

setzung nicht eintrat. Es resultierte eine mit weißen Krystallen durchsetzte Flüssigkeit. Die ganze Masse wurde mit Aether ausgezogen, wobei 0,8 g Krystalle ungelöst blieben, welche sich als Oxamid erwiesen. Die ätherische Lösung hinterließ beim Abdunsten einen öligen Rückstand, der in der Kälte erstarrte und sich aus Benzol umkrystallisieren ließ; Schmelzpunkt 86—87°. Der Körper ist in den meisten Solventien leicht löslich; in Aether löst er sich schwer auf, in Ligroin gar nicht.

0,1498 g Substanz: 0,3420 g CO₂ und 0,0882 g H₂O.

0,1738 g Substanz: 21,7 ccm N (15°, 754,5 mm).

Berechnet für C₁₀H₁₂O₂N₂:

Gefunden:

C	62,47	62,25
H	6,29	6,59
N	14,59	14,69

Kondensationsversuche mit Schwefelsäure führten bereits bei einer Konzentration der Säure von 50% Verkohlung herbei.

Konzentrierte Chlorzinklösung lieferte eine braune, harzige Masse, aus der Brauchbares nicht isoliert werden konnte.

In Toluol suspendiertes Phosphorpentoxyd war in der Kälte ohne Einwirkung, bei längerem Erwärmen bildete sich eine schwarze, pulverige Masse, aus welcher weder Säuren noch Alkalien, noch organische Lösungsmittel etwas aufnahmen.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Laboratorium der Universität Göttingen.

Ueber Arbutin und seine Synthese.

Von C. M a n n i c h.

(Eingegangen den 7. VIII. 1912).

Seit K a w a l i e r im Jahre 1852 das Arbutin in den Bärentraubenblättern (von *Arctostaphylos uva ursi*) entdeckte, haben sich zahlreiche Chemiker mit diesem Glykoside beschäftigt. Wenige Jahre nach der Auffindung stellte A. S t r e c k e r¹⁾ die Formel C₁₂H₁₆O₇ auf und zeigte, daß das Arbutin bei der hydrolytischen Spaltung neben Traubenzucker Hydrochinon liefert. Später wurden indessen Zweifel laut, daß die angegebene Formel die richtige sei.

¹⁾ L i e b i g's *Annalen* 107, 228 (1858).

Denn bei der Hydrolyse des Roharbutins fanden H l a s i w e t z und H a b e r m a n n¹⁾ neben Hydrochinon in reichlicher Menge Hydrochinonmonomethyläther auf. Diese Beobachtung veranlaßte die beiden genannten Autoren, dem Arbutin eine kompliziertere Konstitution zuzuschreiben. Sie stellten die Formel $C_{25}H_{34}O_{14}$ auf und nahmen an, daß bei der Spaltung 2 Moleküle Traubenzucker und je 1 Molekül Hydrochinon und Hydrochinonmethyläther entstanden. Wenn diese Formel sich auch keinen Eingang verschafft hat, so haben doch noch vor kurzem B o u r q u e l o t und H é r i s s e y²⁾ es für nötig befunden, die Formel von H l a s i w e t z und H a b e r m a n n durch eine Bestimmung des Molekulargewichts des Arbutins zu widerlegen.

Auf einfachere Art erklärte S c h i f f³⁾ das Auftreten von Hydrochinonmethyläther neben Hydrochinon bei der Spaltung des Arbutins. Er nahm an, daß neben dem eigentlichen Arbutin ein Methylarbutin in dem Rohprodukt enthalten sei, welches als Spaltungsprodukt den Hydrochinonmethyläther liefere. S c h i f f gibt auch bereits an, daß es zwei Sorten Arbutin geben müsse, von denen das eine fast nur Hydrochinon liefere, während aus dem anderen daneben reichlich Hydrochinonmethyläther entstehe.

Da das aus den Bärentraubenblättern isolierte Arbutin regelmäßig mehr oder weniger Methylarbutin enthält, so haben sich die Eigenschaften des reinen Arbutins bis heute nicht korrekt angeben lassen. In der sehr umfangreichen Literatur über Arbutin werden die verschiedensten Konstanten angeführt, insbesondere für den Schmelzpunkt sind wohl ein Dutzend voneinander abweichende Angaben zu finden, die zwischen 142° und 194—195° schwanken. In neuester Zeit hat H é r i s s e y⁴⁾ angeblich reines Arbutin mit Hilfe des Kaliumsalzes aus dem Rohprodukt abgeschieden. Indessen war auch dieses Arbutin, wie gezeigt werden wird, nicht rein, es enthielt vielmehr noch Methylarbutin. Eine Prüfung auf Methoxyl, die in schärfster Weise einen Gehalt an Methylarbutin anzeigt, hat H é r i s s e y anscheinend auszuführen unterlassen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß ein reines natürliches Arbutin bisher nicht erhalten worden ist. Ebenso wenig war es bisher gelungen, eine Synthese des Arbutins, um die sich A. M i c h a e l⁵⁾ bemüht hat, durchzuführen.

¹⁾ Liebig's Annalen 177, 334 (1875).

²⁾ Compt. rend. 146, 764 (1908).

³⁾ Liebig's Annalen 206, 159.

⁴⁾ Compt. rend. 151, 444 (1910).

⁵⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 14, 2099 (1881).

Der andere Bestandteil des Roharbutins, das Methylarbutin, konnte aus dem natürlichen Gemisch der beiden Glykoside trotz der Bemühungen von Schiff bisher ebenfalls nicht abgeschieden werden. Hingegen ist die synthetische Gewinnung des Methylarbutins auf zwei Wegen möglich gewesen. Eine Partialsynthese ist von Schiff¹⁾ ausgeführt worden, dadurch, daß das Roharbutin mit Jodmethyl und Alkali völlig in den Methyläther übergeführt wurde. Eine weitere Synthese rührt von Michael²⁾ her, der das Methylarbutin aus Hydrochinonmethyläther und Aceto-chlorglukose aufbaute.

Trotz der vielen Untersuchungen und der großen, allerdings recht verworrenen Literatur über das Arbutin der Bärentraubenblätter ist die Kenntnis dieses Glykosids mithin bisher keineswegs lückenlos. Ich habe daher eine neue Bearbeitung ausgeführt und berichte im folgenden über die gewonnenen Resultate.

Käufliches Arbutin.

Das Arbutin ist infolge der beschränkten Anwendung, die es als Arzneimittel findet, Handelsartikel. Um ein Bild davon zu erhalten, in welchem Verhältnis Arbutin und Methylarbutin im Handelsprodukt vorkommen, ferner um zu erfahren, ob das Präparat des Handels einigermaßen gleichmäßig ist, habe ich Proben des Arbutins verschiedener Firmen auf ihre Zusammensetzung bezw. ihren Gehalt an Methylarbutin untersucht. Der Gehalt an Methylarbutin läßt sich annähernd durch die Methoxylbestimmung nach Zeisel ermitteln. Freilich ist die Genauigkeit des Resultats nicht groß; da die Zeisel'sche Methode mit einer Unsicherheit von $\pm 0,5\%$ Methoxyl behaftet ist, ein Gehalt von $0,5\%$ Methoxyl aber bereits 5% Methylarbutin entspricht, so ergibt sich, daß bei den folgenden Analysen der Fehler in den Methylarbutin-Bestimmungen bis zu 5% betragen kann. Trotz dieser beträchtlichen Unsicherheit haben die Methoxylbestimmungen aber doch wertvolle Aufschlüsse über die Beschaffenheit des Handelsarbutins ergeben.

Beim Kochen des Arbutins mit der zur Methoxylbestimmung erforderlichen starken Jodwasserstoffsäure tritt Verharzung ein, wobei sich größere Klumpen bilden, die auch bei längerem Kochen nicht zerfallen. Damit ist natürlich die Möglichkeit gegeben, daß unzersetzte Substanz eingeschlossen wird, und der Methoxylgehalt

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 15, 1841 (1882).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 14, 2099 (1881).

demgemäß zu niedrig ausfällt. Die Schwierigkeit läßt sich beheben, wenn man nach einem Vorschlage von Herzig die Jodwasserstoffsäure mit Essigsäureanhydrid verdünnt. Die aus den Methoxylbestimmungen berechneten Werte für den Gehalt an Methylarbutin sind in der folgenden tabellarischen Uebersicht zusammengestellt. Man ersieht daraus, daß der Gehalt an Methylarbutin von 5—40% schwankt.

Arbutin von	Schmelzpunkt	Gehalt an Methylarbutin
J. D. R i e d e l - Berlin-Britz . . .	unscharf 135°	ca. 40%
E. M e r c k - Darmstadt	unscharf 140°	ca. 28%
T h. S c h u c h a r d t - Görlitz . .	unscharf 140°	ca. 24%
C. A. F. K a h l b a u m - Berlin, I	189—192°	ca. 5%
C. A. F. K a h l b a u m - Berlin, II	unscharf 140°	ca. 25%

Auffallend ist die hohe Reinheit des einen K a h l b a u m'schen Präparates. Als ich indessen von der gleichen Firma einige Wochen später nochmals Arbutin bezog, wurde ein Präparat geliefert, das 25% Methylarbutin enthielt. Auf eine Anfrage erklärte die Firma, daß das käufliche Arbutin ein Gemisch von Arbutin und Methylarbutin sei, daß ferner eine technische Trennung der beiden Bestandteile sich nicht ausführen lasse, und daß das Präparat nur so geliefert werden könne, wie es aus der jeweils verwendeten Droge isoliert werde.

Diese Schwankung in der Zusammensetzung führte auf die Vermutung, daß die Inhaltsstoffe der Bärentraubenblätter je nach dem Orte, an dem sie gewachsen, verschieden sein könnten. Ich habe mich daher an die Vegetabilien-Firma C a e s a r & L o r e t z, Halle a. S., gewandt mit der Bitte, mir Proben der üblichen Handelssorten von Fol. uvae ursi zu senden. Es wurden darauf t i r o l e r und s p a n i s c h e Blätter geliefert, mit dem Bemerken, daß diese beiden die üblichen Handelssorten seien. Die Untersuchung bestätigte die Vermutung, daß die Inhaltsstoffe recht verschieden sein müßten.

Die Verarbeitung der tiroler Blätter wurde von Herrn stud. pharm. L e e m h u i s, die der spanischen Blätter von Herrn stud. pharm. S. K r o l l ausgeführt.

Untersuchung von tiroler Bärentraubenblättern.

Die Blätter wurden zunächst zerstoßen, mit Wasser eingeweicht und dann zweimal gründlich mit Wasser ausgekocht. Die abgepreßte Flüssigkeit gab mit Bleiessig (ca. 250 g auf 1 kg Blätter) einen reichlichen Niederschlag, der abfiltriert wurde. Das durch Einleiten von Schwefelwasserstoff von Blei befreite Filtrat

hinterließ beim Eindampfen auf dem Wasserbade einen Sirup, der innerhalb einiger Tage krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden abgesaugt und auf Ton abgepreßt. Ausbeute etwa 4%.

Das aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisierte Produkt bildete weiße Nadeln, die unscharf gegen 140° schmolzen. Die Methoxylbestimmung ergab einen Gehalt von ca. 25% Methylarbutin. Das Arbutin aus tiroler Blättern ist demnach mit ca. 25% Methylarbutin verunreinigt. Die Untersuchung einer anderen Probe tiroler Blätter lieferte ein ähnliches Resultat.

Untersuchung von spanischen Bärentraubenblättern.

Die Gewinnung des Arbutins erfolgte auf die gleiche Art wie bei der Verarbeitung der tiroler Blätter. Das Resultat war aber ein wesentlich anderes. Das erhaltene Arbutin schmolz gegen 194° bis 195° und war ziemlich frei von Methylarbutin. Der Gehalt an Methylarbutin überstieg jedenfalls nicht 5%. Die Ausbeute betrug 7%. Zwei andere Sorten spanischer Blätter gaben zwar nicht diese hohe Ausbeute, das isolierte Arbutin enthielt aber ebenfalls nicht über 5% Methylarbutin.

Es hat sich somit ergeben, daß die spanischen Blätter ein weit reineres Arbutin enthalten als die tiroler, und zudem anscheinend glykosidreicher sind. Diese Verhältnisse sollen in den nächsten Jahren weiter geprüft werden; wenn sich das obige Resultat bestätigt, so wird man vielleicht daran denken müssen, bei der Verschiedenheit der Inhaltsstoffe eine Droge bestimmter Herkunft allein als officinell zuzulassen.

Versuche zur Trennung des Arbutins von Methylarbutin.

Die Trennung des natürlichen Gemisches von Arbutin und Methylarbutin ist bisher nicht gelungen. Hérissey¹⁾ gibt zwar eine Methode an, nach der ihm die Abscheidung reinen Arbutins mit Hilfe des Kaliumsalzes angeblich gelungen ist. Allein die Wiederholung der Versuche von Hérissey hat zu dem Resultat geführt, daß eine Trennung des Arbutins vom Methylarbutin nach dieser Methode nicht gelingt. Auch die Eigenschaften, die Hérissey dem von ihm abgeschiedenen Arbutin zuschreibt, zeigen deutlich, daß es sich dabei um ein reines Produkt nicht

¹⁾ Compt. rend. 151, 444 (1910).

handelt. Denn die angegebenen Konstanten weichen von denen des unten beschriebenen synthetischen Arbutins nicht unerheblich ab. — Außer der von H é r i s s e y mitgeteilten Methode habe ich zwei weitere Wege eingeschlagen, um das Arbutin vom Methylarbutin in reinem Zustande abzutrennen; nach beiden hat sich indessen ein völlig reines Arbutin nicht gewinnen lassen.

a) Mit Hilfe der Kaliumverbindung.

Die Methode von H é r i s s e y gründet sich darauf, daß das Arbutin — wegen seines Phenolcharakters — in alkoholischer Lösung mit Kaliumhydroxyd ein unlösliches Kaliumsalz liefert, während das Methylarbutin dieses Verhalten nicht zeigt. In der Tat gibt, wie H é r i s s e y mitteilt, Arbutin in alkoholischer Lösung mit Kaliumhydroxyd einen Niederschlag, während alkoholische Lösungen von Methylarbutin auf Zusatz alkoholischer Kalilauge klar bleiben.

Der Gedanke, das Arbutin vom Methylarbutin mit Hilfe eines Arbutinsalzes abzutrennen, ist ja ziemlich naheliegend, und ich habe Versuche nach dieser Richtung hin unternommen, ehe ich die Arbeit H é r i s s e y's kannte. Im Gegensatz zu diesem Autor war ich aber von den Ergebnissen nicht befriedigt und habe ein von Methylarbutin freies Arbutin nicht erhalten können.

Wenn man von einem Arbutin aus spanischen Blättern ausgeht, das nach den oben gemachten Darlegungen ca. 5% Methylarbutin enthält und bei 194—195° schmilzt, so erhält man, wenn man sich genau an die recht umständliche Methode von H é r i s s e y hält, ein Produkt, das in Uebereinstimmung mit den Angaben dieses Autors bei 194—195° schmilzt. Aber dieses Arbutin ist nicht rein, sondern enthält noch einige Procente Methylarbutin, genau wie das Ausgangsmaterial. Das kann durch eine Methoxybestimmung leicht festgestellt werden. Wirklich reines (synthetisches) Arbutin liefert hingegen bei der Zeisel'schen Reaktion keine Spur Jodmethyl.

Wenn man ein Arbutin aus tiroler Blättern mit ca. 25% Methylarbutin genau nach der Vorschrift von H é r i s s e y verarbeitet, so schmilzt das isolierte Produkt ganz unscharf unter 150° und enthält noch über 20% Methylarbutin (gefunden 2,43% Methoxyl).

Die Angaben von H é r i s s e y über die Gewinnung reinen Arbutins aus Gemischen mit Methylarbutin mit Hilfe der Kaliumverbindung können somit nicht bestätigt werden.

Vielleicht ist das Versagen der Methode darauf zurückzuführen, daß auch das Methylarbutin mit Kaliumhydroxyd sich verbindet. Wenn das Methylarbutin auch kein Phenolhydroxyl enthält, so könnte es doch eine Alkaliverbindung vom Typus eines Saccharates liefern. Man kann sich wohl vorstellen, daß diese Kaliumverbindung des Methylarbutins, auch wenn sie in Alkohol löslich ist, mit dem Arbutinkalium zur Abscheidung gelangt; denn das sirupartig ausfallende Arbutinkalium dürfte ein großes Lösungsvermögen für die Kaliumverbindung des Methylarbutins haben und diese dem Alkohol mehr oder weniger vollständig entziehen.

b) Mit Hilfe der Hexamethylentetraminverbindung.

Wie Moschatos und Tollens¹⁾ gefunden haben, geben manche Phenole mit Hexamethylentetramin krystallisierende Verbindungen. Es bestand somit die Möglichkeit, daß auch das Arbutin mit Hexamethylentetramin ein Additionsprodukt liefern würde, während das Methylarbutin, das keinen Phenolcharakter besitzt, zur Bildung eines Hexamethylentetraminsalzes nicht mehr im stande sein sollte. Der Versuch hat diese Vermutung bestätigt.

Die Additionsverbindung von Arbutin und Hexamethylentetramin krystallisiert gut, und man sollte daher erwarten, daß es leicht sein müßte, mit ihrer Hilfe das Arbutin vollständig vom Methylarbutin zu trennen. Das ist indessen nicht der Fall. Wenn man von einem Arbutin mit 25% Methylarbutin ausgeht, die daraus gewonnene Hexamethylentetramin-Verbindung dreimal umkrystallisiert und dann zerlegt, so erhält man ein Arbutin, das gegen 196° schmilzt und immer noch geringe Mengen — vielleicht 2—3% — Methylarbutin enthält, wie man durch die Z e i s e l'sche Methoxyreaktion nachweisen kann. Immerhin leistet die Hexamethylentetramin-Verbindung für die Abtrennung des Arbutins aus Gemischen mit Methylarbutin erheblich mehr, als die Kaliumverbindung.

Die Darstellung der Verbindung ist einfach. Man löst 2,9 g Arbutin (aus spanischen Blättern) und 1,4 g Hexamethylentetramin in 20 ccm Methylalkohol heiß auf und läßt in Eis krystallisieren. Es scheiden sich 3,5 g einheitliche Krystalle ab, die in Wasser sehr leicht löslich sind. Dem zerriebenen Präparate entzieht Chloroform nur geringe Mengen Hexamethylentetramin, ein Beweis, daß letzteres chemisch gebunden ist.

¹⁾ Liebig's Annalen 272, 280 (1893).

Die Analyse der Substanz lieferte folgende Werte:

0,3005 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator 0,0235 g H₂O.
 0,3078 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator 0,0253 g H₂O.
 0,1494 g Substanz lieferten 0,2667 g CO₂ und 0,0992 g H₂O.
 0,1712 g Substanz lieferten 0,3035 g CO₂ und 0,1122 g H₂O.
 0,1596 g Substanz lieferten 17,2 ccm N (15°, 738 mm).

Berechnet für	C ₁₈ H ₁₈ O ₇ N ₄ · 2 H ₂ O:	Gefunden:	
H ₂ O	8,0	7,8	8,2%
C	48,2	48,7	48,1%
H	7,2	7,4	7,3%
N	12,5	12,4%	

Die wasserfreie Verbindung ist sehr hygroskopisch und nimmt in kurzer Zeit an der Luft wieder 2 Mol. Wasser auf.

Aus der Verbindung mit Hexamethylentetramin läßt sich das Arbutin wieder abscheiden, wenn man in folgender Weise verfährt: 4,5 g Substanz werden in 3 ccm Wasser heiß gelöst. Die Lösung wird rasch abgekühlt und mit 1 ccm Salzsäure von 38% versetzt. Beim Einstellen in Eis krystallisieren im Verlauf einiger Stunden ca. 2 g Arbutin aus. Schmelzpunkt 195—196°.

0,1904 g Substanz lieferten 0,3459 g CO₂ und 0,1053 g H₂O.

0,2177 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure
 0,0137 g H₂O.

Berechnet für	C ₁₂ H ₁₆ O ₇ · H ₂ O:	Gefunden:	
C	49,6	49,6%	
H	6,3	6,2%	
H ₂ O	6,2	6,3%	

c) Mit Hilfe der Acetylverbindung.

Da Arbutin und Methylarbutin sich durch Krystallisation nicht voneinander trennen lassen, wurde das Glykosidgemisch acetyliert, in der Hoffnung, daß eine Trennung der Acetylverbindungen durch Krystallisation möglich sein würde und auf diese Art ein reines, von Methylarbutin freies Arbutinderivat vielleicht erhalten werden könnte. Eine vollständige Beseitigung des Methylarbutins ist aber auf diesem Wege nicht möglich.

Die Acetylierung wird in folgender Weise ausgeführt:

Man übergießt 10 g Arbutin (aus spanischen Blättern, ca. 5% Methylarbutin enthaltend) mit 30 g Essigsäureanhydrid und gibt 1 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zu. Unter lebhafter Erwärmung vollzieht sich die Acetylierung, wobei klare Lösung eintritt. Beim Erkalten krystallisiert das Produkt zuweilen. Nach zwei Stunden scheidet man durch Zusatz von Wasser die

Acetylverbindung ab und krystallisiert sie aus verdünntem Alkohol um. Nach dreimaliger Krystallisation schmilzt die Substanz bei 143—144°. Sie bildet weiße geschmacklose Nadeln oder Schuppen, die sich in den üblichen organischen Solventien lösen, in Wasser und verdünnten Laugen unlöslich sind. Der Körper ist als die Penta-acetyl-Verbindung des Arbutins anzusprechen von der Formel $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OCO} \cdot CH_3 \\ \text{OC}_6H_7O_5(CH_3 \cdot CO)_4 \end{matrix}$ (1,4).

0,1559 g Substanz lieferten	0,3147 g CO ₂	und 0,0740 g H ₂ O.
Berechnet für C ₂₂ H ₂₆ O ₁₂ :	Gefunden:	
C 54,8	55,1%	
H 5,4	5,3%	

Die Acetylverbindung war trotz des dreimaligen Umkrystallisierens nicht rein, sondern sie enthielt immer noch kleine Mengen der Acetylverbindung des Methylarbutins. Denn bei der Prüfung auf Methoxyl nach Zeisel lieferte die Substanz eine schwache aber deutliche Reaktion.

Aus der Penta-acetyl-Verbindung läßt sich durch alkalische Verseifung wieder Arbutin gewinnen.

32 g der Acetylverbindung wurden mit 1350 ccm 5%igem Barytwasser zwei Tage an der Maschine geschüttelt, wobei nahezu völlige Lösung eintrat. In die klar filtrierte Flüssigkeit wurde zur Entfernung des überschüssigen Baryts Kohlensäure eingeleitet, das ausfallende Baryumkarbonat abfiltriert, und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Nach einiger Zeit krystallisierten 10 g Arbutin aus. Die Mutterlauge wurde zur Trockne gebracht, und der Rückstand mit feuchtem Aceton ausgekocht, wodurch weitere 2,5 g Arbutin gewonnen wurden. Nach dem Umkrystallisieren schmolz es bei 194°. Es war nicht frei von Methylarbutin, denn bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel lieferten 0,6 g Substanz 0,0220 g Jodsilber.

Natürliches Methylarbutin.

Während die Abtrennung völlig reinen Arbutins aus dem Gemisch mit Methylarbutin trotz vieler Mühe nicht gelungen ist, hat sich die Abscheidung eines reinen natürlichen Methylarbutins ermöglichen lassen. Die Gewinnung reinen Methylarbutins war bisher nur durch Synthese¹⁾ gelungen.

¹⁾ Schiff, Ber. d. d. chem. Ges. 15, 1841 (1882); Michael, Ber. d. d. chem. Ges. 14, 2097 (1881).

Als Ausgangsmaterial diente ein käufliches Arbutin, das etwa 40% Methylarbutin enthielt. Zunächst wurde daraus die Hauptmenge des Arbutins als Hexamethylentetramin-Verbindung entfernt, indem 30 g Roharbutin mit 9 g Hexamethylentetramin in 60 ccm Wasser gelöst und der Krystallisation überlassen wurden. Die Mutterlauge von der Krystallisation hinterließ beim Eindunsten einen Rückstand, der dreimal aus 5%iger Natronlauge (auf 1 Teil Substanz 0,75 Teile Lauge) und darauf noch einmal aus der zehnfachen Menge Alkohol umkrystallisiert wurde. Bei dieser Behandlung bleibt das Arbutin als leicht lösliche Natriumverbindung in den Mutterlauge n und wird dadurch entfernt.

Das Methylarbutin besitzt einen doppelten Schmelzpunkt. Es schmilzt zunächst bei 158—160°, wird darauf wieder fest und schmilzt dann nochmals bei 175°. Der erste Schmelzpunkt ist nicht immer zu beobachten, da anscheinend bisweilen direkt die hochschmelzende Modifikation aus den Lösungen auskrystallisiert. Mit Eisenchlorid tritt keine Färbung ein. Diese Angaben stimmen mit den von Schiff für synthetisches Methylarbutin mitgeteilten Daten überein. Nur den doppelten Schmelzpunkt hat Schiff nicht beobachtet.

Das Methylarbutin krystallisiert aus Alkohol wasserfrei; dieses Präparat zieht an der Luft auch kein Wasser an. Aus Wasser hingegen erhält man das Methylarbutin mit 1 Mol. Wasser. Das Krystallwasser wird im Vakuumexsikkator abgegeben, aber an der Luft rasch wieder aufgenommen. Das Methylarbutin krystallisiert daher in mehreren Modifikationen.

0,3024 g verloren im Vakuumexsikkator 0,0171 g H₂O.

0,2951 g lieferten bei der Methoxylbestimmung (unter Zusatz von Essigsäureanhydrid) 0,2241 g AgJ.

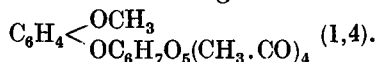
Berechnet für C₁₃H₁₈O₇·H₂O:

H₂O 5,9
1 OCH₃ 10,2

Gefunden:

5,7%
10,0%

Tetra-acetyl-Verbindung des Methylarbutins,



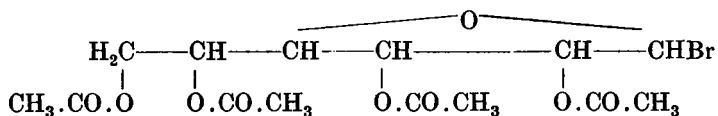
Das Methylarbutin läßt sich ebenso leicht acetylieren, wie das Arbutin. Man löst z. B. 0,4 g Methylarbutin in 3 g Essigsäureanhydrid und bewirkt die Acetylierung durch Zusatz einer Spur konzentrierter Schwefelsäure. Durch Eingießen in Wasser wird die Acetylverbindung abgeschieden. Sie krystallisiert aus verdünntem Alkohol in seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt von 95,5—96,5°

0,1360 g Substanz lieferten	0,2767 g CO ₂	und 0,0698 g H ₂ O.
Berechnet für C ₂₁ H ₂₆ O ₁₁ :	Gefunden:	
C 55,5	55,5%	
H 5,8	5,7%	

Synthese des Arbutins.

Da alle Versuche, aus dem natürlichen Glykosidgemisch der Bärentraubenblätter ein von Methylarbutin freies Arbutin zu gewinnen, fehlgeschlagen sind, habe ich versucht, auf synthetischem Wege das reine Produkt zu erhalten. Die Aussichten auf einen Erfolg waren nicht groß, da A. Michael¹⁾, der neben anderen Glykosiden auch das Methylarbutin synthetisiert hat, ausdrücklich angibt, daß seine Bemühungen um eine Synthese des Arbutins erfolglos geblieben sind. Die Schwierigkeiten sind hierbei offenbar größer als bei der Synthese anderer Glykoside, was wahrscheinlich damit zu erklären ist, daß hier ein zweiwertiges Phenol, das Hydrochinon, in Reaktion zu bringen ist. Glykoside zweiwertiger Phenole sind aber meines Wissens synthetisch überhaupt noch nicht dargestellt worden. Die Synthese des Arbutins ist indessen aus Aceto-brom-glukose und Hydrochinon nach der Methode von E. Fischer gelungen, wenn auch die Ausbeuten zu wünschen übrig lassen.

Aceto-brom-glukose.



Für die Darstellung der Aceto-brom-glykose kann die folgende von Moll²⁾ angegebene Methode empfohlen werden:

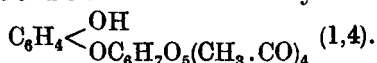
75 g fein zerriebener wasserfreier Traubenzucker werden in einem durch Chlorcalciumrohr verschließbaren Kolben mit 300 g Acetyl bromid übergossen. Es beginnt unter mäßiger Erwärmung bald reichliche Entwicklung von Bromwasserstoff. Im Verlauf von 1½—2 Stunden geht die Glykose fast völlig in Lösung. Die Temperatur hält man auf 25—30°. Man gießt dann unter Umrühren langsam in einen Zylinder, der 1 l Wasser enthält, schüttelt tüchtig durch und dekantiert das Wasser von dem schneeweißen zähen Sirup. Den letzteren schüttelt man zur Entfernung des Bromwasserstoffs noch einige Male mit Wasser kräftig durch und läßt dann unter öfterem Umrühren unter Wasser stehen. Im Verlauf von 1—2 Stunden erstarrt die Acetobromglykose zu einem

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 14, 2098 (1881).

²⁾ Rec. trav. chim. Pays-bas 21, 42.

harten Kuchen, der zerbröckelt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Man löst das Produkt in der fünffachen Menge Aether, trocknet die Lösung mit Chlorcalcium und verdunstet den Aether rasch in einem lebhaften trockenen Luftstrom, wobei die Acetobromglykose in weißen Nadeln auskrystallisiert. Schmelzpunkt 88—89°.

Synthese des Tetra-acetyl-arbutins



In einer Flasche von 1,5 Liter Inhalt wurde eine Suspension von 33 g Hydrochinon (3 Mol.) in 165 ccm Wasser mit einer Lösung von 61,5 g Acetobromglykose (1,5 Mol.) in 300 ccm Aether überschichtet. Nach Zugabe von 300 ccm N.-Natronlauge wurde die Luft aus der Flasche durch Wasserstoff verdrängt, und die Flasche nunmehr auf der Maschine geschüttelt, bis die alkalische Reaktion verschwunden war. Das war nach acht Stunden der Fall. Es wurden wieder 150 ccm N.-Natronlauge zugefügt und weiter geschüttelt bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion. Das Verfahren wurde wiederholt, bis im ganzen 750 ccm N.-Natronlauge verbraucht waren; die alkalische Reaktion blieb dann bestehen. Natürlich ist die Flasche andauernd mit Wasserstoff gefüllt zu halten, da Hydrochinon sich in alkalischer Lösung rasch oxydiert. Die Dauer des Schüttelns betrug im ganzen 40 Stunden.

Durch Zusatz von 10 ccm Essigsäure wurde nun angesäuert und kräftig umgeschüttelt. Darauf wurde die ätherische Schicht abgetrennt und eingedunstet. Der Rückstand bestand zum größten Teil aus Hydrochinon. Er wurde zerrieben und einige Stunden mit 50 ccm Chloroform stehen gelassen, worin Hydrochinon schwer löslich ist. Die filtrierte Chloroformlösung wurde zur vollständigen Entfernung des Hydrochinons mit Wasser gewaschen und dann eingedunstet. Es hinterblieb ein weißer, krystallinischer Rückstand, der zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurde. Der Körper bildete dann weiße Prismen vom Schmelzpunkt 136°, die in Wasser unlöslich waren, sich hingegen in Natronlauge und den üblichen organischen Solventien auflösten. Ausbeute 3,1 g.

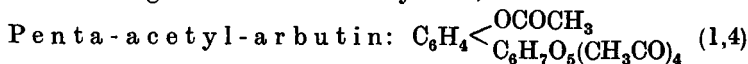
0,1276 g Substanz lieferten	0,2544 g CO ₂	und	0,0619 g H ₂ O.
Berechnet für C ₂₀ H ₂₄ O ₁₁ :	Gefunden:		
C 54,5	54,4%		
H 5,5	5,4%		

Die Substanz ist als die Tetra-acetyl-Verbindung des Arbutins anzusprechen, die gemäß der folgenden Formulierung aus dem

Natriumsalz des Hydrochinons und Aceto-brom-glykose entstanden ist:



Die Verbindung enthält noch ein freies Phenolhydroxyl; sie läßt sich demgemäß nochmals acetylieren, wodurch



entsteht. Die vollständige Acetylierung wurde in der Weise bewirkt, daß die Tetra-acetyl-Verbindung mit der dreifachen Menge Essigsäureanhydrid übergossen und eine Spur Schwefelsäure zugefügt wurde, wobei unter Erwärmung Reaktion und Lösung eintrat. Das durch Eingießen in Wasser abgeschiedene Produkt wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 144° bis 145°. Es erwies sich als identisch mit der aus natürlichem Arbutin erhaltenen Penta-acetyl-Verbindung. Beide Präparate schmolzen im Gemisch ebenfalls bei 144—145°.

Synthetisches Arbutin.

4,1 g synthetisch gewonnenes reines Tetra-acetyl-arbutin wurden mit 160 ccm 5%igem Barytwasser übergossen, wobei eine klare Lösung entstand. Diese Lösung wurde über Nacht stehen gelassen und dann mit Kohlensäure gesättigt. Die vom ausgeschiedenen Baryumcarbonat abfiltrierte Flüssigkeit gab nach dem Eindampfen auf ein kleines Volumen beim Abkühlen eine Krystallisation von 1,5 g Arbutin. Der nach dem Verdampfen der Mutterlauge verbleibende Salzurückstand gab an siedendes Aceton nochmals 0,5 g Arbutin ab. Das aus Wasser umkrystallisierte Präparat bildete schneeweiße Nadeln von bitterem Geschmack.

0,1336 g Substanz lieferten 0,2440 g CO₂ und 0,0726 g H₂O.

0,4080 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator 0,0255 g H₂O.

Berechnet für C₁₂H₁₆O₇ · H₂O:

Gefunden:

C	49,6	49,8%
H	6,3	6,1%
H ₂ O	6,2	6,3%

Dieses synthetisch gewonnene Produkt ist das erste wirklich reine Arbutin, das dargestellt wurde. Die in der Literatur enthaltenen zahllosen falschen Angaben über die Konstanten dieses Glykosids können nunmehr durch die richtigen ersetzt werden.

Das aus Wasser krystallisierte Arbutin enthält 1 Mol. Krystallwasser, das im Vakuumexsikkator oder bei 100° leicht abgeben

wird. Das wasserfreie Glykosid zieht an der Luft rasch wieder 1 Mol. Krystallwasser an.

Das Arbutin besitzt einen doppelten Schmelzpunkt. Das entwässerte Präparat schmilzt zunächst bei 163—164°, erstarrt bei weiterem Erhitzen wieder krystallinisch und schmilzt dann nochmals scharf bei 199,5—200° (korrigiert, Normalthermometer). Läßt man nun durch Abkühlung erstarren, so schmilzt das Präparat wieder bei 199,5—200°. Diese Angabe ist um 5° höher als der bisher in der Literatur für Arbutin angeführte höchste Schmelzpunkt. — Bei dem natürlichen Arbutin wurde der doppelte Schmelzpunkt wohl bisweilen, aber nicht regelmäßig beobachtet. Das liegt offenbar daran, daß ein Laboratorium, in dem längere Zeit mit Arbutin gearbeitet worden ist, mit Keimen der hochschmelzenden, stabilen Modifikation infiziert ist, so daß häufig direkt diese auskrystallisiert.

Das synthetische Arbutin ist optisch linksdrehend, wie das natürliche. Eine Lösung von 0,6133 g in 12,9447 g Wasser drehte im 20 cm-Rohr bei 17,5° um 5,53° nach links. Daraus ergibt sich, bei einem spezifischen Gewicht der Lösung von 1,013, $[\alpha]_D = -60,34^\circ$ für das mit 1 Mol. Wasser krystallisierte Präparat.

Für natürliches Arbutin fand H é r i s s e y $[\alpha]_D = -59,83^\circ$.

Damit dürften die Konstanten des Arbutins, für die fast jeder der zahlreichen früheren Autoren andere Werte angibt, endgültig festgelegt sein.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dr. R. R o s e n b u s c h für seine fleißige und geschickte Mitwirkung bei der Ausführung dieser Arbeit auch an dieser Stelle bestens danken.

Phytochemische Untersuchungen in der Familie der Araliaceae.

I. Saponinartige Glykoside aus den Blättern von *Polyscias nodosa* und *Hedera helix*.

Von A. W. v a n d e r H a a r.

Berichtigung.

Auf Seite 430 des vorhergehenden Heftes ist die teilweise Strukturformel des α -Hederins durch einen Rechenfehler unrichtig angegeben. Wie aus den vorstehenden Auseinandersetzungen folgt, muß sie sein:

