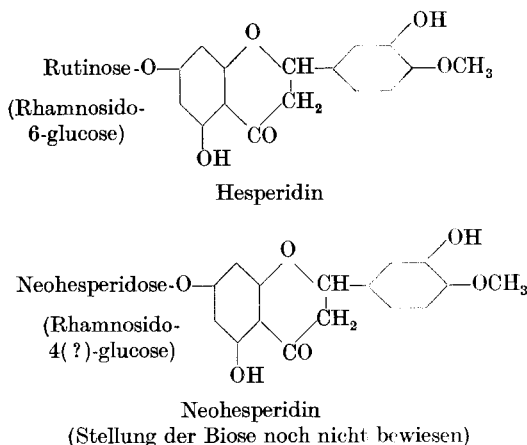


94. Über das Vorkommen von Hesperidin und Neohesperidin in unreifen Pomeranzen und in den Fruchtknoten und Narben der Pomeranzen-Blüten

von W. Karrer.

(21. XII. 48.)

Hesperidin wurde erstmals schon 1828 von *Lebreton*¹⁾ aus grünen Citrus-Früchten isoliert. In grösster Menge findet es sich in den unreifen Pomeranzen (*Fructus Aurantii immaturi*), und zwar nach *A. Tschirch*²⁾ besonders in jungen, 5—15 mm dicken Früchten. Der Gehalt dieser unreifen, getrockneten Früchte an Hesperidin wird zu 10% angegeben. Nach neueren Untersuchungen enthalten die unreifen Pomeranzen neben Hesperidin auch Neohesperidin³⁾, dem das gleiche Aglykon Hesperetin zugrunde liegt:



Neohesperidin zeigt im Vergleich mit Hesperidin einen etwas tieferen Schmelzpunkt und eine grössere Löslichkeit, zudem erfolgt die Hydrolyse in 2 Stufen, wobei als Zwischenstufe Glucohesperetin entsteht.

Hesperidin und ähnliche Flavonglykoside erhielten in den letzten Jahren erneutes Interesse. 1936 isolierte *Szent-Györgyi*⁴⁾ aus Citronenschalen eine Substanz, die er Citrin nannte und als Vitamin P (Permea-

¹⁾ *Lebreton*, J. de Pharm. **14**, 377 (1828).

²⁾ *A. Tschirch*, Handbuch der Pharmakognosic **2**, 857, 861 (Leipzig 1917).

³⁾ *F. Kollé* und *K. E. Glöppe*, Pharmaz. Zentralhalle **77**, 421 (1936); *G. Zemplén* und *A. K. Tettamanti*, B. **71**, 2511 (1938).

⁴⁾ *L. Armentano*, *A. Bentsath*, *T. Béres*, *St. Rusznyak* und *A. Szent-Györgyi*, Dtsch. med. Wo. **62**, 1325 (1936).

bilitätsfaktor) ansprach. Bald darauf wurde festgestellt¹⁾, dass dieses Citrin aus mindestens zwei Flavanoglykosiden, Hesperidin und Eriodictin, besteht.

Auf der Suche nach einer ausgiebigen Quelle für Hesperidin hatte ich Gelegenheit, eine Anzahl Muster von Fructus Aurantii immaturi zu untersuchen und erhielt dabei einige bemerkenswerte Resultate.

Bei Früchten italienischer Herkunft betrug der durchschnittliche Hesperidingehalt von 5 Drogenmustern des Handels 16%, also wesentlich über 10%; bei besonders kleinen Früchten (3—6 mm \varnothing) wurden bis zu 28,5% Hesperidin gefunden. Der Gehalt an Neohesperidin war ganz wesentlich geringer, 0,8—1,6%. Bei 3 Früchtemustern spanischer Herkunft waren die Resultate dagegen insofern anders, als der Flavanoglykosid-Gehalt nicht so hohe Werte erreichte und Neohesperidin stets in grösserer Menge (4,7—9,3%) vorhanden war als Hesperidin (0,8—1,1%). Es scheint, dass diese Gehaltsunterschiede für italienische und spanische unreife Pomeranzen allgemein gelten. Ob sie eventuell durch verschiedene Varietäten von Citrus Aurantium amara bedingt sind, kann hier nicht entschieden werden.

Bei allen untersuchten Mustern war der Hesperidin- resp. Neohesperidin-Gehalt der kleineren Früchte prozentual grösser als der der grösseren, absolut genommen aber wesentlich kleiner, so dass während des Wachstums der Früchte weitere Mengen dieser Glykoside gebildet werden. So betrug bei ein und demselben Drogenmuster der Hesperidingehalt:

der kleinsten Früchte (durchschn. Gew. 0,1865 g) 28,5% oder 0,053 g/Frucht

der grössten Früchte (durchschn. Gew. 2,2 g) 14,5% oder 0,319 g/Frucht.

Dieses gehäufte Auftreten von Hesperidin (bis 28,5%) in den kleinen Fructus Aurantii immaturi ist pflanzenphysiologisch beachtenswert und regte zur Untersuchung der Fruchtknoten an, aus denen die kleinen Pomeranzen sich entwickeln. Aus Südfrankreich beschaffte ich mir daher eine Partie getrockneter Pomeranzenblüten, resp. Blütenknospen (Boutons de Citrus amara; Flos Aurantii) und präparierte daraus die Fruchtknoten und zugleich auch die Narben. Aus 4200 Blütenknospen wurden ebensoviele Fruchtknoten mit einem Trockengewicht von 40,4 g erhalten; das Gewicht der 4200 Narben betrug 27 g. Bei der Aufarbeitung der Fruchtknoten konnten 8,9% Neohesperidin und 1,7% Hesperidin isoliert werden. Daneben wurden aus dem alkoholischen Drogenauszug 5—6% einer weiteren Substanz erhalten, die sich von den zwei anderen Glykosiden durch einen tieferen Schmelzpunkt und durch grössere Löslichkeit unterscheidet, aber vermutlich ebenfalls zu den Flavoglykosiden gehört (in Natronlauge tiefgelbe Lösung, Reduktion von Fehling'scher Lösung nach Hydrolyse mit Säure).

¹⁾ V. Bruckner und A. Szent-Györgyi, Nature **133**, 1057 (1936); A. Szent-Györgyi, Z. physiol. Ch. **255**, 126 (1938).

Wenn auch der Flavonglykosid-Gehalt der Fruchtknoten — wenigstens bei dem hier untersuchten Blütenmuster — etwas hinter dem erwarteten zurückblieb, so ist es doch interessant, dass in so wichtigen Pflanzenorganen, wie Fruchtknoten und Narbe, immerhin mehrere Prozente dieser Glykoside auftreten: 10,6 evtl. 15—16% in den Fruchtknoten, 6,4% in den Narben.

Experimenteller Teil.

Zur Isolierung des Hesperidins und Neohesperidins hat sich folgende Arbeitsweise als geeignet erwiesen. Wenn damit die beiden Glykoside auch nicht ganz quantitativ erfasst werden, so war die Genauigkeit für den Zweck dieser Arbeit genügend.

Die fein gemahlene Droge wurde zuerst mit der 3-fachen Menge 96-proz. Alkohol 24 Stunden bei Zimmertemperatur digeriert, dann abgenutscht, mit Alkohol gewaschen und die Droge 4mal mit je der 7-fachen Menge 96-proz. Alkohol 10 Minuten ausgekocht. Diese heiss dargestellten Auszüge wurden vereinigt und stark eingeeengt, worauf nach mehrtägigem Stehen (evtl. erst nach 2—3 Wochen) das Neohesperidin sich ausschied. Es wurde abgenutscht und mit etwas Alkohol gewaschen. Beim weiteren Einengen der Mutterlauge schied sich eventuell noch etwas Substanz aus. Das so erhaltene Neohesperidin ist schon weitgehend rein. Es kann durch Lösen in kalter, 5-proz., wässriger Natronlauge und möglichst baldiges Fällen mit Salzsäure in der Kälte und Waschen des Niederschlages mit etwas Alkohol oder durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol völlig rein erhalten werden; Smp. 239—240°.

	Hesperidin		Neohesperidin	
	in g	in %	in g	in %
1. <i>Fructus Aurantii immaturi</i> :				
39,5 g Droge aus Italien.	7,3	18,5	?	
236 g Droge aus Italien (kleinste Früchte, 0,3—0,6 cm ø) . .	67,5	28,5	3,7	0,84
70 g Droge aus Italien.	12,8	18,3	1,0	1,43
70 g Droge aus Italien.	6,0	8,6	1,1	1,57
70 g Droge aus Italien.	9,9	14,1	0,8	1,14
160 g Droge aus Spanien (kleine Früchte)	?	?	14,9	9,3
935 g Droge aus Spanien	10,0	1,1	59,6	6,4
41 g Droge aus Spanien	0,35	0,85	1,95	4,75
2. <i>Fruchtknoten von Flos Aurantii aus Südfrankreich</i> :				
29,2 g Droge.	0,5	1,7	2,6	8,9
3. <i>Narben von Flos Aurantii aus Südfrankreich</i> :				
18,9 g Droge.	< 0,05	< 0,25	1,2	6,4

Die mit Alkohol ausgekochte Droge wurde dann mit der 5-fachen Menge Wasser über Nacht stehen gelassen, dann abgenutscht und der Rückstand nun 2mal mit der 6- resp. 4-fachen Menge einer 1-proz. wässrig-alkoholischen (1:1) Natronlauge ausge-

rührt. Nach dem Abnutschen und Nachwaschen mit verdünntem Alkohol wurden die alkalischen Auszüge mit Salzsäure sauer gestellt, worauf das Hesperidin ausfiel (die letzten Mengen scheiden sich erst nach mehrtägigem Stehen aus). Das so erhaltene Rohhesperidin wurde in der Kälte in der 20-fachen Menge 1-proz. wässrig-alkoholischer (1 : 1) Natronlauge gelöst und aus der Lösung durch Einleiten von CO₂ das Hesperidin ausgefällt. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen, analysenreinen Hesperidins ist 251–252°. Die aus absolutem Alkohol umkrystallisierte Substanz schmilzt bei 257–259°.

Nebenstehende Tabelle orientiert über die erhaltenen Resultate.

Zusammenfassung.

Aus unreifen Pomeranzen (*Fructus Aurantii immaturi*) italienischer Herkunft wurde viel Hesperidin (aus kleinsten Früchten bis 28,5%) neben wenig Neohesperidin isoliert; unreife Pomeranzen spanischer Herkunft enthielten mehr Neohesperidin (kleinere Früchte bis gegen 10%) als Hesperidin. Während des Wachstums der Früchte nimmt der relative Gehalt dieser Flavanonglykoside ab, der absolute Gehalt dagegen zu. Aus den Fruchtknoten und Narben eines Musterns von Pomeranzen-Blütenknospen südfranzösischer Herkunft wurden 8,9 resp. 6,4% Neohesperidin isoliert, aus den Fruchtknoten zudem noch 1,7% Hesperidin; das Vorkommen eines weiteren Flavonglykosides in den Fruchtknoten ist wahrscheinlich.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Cie., A.G.*

95. Der Einfluss von Faktor V auf die Prothrombinbestimmung

von **F. Koller** und **P. Frick**.

(10. I. 49.)

Nach *Owren*¹⁾ ist für das Zustandekommen der normalen Blutgerinnung ausser den 4 obligaten Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Calcium, Thrombokinas, Fibrinogen) noch ein weiterer notwendig, der von ihm als Faktor V bezeichnet wurde. *Owren* konnte den Nachweis erbringen, dass eine besondere Form von Blutungsneigung beim Menschen auf einem Mangel an diesem Gerinnungsfaktor beruht. Derselbe ist wahrscheinlich identisch mit dem „labile Factor“ von *Quick*²⁾, sowie dem „Accelerator Factor“ von *Fantl* und *Nance*³⁾ bzw.

¹⁾ *P. A. Owren*, The coagulation of blood, *Suppl. Act. Med. Scand.* 1947.

²⁾ *A. J. Quick*, *Lancet* **2**, 379 (1947).

³⁾ *P. Fantl* und *M. H. Nance*, *Nature* **158**, 708 (1946).