klumpen und Schollen aus, beim langsamen Trocknen an der Luft zersetzen sie sich bisweilen, so dass sie in den Drogen nicht immer und nicht so zahlreich zu finden sind (*Tilia*, *Verbascum*). Dafür findet sich Zucker. Die Kristalle sind unlöslich in Wasser,

⁵⁸ *Tunmann*, *Apotheker Zeitg.*, 1917, Nr. 87, p. 552.

⁵⁹ l. c., p. 779, 793.

⁶⁰ Vide Fussnote 41.

⁶¹ l. c. p. 794.

Alkohol, Glyzerin, Chloroform, Chloralhydrat, verdünnter Schwefelsäure, verdünnter und konzentrierter Salzsäure und Salpetersäure; sehr schwer und nur bei mehrtägiger Einwirkung löslich in heissem Anilin, Ammoniak, heisser Essigsäure, verschieden leicht löslich in Kalk- und Barytwasser, hingegen leicht und mit gelber Farbe löslich in verdünnter und konzentrierter Kali- und Natronlauge. Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist gewöhnlich tief gelb und geht beim Erwärmen in rotbraun über. Selten ist die Schwefelsäurelösung nur schwach gelb (Verbascum). Der Schmelzpunkt der Körper liegt weit über 100° C, oft bei 200—250° C.⁶²

Der Ansicht *Tunmanns*, dass es nicht zulässig ist, nach dem mikrochemischen Verhalten von hesperidinähnlichen Kristallen, diese ohne weiteres mit Citrus-Hesperidin zu identifizieren, haben sich in der Folge die meisten Autoren angeschlossen. Gleichwohl liegen nur spärliche Angaben über chemische Untersuchungen vor. *Tunmann*⁶² selbst hat aus *Capsella Bursa pastoris* die hesperidinartige Substanz isoliert und beschreibt sie als einen weissen, aus Sphäriten bestehenden Körper, der unter Zersetzung bei 276° bis 276,5° C schmilzt. In Ammoniak ist die Verbindung unlöslich. Sie ist nach *Tunmann* nicht identisch mit Citrus-Hesperidin und gehört seiner Meinung nach wahrscheinlich zu den Flavonen. Beim Verschmelzen mit Kalihydrat konnte er mit Sicherheit Protocatechusäure nachweisen. Phloroglucin oder andere Spaltungsprodukte aufzufinden glückte ihm nicht. Auch das Hesperidin von *Hyssopus officinalis* wurde von ihm⁶³ dargestellt und näher untersucht. Bei der Untersuchung von Handelsware erhielt er eine Verbindung vom F. P. 252° C, die in ihren Reaktionen mit Citrus-Hesperidin übereinstimmte. Die Löslichkeit in Ammoniak scheint er aber nicht geprüft zu haben. Die Analyse ergab: 54,62% C und 5,53% H, also Zahlen, welche mit den Zahlen, die *Tiemann* und *Will* für Citrus-Hesperidin fanden, gut übereinstimmen. *Tunmann* stand daher nicht an, die Verbindung aus *Hyssopus officinalis* als identisch mit Citrus-Hesperidin zu erklären. In einer späteren Untersuchung⁶⁴ verwendete er stark von Pilzen befallene Hyssop-Pflanzen. Diese zeigten schon bei der mikroskopischen Prüfung

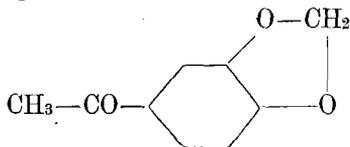
⁶² Apoth. Zeitg. 1917, Nr. 97, p. 549.

⁶³ Pharm. Zentralhalle, 1915, Nr. 14, p. 135.

⁶⁴ Pharm. Post, 1917, Nr. 90, p. 773.

einen ausserordentlich hohen Gehalt an Hesperidin, eine Erscheinung, die auch *Himmelbauer*⁶⁵ bei durch Pilze erkrankten Mentha-Pflanzen beobachtet hat. Die aus der Pflanze isolierte Verbindung hatte den Schmelzpunkt 274—275° C, löste sich nicht in Ammoniak, dagegen leicht und mit gelber Farbe in verdünnter Kalio- oder Natronlauge. Bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren konnte eine Abspaltung von Zucker nicht beobachtet werden. Die Alkalisichelze lieferte als einziges fassbares Spaltungsprodukt, Protocatechusäure. Aus seinen Untersuchungen glaubte *Tunmann* schliessen zu dürfen, dass die hesperidinartige Verbindung aus Hyssop, der er den Namen *Hyssopin* gab, nicht identisch ist mit Citrus-Hesperidin, dagegen mit der oben erwähnten Substanz aus *Capsella Bursa pastoris*. Er meint, dass das Hyssopin zu den nicht glykosidischen Flavon- oder Flavonolabkömmlingen zu zählen sei.

Die Untersuchung des Hyssopins ist von *Oesterle*⁶⁶ wieder aufgenommen worden. Die Ergebnisse weichen insofern von den von *Tunmann* erzielten ab, als die Spaltungsversuche ergaben, dass sich Hyssopin zerlegen lässt in Rhamnose, Glukose und in ein Aglykon von Schmelzpunkt 262—263° C. Das Aglykon zeigt gewisse Ähnlichkeit mit Hesperetin und Homoeriodietyl, lässt also die Zugehörigkeit zu der Gruppe der Oxychalkone vermuten. Auch *Capsella Bursa pastoris* ist von *Oesterle*⁶⁷ untersucht worden. Er fand, dass das vermeintliche Hesperidin mit Hyssopin identisch, also ebenfalls ein Rhamnoglukosid ist. Bei der Spaltung mit Alkali erhielt er einen, in flachen Nadeln kristallisierenden Körper vom Schmelzpunkt 255—256° C, dessen Natur der geringen Menge wegen nicht festgestellt werden konnte, ausserdem aber Phloroglucin und eine in Blättchen und Prismen kristallisierende, bei 85—86° C schmelzende Verbindung, die namentlich beim Erwärmen einen cumarinähnlichen Geruch erkennen liess. Diese Verbindung sprach *Oesterle* als Acetopiperon

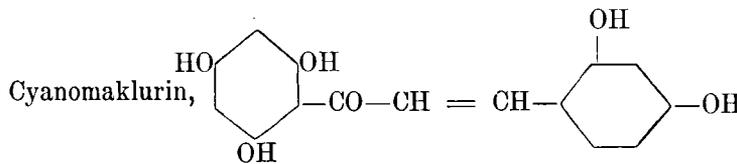
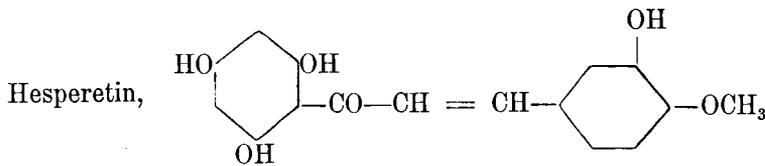
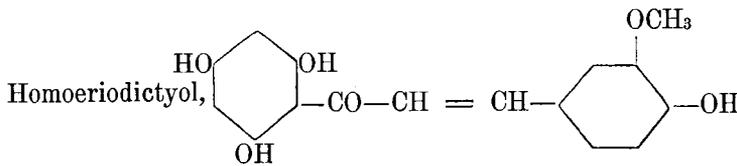
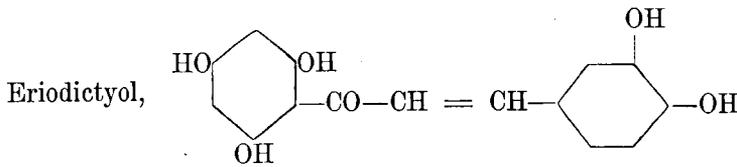
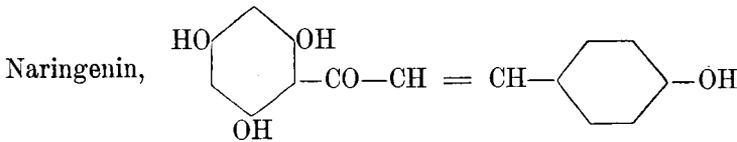
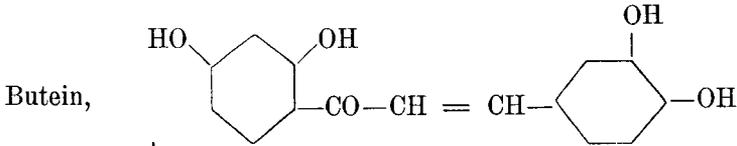


⁶⁵ Cit. nach *Tunmann*.

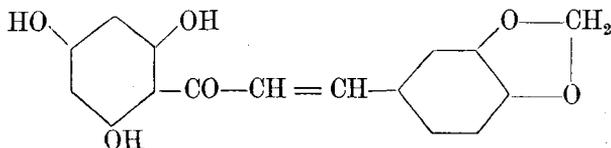
⁶⁶ Schweiz. Apoth. Zeitg. 1921, 59. Jahrg. p. 548,

⁶⁷ Schweiz. Apoth. Zeitg. 1922, 60. Jahrg. Nr. 32, p. 441.

an. Da das Hyssopin in vielen Beziehungen Ähnlichkeit mit dem Hesperidin zeigt, so glaubte *Oesterle* für das Aglykon des Hyssopins in erster Linie Verbindungen zum Vergleich heranziehen zu sollen, welche dem Hesperetin, dem Aglykon des Hesperidins nahe stehen. Von derartigen, in der Natur teils frei, teils in glukosidischer Bindung vorkommenden Substanzen sind bis jetzt bekannt:



Das Aglykon des Hyssopins ist jedoch mit keiner der angeführten Verbindungen identisch, wenn auch eine gewisse Ähnlichkeit, namentlich mit Homoeriodictyol und Hesperetin nicht zu verkennen war. Die Beobachtung, dass bei der Alkalisplaltung des Hyssopin-Aglykons Phloroglucin und vermutlich Acetopiperon auftreten veranlasste *Oesterle* die Konstitution



in Betracht zu ziehen.

Bei der ungemein grossen Verbreitung des Hesperidins oder der hesperidinartigen Substanzen und bei dem zum Teil auffallend reichlichen Vorkommen in verschiedenen Pflanzen, ist es verständlich, dass die Frage nach der Bedeutung dieser Verbindungen im Stoffwechsel der Pflanzen schon frühzeitig aufgeworfen und immer wieder gestellt wurde. Als erster äusserte *Berzelius*⁶⁸ eine Vermutung über die Bedeutung des Hesperidins, indem er schreibt: „Vielleicht ist die gelbe Farbe in der Epidermis der Pomeranzen die Folge der Metamorphose dieses Körpers (Hesperidin) in einen gelben Farbstoff.“

Pfeffer, der sich mit der Deutung der physiologischen Rolle des Hesperidins ebenfalls beschäftigte, konnte sich keine Meinung bilden, ist aber der Ansicht, dass für das Hesperidin dieselben Fragen wie für die Gerbsäure zu beantworten sind.

Nach *Tunmann*⁶⁹ sind die Hesperidine keine ausnützbaren Produkte der Zelltätigkeit. Er fand, „dass in den Blättern die Hesperidine zu keiner Zeit und selbst nicht bei anormalen Bedingungen (Verdunklung, Ca und Fe Mangel) in den Stoffwechsel wieder hineingezogen werden“. Er stützt seine Ansicht überdies auf die Untersuchungen von *Hartwich* und *Winckel*,⁷⁰ aus denen hervorgeht, dass freies Phloroglucin in den Pflanzen nicht auftritt. Die

⁶⁸ Berzelius, Jahresber. 22. (1843), p. 452.

⁶⁹ Schweiz. Wochenschrift f. Chemie und Pharm. 1909, p. 796.

⁷⁰ Winckel, Dissertation Bern 1903.

Annahme, dass dem Hesperidin die Aufgabe zufällt, das Phloroglucin zu binden, entbehrt demnach nicht der Berechtigung. Für die Auffassung *Tunmanns* spricht ferner, dass in einer ganzen Reihe von pflanzlichen Sekreten Phloroglucinabkömmlinge zu finden sind. *Himmelbaur*⁷¹ schliesst sich der Ansicht *Tunmanns*, dass das Hesperidin zu den Sekreten zu zählen sei, an indem er sagt: „Das Hesperidin ist eine Schlacke des Stoffwechsels, es wird in ihn nie mehr einbezogen“.

Eine gewisse Bedeutung im Leben der Pflanze schreibt *Tunmann*⁷² dem Hesperidin gleichwohl zu. Da nach mannigfachen Beobachtungen die Hesperidine überwiegend bei Sonnenpflanzen vorkommen und in den Blättern besonders in der belichteten Seite der Epidermis auftreten, glaubt er vermuten zu dürfen, dass die Hesperidine die den Zellsaft durch reichliches Vorkommen zähflüssig, dicklich und gelb machen, in den Pflanzen als Lichtfilter, Dämpfungsschirm, also als Schutzmittel gegen zu intensive Beleuchtung dienen. Hierfür spricht auch, nach seiner Ansicht, die Beobachtung, dass die Zellen, die blauroten Farbstoff (Mentha) führen, in der Regel frei von Hesperidinen sind. Wie bei den Hesperidinen, so fällt auch bei den Flavonkörpern die Häufigkeit der Lokalisation in der Epidermis krautiger Teile auf. *Shibata*⁷³ hat diese Verhältnisse genauer studiert und hervorgehoben, dass die Hochgebirgspflanzen besonders reich an Flavonabkömmlingen sind, ebenso auch tropische Gewächse. Es liegt daher auch da nahe, an eine Beziehung zur Absorption physiologisch schädlicher, kurzweilliger Lichtstrahlen zu denken. In der Rolle eines Lichtfilters scheinen sich demnach „Hesperidine“ und Flavonderivate zu teilen.

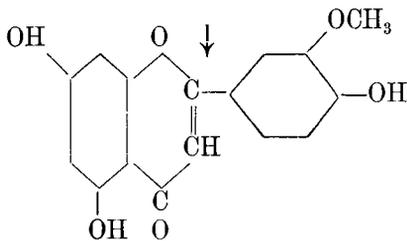
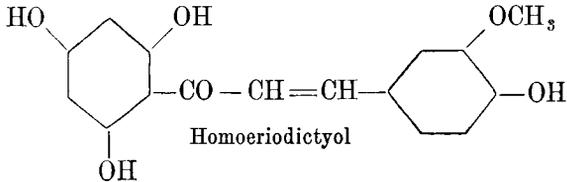
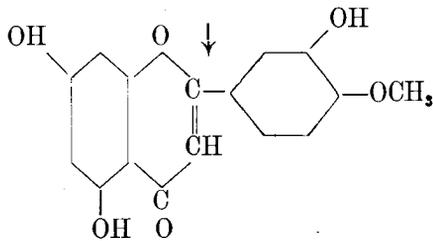
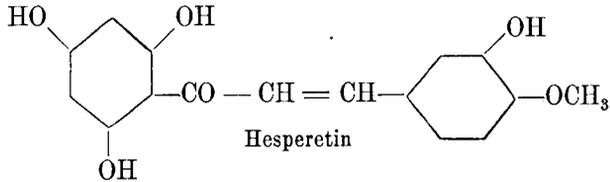
Nun zählt das Citrus-Hesperidin bestimmt zu der Klasse der Oxychalkon-Abkömmlinge und möglicherweise gehören auch die „hesperidinähnlichen“ Substanzen dieser Körperklasse an. Zwischen Oxychalkonen und Flavonderivaten besteht aber ein genetischer Zusammenhang. *Kostanecki* hat mit zahlreichen Mitarbeitern eine grosse Reihe von Oxychalkonen in Flavonderivate

⁷¹ Cit. nach *Tunmann*, Pharm. Centralhalle 1915, p. 140.

⁷² Schweiz. Wochenschr. f. Chemie und Pharm. 1909, p. 797.

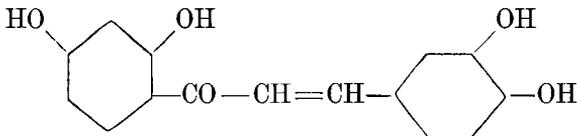
⁷³ *Shibata*, Bot. Mag. Tokio. 29, 118, 301 (1916) cit. nach *Czapek*, Biochemie der Pflanzen, Bd. III, 2. Aufl. 1921, p. 406.

übergeführt und *Oesterle* und *Kueny*⁷⁴ haben bei natürlich vorkommenden Oxychalkonen den Ringschluss erzielt. Es gelang den genannten Autoren, wie schon erwähnt, sowohl Hesperetin als auch Homoeriodictyol in isomere Luteolinmethyläther überzuführen

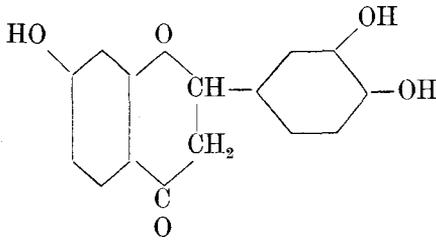


Vielleicht vollzieht sich in der Pflanze ein ähnlicher Ringschluss, wenigstens deutet das gemeinschaftliche Vorkommen von Butein und Butin in den Blüten von *Butea frondosa*

⁷⁴ Arch. d. Pharm., Bd. 253, 1915, p. 383; Bd. 255, 1917, p. 308.

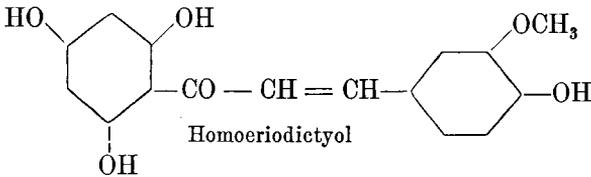


Butein

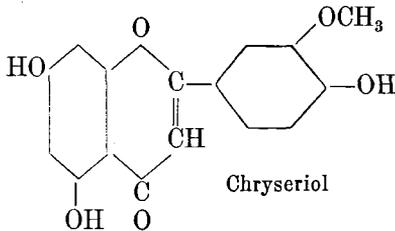


Butin

und von Homoeriodictyol und Chryseriol in *Eriodictyon glutinosum*



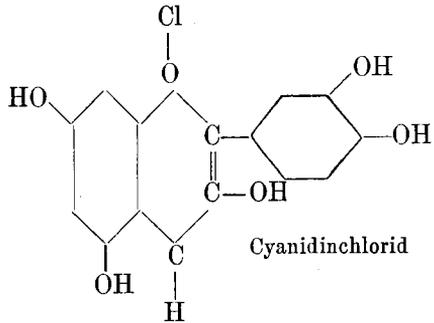
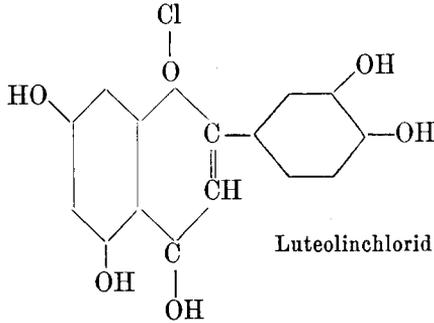
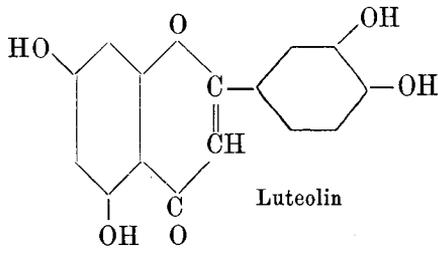
Homoeriodictyol



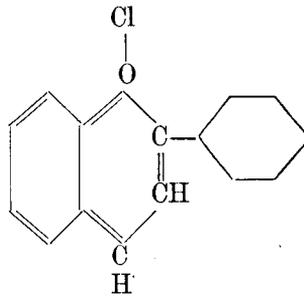
Chryseriol

darauf hin.

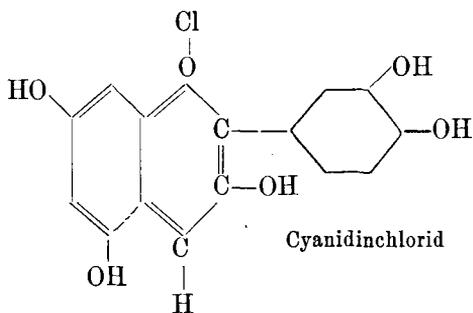
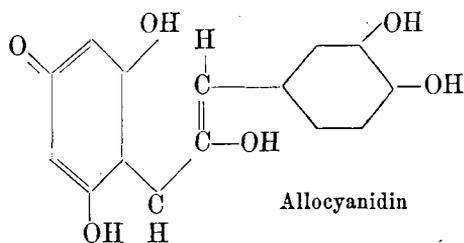
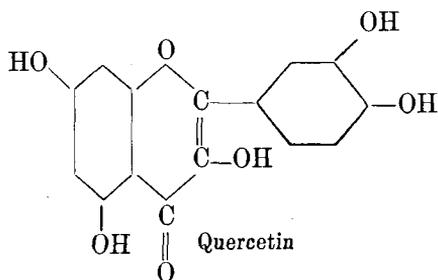
Die gelben Flavonderivate weisen ihrerseits wichtige Beziehungen auf zu den roten und blauen anthocyaninartigen Farbstoffen in Blüten und Blättern. Der Zusammenhang wird durch nachstehende Formelbilder zum Ausdruck gebracht:



Luteolinchlorid und Cyanidinchlorid sind Oxonium-Salze und Derivate des Flavyliumchlorids:



Dass bei der Reduktion von Flavonfarbstoffen anthocyaninartige Lösungen entstehen, ist seit den Versuchen von *Hlasiwetz* und *Pfaundler*⁷⁵ über Quercetinreduktion bekannt. Einwandfrei konnte aber erst *Willstätter*⁷⁶ zeigen, dass man aus Quercetin Cyanidinchlorid, eine z. B. aus der Kornblume, der Rose und andern Blüten erhältliche Verbindung darstellen kann:

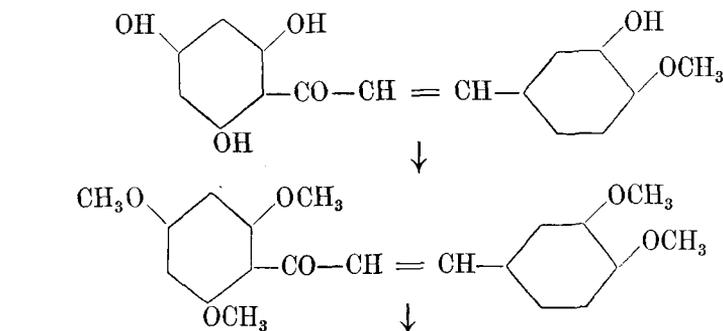


⁷⁵ Sitzungsber. Wien. Ak., 50, 6 (1864), cit. nach Czapek, Biochemie der Pflanzen, 2. Aufl., 3. Bd., 1921, p. 406.

⁷⁶ Sitz. Ber. Berlin. Ak. 1914, p. 402, 769 und 886, cit. nach Czapek, l. c.

Für die Möglichkeit, dass sich eine derartige Umwandlung in der Pflanzenzelle vollzieht, sprechen Beobachtungen von *Everest*⁷⁷ und *Hall*. Nach ihren Untersuchungen lässt sich in den Knospen zahlreicher Pflanzen, deren Blüten bei voller Entwicklung deutlich anthocyaninhaltige Blumenblätter besitzen, ein früheres Stadium mit gelben oder farblosen Blumenblättern nachweisen, in dem sich Flavonole finden.⁷⁸ Dass die in gewissen Organen vorhandenen Flavonole durch Hydrierung in die entsprechenden Anthocyanine übergehen, hat *Kurt Noack*⁷⁹ festgestellt. Er wies einen derartigen Vorgang bei der Autolyse von jungen *Paeoniasprossen* in sauerstofffreiem Raume nach und als vitalen Prozess bei *Polygonum compactum*.

Mit der Farbstoffbildung in Pflanzenzellen, besonders mit der Bildung von Anthocyaninfarbstoffen hat man oft die Gerbstoffe in Beziehung gebracht. Sichereres war hierüber aber nicht bekannt. Vor kurzem hat nun *K. Freudenberg*⁸⁰ gezeigt, dass sich das vollständig methylierte Hesperetin durch Hydrierung in Pentamethoxy- α - γ -diphenylpropan überführen lässt:

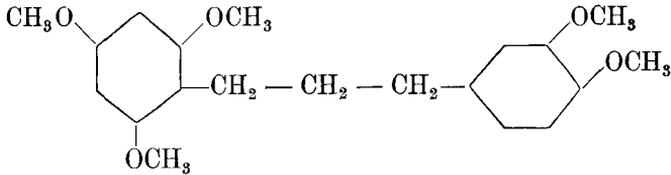


⁷⁷ Chem. Zentralblatt, 1921, III, p. 350.

⁷⁸ Um den nahen konstitutionellen Zusammenhang zwischen den Pflanzenfarbstoffen der Flavonreihe und den Blütenfarbstoffen zum Ausdruck zu bringen, ist vorgeschlagen worden, die gelben glukosidischen Flavonfarbstoffe unter dem Namen „Anthoxanthine“ zusammenzufassen und demgemäss ihre eigentlichen (zuckerfreien) Komponenten (Farbstoff) als „Anthoxanthidine“ zu bezeichnen, im Anklang an die „Anthocyanine“ und die aus diesen durch Abspaltung von Zucker entstehenden „Anthocyanidine“ (Meyer und Jakobsen, Lehrbuch d. organ. Chemie, II, 3. Teil, 3. Abt., p. 742).

⁷⁹ Chem. Zentralblatt, 1923, Bd. I/II, Nr. 12, p. 964.

⁸⁰ Ber. der Deutsch. chem. Ges., 1920, 53, p. 1416. Chem. Zentralbl., 1925, I, p. 1211.



und dass diese Verbindung identisch ist mit einem von *Kostanecki* dargestellten Abbauprodukt des Catechins. Damit ist aber die Beziehung zwischen den Phloroglucin-Gerbstoffen und den „Hesperidinen“ festgelegt⁸¹ und da diese im Zusammenhang mit den Anthocyaninen stehen, „lebt“ wie *Freudenberg* bemerkt, „die alte bereits abgetane Vorstellung vom Zusammenhang der Gerbstoffe mit den Anthocyaninen in etwas präzisierter Form wieder auf“.

Nach den vorstehenden Ausführungen kann der von *Oesterle*⁸² vertretenen Vorstellung die Berechtigung nicht abgesprochen werden, dass die „Hesperidine“ an der Entstehung der Farbstoffe der γ -Pyronreihe, und damit auch an der Bildung der Anthocyanine beteiligt sind, dass sie also eine Quelle gewisser Pflanzenfarbstoffe und der Phloroglucingerbstoffe darstellen.

Ob die Pflanze zur Bildung dieser Stoffe stets den Weg über die Oxychalkone (Hesperidine) einschlägt, ist damit aber nicht festgestellt, wenn auch der Linnésche Satz: „Natura non facit saltus“ diesen Weg als den naheliegendsten erscheinen lässt.

Nach verschiedenen Beobachtungen ist das Auftreten der Hesperidine ein auffallend sprunghaftes, und sogar in der gleichen Pflanze scheint das Vorkommen nicht konstant zu sein. Auf diese bemerkenswerte Erscheinung machte schon *J. Sachs*⁸³ aufmerksam. Er schreibt: „Auffallend ist, dass nur manche Bäume der genannten Arten (*Citrus Limon.*, *Citrus Aurant.*) Sphärokristalle (Hesperidin) liefern, so z. B. die des botanischen Gartens in Würzburg; ein Baum im Marburger Garten zeigte sie in seinen unreifen Früchten im Frühling 1871 und seither nicht wieder.“ Auch innerhalb der Familien, Gattungen und selbst Arten ist, wie zahlreiche Untersuchungen dargetan haben, das Vorkommen der Hesperidine nicht

⁸¹ Noack konnte Cyanidinchlorid durch Erhitzen mit Salzsäure und wenig CH_2O in eine Substanz überführen, die grosse Ähnlichkeit mit von ihm aus anthocyaninfreien, gerbstoffhaltigen Pflanzenextrakten erhaltenen Gerbstoffen besitzt. (Chem. Zentralblatt) 1923, Bd. I/21, Nr. 12, S. 964.

⁸² Schweiz. Apoth.-Zeitg. 1922, Nr. 32.

⁸³ Lehrb. d. Botanik, 4. Aufl., Leipzig 1874, p. 65.

konstant. *Klein*⁸⁴ ist diesen Verhältnissen bei der Gattung Galium nachgegangen. Er fand, dass innerhalb derselben nur ein bestimmter, zusammenhängender Artenkreis, nämlich Galium rubrum, aristatum, Schultesii, lucidum, meliodorum, cinereum und mollugo Hesperidin führt. In den Arten Schultesii, lucidum, meliodorum und cinereum beobachtete er Hesperidin „konstant in jedem Exemplar“, in Galium rubrum, aristatum und mollugo war dagegen das Vorkommen wechselnd. Diese Unregelmässigkeit im Auftreten von Hesperidin hat *Klein* im Formenkreis Galium mollugo weiter verfolgt. Er konnte feststellen, dass es innerhalb der Varietäten von Galium mollugo systematisch nicht unterscheidbare Individuen gibt, die konstant Hesperidin führen und andere, die es nicht führen, und dass das wechselnde Vorkommen weder vom Klima, noch vom Standort und auch nicht vom Alter des Individuums abhängt. *Klein* kommt daher zum Schlusse, dass innerhalb der Varietäten eindeutig bestimmbare chemische Rassen vorhanden sind. Er erinnert dabei an schon bekannte Fälle, wie unter anderem an die süssen und bitteren Mandeln (*Amygdalus communis* L. var. amara), die *Schindler* in Persien, *Capus* in Turkestan, ohne äusseres unterscheidendes Merkmal nebeneinander fanden, und an die süsse Eberesche (*Sorbus aucuparia* var. dulcis), die *Krätzel* in Mähren neben der herbfrüchtigen wildwachsend antraf.

Bei den Untersuchungen *Kleins* hat sich eine Erscheinung gezeigt, die schon bei Tilia und bei Verbascum beobachtet wurde. *Tunmann* ist es schon aufgefallen, dass in Verbascum und in Tilia⁸⁵ die Hesperidinsphärite bei längerem Aufbewahren der Droge ganz oder fast ganz verschwinden, während sie in Citrus und Hyssopus officinalis⁸⁶ noch nach vierzig Jahren erhalten sind. *Klein* stellte nun fest, dass man mit Ausnahme von Galium mollugo var. pycnotrichum alle hesperidinführenden Galiumarten, die frisch zur Verfügung standen, langsam oder schnell, am Licht oder im Finstern, frei oder zwischen Filtrierpapier trocknen kann, ohne dass sich das in Schollen auskristallisierte Hesperidin verändert. Auch Blätter, die im Freien am Stengel verdorren, behalten es. Nur wenn das Gewebe schon von Pilzen durchsetzt ist, findet man das Hesperidin

⁸⁴ Sitzungsber. d. Ak. d. Wissensch., Wien 1921, 130. Bd., 9. Heft.

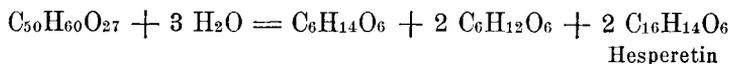
⁸⁵ Schweiz. Wochenschrift f. Chemie und Pharmac. 1909, p. 778, 780.

⁸⁶ Pharm. Zentralstelle 1915, Nr. 14, p. 141.

grossenteils abgeschmolzen. Lässt man aber Exemplare von *Galium mollugo* var. *pycnotrichum* langsam, z. B. auf dem Tisch freiliegend trocknen, so verschwindet der kristallisierte Stoff vollständig, nach 8 bis 14 Tagen findet man von den Sphäriten keine Spur mehr. Zwanzigjährige Herbarexemplare, die rasch und scharf getrocknet wurden, enthalten dagegen das Hesperidin unverändert. Das von *Tunmann* und *Klein* beobachtete nachträgliche Verschwinden des Hesperidins ist um so auffälliger, als im Hesperidin ein ausserordentlich schwer lösliches und schwer spaltbares Glykosid vorliegt. Vielleicht ist in dem nachträglichen Verschwinden einer der Gründe zu suchen, die zu den widersprechenden Angaben über den Hesperidingehalt von gewissen Drogen geführt haben.

Fast hundert Jahre sind verflossen seit der Auffindung des Citrushesperidins. Überblickt man die Resultate der Untersuchungen, die während dieses Zeitabschnittes ausgeführt wurden, so fällt vor allem auf, dass bei der Auffindung der als Hesperidin bezeichneten, anscheinend ausserordentlich häufig vorkommenden Substanzen, sich recht früh schon Zweifel geltend machten, ob diese Verbindungen miteinander identisch sind. Diese Unsicherheit führte schliesslich dazu, die Gruppenbezeichnung „Hesperidine“ vorzuschlagen, als deren hauptsächliches Merkmal die Schwerlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln hervorgehoben wurde. Sicher festgestellt ist es, dass in Citrushesperidin das Rhamnoglukosid eines Oxychalkons vorliegt, und es darf als wahrscheinlich angenommen werden, dass in der Natur Glukoside der Oxychalkone häufiger vorkommen, als bis jetzt beobachtet wurde. Die oben angeführte Charakterisierung einer möglicherweise grossen Gruppe von Substanzen ist zweifellos zu eng gefasst, denn jetzt schon kennen wir im Naringin und in dem nahe verwandten Phloridzin Vertreter dieser Gruppe, welche nicht schwer löslich sind. Diese Verbindungen entziehen sich leicht der mikroskopischen Beobachtung und sind auch weniger leicht zu fassen, als die *schwer* löslichen Oxychalkonglukoside. Als Vorstufen zu den zahlreichen Flavon- und Flavonolfarbstoffen und zu den mannigfachen Anthocyaninen oder zu den wenig erforschten Phloroglucingerbstoffen dürften sie aber zu irgend einer Zeit in der Pflanze vorhanden sein.

Ein weites Arbeitsfeld steht der phytochemischen Forschung noch offen, aber auch naheliegende Fragen warten auf Beantwortung. Das Citrushesperidin selbst ist, wenn auch seine Spaltungsprodukte einwandfrei festgestellt sind, in seinem Aufbau nicht aufgeklärt. Schon die allgemein angenommene Spaltungsformel:



birgt ungelöste Fragen in sich. Es ist nicht bekannt, wie die Zuckerreste unter sich und im Hesperidinmolekül gebunden sind und über die Molekülgrösse des Hesperidins fehlen uns sichere Anhaltspunkte. Auch biochemische Probleme harren der Lösung. Unaufgeklärt ist es, wie in dem sauren Zellsaft das nur in verdünnten Alkalien leicht lösliche Hesperidin in Lösung gehalten ist und erst durch Wasserentzug zur Ausscheidung gebracht werden kann. Dunkel sind auch die Vorgänge, die das nachträgliche Verschwinden des ausgeschiedenen Hesperidins veranlassen.

Über die in zahlreichen Pflanzen aufgefundenen, als Hesperidin bezeichneten Verbindungen ist, wenn man von Hyssop und *Cap-sella Bursa pastoris* absieht, nichts bekannt als schwere Löslichkeit und einige mikrochemische Reaktionen. Als die nächstliegende Aufgabe erscheint es daher, diese Verbindungen aus Pflanzenmaterial zu isolieren, chemisch näher zu studieren und namentlich auf ihre Identität mit Citrushesperidin zu prüfen.

Auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Oesterle habe ich diese Aufgabe übernommen und eine Anzahl als hesperidinführend bezeichneter Pflanzen von diesem Gesichtspunkt aus untersucht.

Versuchsteil

Zur Darstellung der als Hesperidin bezeichneten Substanzen wurde das Drogenmaterial mit 2 %iger wässriger Natronlauge übergossen und unter zeitweiligem Durchrühren einige Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lauge wurde alsdann abgezogen, das Pflanzenmaterial ausgepresst und nochmals mit 2 %iger Natronlauge extrahiert. Das Ausziehen und Auspressen wurde solange wiederholt, bis der Auszug nur noch schwach gefärbt war. In den meisten Fällen genügte eine dreimalige Extraktion; während die beiden ersten Auszüge intensiv gefärbt waren, liess die geringe Färbung des dritten Auszuges auf völlige Erschöpfung des Pflanzenmaterials schliessen. Bei der Darstellung des Hesperidins aus Pomeranzenschalen und in den wenigen Fällen, in denen aus anderem Pflanzenmaterial hesperidinartige Substanzen isoliert worden sind, haben einige Autoren vorerst mit Wasser oder mit Alkohol erschöpfend extrahiert und dann mit verdünntem Alkali oder mit einem alkalischen Alkohol-Wassergemisch ausgezogen. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde im allgemeinen von einer Extraktion mit Wasser oder Alkohol abgesehen, da, wie Versuche zeigten, bei der grossen Menge des zu verarbeitenden Materials, dem Mehraufwand an Arbeit und Kosten nur unwesentliche Vorteile gegenüberstanden.

Die vereinigten alkalischen Auszüge wurden mit Salzsäure angesäuert. Der flockige, oft schleimige oder gallertartige, bei den verschiedenen Drogen verschieden gefärbte Niederschlag wurde durch Dekantieren ausgewaschen und hierauf wieder in verdünnter Natronlauge gelöst. Da diese Lösung ausserordentlich schwer filtrierbar ist und meist recht beträchtliche Mengen Flüssigkeit zu verarbeiten waren, wurde, ohne vorher zu filtrieren, aber nach Klären durch Dekantieren, Kohlensäure eingeleitet. Der nach einiger Zeit entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, ausgewaschen, in verdünnter Natronlauge gelöst und die filtrierte

Lösung wieder mit Kohlensäure behandelt. Dieses Verfahren wurde solange wiederholt, bis der durch Kohlensäure erzeugte Niederschlag, der bei der ersten Ausfällung ziemlich dunkel gefärbt war, keine oder keine wesentliche Farbenveränderung mehr zeigte und das Waschwasser nur noch schwach gefärbt abfloss. Bis dies erreicht war, bedurfte es meist einer 10—15maligen, in einigen Fällen sogar einer 20maligen Wiederholung des Verfahrens.

Die weitere Reinigung des auf diese Weise erhaltenen „Rohkörpers“ erfolgte durch öfteres Auskochen mit Alkohol, Wiederaufnehmen des ungelösten Anteils in verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure. Da es sich im Laufe der Arbeit zeigte, dass die Verbindung in Ammoniak unlöslich ist, wurde schliesslich die durch Salzsäure ausgefällte Substanz mit verdünntem Ammoniak ausgezogen, der ausgewaschene Rückstand in verdünnter Natronlauge gelöst und nochmals mit Kohlensäure gefällt. Die schwere Löslichkeit von Hesperidin und hesperidinähnlichen Verbindungen machte eine Reindarstellung durch Umkristallisieren unmöglich. Als Kriterium der Reinheit wurde das mikroskopische Bild herangezogen. Nach den ersten Fällungen mit Kohlensäure lässt dieses kristallinische Gebilde kaum erkennen; das Gesichtsfeld ist erfüllt von einem mit lichtbrechenden Partikeln durchsetzten Gerinnsel. In den späteren Stadien der Reinigung treten undeutliche Sphärite auf, und schliesslich zeigt das mikroskopische Bild wohlausgebildete Sphärökristalle und Bruchstücke derselben.

Aber selbst derartige Präparate sind nicht vollkommen rein; sie enthalten noch Spuren von Asche, die auch durch wiederholtes Umfällen nicht zu entfernen ist, sind aber frei von Schwefel und Stickstoff.

Die Spaltungsversuche wurden in der Weise vorgenommen, dass ein Teil der durch wiederholtes Ausfällen mit Kohlensäure gereinigten Verbindung mit zwanzig Teilen alkoholisch-wässriger 5 %iger Schwefelsäure (Wasser, Alkohol aa. p.) im Autoklaven bei einem Drucke von 6—8 Atmosphären und einer Innentemperatur von 130—140° C während vier Stunden erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt des Druckgefässes wieder erwärmt und heiss filtriert; dabei bleibt der nicht angegriffene Anteil der Verbindung auf dem Filter. Es wurde jeweilen mit heissem Alkohol ausgewaschen und die Waschflüssigkeit dem Filtrate beigefügt. Durch Zusatz von viel Wasser scheidet sich in diesem ein gelb-

braun gefärbter, flockiger Niederschlag (Aglykon) aus, der sorgfältig gewaschen und getrocknet wurde. Die vom Aglykon abfiltrierte Flüssigkeit diente zum Nachweis des abgespaltenen Zuckers. Zu diesem Zwecke wurde die Flüssigkeit durch Bariumkarbonat von Schwefelsäure befreit, mit Tierkohle möglichst entfärbt und eingeeengt.

Herba Scrophulariae

Scrophularia nodosa, Scrophulariaceae.

Die erste Beobachtung von „Hesperidin“ in *Scrophularia nodosa* machte *Mica* im Jahre 1873; sie wurde von *Borodin* und von *Vogl* bestätigt. *Brunswik* verglich die Kristalle von *Scrophularia* mit denjenigen von *Citrus Aurantium* Risso und bezeichnete die beiden Körper als identisch.

Zur Verarbeitung gelangte Handelsware, die absichtlich aus verschiedenen Quellen bezogen wurde. Die einzelnen Lieferungen wurden getrennt untersucht; wesentliche Unterschiede konnten nicht festgestellt werden. Im ganzen wurden 55 kg Droge verarbeitet mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 0,4 %.

Die gereinigte Verbindung besitzt eine gelblich-graue Farbe und besteht aus mikroskopischen Sphärokristallen. Sie ist unlöslich in Ammoniak, Wasser, Äther und Alkohol und nur sehr wenig löslich in Chloralhydrat (3 + 1). Nach dem Trocknen bei 120° C liegt der Schmelzpunkt bei 278° C.

0,1222 g Substanz verlieren bei 4stündigem Trocknen
bei 120° C. 0,0052 g Wasser = 4,25 %.

20,130 mg Substanz liefern 38,115 mg CO₂ und 10,600 mg H₂O
= C 51,73 % H 5,90 %.

Die Spaltung wurde in der oben beschriebenen Weise durchgeführt. Nach den Erfahrungen Oesterles ist der nicht zuckerartige Spaltling am raschesten rein zu erhalten durch Überführung in das Acetat. Der durch Wasser ausgeschiedene Niederschlag wurde daher nach dem Auswaschen und Trocknen durch kurzes Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat acetyliert. Die Reinigung des Acetates erfolgte durch Lösen in Chloroform und vorsichtiges Zufügen von Petroläther. Dadurch wird ein Teil der Verunreinigungen gefällt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol-Gemisch, Aceton oder Essigäther erhält

man das Acetat in Form von fast farblosen Nadeln, welche bei 194° C schmelzen.

20,320 mg liefern 46,170 mg CO₂ und 8,320 mg H₂O
= C 61,91 % H 4,58 %.

Zur Bestimmung der Acetylgruppen wurde das Acetat mit verdünnter Natronlauge verseift, die Flüssigkeit mit Phosphorsäure angesäuert und der Destillation unterworfen.

Das Destillat von 0,3254 g Substanz erforderte 22,7 ccm n/10 NaOH = 29,9 % CH₃CO.

Das Destillat von 0,2782 g Substanz erforderte 19,3 ccm n/10 NaOH = 29,8 % CH₃CO.

Bei der Verseifung des Acetats fällt ein angenehmer Geruch auf, der sich übrigens auch entwickelt, wenn die ursprüngliche, nicht mit H₂SO₄ gespaltene Substanz längere Zeit mit Alkali erwärmt wird. Der Geruch erinnert an Cumarin und Piperonal. Beim Ansäuern der tiefgelb gefärbten, alkalischen Verseifungsflüssigkeit scheidet sich das Aglykon in Form einer gelbweissen Gallerte aus, die zu einer unansehnlichen Masse zusammentrocknet. Aus alkoholischer Lösung kristallisiert die Verbindung in Form von blassgelben Nadeln, deren Schmelzpunkt nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 253° C liegt.

20,485 mg Substanz liefern 47,620 mg CO₂ = 7,425 mg H₂O
= C 63,49 % H 4,05 %.

In Natron- oder Kalilauge löst sich das Aglykon mit tiefgelber Farbe. Leitet man in die Lösung Kohlensäure ein, so wird es nach längerer Zeit ausgefällt. Es verhält sich in dieser Beziehung wie Hesperetin, das ebenfalls aus alkalischer Lösung durch Kohlensäure ausgefällt wird.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Verbindung mit gelber Farbe. Die Lösung zeigt schwache grüne Fluoreszenz. Die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid, je nach den Konzentrationsverhältnissen, eine grüne, rote oder dunkelbraune Färbung.

Durch Einwirkung von Dimethylsulfat und Kalilauge lässt sich die Verbindung methylieren. Wird die Lösung in verdünnter Kalilauge mit konzentrierter Lauge versetzt, so entsteht eine Trübung, die ohne Zweifel als Bildung eines Kalisalzes zu deuten ist. Nach abwechslungsweisem Zusatz von kleinen Mengen Dimethylsulfat

und konzentrierter Kalilauge scheidet sich aus der alkalischen Flüssigkeit ein Niederschlag aus. Dieser wurde öfters mit verdünnter Kalilauge warm ausgezogen und dann mit heissem Wasser gewaschen.

Die methylierte Verbindung löst sich leicht in heissem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten in derben Nadeln aus. Der Schmelzpunkt liegt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder Essigäther bei 191—192° C.

20,500 mg Substanz liefern 49,705 mg CO₂ und 9,435 mg H₂O
= C 66,13 %, H 5,15 %

20,390 mg Substanz liefern 49,695 mg CO₂ und 9,350 mg H₂O
= C 66,55 %, H 5,13 %

Nachweis des Zuckers: Die bei der Spaltung erhaltene, durch Wasserzusatz vom Aglykon und durch Bariumkarbonat von Schwefelsäure befreite Flüssigkeit, reduziert Fehlingsche Lösung. Nach dem Verdampfen von Alkohol und Wasser wurde ein Teil des Rückstandes in wenig Wasser gelöst und mit Fischerschem Reagens (2 g Phenylhydrazinchlorhydrat, 3 g Natriumacetat crist., 20 g Wasser) auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit entstand ein bräunlich gefärbter, kristallinischer Niederschlag, der nach dem Auswaschen und Trocknen mit Aceton ausgezogen wurde.

Der in Aceton lösliche Teil des Osazons wurde mit Wasser ausgefällt und durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol als gelbe, sternförmig gruppierte Nadeln erhalten, welche bei 186° C, dem Schmelzpunkt des Rhamnosephenylosazons, schmelzen.

Der von Aceton nicht gelöste Anteil (Glukosephenylosazon) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 205° C.

Herba Hyssopi

Hyssopus officinalis L., Labiatae.

Die Vermutung, dass die in *Hyssopus officinalis* beobachteten Kristalle Hesperidin sein könnten, ist zuerst von *Tunmann* geäußert worden. Spätere Untersuchungen führten ihn dazu, diese Kristalle bestimmt als Hesperidin anzusprechen. Er schreibt: „Der von mir in *Hyssopus* aufgefundene und eingehend makrochemisch beschriebene Körper ist daher Hesperidin, dessen Vorkommen in Labiaten hier zum ersten Male makrochemisch sicher gestellt ist.“

Millacher und *Albertus* schlossen sich der Ansicht *Tunmanns* an, er selbst wurde durch erneute Untersuchungen zu einer anderen Auffassung geführt. Er glaubte feststellen zu können, dass die Hyssop-Kristalle nicht Glukosidnatur besitzen und hielt es für wahrscheinlich, dass sie zu nicht glukosidischen Verbindungen der Flavon- oder Flavonol-Reihe zu zählen sind. Er erteilte der Substanz den Namen Hyssopin. Nach Untersuchungen von *Oesterle* lässt sich Hyssopin spalten. Es entsteht dabei Rhamnose und Glukose und als Aglykon eine Verbindung, deren Natur noch nicht sicher festgestellt werden konnte. Als sicher darf jedoch angenommen werden, dass in Hyssopin ein Rhamnoglukosid vorliegt, das dem Aurantiaceen-Hesperidin nahe steht.

Eine Nachprüfung der auseinander gehenden Ansichten erschien um so wünschenswerter, als es dabei möglich war festzustellen, ob Hyssopin ein regelmässiger Bestandteil von Hyssopus ist, oder ob, je nach Provenienz der Droge, das Vorkommen ein wechselndes und ob es vielleicht an gewisse Schädigungen der Pflanze geknüpft ist.

Zur Verarbeitung gelangten im ganzen 55 kg Herba Hyssopi, die von verschiedenen Firmen Deutschlands, der Schweiz und Frankreichs bezogen wurden. Die Qualität der Droge war in den meisten Fällen gut, Pilzinfektionen konnten nicht beobachtet werden.

Die Darstellung der Verbindung, die in allen Fällen erhalten wurde, erfolgte nach dem einleitend geschilderten Verfahren. Die Ausbeute an „Rohkörper“ betrug im Durchschnitt 1%. Diese Ausbeute ist im Vergleich zu der von *Tunmann* erzielten recht gering. *Tunmann* erhielt aus zehnjährigem Material folgende Ausbeuten:⁸⁷

Aus lufttrockenen Laubblättern über 3 cm lang	5,2 %
„ „ „ bis 2 „ „	5,8 %
von entwickelten Keimblättern	6,9 %.

Ein Vergleich mit diesen Ausbeuten ist aber kaum zulässig, da über den Reinheitsgrad keine Angaben vorliegen. Die durch oftmaliges Umfällen gereinigte, bei 120° C getrocknete Verbindung schmilzt bei 276° C.

0,1104 g Substanz, während 4 Std. bei 120° C. getrocknet,
verlieren 0,0048 g H₂O = 4,34 %.

⁸⁷ Pharmac. Centralhalle 1915, Nr. 14, p. 140.

20,040 mg Substanz liefern 38,310 mg CO₂ und 10,355 mg H₂O
 = C 52,24 % H 5,78 %.

Die Farbe ist gelblich-grau, das mikroskopische Bild zeigt Sphärite. Die Löslichkeitsverhältnisse stimmen mit denjenigen der aus *Scrophularia* dargestellten Verbindung überein.

Die Spaltung ergab einerseits Zucker, der als Gemisch von Rhamnose und Glukose charakterisiert werden konnte, Rhamnosephenylosazon F. P. 186° C, Glukosophenylosazon F. P. 205° C, andererseits ein Aglykon, das aus der heiss filtrierte Reaktionsflüssigkeit durch Zusatz von Wasser als gelbweisse Gallerte ausgeschieden wurde. Es wurde in der schon beschriebenen Weise über das Acetat gereinigt und daraus durch vorsichtige Verseifung und Aussäuren der alkalischen Lösung gewonnen. Ist das Acetat nicht völlig rein, so lassen sich die letzten Verunreinigungen aus dem durch Verseifung des Acetats erhaltenen Aglykon dadurch entfernen, dass man dieses in absolutem Alkohol löst und die Lösung vorsichtig mit Petroläther versetzt. Nach wiederholtem Umkristallisieren liegt der Schmelzpunkt bei 253° C. Die Eigenschaften stimmen mit denjenigen des bei *Scrophularia* beschriebenen Aglykons völlig überein.

20,435 mg Substanz liefern 47,505 mg CO₂ und 7,340 mg H₂O
 C = 63,63 % H = 4,01 %.

Das Acetat, auf die übliche Weise gewonnen und gereinigt, schmilzt bei 195° C.

21,935 mg Substanz liefern 49,800 mg CO₂ und 8,830 mg H₂O
 = C 61,91 % H 4,24 %.

Bestimmung der Acetylgruppen:

0,3157 g	erfordern	21,7 ccm	n/10 NaOH	= 30,2 %	CH ₃ CO
0,3068 g	"	21,3 ccm	" "	= 29,8 "	"
0,3084 g	"	21,8 ccm	" "	= 30,3 "	"

Zur weiteren Charakterisierung des Aglykons wurde der Methyläther dargestellt. Das Verfahren war dasselbe wie bei der Darstellung des Aglykonmethyläthers des *Scrophularia*-Glukosids. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Essigäther liegt der Schmelz-

punkt bei 191—192° C. Der Mischschmelzpunkt der beiden Äther liegt ebenfalls bei 191—192° C.

20,370 mg liefern 49,510 mg CO₂ und 9,675 mg H₂O
= C 66,30 % H 5,34 %.

Folium Bucco

Barosma-Arten, Rutaceae.

Flückiger schreibt in der ersten Auflage seines Lehrbuches der Pharmakognosie des Pflanzenreiches (Berlin, Rudolf Gärtner 1867) bei Folia Bucco (S. 529): „Die Existenz eines eigentümlichen Stoffes, den man bereits Diosmin⁸⁸ genannt hat, ist erst noch zu erweisen. Er stellt sich vielleicht als Quercitrin oder Rutin heraus.“ Diese Kristalle wurden mehrfach untersucht, so von *Shimoyama* und *Zenetti* und als Hesperidin bezeichnet. In neuerer Zeit wurde die Anwesenheit dieser Verbindung in verschiedenen Barosma-Arten von *Schulze* bestätigt.

Wenn auch bei Folium Bucco die Herkunftsmöglichkeiten nicht so mannigfach wie bei andern Drogen sind, so wurde doch das Material aus verschiedenen Bezugsquellen bezogen, in der Meinung, dass vielleicht Verschiedenheiten des Alters der Droge in den Ausbeuten zum Ausdruck kommen könnten. Im ganzen wurden 14,2 kg Handelsware verarbeitet. Die Ausbeuten an „Rohkörper“ aus den verschiedenen Anteilen betragen 2,25—3 %. Die Verarbeitung erfolgte nach dem eingangs beschriebenen Verfahren. In einem Versuche wurde das Material zuerst mit Alkohol ausgezogen. Besondere Vorteile wurden dabei nicht erzielt.

Die durch Umfällen gereinigte Verbindung ist hellgelb und besteht aus mikroskopischen Sphärökristallen. Nach dem Trocknen bei 120° C liegt der Schmelzpunkt bei 278° C. Die Löslichkeits-

⁸⁸ Wer den Namen Diosmin zuerst benutzt hat, konnte nicht ermittelt werden. *Spica* dem die Einführung des Namens zugeschrieben wird, äussert sich in einer Studie über *Diosma crenata* (Gazz. Chemic. ital. Vol. XV 1885. 202) folgendermassen: „Questa sostanza, che io chiamero *Diosmina*, è completamente diversa dalla *Diosmina* di *Brandes*, ed è forse identica con quella di *Landerer*“.

Da *Flückiger* den Namen schon 1867 erwähnt, muss die Bezeichnung Diosmin schon vor *Spica* verwendet worden sein. In der Folge wurde Diosmin mit Hesperidin identifiziert. So führt z. B. auch *Trier* (Chemie der Pflanzenstoffe, Berlin, Boroträger 1925, p. 273) Hesperidin als identisch mit Diosmin und Barosmin an.

verhältnisse sind dieselben wie bei den Glukosiden aus *Scrophularia* und *Hyssop*.

0,1058 g verlieren nach 4stündigem Trocknen bei 120° C.

0,0044 g H₂O = 4,25 %

20,430 mg Substanz liefern 36,610 mg CO₂ und 10,960 mg H₂O
= C 51,70 % H 6,01 %.

Die Spaltung mit 5 %iger alkoholisch-wässriger Schwefelsäure unter Druck liefert ein Gemisch von Rhamnose (Phenylosazon F. P. 191° C) und Glukose (Phenylosazon F. P. 209° C) und ein Aglykon, das sich in jeder Beziehung gleich verhält wie der Spaltling aus *Scrophularia*- und *Hyssop*-Glukosid.

Die Reinigung des Aglykons erfolgte in der üblichen Weise. Die Verbindung bildet gelbliche Nadeln, welche bei 255° C schmelzen.

Das Acetat schmilzt bei 197° C.

20,325 mg Acetat liefern 46,000 mg CO₂ und 7,700 mg H₂O
= C 61,72 % H 4,24 %.

Acetylbestimmung:

0,2156 g Substanz erfordern 15,1 ccm n/10 NaOH = 30,1 % CH₃CO.

Die Methylierung mit Dimethylsulfat ergab einen bei 191 bis 192° C schmelzenden Methyläther. Die Methyläther aus *Bucco* und *Scrophularia* gemischt zeigen unverändert den Schmelzpunkt 191—192° C.

Conium maculatum

Umbelliferae.

In den Abhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft Halle 1882 machte *Adolf Meyer* auf das Vorkommen von Hesperidin in *Conium maculatum* aufmerksam. *Borodin* hat diese Beobachtung bestätigt und *Modrakowski* hat auf Grund makrochemischer Untersuchungen *Conium* ebenfalls als hesperidinführend erklärt. Auch *Styger* fand Hesperidin in den *Conium*früchten und neuerdings wurde das Vorkommen dieses Körpers in Stengel, Blättern und Früchten von *Conium maculatum* von *Nilsson* festgestellt.

Das zur Untersuchung verwendete Drogenmaterial (Kraut und Früchte) wurde zum Teil aus Frankreich und zum Teil aus Deutschland bezogen.

Fructus Conii. Zur Verarbeitung gelangten im ganzen 30 kg. Die Ausbeuten waren recht verschieden. Sie schwankten zwischen 0,3 und 1,9 %. Die durch Umfällen gereinigte Verbindung ist gelblichgrau und besteht aus mikroskopischen Sphärökrystallen, die nach dem Trocknen bei 120° C bei 277° C schmelzen. In den Löslichkeitsverhältnissen stimmt die Verbindung mit den vorherbeschriebenen überein.

0,1062 g Substanz verlieren bei 4stündigem Trocknen bei 120° C.
0,0052 g H₂O = 4,89 %

21,480 mg Substanz liefern 40,495 mg CO₂ und 10,585 mg H₂O
= C 51,47 % H 5,52 %.

Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure:

Rhamnose. (Phenylosazon F. P. 191° C.)

Glukose. (" " " 211° C.)

Aus Mangel an Material wurde das Aglykon nicht rein dargestellt.⁸⁹

Die Acetylverbindung schmilzt bei 193—194° C.

20,620 mg Substanz liefern 46,520 mg CO₂ und 7,695 mg H₂O
= C 61,53 % H 4,17 %.

Herba Conii: Bei der Verarbeitung von 30 kg Handelsware verschiedener Herkunft wurden Ausbeuten von 0,75—1,45 % erhalten.

Die in gewohnter Weise gereinigte Verbindung stimmt im Aussehen und in den Löslichkeitsverhältnissen mit der aus den Früchten dargestellten überein. F. P. 278° C.

0,0949 g Substanz verlieren bei 4stündigem Trocknen bei 120° C.
0,0040 g Wasser = 4,21 %.

20,080 mg Substanz liefern 37,865 mg CO₂ und 9,520 mg H₂O
= C 51,63 % H 8,31 %.

Die Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure ergibt:

Rhamnose (Phenylosazon F. P. 191° C.)

Glukose (" " " 208° C.)

und ein Aglykon vom F. P. 255° C.

⁸⁹ Nach Abschluss der Arbeit gelang es, aus Rückständen eine kleine Menge von Aglykon darzustellen. Der Schmelzpunkt liegt bei 254° C.

Das Acetat schmilzt bei 195° C und ergibt

aus 20,765 mg Substanz 46,785 mg CO₂ und 8,070 mg H₂O
= C 61,45 % H 4,34 %.

Acetylbestimmung:

0,2338 g Substanz erfordern 16,3 ccm n/10 NaOH = 29,9 % CH₃CO.

Der Methyläther schmilzt bei 192° C. Eine Mischung mit den aus Scrophularia und Hyssop dargestellten Aethern zeigt denselben Schmelzpunkt.

Fructus Cumini

Cuminum cyminum, Umbelliferae.

In den inneren Epidermiszellen der Früchte von Cuminum cyminum aus Mogador fand *Styger*⁹⁰ gelbe, in Kalilauge leicht lösliche Schollen, die möglicherweise als Hesperidin anzusprechen sind. Bei Früchten aus Malta und Java erwähnt er diesen Inhaltsstoff nicht. Es scheint demnach kein regelmässiger Bestandteil von Cuminum zu sein.

Zur Untersuchung gelangte 1 kg Handelsware unbekannter Herkunft. In dem alkalischen Auszug wurde durch Einleiten von Kohlensäure ein nur unbedeutender Niederschlag von schleimiger Beschaffenheit erhalten. Nach dem Wiederauflösen in verdünnter Natronlauge bewirkte in der filtrierten Lösung Kohlensäure, auch bei längerem Einleiten, weder einen Niederschlag noch eine Trübung.

Galium Mollugo

Rubiaceae-Galieae.

Wie in der Einleitung ausgeführt wurde, hat *Klein* in einigen Arten der Gattung Galium bei der mikroskopischen Untersuchung Kristalle beobachtet, die er als Hesperidin ansprach. Gleichzeitig machte er auf die auffallende Tatsache aufmerksam, dass z. B. im Formenkreis Galium Mollugo das Vorkommen von Hesperidin wechselnd ist, dass es weder vom Klima oder Standort, noch vom Alter des Individuums abhängt, sondern von Exemplar zu Exemplar verschieden ist.

⁹⁰ Styger, Dissertation Basel 1919 (Beiträge zur Anatomie der Umbelliferen-Früchte), p. 18.

Die mikroskopische Prüfung von Exemplaren von *Galium Mollugo*, die in der Umgebung von Bern gesammelt worden sind, ergab ein negatives Resultat. Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. Jost in Heidelberg wurde es möglich, Material aus der Umgebung von Heidelberg zur Untersuchung heranzuziehen. Für seine Bemühungen sei ihm an dieser Stelle der herzlichste Dank ausgesprochen.

Obgleich auch im Heidelberger Material mikroskopisch kein Hesperidin nachzuweisen war, wurden, um allfällig vorhandene ganz geringe Mengen dieses Körpers zu fassen, die Auszüge in der gewohnten Weise hergestellt. Zur Verarbeitung gelangten 3,5 kg getrocknetes Kraut und 410,0 g getrocknete Blüten. Hesperidin oder eine hesperidinähnliche Substanz konnte jedoch nicht gewonnen werden.

Gallae halepenses

Die Beobachtung *Hartwichs*, dass in gewissen Gallen Sphärorkristalle enthalten sind, die mit Hesperidin auffallende Ähnlichkeit haben, gab Veranlassung, auch diese Droge in den Bereich vorliegender Untersuchung zu ziehen.

4 kg gepulverte Droge (von H. Salle, Paris) wurden mit 2%iger Natronlauge erschöpft und der Auszug wie üblich verarbeitet. Eine hesperidinähnliche Substanz konnte nicht erhalten werden.

Bei einem zweiten Versuch wurden 5 kg gepulverte Droge (von Grossmann, Hamburg) zuerst mit Wasser ausgekocht und dann erst mit 2%iger Natronlauge perkoliert. Auch hier war das Resultat negativ.

Herba Penny Royal

Hedeoma pulegioides, Labiatae.

Diese Pflanze wurde von *Albertus* mikroskopisch untersucht und als hesperidinführend bezeichnet.

Obgleich die Pflanze in Nordamerika sehr verbreitet ist und in grossem Maßstabe zur Gewinnung des amerikanischen Poleiöls Verwendung findet, war die Beschaffung von Untersuchungsmaterial ausserordentlich schwierig. Die Firma *Schimmel & Co.*, Miltitz, die sich in verdankenswerter Weise, auch in anderen Fällen, um die Materialbeschaffung bemühte, war nicht in der Lage die Droge zu

liefern. Nach langem vergeblichem Suchen in Nordamerika und in Kanada gelang es endlich, aus England 9 kg getrockneter Penny Royal-Blätter zu erhalten. Sie wurden in der wiederholt beschriebenen Weise verarbeitet. Die Ausbeute an „Rohkörper“ betrug 1 %.

Nach oftmaligem Umfällen aus alkalischer Lösung mit Salzsäure oder Kohlensäure liegt der Schmelzpunkt bei 280° C. (Nach Trocknen bei 120° C.) Die Verbindung unterscheidet sich in keiner Weise von den aus anderem Material dargestellten Glukosiden.

0,1078 g Substanz verlieren, 4 Stunden bei 120° C getrocknet,
0,0042 g Wasser = 3,89 %.

20,170 mg Substanz liefern 38,090 mg CO₂ und 10,290 mg H₂O
= C 51,70 %, H 5,71 %.

Bei der Spaltung mit Schwefelsäure unter Druck wird einerseits Zucker erhalten, der als ein Gemisch von Rhamnose (Phenylsazon F. P. 188° C) und Glukose (Phenylsazon F. P. 212° C) identifiziert wurde, andererseits ein Aglykon, dessen Acetat bei 198° C schmilzt. Die Analyse des Acetates ergab:

aus 20,315 mg Substanz 46,420 mg CO₂ und 7,880 mg H₂O
= C 62,31 %, H 4,34 %.

Herba Menthae aquaticae

Mentha aquatica, Labiatae.

Da *Albertus* das Vorkommen von Hesperidin namentlich in den Blättern dieser Pflanze (der Stengel soll nach ihm die Verbindung nur in geringer Menge enthalten) beobachtet hat, wurden 9,8 kg getrocknete Blätter (bezogen von Michel, Laurent, Guigue & Co., Paris) verarbeitet. Es war aber nicht möglich, Hesperidin oder eine hesperidinähnliche Verbindung zu gewinnen.

Herba Menthae piperitae

Mentha piperita, Labiatae.

Sphärokristalle in *Mentha piperita* wurden zuerst von *Tschirch* beobachtet, aber nicht als Hesperidin gedeutet. *Albertus* dagegen zählt diese *Mentha*-Art zu den hesperidinführenden Pflanzen und auch *Himmelbaur* tritt für die Hesperidinnatur der Kristalle in *Mentha piperita* ein.

Obgleich 50 kg Droge verarbeitet wurden, konnte eine hesperidinähnliche Verbindung nicht aufgefunden werden.

Auch über den Hesperidingehalt von *Mentha crispa* und *Mentha Pulegium* gehen die Ansichten obgenannter Autoren auseinander. Diese *Mentha*-Arten wurden daher ebenfalls zur Untersuchung herangezogen.

Herba Menthae crispae

Mentha crispa L., Labiatae.

Von verschiedenen Lieferanten bezogene Ware (im Ganzen 20 kg) wurde in der mehrfach erwähnten Weise verarbeitet. Die Ausbeute an „Rohkörper“ betrug ohne wesentliche Schwankung 0,19 %.

Das gereinigte Glukosid schmilzt nach dem Trocknen bei 120° C bei 275° C, besitzt gelblich-graue Farbe und besteht aus mikroskopischen Sphärökristallen. Die Löslichkeitsverhältnisse sind dieselben wie bei den früher beschriebenen Glukosiden.

0,1166 Substanz verlieren nach 4stündigem Trocknen bei 120° C.

0,0046 g Wasser = 3,94 %

20,125 mg Substanz liefern 38,290 mg CO₂ und 10,620 mg H₂O

= C 51,97 % H 5,91 %

Die Schwefelsäure-Spaltung ergibt Rhamnose (Phenylosazon F. P. 191° C) und Glukose (Phenylosazon F. P. 211° C), sowie ein Aglykon mit den schon öfters erwähnten Eigenschaften.

Das aus Essigäther kristallisierte Aglykon-Acetat schmilzt bei 193°—194° C.

20,160 mg Acetat liefern 45,475 mg CO₂ und 7,990 mg H₂O

= C 61,53 % H 4,43 %

Auf die Reindarstellung des Aglykons wurde verzichtet, dagegen wurde der Methyläther dargestellt. Der Schmelzpunkt desselben liegt bei 191—192° C. Eine Mischung mit den Äthern der Aglykone aus *Buccoblättern* oder aus *Scrophularia* schmilzt unverändert bei 191—192° C.

Herba Menthae Pulegii

Mentha Pulegium, Labiatae.

Die Untersuchung von aus Frankreich bezogener Handelsware verlief unbefriedigend. Aus 10 kg Ausgangsmaterial konnten nur

Spuren des gesuchten Glukosids gewonnen werden. Aus deutscher Ware, von *Cæsar* und *Loretz* in Halle bezogen, wurde eine Ausbeute von 0,45 % „Rohkörper“ erhalten.

Das bei 120° C getrocknete Glukosid schmilzt bei 278 ° C und stimmt in Beschaffenheit und Löslichkeitsverhältnissen mit demjenigen aus *Mentha crispa* völlig überein.

0,1040 g Substanz verlieren bei 120° C getrocknet 0,0048 g H₂O
= 4,61 %

20,100 mg Substanz liefern 37,685 mg CO₂ und 9,710 mg H₂O
= C 51,15 % H 5,40 %

Bei der Hydrolyse entsteht Rhamnose (Phenylosazon F. P. 190° C) und Glukose (Phenylosazon F. P. 212° C), sowie ein Aglykon, dessen Acetat bei 192—193° C schmilzt.

22,090 mg Acetat liefern 49,590 mg CO₂ und 8,680 mg H₂O
= C 61,22 % H 4,40 %

Herba Salicariae

Lythrum Salicaria, Lythraceae.

Unter den Pflanzen, welche Sphärokristalle enthalten, die von einigen Autoren für Hesperidin gehalten worden sind, führt *Tschirch*⁹¹ u. a. auch *Lythrum Salicaria* auf. Bei der Untersuchung von 10 kg. aus Frankreich bezogener Ware konnte Hesperidin oder ein anderer aus alkalischer Lösung mit Kohlensäure fällbarer Körper nicht nachgewiesen werden.

Herba Saturejæ

Satureja hortensis, Labiatae.

Über den Gehalt der *Satureja*-Arten an Hesperidin oder hesperidinähnlichen Substanzen liegen mehrere Angaben vor. *Millacher* schreibt: „Bei vielen Arten (besonders aus den Gattungen *Teucrium*, *Satureja* und *Mentha*) ist in der Epidermis der Blätter und Blüten- teile eine in feinen garbenartig vereinigten Nadelbüscheln oder in Schollen auskristallisierte, gelb glänzende Substanz vorhanden, welche in in ihrem mikrochemischen Verhalten viel Ähnlichkeit mit Hesperidin zeigt.“ *Albertus* hat in *Satureja rupestris* hesperidin-

⁹¹ *Tschirch*, Handb. der Pharmakogn., II., 1, p. 21.

ähnliche Kristalle gefunden⁹² und *Brunswick* konnte eine derartige Substanz in *Satureja acinos* nachweisen.

Da die genannten *Satureja*-Arten in grösserer Menge nicht erhältlich waren, wurde die Untersuchung mit *Satureja hortensis* vorgenommen.

Aus 20 kg Droge, die in der gewohnten Weise verarbeitet wurden, konnten nur Spuren eines hesperidinähnlichen Körpers gewonnen werden. Eine weitere chemische Untersuchung war der geringen Menge wegen nicht möglich.

Herba *Violae tricolor*

Viola tricolor, Violaceae.

Nach *Tschirch* (Handb. II. 121) sind auch in *Viola tricolor* Sphärokristalle hesperidinähnlicher Natur gefunden worden.

4,5 kg Droge (Handelsware, *Herba Violae*, von Michel, Laurent, Guigue & Cie., Paris) wurden vor der üblichen Extraktion mit Wasser ausgekocht zu Beseitigung der Gerbstoffe und dann erst weiter verarbeitet. Die Untersuchung verlief resultatlos.

Flos *Tiliae*

Tilia ulmifolia, T., *platyphyllos*, Tiliaceae.

In den Brakteen, aber auch in der Epidermis der Laubblätter, Blattstiele, Stengel und Blütenstiele fand *Tunmann* Sphärokristalle, die er für Hesperidin hielt. Die Kristalle schieden sich in frischem Material beim Einlegen der Präparate in Wasser, Glycerin, Chloralhydratlösung, Alkohol u. a. aus. *Tunmann* äussert sich darüber wie folgt: „Der Körper ist in den Epidermiszellen der Brakteen in so grosser Menge vorhanden, dass man die Entstehung der Kristalle unter dem Deckglas gut verfolgen kann.“

Bei der Verarbeitung von 20 kg Handelsware konnte kein, durch Kohlensäure aus alkalischer Lösung fällbarer, hesperidinähnlicher Körper dargestellt werden. Da, wie *Tunmann* selbst mitteilt, in der Droge Kristalle nur selten anzutreffen sind, soll die Untersuchung gelegentlich mit frischem Material wieder aufgenommen werden.

⁹² *Satureja montana* enthält die Verbindung nicht.

Als bemerkenswert möge erwähnt werden, dass der alkalische Auszug der Handelsware kirschrote Farbe zeigt. In der alkalischen, durch Kohlensäure nicht veränderten Lösung, erzeugt Salzsäure einen braunroten Niederschlag, der nach dem Auswaschen und Trocknen ein amorphes, rotbraunes, in Alkali mit schön kirschroter Farbe lösliches Pulver darstellt. Versuche, diese Substanz zu kristallisieren oder in eine kristallisierbare Verbindung überzuführen, blieben vorläufig erfolglos.

Flos Verbasci

Verbascum phlomoïdes, V. thapsiforme, Scrophulariaceae.

In den Staubfadenhaaren von Verbascum finden sich Kristalle, welche in der Literatur meist als Zucker gedeutet wurden. *Tunmann*⁹³ glaubt, diese Kristalle als ein dem Hesperidin nahestehender Körper bezeichnen zu dürfen. Er charakterisiert sie folgendermassen:⁹⁴ „Die Kristalle bei Verbascum scheiden sich in Wasser aus und lösen sich nicht in kochendem Wasser, Chloralhydrat, verdünnten Säuren, Alkohol und Salzsäure; sie sind schwer löslich in Kalkwasser, Essigsäure, Anilin und Ammoniak, lösen sich aber leicht in verdünnter Kali- und Natronlauge mit tiefgelber Farbe, hingegen ist die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure nur schwach gelb gefärbt; in letzterer Beziehung weicht der Körper vom Hesperidin der Citrusfrüchte ab.“

10 kg Handelsware wurden mit 2%iger Natronlauge kalt ausgezogen, bis die Auszüge kaum mehr gefärbt waren. In den tiefgelb gefärbten Auszügen schieden sich beim längeren Stehen, an der Oberfläche der Flüssigkeit kleine Kristalle aus, die aber der geringen Menge wegen, nicht gesammelt werden konnten. Die durch Absetzenlassen geklärten Auszüge wurden mit Salzsäure versetzt. Der dadurch entstandene flockige Niederschlag wurde nach gründlichem Auswaschen wieder in verdünnter Natronlauge gelöst und in die filtrierte Lösung Kohlensäure eingeleitet. Nach längerem Einleiten scheidet sich ein orange gelber Niederschlag ab, der sich im Gegensatz zu den hesperidinartigen Substanzen, sehr schwer absetzt. Die überstehende Flüssigkeit wird auch

⁹³ Die Beobachtung Tunmanns konnte von Rosenthaler bestätigt werden (Sonderabdruck aus der Chem. Zeitg. 1910, Nr. 38). Genaueres über die Feststellungen Rosenthalers konnte nicht aufgefunden werden.

⁹⁴ Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm., 1909, p. 781.

nach längerem Stehen nicht völlig klar. Der Niederschlag selbst ist schwer filtrierbar, er geht entweder durch das Filter oder verstopft die Poren nach kurzer Zeit völlig. Der abgetrennte Niederschlag wurde wieder in Alkali gelöst, die Lösung filtriert und mit Kohlensäure gesättigt. Die Fällung durch Kohlensäure erfolgt auch hier wieder ausserordentlich langsam und der entstandene, orangefarbige Niederschlag setzt sich nur schwer ab. In Spiritus ist der getrocknete Niederschlag nicht leicht löslich, ziemlich leicht dagegen, bis auf einen geringen Rückstand, in siedendem Eisessig. Beim Erkalten der heissen Eisessiglösung scheiden sich Kristalle aus, die zuerst mit Eisessig, dann mit Wasser und schliesslich mit Alkohol gewaschen wurden. Durch öfteres Umkristallisieren aus Eisessig wurden die Kristalle weiss erhalten. Der Schmelzpunkt derselben liegt bei 123° C.

Beim Einengen der Eisessiglaugen erhält man nochmals eine Ausscheidung obiger Kristalle. Giesst man die restierende Lauge in Wasser, so entsteht ein rot gefärbter Niederschlag, der sich mit konzentrierter Schwefelsäure tief blau färbt. Die blaue Farbe geht rasch über in Grün und dann in Rot. Der rote, mit Schwefelsäure sich blau färbende Körper scheint nur in geringer Menge vorhanden zu sein; ihn zu fassen, war vorläufig nicht möglich. Ob er zu den Carotinoiden zu rechnen ist, und ob er den Verbascumfarbstoff darstellt, muss noch dahingestellt bleiben. Für die letztere Vermutung dürfte sprechen, dass der gelbe Zellsaft der Verbascumblüten durch Schwefelsäure erst blau, dann violett und schliesslich rot gefärbt wird.⁹⁵ Nach *Tschirch* gehört der Verbascumfarbstoff zu den „wasserlöslichen Anthoxanthinen“.

Der in weissen gestreckten Blättern kristallisierende Körper vom Schmelzpunkt 123° C löst sich in heissem Eisessig und heissem Alkohol, sowie in Chloroform und Äther.

Er ist ferner löslich in verdünntem Alkali, auf Zusatz von mehr Alkali erfolgt eine Ausscheidung.

Die Analyse ergab:

aus 20,020 mg Substanz 49,200 mg CO₂ und 18,340 mg H₂O
= C 67,09 % H 1,10 %

aus 20,940 mg Substanz 51,015 mg CO₂ und 19,550 mg H₂O
= C 66,45 % H 1,04 %

⁹⁵ *Tschirch*, Handb. der Pharmakog. II. 1, p. 22.

Die nähere Untersuchung dieser Verbindung, die Säurecharakter zu besitzen scheint, soll in der nächsten Zeit erfolgen.

Da eine hesperidinähnliche Substanz nicht aufzufinden war, wurden nochmals 10 kg Handelsware, von tadellosem Aussehen in Arbeit genommen. Vor der Extraktion mit verdünnter Natronlauge wurde die Droge mit heissem Wasser erschöpft. In dem alkalischen Auszug entstand beim längeren Einleiten von Kohlensäure wieder der oben erwähnte orangefarbene Niederschlag, aus dem durch Auskochen mit Eisessig die bei 123° C schmelzenden Kristalle erhalten wurden. Die Essigsäurelaugen enthielten ebenfalls die mit Schwefelsäure sich blau färbende Verbindung. Eine hesperidinähnliche Substanz war aber auch aus diesem Material nicht zu gewinnen. Da nach *Tunmann*⁹⁶ die hesperidinartigen Kristalle bei längerem Lagern der Droge verschwinden, soll gelegentlich ganz frisches Material untersucht werden.

Herba Verbasci

10 kg Droge (Handelsware) wurden in der üblichen Weise, jedoch resultatlos untersucht.

Folium Jaborandi

Ceara-Jaborandi, *Pilocarpus trachylophus*, Rutaceae.

In den Epidermiszellen der Ober- und Unterseite der Blätter von *Pilocarpus trachylophus* fand *Vogl* büschelige, strahlige und fächerförmige, farblose Aggregate kleiner Kristalle und Sphärokrystalle, die er nach dem mikrochemischen Verhalten mit Hesperidin in Beziehung brachte. Diese Beobachtung ist von *Geiger*, der die Kristalle auch in *Pilocarpus pennatifolius* fand, bestätigt worden.

Ogleich 19 kg Ceara Jaborandi verarbeitet wurden, konnte eine hesperidinähnliche Substanz nicht aufgefunden werden.

Herba Toddaliae

Toddalia aculeata, Rutaceae.

Beim Studium der Blattanatomie der Rutaceen hat *Schulze* auch Herbarmaterial von *Toddalia aculeata* untersucht und gefunden, dass die Epidermiszellen reichlich Hesperidin-Sphärokrystalle enthalten.

⁹⁶ Pharmazeut. Zentralhalle 1913 Nr. 14, p. 140.

Da im Handel die Wurzel von *Toddalia* als Lopezwurzel zu haben ist, schien Aussicht vorhanden zu sein, sich auch die oberirdischen Teile dieser Pflanze verschaffen zu können. Die bekannten Drogenhäuser waren aber nicht in der Lage, das Material zu liefern und selbst das persönliche Absuchen der Londoner Docks war erfolglos. Der Vertreter der Firma Wander, London, in Indien zeigte sich schliesslich zu dem Versuche bereit, die Blätter durch ein indisches Drogenhaus sammeln zu lassen.

Seinen Bemühungen, für die ihm an dieser Stelle gedankt sein möge, ist es zuzuschreiben, dass nach über 12 monatlichem Suchen die Firma Raja D. Mawnay & Co. in Madras 13,2 kg Blätter und Stengel lieferte.

Aus dem Material wurden, nach dem üblichen Verfahren 0,46 % Ausbeute an Rohglukosid erhalten.

Das gereinigte, bei 120° C getrocknete Glukosid schmilzt bei 280° C.

0,1580 g Substanz verlieren beim Trocknen bei 120° C

0,0072 g H₂O = 4,55 %.

21,180 mg Substanz liefern 40,215 mg CO₂ und 10,890 mg H₂O

C = 51,80 % H = 5,76 %.

Bei der Hydrolyse entsteht Rhamnose (Phenylosazon F. P. 190° C) und Glukose (Phenylosazon F. P. 211°), sowie ein Aglykon,⁹⁷ dessen Acetat bei 192—193° C schmilzt.

20,200 mg Acetat liefern 45,970 mg CO₂ und 8,010 mg H₂O

= C 62,12 % H 4,43 %.

Acetylbestimmung:

0,2360 g Substanz erfordern 16,4 ccm n/10 NaOH

= 29,8 % CH₃CO.

Linaria genistifolia

Scrophulariaceae.

Nach *Molisch* finden sich in der Epidermis der frischen Blätter von *Linaria genistifolia* und einigen andern *Linaria*-Arten Kristalle, die eine auffallende Ähnlichkeit mit Hesperidin zeigen.

⁹⁷ Nach Abschluss der Arbeit konnte aus Rückständen noch eine kleine Menge Aglykon dargestellt werden. Schmelzpunkt 255° C.

Da zur makrochemischen Untersuchung dieser Kristalle eine grössere Menge Material notwendig war und von botanischen Gärten nur einzelne Exemplare der Pflanze zur Verfügung gestellt werden konnten, musste versucht werden, durch Kulturen das Untersuchungsmaterial zu beschaffen. Herr Prof. Dr. *L. Jost* in Heidelberg erklärte sich in liebenswürdiger Weise bereit, im botanischen Garten zu Heidelberg Aussaaten vorzunehmen. Gleichzeitig wurden im Garten von Dr. *A. Wander* in Wabern bei Bern Kulturen angelegt.⁹⁸ Der Wunsch, Pflanzen von ganz verschiedenen Standorten zur Untersuchung heranzuziehen, entsprang den Erfahrungen, die z. B. mit *Mentha Pulegium* gemacht wurden. Bei dieser Droge verhielt sich das Material verschiedener Herkunft auffallend verschieden. Leider ergaben die Aussaaten in Heidelberg keine Resultate, die Kulturen in Bern dagegen ermöglichten befriedigende Ernten.

Die erste Ernte vor dem Blühen betrug 4,8 kg frische Pflanzen, die 1,2 kg trockenes Material lieferten. Daraus wurde nach dem gewohnten Verfahren 1,5 % Ausbeute an Rohglukosid gewonnen.

Ein Jahr später ergab die Ernte während des Blühens 22 kg frische Pflanzen, mit einer auf Trockengewicht berechneten Ausbeute an Rohglukosid von 0,90 %. Das gereinigte Glukosid schmilzt nach dem Trocknen bei 120° C bei 280°.

Die Farbe ist wie bei den andern im Laufe vorliegender Untersuchungen dargestellten Glukosiden gelblich-grau, die Löslichkeitsverhältnisse sind ebenfalls dieselben. Das mikroskopische Bild zeigt die gewohnten Sphärokristalle.

0,1035 g Substanz verlieren nach 4stündigem Trocknen bei 120° C
0,0048 g Wasser = 4,63 %.

20,800 mg Substanz liefern 39,420 mg CO₂ und 10,945 mg H₂O
= C 51,86 % H 5,89 %.

Bei der Einwirkung von alkoholisch-wässriger 5 %iger Schwefelsäure unter Druck entstehen Rhamnose (Phenylosazon F. P. 190° C) und Glukose (Phenylosazon F. P. 213° C). Das gleichzeitig abgespaltene Aglykon liefert ein Acetat, dessen F. P. bei 195° C liegt.

20,415 mg Acetat liefern 46,340 mg CO₂ und 7,910 mg H₂O
= C 61,92 % H 4,33 %.

⁹⁸ Die Samen wurden von der Firma Haage & Schmidt in Erfurt geliefert.

Anthurium Binotti

Araceae.

In den meisten Fällen, in denen hesperidinähnliche Substanzen in Pflanzenteilen beobachtet wurden, handelt es sich um dicotyle Pflanzen. Um so interessanter ist die Feststellung *Brunswiks*, dass sich in den Epidermiszellen lebender Blätter von *Anthurium Binotti* Sphärokristalle mit den Eigenschaften des Hesperidins vorfinden.

Es wurden von der Gärtnerei *Haage & Schmidt* in Erfurt einige Setzlinge bezogen, in der Hoffnung, Material zu einer eingehenden Untersuchung zu erhalten. Obgleich die Pflanzen im Gewächshaus des Herrn Dr. *A. Wander* sehr gut gediehen,⁹⁹ reichte das Material nicht aus, um eine Untersuchung mit Aussicht auf Erfolg zu unternehmen. Mikroskopisch konnte die Beobachtung *Brunswiks* bestätigt werden.

Vergleicht man die aus den verschiedenen Drogen dargestellten Glukoside zu denen auch die von *Oesterle*¹⁰⁰ aus *Capsella Bursa pastoris* dargestellte Verbindung gehört, miteinander, so dürfte kein Zweifel bestehen, dass in allen Fällen ein und dieselbe Verbindung vorliegt. Da die Glukoside aus Lösungsmitteln nicht kristallisiert werden konnten, war die Reindarstellung sehr erschwert und zum Teil nicht möglich. Trotz aller Bemühungen konnten Spuren von Asche in einigen Fällen nicht beseitigt werden. Auch scheinen den Verbindungen gewisse Verunreinigungen hartnäckig anzuhaften, welche die Farbe beeinflussen. In den Analysenwerten kommen die geringen Beimengungen nicht oder wenig zum Ausdruck, vielleicht sind aber die Schwankungen in den Schmelzpunkten darauf zurückzuführen. Die Schmelzpunkte liegen, wie nachstehende Zusammenstellung zeigt, zwischen 276° C und 280° C (für Hyssopin fand *Tunmann* 275° C, *Oesterle* 275—276° C, für die Verbindung aus *Capsella* gibt *Oesterle* 275° C an).

⁹⁹ Herrn Gärtner Mathys, der die Pflanzen unter seine besondere Obhut nahm, sei an dieser Stelle für seine Bemühungen herzlichst gedankt.

¹⁰⁰ Schweiz. Apoth.-Zeitg., 60. Jahrg. 1922, Nr. 32.

Glukosid aus:	F. P.	H ₂ O-Verlust bei 120° C	% C	% H
Scrophularia nodosa	278 °	4,25 %	51,73	5,90
Hyssopus officinalis	276 °	4,34 %	52,24	5,78
Folium Bucco	278 °	4,25 %	51,70	6,01
Fructus Conii	277 °	4,89 %	51,47	5,52
Herba Conii	278 °	4,21 %	51,63	5,31
Penny Royal	280 °	3,89 %	51,70	5,71
Mentha crispa	276 °	3,94 %	51,97	5,91
Mentha Pulegium	278 °	4,61 %	51,15	5,40
Toddalia aculeata	280 °	4,55 %	51,80	5,76
Linaria genistifolia	280 °	4,63 %	51,86	5,89

Die Glukoside besitzen im allgemeinen eine gelblich-graue Farbe und scheiden sich beim Ausfällen aus alkalischer Lösung auf Zusatz von Säuren oder beim Einleiten von Kohlensäure in Form von Sphärokristallen aus. Im Gegensatz zum Hesperidin sind sämtliche Glukoside in Ammoniak unlöslich, sie sind ferner unlöslich, oder nur ganz wenig löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und selbst Pyridin und Chinolin lösen nur unbedeutende Mengen. Phtalsäureäthylester löst in der Siedehitze, doch scheint beim Erkalten das Glukosid sich nicht unverändert abzuschleiden. In heisser Chloralhydratlösung (3 + 1) löst sich nur wenig.

Die lufttrockenen Verbindungen enthalten Wasser. Sie verlieren beim Trocknen bei 120° C 4,35 % Wasser (Mittel).

Die durch die Elementaranalyse ermittelten Zahlen ergeben als Mittelwert die Zusammensetzung 51,72 % C, 5,71 % H. Diese Zahlen weichen von den für Hesperidin gefundenen wesentlich ab. Die für Hesperidin aufgestellte Formel C₅₀H₆₀O₂₇ entspricht 54,92 % C und 5,64 % H.

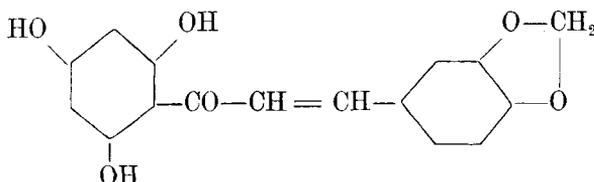
Die Spaltung der Glukoside mit 5 %iger alkoholisch-wässriger Schwefelsäure unter Druck verläuft in allen Fällen gleich. Sie scheint nicht ganz glatt vor sich zu gehen, da die Ausbeuten an Spaltungsprodukten zu wünschen übrig lassen. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass durch Abänderung des Verfahrens die Ausbeuten noch erhöht werden können. Eine Anzahl Versuche wurden in diesem Sinne vorgenommen, allerdings ohne zu einem endgültigen und befriedigenden Resultate zu gelangen.

Bei allen Glukosiden wurde der abgespaltene Zucker als ein Gemisch von Glukose und Rhamnose erkannt. Dass das Aglykon,

welches stets am raschesten über das Acetat zu reinigen war, bei jedem der untersuchten Glukoside das gleiche ist, unterliegt keinem Zweifel.

	F. P.	Aglykon-Acetat			Aglykon		
		% C	% H	% CH ₃ CO	F. P.	% C	% H
Scrophularia nodosa	194°	61,96	4,58	29,9	253°	63,49	4,05
Hyssopus officinalis	195°	61,91	4,24	30,2	253°	63,62	4,01
Folium Bucco . . .	195°	61,72	4,24	30,1	255°	—	—
Fructus Conii . . .	193-194°	61,53	4,17	n. bestimmt	254°	—	—
Herba Conii . . .	195-196°	61,45	4,34	29,9	255°	—	—
Penny Royal . . .	198°	62,31	4,34	n. bestimmt	—	—	—
Mentha crispa . . .	193-194°	61,53	4,43	" "	—	—	—
Mentha Pulegium . . .	192-193°	61,22	4,40	" "	—	—	—
Toddalia aculeata . . .	193-195°	62,12	4,44	29,8	254°	—	—
Linaria genitifolia	195-196°	61,92	4,33	n. bestimmt	—	—	—

Über die Natur des Aglykons hat sich, wie in der Einleitung ausgeführt worden ist, *Oesterle* geäußert. Auf Grund der Spaltungsprodukte, unter denen er Acetopiperon zu finden glaubte, stellte er die Formel



zur Diskussion.

Wenn diese Konstitution zutrifft, müsste das völlig methylierte Aglykon mit dem synthetisch zugänglichen 2-4-6-Trimethoxyphenyl-3-4-methylenedioxystrylketon identisch sein. Das Keton wurde zum Vergleich dargestellt.

Phloroglucintrimethyläther:

Die Methylierung des Phloroglucins wurde nach dem von *Freudenberg*¹⁰¹ angegebenen Arbeitsverfahren durchgeführt.

10,0 g auf dem Wasserbad entwässertes Phloroglucin wurden in 100 ccm Methylalkohol gelöst. Unter Kühlung wurde mit Salzsäuregas gesättigt und die Lösung nach 48 Stunden unter vermindertem Druck zum Sirup eingengt. Dieser wurde in 40 ccm Dimethylsulfat gelöst, die Lösung erwärmt und allmählich mit 120 ccm n/7,5 KOH versetzt unter Einhaltung einer Temperatur von 60—90° C.

¹⁰¹ Ber. der Deutschen chem. Ges., 1920 (53), p. 1425.

Beim Nachlassen der Reaktionswärme wurde noch zehn Minuten bei 90° C geschüttelt und dann das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf abgetrieben. Der auf diese Weise gewonnene und aus Petroläther umkristallisierte Phloroglucintrimethyläther schmilzt bei 52° C.

Phloracetophenontrimethyläther:

5,0 g Phloroglucintrimethyläther wurden in einem Kölbchen mit 25,0 g Schwefelkohlenstoff mit 6,0 g frisch destilliertem Acetylchlorid zusammengebracht und zu dem Gemisch allmählich und unter fortwährendem Umschütteln 8,0 g sublimiertes Eisenchlorid zugegeben. Unter Salzsäure- und Wärmeentwicklung bilden sich zwei Schichten, von denen die untere braun gefärbt ist. Wenn alles Eisenchlorid eingetragen ist, lässt man das Gemisch noch zirka eine viertel Stunde stehen und dampft dann den Schwefelkohlenstoff auf dem Wasserbade vorsichtig ab. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, wobei sich der Phloracetophenontrimethyläther als schweres, durch Eisenchlorid braun gefärbtes Öl absetzt. Das Öl wird durch Reiben mit dem Glasstabe zur Kristallisation gebracht, die rohe Kristallmasse durch Auswaschen mit salzsäurehaltigem Wasser vom Eisenchlorid befreit und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Der Phloracetophenontrimethyläther kristallisiert in langen, breiten Prismen von F. P. 100° C.¹⁰²

2-4-6-Trimethoxyphenyl-3-Amethyldioxystyrilketon:

Molekulare Mengen Phloracetophenontrimethyläther und Piperonal wurden in Alkohol gelöst, mit 1 ccm NaOH (30 %) versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit scheiden sich gelblich gefärbte Kristalle ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol in Form von breiten Nadeln und Blättchen vom Schmelzpunkt 142° C erhalten wurden. Die Kondensation wurde unter veränderten Bedingungen, wie Zusatz von alkoholischer Natronlauge, Natriumalkoholat oder metallischem Natrium wiederholt, stets wurde dieselbe Verbindung vom Schmelzpunkt 142° C erhalten.¹⁰³

¹⁰² St. von Kostanecki und J. Tambor, Versuche zur Synthese von Chrysinderivaten. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1899, XXXII. 2262.

¹⁰³ Herr Prof. Dr. J. Tambor hatte die grosse Liebenswürdigkeit, für die ihm an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen sein möge, einen Kondensationsversuch auch in seinem Laboratorium vorzunehmen. Der von ihm erhaltene Körper ist identisch mit dem von mir dargestellten.

Die Verbindung ist nicht identisch mit dem Methyläther, des aus den untersuchten Glukosiden abgespaltenen Aglykons. Dieser schmilzt bei 192°—193° C und löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit gelber Farbe, das synthetische Keton schmilzt bei 142° C, die Lösung in Schwefelsäure zeigt eine blutrote Farbe.

Der Gedanke, dass in dem Aglykon nicht ein Chalkon $C_{16}H_{12}O_6$, sondern ein Hydrochalkon $C_{16}H_{14}O_6$ vorliegen könnte, musste fallen gelassen werden, obgleich die Analysenzahlen *Oesterles* besser auf die letztgenannte Formel, als auf $C_{16}H_{12}O_6$ stimmen. Aus den Arbeiten von *Tognazzi*¹⁰⁴ und *Stoll*¹⁰⁵ geht nämlich hervor, dass ausnahmslos die Hydrochalkone einen niedrigeren Schmelzpunkt besitzen als die entsprechenden Chalkone. Im vorliegenden Falle hätte demnach der Aglykonmethyläther, wenn es sich um ein Hydrochalkonderivat handeln würde, niedriger schmelzen müssen als der synthetische Äther.

Um zur Konstitutionsermittlung geeignete Spaltstücke zu erhalten, wurde die Alkalisplaltung des hesperidinähnlichen Glukosids aus Hyssop¹⁰⁶ (Hyssopin) vorgenommen. Die Alkalischmelze des hesperidinartigen Körpers aus *Capsella Bursa pastoris*, der wie *Oesterle* nachgewiesen hat, mit Hyssopin identisch ist, hatte schon *Tunmann* ausgeführt. Er erhielt dabei Protocatechusäure. Damit war festgestellt, dass in der Verbindung der Brenzcatechinrest vorhanden ist. Phloroglucin nachzuweisen war *Tunmann* nicht möglich.

Bei den Spaltungsversuchen kam das von *Oesterle* benützte Arbeitsverfahren zur Anwendung. Das Glukosid wurde mit 15 Teilen 33 %iger Kalilauge unter Durchleiten von Wasserdampf 5—6 Stunden erhitzt. Das dabei übergehende Destillat gibt an Äther eine äusserst geringe Menge einer angenehm riechenden, an den Geruch von Piperonal erinnernden Substanz ab. Nach dem An-

¹⁰⁴ Chem. Zentrabl. 1924 II, p. 2582.

¹⁰⁵ Chem. Zentrabl. 1925 I, p. 1213.

¹⁰⁶ Zur Alkalisplaltung wurde statt des Aglykons das Glukosid selbst verwendet, um die Hydrolyse mit Schwefelsäure zu umgehen.

säuren des Destillationsgutes wurde die Destillation zwei Stunden fortgesetzt und schliesslich sowohl der Destillationsrückstand als auch das Destillat mit Äther ausgeschüttelt.

Ätherauszug des sauren Destillationsrückstandes: Der Rückstand lässt deutlich verschiedenartige Kristalle erkennen. Beim Erhitzen mit Wasser schmilzt ein Teil derselben. Durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser lässt sich der Rückstand in drei Substanzen zerlegen. Die erste Kristallisation liefert einen in Wasser schwer löslichen Körper, der nach wiederholtem Umkristallisieren aus Wasser, unter Zuhilfenahme von Blutkohle, in weissen glänzenden Nadeln kristallisiert. Schmelzpunkt 250 °.

21,140 mg Subst. liefern 44,100 mg CO₂ u. 8,830 mg H₂O
 21,600 " " " 45,025 " " " 9,395 " "

Gefunden:		Berechnet für C ₈ H ₈ O ₄ :	
C 57,02 %	C 56,99 %	C 57,14 %	
H 4,40 %	H 4,86 %	H 4,76 %	

Die Analyse lässt auf die Zusammensetzung C₈H₈O₄ schliessen, eine Formel, die der Vanillinsäure, bzw. Iovanillinsäure zukommt. Vanillinsäure schmilzt bei 211 ° C, die erhaltene Verbindung dagegen bei 250 ° C. Da auch die schwere Löslichkeit in Wasser für Iovanillinsäure spricht, kann nur diese vorliegen.

Aus der von der ersten Kristallausscheidung abfiltrierten Lauge kristallisieren farblose Blättchen und Prismen, die bei 85—86 ° C schmelzen und beim Erwärmen einen Geruch entwickeln, welcher zwischen demjenigen von Cumarin und Piperonal liegt. Schmelzpunkt und Geruch hatten *Oesterle* veranlasst, die Verbindung als Acetopiperon zu betrachten.

21,215 mg Substanz liefern 50,350 mg CO₂ und 11,520 mg H₂O

Gefunden:		Berechnet für:	
C 64,72 %		C ₉ H ₈ O ₃	C ₉ H ₁₀ O ₃
H 6,07 %		C 65,84 %	65,06 %
		H 4,87 %	6,02 %

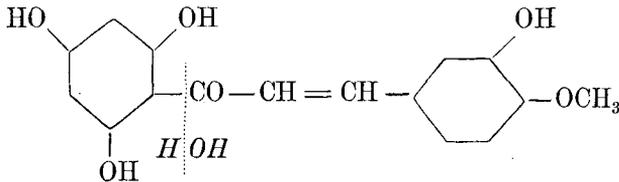
Die Analysenzahlen entsprechen nicht der Formel des Acetopiperons C₉H₈O₃, sondern vielmehr derjenigen des Acetovanillons, bzw. Acetoisovanillons. Acetovanillon schmilzt bei 115° C, es

kann also nicht vorliegen. Für Acetoisovanillon¹⁰⁷ spricht auch, dass bei der Spaltung gleichzeitig Isovanillinsäure entsteht.

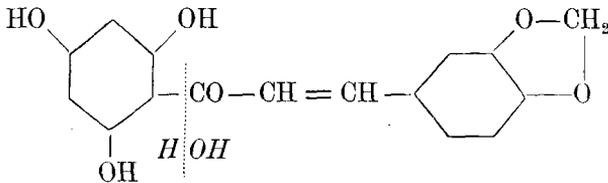
Nach der Abtrennung von Isovanillinsäure und Acetoisovanillon wurde die Lauge eingengt und mit Blutkohle entfärbt. Es kristallisieren Tafeln und Blättchen aus, welche nach dem Trocknen bei 210° C schmelzen. Die wässrige Lösung färbt einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan rot und gibt mit Eisenchlorid eine blauviolette Färbung. Durch diese Reaktionen, sowie durch den Schmelzpunkt ist die Verbindung als Phloroglucin identifiziert.

Aetherauszug des sauren Destillates: Die Aetherausfällung des nach dem Ansäuern des Kolbeninhalts erhaltenen Destillates lieferte eine geringe Menge eines kristallinischen Rückstandes, der aus Isovanillinsäure und Acetoisovanillon zu bestehen scheint. Er wurde nicht näher untersucht.

Bei der Alkalisplaltung des Hesperetins entsteht, wie wiederholt festgestellt worden ist, Phloroglucin und Isoferulasäure:

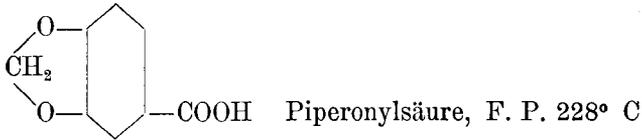
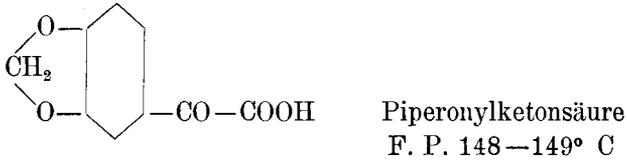


Nach der von *Oesterle* in Betracht gezogenen Formulierung des Hyssop-Aglykons sollte, der Hesperetin-Spaltung entsprechend, unter den Spaltungsprodukten Piperonylacrylsäure (Methylenkaffeesäure) (F. P. 232° C) zu finden sein:



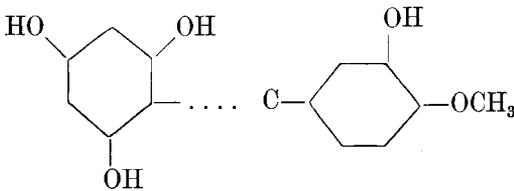
Angenommen, dass diese durch längere Einwirkung von starker Kalilauge weiter abgebaut wird, so waren

¹⁰⁷ Vongerichten (vergleiche Rupe, Chemie der natürlichen Farbstoffe II. Teil, Seite 11) erwähnt, dass er als Spaltungsprodukt einer, das Apiin, begleitenden Verbindung, ein Phenolketon vom Schmelzpunkt 85°, vermutlich Acetoisovanillon, erhalten habe.

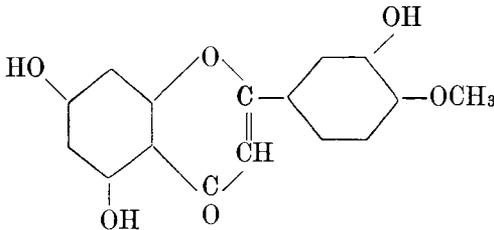


zu erwarten. Keine der genannten Säuren konnte aufgefunden werden.

Die Konstitution eines 2-4-6-Trioxyphenyl-3-4-methylen-dioxystyrylketons musste, da auch der synthetische Methyläther mit dem aus dem Naturprodukte dargestellten Methyläther nicht übereinstimmt, ausser Betracht fallen. Damit hat aber auch die Auffassung, dass die untersuchten „hesperidinähnlichen“ Verbindungen Rhamnoglukoside eines Chalkons sind, keine Berechtigung mehr, denn unter der Berücksichtigung der Spaltungsprodukte Phloroglucin und Isovanillinsäure würde sich eine Konstitution ergeben, welche derjenigen des Hesperetins entspricht:



Es musste daher den weitem Untersuchungen eine neue Formulierung zu Grunde gelegt werden. Das Nächstliegenden ist, die Konstitution eines Flavonderivates anzunehmen:



Einer derartigen Verbindung $C_{16}H_{12}O_6$ entspricht C 64,0 %
H 4,0%. *Oesterle* fand für das Hyssopin-Aglykon C 63,20 % H 4,27 %.

Aglykon aus Hyssop	aus Scrophularia	berechnet für $C_{16}H_{12}O_6$
C 63,62 %	C 63,49 %	C 64,0 %
H 4,01 %	H 4,05 %	H 4,0 %

Methoxybestimmungen:

Hyssop: 0,1600 g Substanz ergaben 0,1435 g AgJ
= 10,50 % CH_3O

Scrophularia: 0,1204 g Substanz ergaben 0,0846 g AgJ
= 9,26 % CH_3O

Berechnet für: $C_{15}H_9O_5 (OCH_3)$ $OCH_3 = 10,33 %$

Berechnet für: $C_{14}H_6O_4 (OCH_3)_2$ $OCH_3 = 19,74 %$

Der Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt der Acetate bewegt sich zwischen C 61,76 % H 4,35 %.

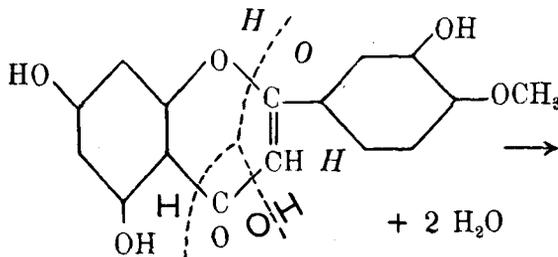
Berechnet für:
 $C_{16}H_9O_6 (CH_3 CO)_3$
C 61,97 % H 4,22 %

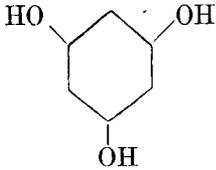
Methoxybestimmung in Acetat:

Scrophularia: 0,1594 g Substanz ergaben 0,0840 g AgJ
= 6,88 % CH_3O

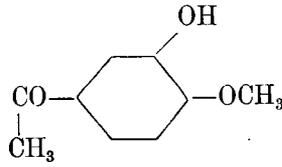
Berechnet für: $C_{21}H_{15}O_8 (CH_3O)$ $CH_3O = 7,27 %$

Die ermittelten Zahlen zeigen eine befriedigende Übereinstimmung mit den Werten, welche dem oben formulierten Flavonderivat entsprechen. Nach dieser Formulierung erklärt sich zwanglos die Bildung von Acetoisovanillon bei der Alkalisplaltung:





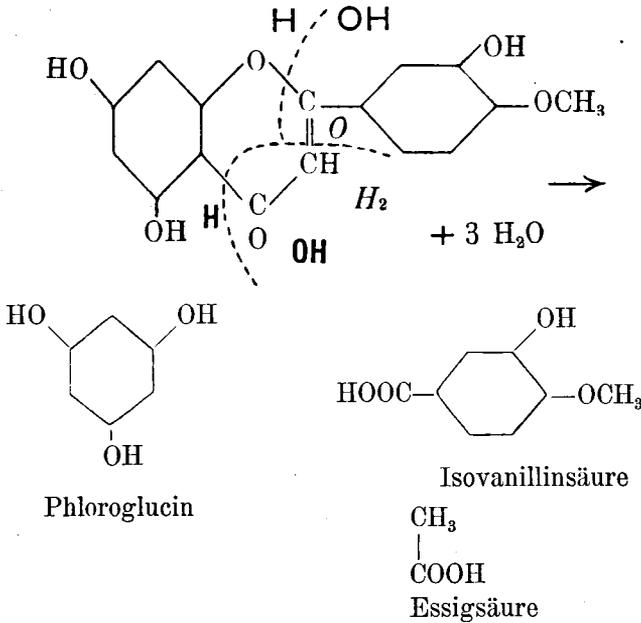
Phloroglucin



Acetoisovanillon

CO₂
Kohlensäure

Ebenso ungezwungen findet die Entstehung von Isovanillinsäure eine Erklärung:



Wenn aber tatsächlich ein Luteolinmethyläther vorliegt, so musste die Verbindung durch Entmethylierung in Luteolin überzuführen sein.

Das Aglykon-Acetat (Scrophularia) wurde zur Verseifung und Entalkylierung mit einem Gemisch gleicher Raumteile Jodwasserstoffsäure (1,96) und Eisessig während einer Stunde zum gelinden Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, mit Natriumbisulfit entfärbt und der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert und gewaschen. Ohne ihn vorher zu trocknen wurde er in wenig heissem Alkohol gelöst. Diese Lösung, mit viel heissem

Wasser versetzt, scheidet beim Erkalten blassgelbe Nadeln aus, welche bei $327^{\circ}\text{C}^{108}$ schmelzen. Die alkoholische Lösung gibt mit verdünnter Eisenchloridlösung eine Grünfärbung. Durch konzentrierte Schwefelsäure werden die Kristalle intensiv gelb gefärbt, die Lösung in Schwefelsäure ist grüngelb.

Luteolin:

19,915 mg liefern 45,980 mg CO_2 und 6,665 mg H_2O

Gefunden:	Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$:
C 62,98 %	C 62,92 %
H 3,75 %	H 3,52 %

Das durch kurzes Kochen mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat dargestellte Acetat kristallisiert aus Alkohol in weissen Nadeln, welche bei 221°C schmelzen.

Luteolinacetat:

21,725 mg Acetat liefern 48,400 mg CO_2 und 8,380 mg H_2O

Gefunden:	Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$:
C 61,00 %	C 60,79 %
H 4,31 %	H 3,96 %

Die Reaktionen der freien Verbindung, deren Schmelzpunkt, sowie der Schmelzpunkt des Acetates lassen keinen Zweifel zu, dass in der durch Entalkylierung gewonnenen Verbindung Luteolin vorliegt, dass also dem aus den untersuchten Rhamnoglukosiden abgespaltenen Aglykon die Konstitution eines Luteolinmonomethyläthers (1·3·3'-Trioxy·4'-methoxyflavon) zukommt. Es ist derselbe Luteolinmethyläther, den *Oesterle* und *Kueny*¹⁰⁹ durch Ringschluss aus Hesperetin erhalten haben.¹¹⁰ Damit ergeben sich Beziehungen

¹⁰⁸ Als Schmelzpunkt des Luteolins gibt *Vongerichten* $326\text{--}328^{\circ}$, *Kostanecki* $328\text{--}329,5^{\circ}$ an. Ein wesentlich höherer Schmelzpunkt, nämlich 350° , ist in der Arbeit von *Nellie A. Wakeman*, *Pigments of flowering plants* (*Bulletin of the University of Wisconsin Series N° 992 General Serial N° 776*, 1913) angeführt, leider ohne Quellenangabe.

¹⁰⁹ *Arch. der Pharmacie* 253. Bd. 5. Heft 1915, p. 390.

¹¹⁰ Die Verbindung ist ferner identisch mit dem von *Vongerichten* in *Petroselinum sativum* als Begleiter des Apiins aufgefundenen Luteolinmethyläther. Ob der Äther als Rhamnoglukosid in der *Petersilie* enthalten ist, d. h. ob der Begleiter des Apiins ebenfalls mit den untersuchten Glukosiden übereinstimmt, bleibt noch festzustellen. Zweifellos ist die Verbreitung desselben

zwischen Hesperidin und den, seit Jahren als Hesperidin bezeichneten, hesperidinähnlichen Substanzen. Während Hesperidin das Rhamnoglukosid des 1-3-5-Trioxyphenyl-3-oxy-4-methoxystyrylketons darstellt, ist die so oft mit Hesperidin verwechsellte Substanz, für die der Name „Diosmin“ vorgeschlagen wird, das Rhamnoglukosid der entsprechenden ringgeschlossenen Verbindung, nämlich des 1-3-3'-Trioxy-4'-methoxyflavons, eines Luteolinmonomethyläthers, für den die Bezeichnung „Diosmetin“ in Vorschlag gebracht werden möchte.

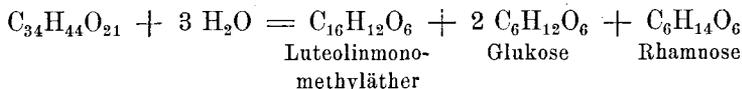
Für die aus den verschiedenen Pflanzen isolierten Rhamnoglukoside ergaben die Analysen als

Mittelwert:	Berechnet für:	$C_{34}H_{44}O_{21}$
C 51,72 %	C	51,77 %
H 5,71 %	H	5,58 %

Berechnet für: $C_{34}H_{44}O_{21} + 2H_2O = 4,36\% H_2O$

Gefunden im Mittel: 4,35 % H_2O .

Das lufttrockene Rhamnoglukosid besitzt demnach die Formel $C_{34}H_{44}O_{21} + 2H_2O$ und die Spaltung erfolgt nach der Gleichung:



Bei der Alkalisplaltung der Rhamnoglukoside trat beim Auflösen in starkem Alkali eine Trübung auf, die beim Erhitzen nach einiger Zeit wieder verschwand. Dieser Erscheinung wurde nachgegangen.

6,0 g Rhamnoglukosid (aus Hyssop) wurden mit 45 ccm 33¹/₂ %iger Kalilauge versetzt. Nach kurzer Zeit löste sich die Verbindung mit tief braun-gelber Farbe auf. Die Lösung bleibt bei Zimmertemperatur einige Zeit klar, trübt sich aber nach wenigen Tagen. Wird die Lösung auf dem Drahtnetz bis zum Sieden erhitzt, so entsteht nach wenigen Minuten eine Trübung, die beim weiteren Erhitzen zunimmt, so dass der Kolbeninhalt zu einer dick-

sehr gross und es ist nicht ausgeschlossen, dass unter den von *Klein* und *Werner* (Hoppe-Seyler, Zeitschr. für physiol. Chemie 143 [1925] p. 9–32) auf histochemischem Wege in zahlreichen Pflanzen nachgewiesenen Flavonen, sich Verbindungen finden, die mit den in vorliegender Arbeit studierten Glukosiden identisch sind.

flüssigen Masse wird. Dabei ist ein deutlicher cumarin-piperonal-ähnlicher Geruch wahrnehmbar. Das Erhitzen wurde unterbrochen und das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen. Hierauf wurde, nach dem Verdünnen mit Alkohol, durch ein gehärtetes Filter filtriert, der Niederschlag mit Alkohol gewaschen, dann in heissem Wasser gelöst und die filtrierte Lösung mit Salzsäure versetzt. Es entsteht dadurch ein voluminöser, gallertartiger Niederschlag, der, nach dem Auswaschen, noch feucht in heissem Alkohol gelöst wurde. Die nach dem Erkalten sich ausscheidenden undeutlichen Kristalle wurden wiederholt aus starkem Alkohol umkristallisiert. Es resultierten Nadeln vom Schmelzpunkt 253° C, die in allen Teilen mit dem bei der Schwefelsäure-Hydrolyse entstandenen Luteolinmethyläther übereinstimmen.

Die von der oben erwähnten, durch Alkali erzeugten Ausscheidung abfiltrierte Lauge wurde nach dem Ansäuern, wobei nicht gespaltenes Glukosid ausfällt, mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther hinterliess einen Rückstand, der aus heissem Wasser mehrmals umkristallisiert, in weissen glänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 250° C erhalten werden konnte (Isovanillinsäure).

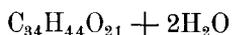
Wie aus dem Versuche hervorgeht, erfolgt die Spaltung des „Diosmins“ (Rhamnoglukosid des Luteolinmethyläthers) schon beim kurzen Erhitzen mit konzentriertem Alkali. Dabei wird allerdings ein Teil des abgespaltenen Diosmetins weiter zerlegt.

Zusammenfassung.

Die vorliegende Untersuchung hat ergeben, dass das Hesperidin, das Rhamnoglukosid des sym. Trioxyphenyl-3-oxy-4-methoxystyrylketons nicht die Verbreitung hat, wie sie allgemein angenommen wird.

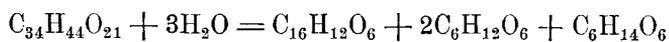
Die als „Hesperidin“ bezeichneten Substanzen aus *Hyssopus officinalis*, *Scrophularia nodosa*, *Bucco*, *Mentha crispa*, *Mentha Pulegium*, *Fructus Conii*, *Herba Conii*, *Penny Royal*, *Toddalia acculeata* und *Linaria genistifolia*, sowie diejenige aus *Capsella Bursa pastoris* sind miteinander identisch. Sie teilen gewisse Eigenschaften mit dem Hesperidin und stehen insofern mit ihm in Beziehung, als sie die entsprechende ringgeschlossene Verbindung sind. Sie sind die Rhamnoglukoside des 1-3-3'-Trioxy-4'-methoxyflavons.

Die Verbindungen scheiden sich aus alkalischer Lösung durch Zusatz von Säuren in Form von Sphärokristallen aus, die lufttrocken die Zusammensetzung



besitzen.

Sie werden sowohl durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure unter Druck, als auch beim Erhitzen mit starkem, wässrigem Alkali gespalten nach der Gleichung:



Bei der Spaltung mit Alkali tritt zum Teil eine weitergehende Zersetzung ein.

Für das Rhamnoglukosid wird der Name „Diosmin“ und für dessen zuckerfreien Anteil die Bezeichnung „Diosmetin“ vorgeschlagen.

Anhang

Nach der von Prof. Dr. Mazurkiewicz zur Verfügung gestellten Liste wurde *Hesperidin* von Borodin aufgefunden in:

Ranunculaceae: *Coptis trifoliata* L., *Ranunculus hybridus* Bir., *Thalictrum simplex* L., *Th. majus* Jacq., *Th. aurigeranum* Baill. et Timb.

Menispermaceae: *Cocculus laurifolius*.

Cruciferae: *Capsella Bursa pastoris*, *C. rubella* Reut.

Caryophylleae: *Silene longiflora* Ehrh., *Dianthus bicolor* M. B. *Dianthus Squarrosus* M. B.

Tiliaceae: *Tilia parvifolia* Ehrh., *Tilia corinthiaca* Bosc. (var. *rubra*, *bengoniaefolia* et *ulmifolia*).

Linaceae: *Linum maritimum* L., *Linum nervosum*.

Papilionaceae: *Anagyris foetida* L., *Cyclopia genistoides* Vent., *Templetonia angustifolia*, *Cytisus alpinus* Mill., *C. argenteus* L., *Coronilla cretica* L., *Hedysarum argenteum* L., *Vicia cracca* L., *V. hybrida* L., *V. Orobus* DC., *V. villosa* Roth., *V. argentea* Lap., *V. disperma* DC., *Sophora alopecuroides* L., *S. tomentosa* L.

Caesalpinieae: *Cassia hirsuta* L.

Saxifrageae: *Chrysosplenium alternifolium* L.

Lythariceae: *Lythrum Salicaria* L., *Lyth. hyssopifolia* L., *Lyth. Graefferi* Ten., *Lyth. lineare* (*Nesaea verticillata* H. B. K.).

Umbelliferae: *Conium maculatum* L., *Trinia Kitaibelii* M. B. Tr. *Henningii* Hfn., *Athamantha cretensis* L., *Ath. compacta* Ledb. *Libanotis montana* Cr., *L. Candollei* Lge., *L. sibirica* K., *Lomatopodium platyphyllum* Schr., *Cachrys pterochlona* Coss., *Crithmum maritimum* L., *Aethusa Cynapium* L., *Haloscias scoticum* Fr., *Callisace dahurica* Fisch., *Angelica silvestris* L., *Archangelica officinalis* Hfn., *Peucedanum arenarium* W. et K., *Laserpitium hirsutum* L.

Rutaceae: *Dictamnus Fraxinella* L.

Hesperideae: —

Compositae: Picnomon Acarna Cass., Cirsium arvense Scop., C. canum M. B., C. spathulatum Gand., C. flavescens Koch., C. Linkianum Löhr., Carduus argentatus L., C. spinulosus Bertol., Jurinea arachnoidea Bge., Dahlia variabilis.

Valerianeae: Valeriana dubia Bge., V. montana L., V. officinalis L., V. salianca All., V. supina L., V. tuberosa L., Valerianella carinata, V. olitoria Poll., V. turgida Betek.

Dipsaceae: Scabiosa caucasica M. B., S. suaveolens Desf., S. vestitina Faeck., S. silenifolia W. K.

Lobeliaceae: Laurentia Michellii DC., Lobelia Cliffortiana L., L. Erinus, L. Kalinii, L. leptostachys DC.

Campanulaceae: Trachelium coeruleum L., Specularia pentagonia DC., S. speculum DC., Adenophora coronopifolia Fisch., A. liliifolia Ledb., A. polymorpha Ledb., Campanula americana L., C. hederacea L., C. pyramidalis L., C. Rainerii Perp., C. uniflora L., C. Waldsteiniana Rehb., C. Zoysii Wulf.

Polemoniaceae: Gilia tricolor, Phlox amoena Sims., Ph. paniculata L., Ph. hybrida.

Scrophularineae: Scrophularia nodosa L., S. alata Gilib., S. aquatica L., S. biserrata, S. canina L., S. decora Fisch., S. Ehrharti Stev., S. hispida Desf., S. vicularis Moris., S. Scopoli Hoppe, S. vernalis L.

Acanthaceae: Anthacanthus spinosus Nees.

Labiatae: Mentha aquatica L. (var. subspicata Benth.) M. piperita Huds., M. austriaca Jacq., M. Pulegium L., Calamintha Acinos, C. patavina Host., C. suaveolens Boiss., C. thymifolia Rehb., Hedeoma Drummondi Benth., H. pulegioides Pers., Hyssopus officinalis L., Satureja montana L., Thymus capitatus, Bystropogon plumosus, Cunila pulegioides L., Ziziphora clinopodioides Lam., Z. taurica M. B.

Salicineae: Salix acuminata Sm., S. cinerea L., S. grandifolia Ser., S. livida, S. Mielihoferi Saut., S. nigricans Sm., S. pyrolaefolia Ledb.

Pseudohesperidin in:

Anemone stellata Lam., Clematis integrifolia, Ranunculus Thora L., Capparis spinosa L. (var. herbacea et rupestris), Reseda glauca L., Reseda luteola L., Silene dichotoma Ehrh., Dianthus monspesulanus L., Lythrum tribracteatum Salzm., Eutaxia myrtifolia,

Aspalanthus callosus, *Genista anglica* L., *G. dalmatica* Bartl.
C. hirsuta Vahl., *C. pilosa* L., *C. triangularis* W., *Cytisus nigri-*
cans L., *C. purpureus* Scop., *Sarothamnus purgans* L., *Tephrosia*
angustissima Schuttl., *Ebenus cretica.*, *Kennedyia rubicunda* et
K. monophylla, *Parkinsonia aculeata* L., *Bupleurum angustifolium*
Ledb., *B. aureum* Fisch., *B. Balansa* Boiss., *B. canadense* Wulfen.
B. cernuum Ten., *B. falcatum* L., *B. Gerardi* Jacq., *B. gracile*
DC., *B. longifolium* L., *B. ranunculoides* L., *B. tenuissimum* L.,
Zizia aurea Koch, *Flaveria linearis*, *Saussurea elegans* Ledb.,
Jurinea linearifolia DC., *Serratula (Jurinea?) salicifolia* Boiss.,
Centaurea sempervirens L., *Metastelma Bahamense* Griseb., et
M. Blodgettii Gray., *Salix hastata* L., *Verbena chamaedrifolia*,
Ranunculus Helenae, *R. aconitifolius*, *Thalictrum Cornuti*.

Curriculum vitae

Ich, Georg Wander, von Bern, wurde am 25. September 1898 als Sohn des Karl Albert und der Clémence Georgette geb. Violeau daselbst geboren. Ich besuchte die Schulen meiner Vaterstadt und nach Ablegung der Maturitätsprüfung begann ich im Herbst 1918 meine Studien an der Universität Genf. Das erste pharmazeutische Examen bestand ich daselbst im Sommer 1920. Im Herbst dieses Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität Bern und nach Absolvierung meiner Praktikantenzeit in der Insepsitalapotheke Bern (Dr. J. Ducommun) bestand ich im Frühjahr 1922 daselbst das Assistentenexamen. Den fachwissenschaftlichen Teil des Studiums absolvierte ich an der pharmazeutischen Abteilung der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, woselbst ich im Oktober 1923 das Staatsexamen als Apotheker bestand. Die vorliegende Promotionsarbeit wurde im wissenschaftlichen Laboratorium der Firma Dr. A. Wander A.-G. in Bern, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. O. A. Oesterle im Herbst 1923 begonnen und Ende Mai 1925 zu Ende geführt.

Uebersicht der von Albertus untersuchten Pflanzen

Es wurden hesperidinähnliche Sphärite in folgenden Pflanzen aufgefunden:

Sideritis cretica, Boiss.	Mentha viridis L.
Nepeta kokomeira.	Mentha candicans.
Dracocephalum Ruyschiana L.	Mentha candicans v. Eisensteiniana.
Stachys alpina L.	Mentha silvestris L.
Satureja rupestris.	Mentha Pulegium L.
Calamintha acinos Clairv.	Mentha clandestina.
Calamintha officinalis.	Mentha fragrans.
Mentha piperita.	Mentha arvensis.
Mentha crispata.	Micromeria Douglasii Benth.
Mentha sativa L. (M. aquatica + M. arvensis)	Hedeoma pulegioides.
	Hyssopus officinalis.

Keine hesperidinähnliche Kristalle enthielten:

Marrubium vulgare.	Sideritis hirsuta.
Galeopsis ochroleuca.	Melissa officinalis.
Salvia officinalis.	Rosmarinus officinalis.
Origanum vulgare.	Lavandula Stoechas.
Origanum creticum.	Satureja montana.
Origanum Majorana.	Mentha arvensis japonica.
Pogostemon patchouli.	Ballota lanata.
Perilla arguta.	Lycopus virginicus.
Peltodon radicans.	Orthosiphon stamineus.
Herba Scordii.	Thymus serpyllum.
Ocimum basilicum.	Thymus vulgaris.
Teucrium marum.	Thymus chamaedris.
Phlomis indica.	

Verzeichnis der mikrophotographischen Aufnahmen ¹

(Vergrößerung 1 : 200)

- Fig. 1. Herba Scrophulariae, Glukosid (mit HCl gefällt)
- | | | | |
|---|--|---|----------|
| " | 2. Herba Hyssopi | " | " |
| " | 3. Folia Bucco | " | " |
| " | 4. Herba Penny Royal | " | " |
| " | 5. Herba Menthae Pulegii | " | " |
| " | 6. Herba Menthae crispae | " | " |
| " | 7. Herba Conii | " | " |
| " | 8. Fructus Conii | " | " |
| " | 9. Herba Toddaliae | " | " |
| " | 10. Herba Linariae | " | " |
| " | 11. Herba Scrophulariae, Aglykon-Acetat | | |
| " | 12. Herba Hyssopi | " | |
| " | 13. Folia Bucco | " | |
| " | 14. Herba Penny Royal | " | |
| " | 15. Herba Menthae Pulegii | " | |
| " | 16. Herba Menthae crispae | " | |
| " | 17. Herba Conii | " | |
| " | 18. Fructus Conii | " | |
| " | 19. Herba Toddaliae | " | |
| " | 20. Herba Linariae | " | |
| " | 21. Herba Scrophulariae, Aglykon-Methyläther | | |
| " | 22. Herba Hyssopi | " | (unrein) |
| " | 23. Folia Bucco | " | |
| " | 24. Herba Menthae Pulegii | " | |
| " | 25. Herba Menthae crispae | " | |
| " | 26. Herba Conii | " | |
| " | 27. Hyssop (Rohglukosid), (mit CO ₂ gefällt) | | |
| " | 28. Hesperidin (Citr. Aurant.), (Rohglukosid), mit CO ₂ gefällt | | |
| " | 29. Hyssop Aglykon | | |
| " | 30. Luteolinmethyläther | | |
| " | 31. Luteolinmethylätheracetat. | | |

¹ Herrn Fritz Arnold, der mir bei der Ausführung der Mikrophotographien behülflich war, sei an dieser Stelle für seine Bemühungen bestens gedankt.

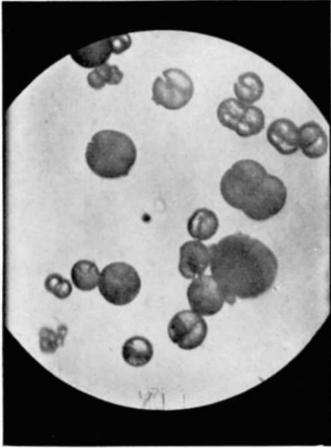


Fig. 1

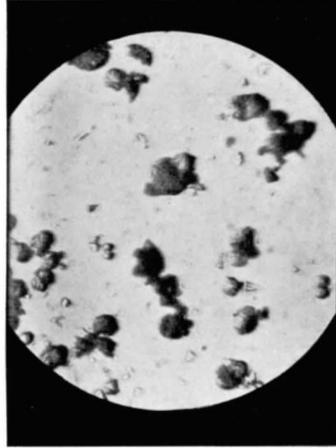


Fig. 2

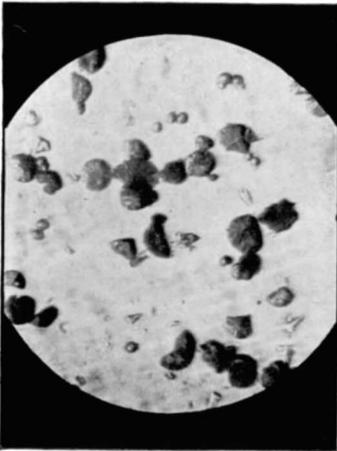


Fig. 3

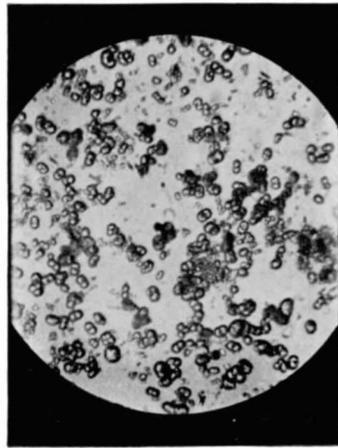


Fig. 4

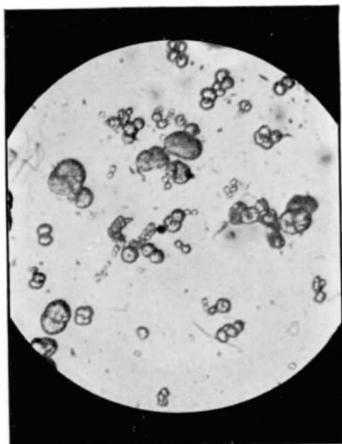


Fig. 5

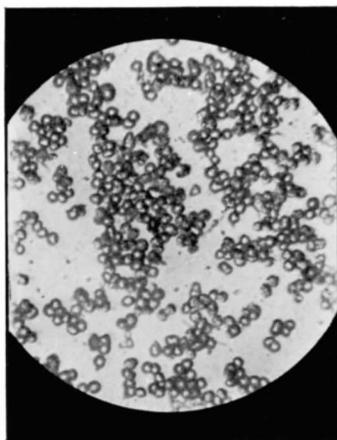


Fig. 6

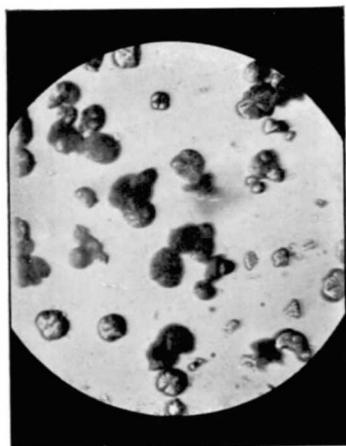


Fig. 7

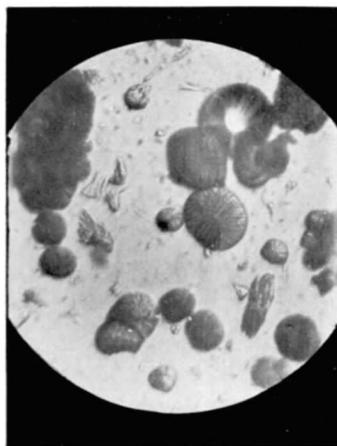


Fig. 8

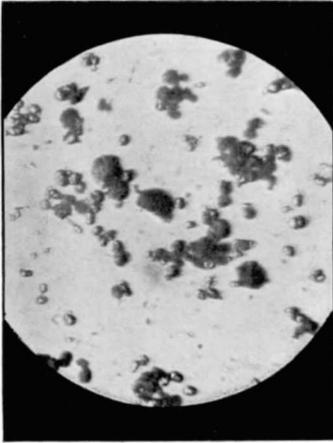


Fig. 9

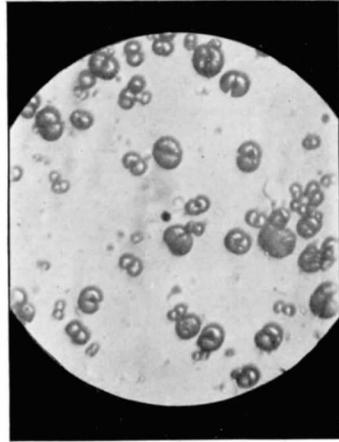


Fig. 10



Fig. 11

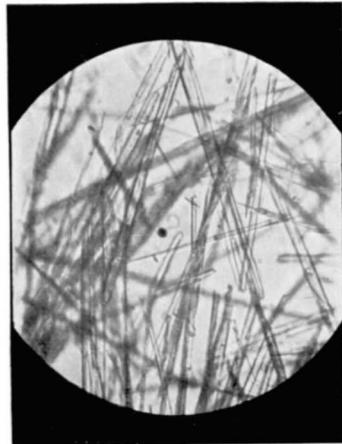


Fig. 12

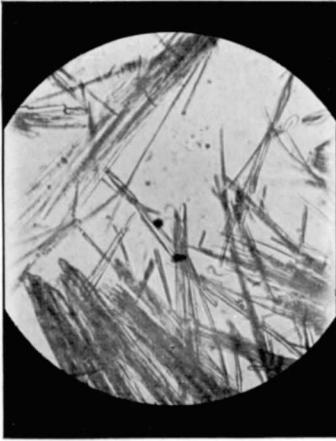


Fig. 13

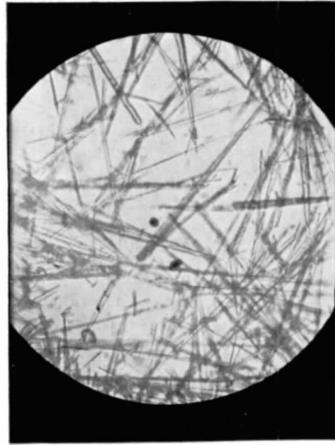


Fig. 14

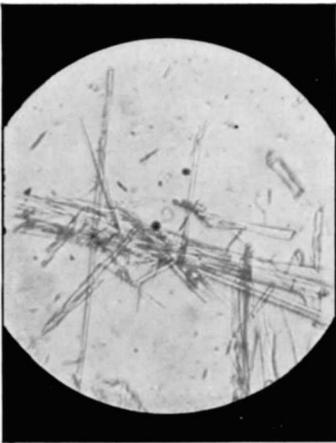


Fig. 15

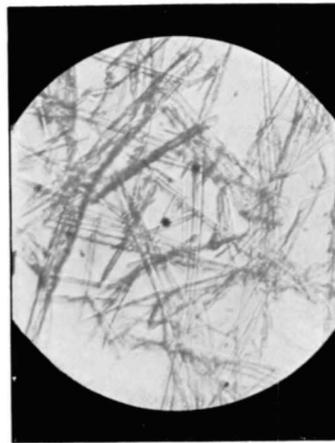


Fig. 16



Fig. 17

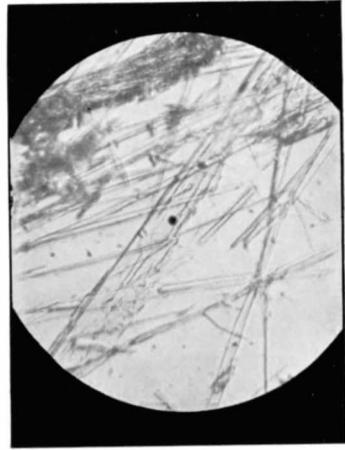


Fig. 18

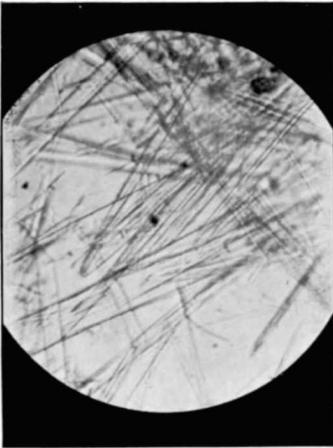


Fig. 19

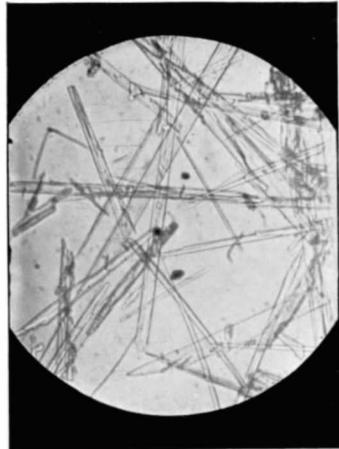


Fig. 20

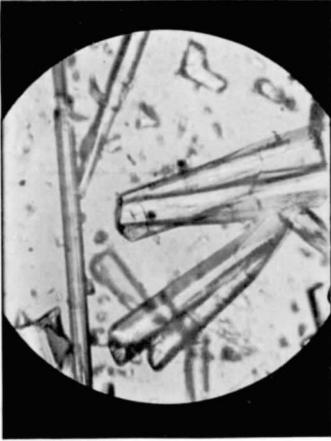


Fig. 21

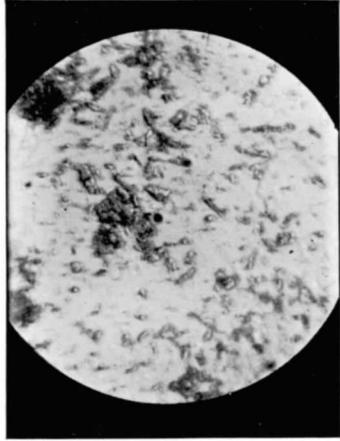


Fig. 22

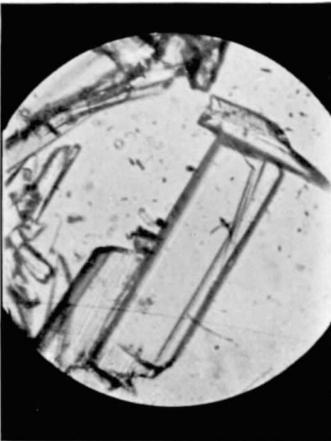


Fig. 23

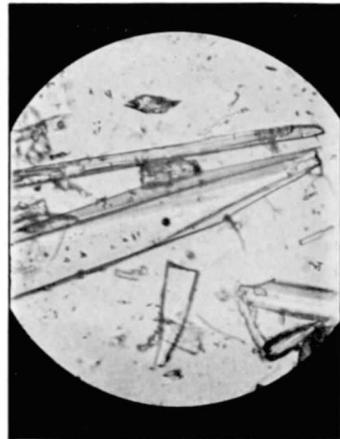


Fig. 24

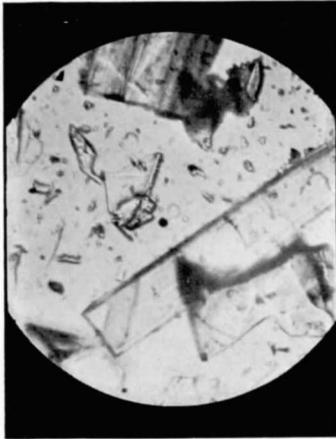


Fig. 25

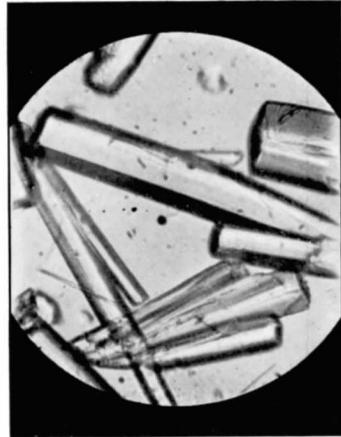


Fig. 26

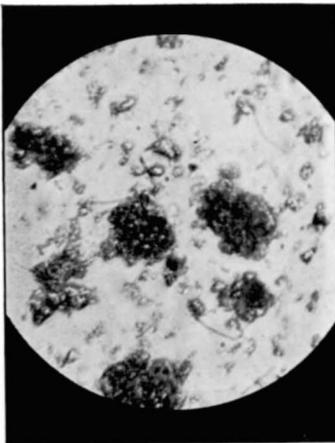


Fig. 27

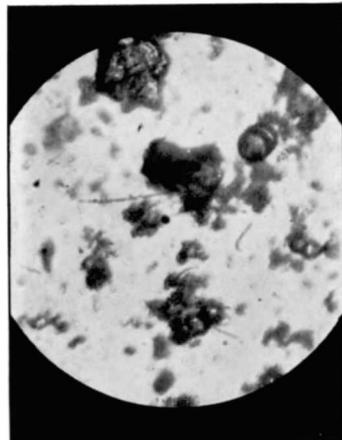


Fig. 28

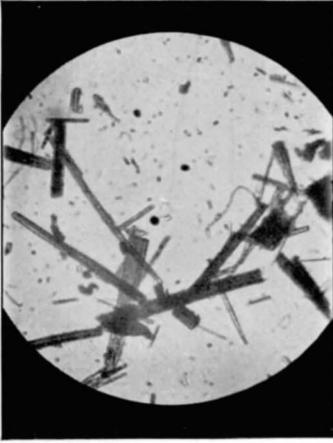


Fig. 29

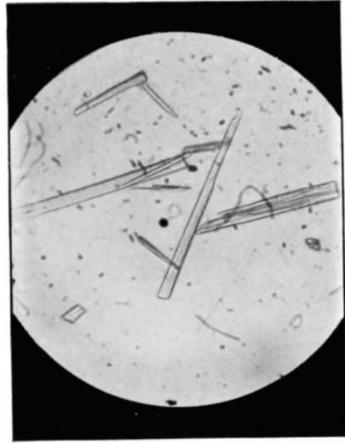


Fig. 30

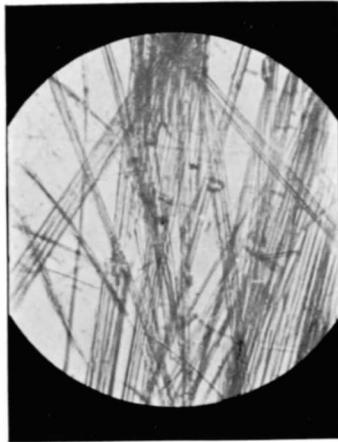


Fig. 31