

## 5. Papierchromatographie:

Papier: Schleicher & Schüll 2043b MGl;

Lösungsmittel: Butanol : Eisessig : Wasser = 6 : 1 : 2 absteigend;

Rf 0,07 (Mittel aus 4 Versuchen).

Fluoreszenz des entwickelten Chromatogrammes: violetter Fleck mit hellrotem oberen Rand.

Sprühreagens 1: Diazobenzolsulfonsäure in 5%iger Natriumkarbonatlösung. Reaktion: kräftig orangefarbener Fleck. Die Farbe schlug beim Betupfen mit 15%iger Natronlauge in Violett um.

Sprühreagens 2: 150 mg Natriumpentacyanoamminoferrat-II wurden in 15 ml Wasser gelöst und mit 5 ml 20%iger Natronlauge versetzt. Nach Zugabe von 1 Tropfen Wasserstoffperoxydlösung (30%ig) wurde der entwickelte Bogen besprüht. Es trat ein farbloser Fleck auf gelbem Grund auf.

## 6. Probe auf Schwefel:

Etwa 2 mg Substanz wurden mit der 10fachen Menge einer Soda-Salpeter-Mischung im Platinlöffel gründlich geschmolzen. Die salzsaure Lösung der erkalteten Schmelze gab mit 1 Tropfen Bariumchloridlösung eine weiße Fällung.

## 7. Analyse\*):

5,072 mg Sbst.: 8,710 mg CO<sub>2</sub>, 3,010 mg H<sub>2</sub>O; 0,018 mg Rest.

2,967 mg Sbst.: 0,504 ccm N<sub>2</sub> (29° 721 mm); 0,013 mg Rest.

8,331 mg Sbst.: 8,420 mg BaSO<sub>4</sub>.

C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> (229,23)	Ber.: C 47,16%	H 6,60%	N 18,34%	S 13,99%
	Gef.: „ 47,02%	„ 6,66%	„ 18,36%	„ 13,88%

\*) Die Analysen wurden von Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach/Obfr., ausgeführt.

Anschrift: Dr. P. H. List, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Würzburg, Koellikerstr. 2.

1615. Günther Wagner

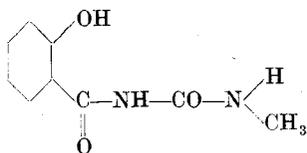
## Über die Darstellung einiger Salicylureide und Salicylureidglucoside

### 7. Mitteilung: Über Phenolglykoside

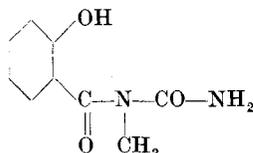
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Direktor: Prof. Dr. R. Pohloudek-Fabini

(Eingegangen am 27. März 1957)

Als Modellsubstanzen für unsere Spaltversuche mit  $\beta$ -Glucosidase benötigten wir auch einige Salicylureid- $\beta$ -D-glucopyranoside, über deren Darstellung in dieser Veröffentlichung berichtet werden soll. Die für die Glucosidsynthese benötigten Aglucone wurden durch mehrstündiges Erhitzen von Salicylsäurechlorid mit Harnstoff bzw. Monomethylharnstoff in abs. Benzol bzw. abs. Äther synthetisiert. Aus Salicylsäurechlorid und Harnstoff bildete sich neben höhermolekularen Kondensationsprodukten Salicylureid. Aus Salicylsäurechlorid und Monomethylharnstoff entstand unter gleichen Versuchsbedingungen hauptsächlich N,N'-Salicyl-methylharnstoff (I) neben wenig N,N-Salicyl-methylharnstoff (II). N,N'-Salicyl-methylharnstoff ließ sich durch mehrfaches Umfällen aus Methanol rein erhalten.

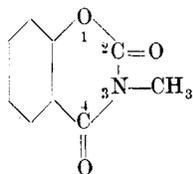


I

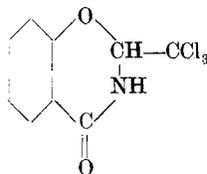


II

Wurde in gleicher Weise *N,N'*-Dimethylharnstoff mit Salicylsäurechlorid umgesetzt, so konnte kein Salicylureid isoliert werden. Dagegen fiel eine gutkristallisierende Verbindung an, die keine freie phenolische Hydroxylgruppe mehr besaß und der die Konstitution eines *N*-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin (III) zukommt. Die gleiche Verbindung wurde auf anderem Wege schon früher von *A. Einhorn* und *C. Mettler*<sup>1)</sup> dargestellt. Eine ähnliche Verbindung, ebenfalls ein Metoxazon (IV) wurde von *H. P. Kaufmann*<sup>2)</sup> beschrieben und als 2-Trichlor-methyl-1,3-benzo-metoxazin-4-on bezeichnet.

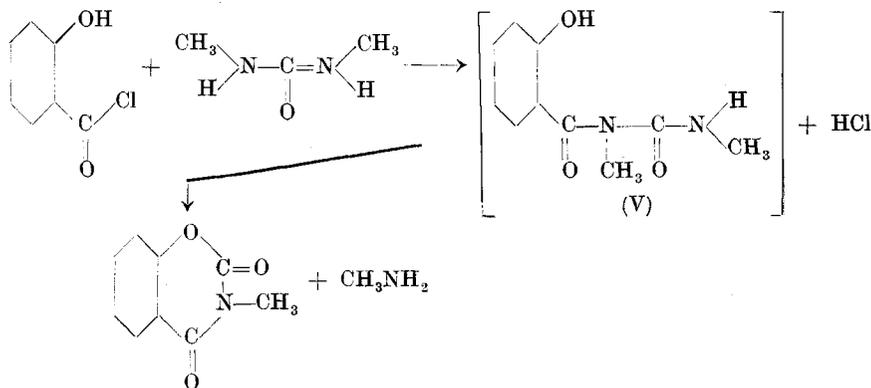


III



IV

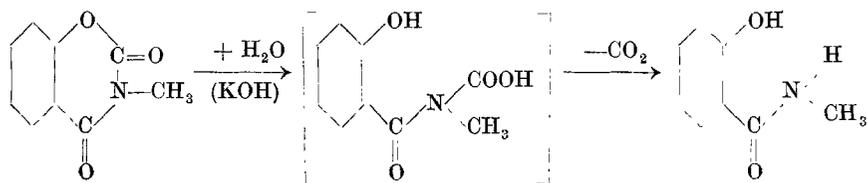
Die Bildung von *N*-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin muß über das Zwischenprodukt *N,N*-Salicylmethyl-*N'*-methyl-harnstoff (V) erfolgen, das unter Methylaminaustritt zu dem *N*-Methylmetoxazon zyklisiert. Die Umsetzung ist aus der folgenden Formelzusammenstellung zu ersehen:



<sup>1)</sup> *A. Einhorn, C. Mettler*, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3651 (1902).

<sup>2)</sup> *H. P. Kaufmann*, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 265/37, 226 (1927).

Die Konstitution des N-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin konnte in einfacher Weise ermittelt werden. Die Verseifung mit Alkali führte zur Aufspaltung des heterozyklischen Ringes an der Laktongruppierung. Die primär gebildete Verbindung mit einer an ein N-Atom gebundenen Carboxylgruppe ist unbeständig und geht sofort unter Decarboxylierung in Salicylmethylamid über.



Auch Salicylureid und N,N'-Salicyl-methyl-ureid lassen sich relativ leicht in ein Metoxazon, nämlich in 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin (VI) überführen. Schon beim Erhitzen von Salicylureid auf dem Heitzisch kann man beobachten, daß sich die in Nadeln kristallisierende Substanz sofort nach dem Schmelzen umwandelt und die neue Verbindung sofort in anderer Form auskristallisiert und dann bei 231° C schmilzt. 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin kann auch präparativ durch kurzes Schmelzen von Salicylureid oder N,N'-Salicyl-methyl-ureid dargestellt werden. Die Bildung von 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin aus N,N'-Salicyl-methyl-ureid erfolgt etwas schwerer als aus Salicylureid. Um eine vollständige Umsetzung zu erreichen, muß aus diesem Grunde N,N'-Salicyl-methylureid einige Minuten länger geschmolzen werden. Über 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin ist bereits früher von verschiedenen Autoren <sup>3-6</sup> berichtet worden. Die Substanz wurde auf anderen Wegen, meist als Nebenprodukt bei anderen Umsetzungen erhalten.

Die Konstitutionsaufklärung der Salicylureide kann leicht durch ihre Umwandlung in Metoxazone und deren Spaltung mit Alkali durchgeführt werden. Bei der Einwirkung von Salicylsäurechlorid auf Monomethylharnstoff konnte N,N'-Salicyl-methyl-harnstoff (I) und N,N-Salicyl-methyl-harnstoff (II) entstehen. Das erhaltene Ureid wurde geschmolzen und dadurch in das entsprechende Metoxazon überführt. Aus N,N'-Salicyl-methyl-harnstoff mußte 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin und aus N,N-Salicyl-methyl-harnstoff N-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin entstehen. Im Falle von Reinsubstanzen konnte schon durch eine Schmelzpunktbestimmung des umkristallisierten Metoxazons die Struktur des Salicylmethylharnstoffes festgelegt werden. Ein weiterer Beweis für die Struktur des Salicylmethylureids konnte durch alkalische Verseifung der hergestellten Metoxazone beigebracht werden. Es mußte dabei aus dem 2,4-Dioxy-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin Salicylamid und aus dem N-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin Salicylmethylamid entstehen. Bei Reinsubstanzen mußten sich die

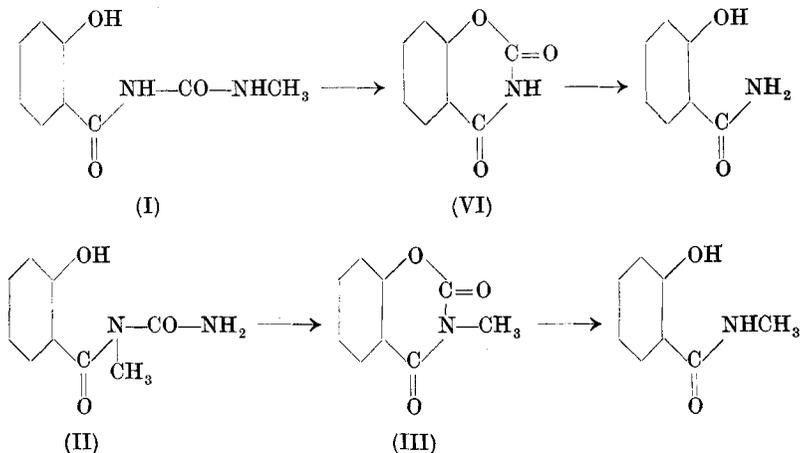
<sup>3</sup>) A. Einhorn, C. Mettler, Ber. dtsch. chem. Ges. 35; 3649, 3656 (1902).

<sup>4</sup>) A. Einhorn, A. von Bagh, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 322 (1910).

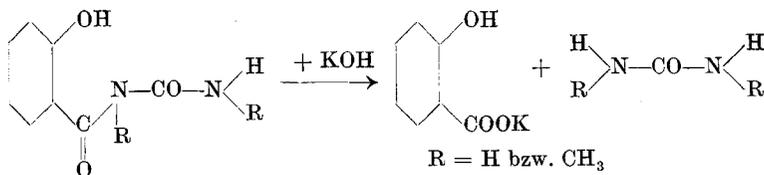
<sup>5</sup>) E. Mameli, Gaz. chim. Ital. 56, 769 (1926).

<sup>6</sup>) G. Heller, J. prakt. Chem. (2): 111, 22 (1925).

entstandenen Salicylamide leicht isolieren lassen. Bei einem Gemisch der beiden isomeren Salicylmethylureide konnte die papierchromatographische Analyse der gebildeten Salicylamidderivate, am besten mit wassergesättigtem n-Butanol auf  $p_{\text{H}}-12$ -Papier, Aufschluß über das quantitative Verhältnis der Isomeren geben. Erwähnt werden muß aber in diesem Zusammenhang noch, daß mit steigender Zeit und Temperatur der Alkalieinwirkung und auch mit steigender Konzentration der verwendeten Laugen der aus Salicylamid und Salicylmethylamid entstehende Anteil an Salicylsäure ansteigt.



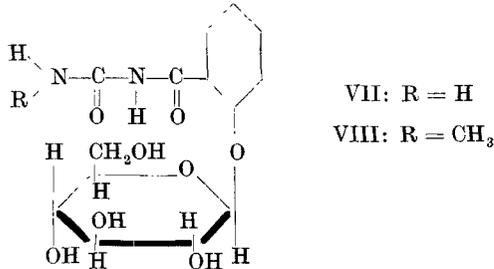
Eine direkte Zersetzung der Salicylmethylureide wie auch des Salicylureids in wäßrig-alkalischer Lösung läßt sich zur Aufklärung der Konstitution dieser Verbindungen nicht verwerten, denn es wird in jedem Falle nur Salicylsäure gefunden. Das ist ein Zeichen dafür, daß durch Alkali primär die Bindung zwischen Stickstoff und Carbonylgruppe des Salicylrestes gelöst wird.



Zur Darstellung der Salicylureid-tetraacetyl-glucoside wurden Salicylureid und N,N'-Salicyl-methyl-ureid mit einer zur quantitativen Bildung des Kaliumsalzes ausreichenden Menge Kaliumhydroxyd in Wasser gelöst und mit einer in Aceton gelösten äquivalenten Menge  $\alpha$ -Acetobromglucose versetzt. Die Ansätze wurden 24 Stunden stehen gelassen und anschließend auf die Tetraacetylglucoside aufgearbeitet. Durch katalytische Umesterung mit Natriummethylat in abs. Methanol konnten aus den Tetraacetylverbindungen die entsprechenden Glucoside erhalten werden. Die synthetisierten Glucoside waren einheitlich und gehörten nach den

Werten der optischen Drehung der  $\beta$ -Reihe an. Die Verbindungen besaßen Pyranosidstruktur (VII und VIII). Die Salicylureid- $\beta$ -D-glucopyranoside zersetzten sich in alkalisch-wäßriger Lösung. Als Aglykon fiel bei der alkalischen Zersetzung Salicylsäure an.

Über die fermentative Spaltung von Salicylureidglucosiden wird später in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.



#### Versuchsteil

##### Salicylureid

Die Substanz wurde nach der Vorschrift von *H. P. Kaufmann*<sup>2)</sup> hergestellt. Das benötigte Salicylsäurechlorid wurde nach *A. Kispal*<sup>7)</sup> dargestellt. Das Ureid wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert. Umwandlung auf dem Heitzisch in 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin bei 190—195° C.

##### N,N'-Salicyl-methyl-ureid (I)

32 g Salicylsäurechlorid und 17 g fein gepulverter Monomethylharnstoff wurden unter fortwährendem Umrühren in 200 ml Benzol 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten der benzolischen Suspension wurden die festen Bestandteile abfiltriert, getrocknet und in Wasser suspendiert. Zur wäßrigen Suspension wurde in kleinen Portionen so lange Natriumbicarbonat zugesetzt, bis eine neutrale Reaktion erhalten wurde. Die ungelöst gebliebenen Anteile wurden abfiltriert, auf der Nutsche mit dest. Wasser gewaschen und dreimal aus Methanol umkristallisiert.

Fp. (Heitzisch) 187,5—189° C nach vorherigem, teilweisem Sublimieren der Substanz.  
Ausbeute: 12—20%.

##### N-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin (III)

30 g Salicylsäurechlorid wurden in 250 ml abs. Benzol gelöst. 20 g feingepulverter N,N'-Dimethylharnstoff wurden der Lösung zugesetzt. Die Suspension wurde unter ständigem Umrühren 10 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Dabei schied sich auf dem Boden des Gefäßes eine zähe Masse ab. Anschließend wurde das Benzol aus dem Gefäß im Vakuum abdestilliert. Die zurückbleibende zähe Masse wurde mit dest. Wasser und allmählich mit Natriumbicarbonat bis zur neutralen Reaktion versetzt. Die ungelöst gebliebenen Anteile wurden abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und auf dem Tonteller getrocknet. Die Substanz kristallisierte gut und wurde zweimal aus Methanol umgefällt.

Fp. (Heitzisch) 146,5—147,0° C.

Ausbeute: 15—20%.

Analyse: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub> (Mol.-Gew. 177,15)

Ber.:	C 61,02%	H 3,99%	N 7,90%
Gef.:	„ 61,30%	„ 3,99%	„ 8,11%

<sup>7)</sup> *A. Kispal*, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 3190 (1930).

## 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin (VI)

5,0 g Salicylureid wurden in einem Reagenzglas schnell erhitzt. Die Substanz färbte sich zunächst gelb und schmolz dann durch. Das Produkt wurde einige Minuten im geschmolzenen Zustand erhalten. Nach dem Erkalten wurde die durchkristallisierte Masse zweimal aus Methanol umgefällt.

Fp. (Heiztisch) 231° C.

Analyse:  $C_8H_5O_3N_1$  (Mol.-Gew. 163,13)

Ber.: C 58,89%	H 3,09%	N 8,58%
Gef.: „ 59,22%	„ 3,21%	„ 8,52%

## Aufspaltung von N-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin zu Salicylmethylamid

200 mg N-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin wurden in 4 ml 2n KOH gelöst. Die Lösung wurde 15 Minuten bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde getrocknet und abdestilliert, der Rückstand zweimal aus Methanol/Wasser umgefällt. Es fielen schillernde Plättchen vom Fp. 85—87° C an. Ein Gemisch aus dieser Substanz und identischem Salicylmethylamid ergab keine Schmelzpunktdepression.

## Umwandlung von N,N'-Salicyl-methyl-ureid über 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin in Salicylamid

500 mg N,N'-Salicyl-methyl-ureid wurden in einem Reagenzglas durchgeschmolzen. Nachdem die Substanz durch schwaches Echitzen mehrere Minuten in geschmolzenem Zustand gehalten worden war, wurde abgekühlt. Das durchkristallisierte Produkt wurde zweimal aus wenig Methanol umgefällt. Dabei wurde eine kristalline Substanz vom Fp. 231° C erhalten, die mit Eisen(III)chlorid nicht unter Farbbildung reagierte und mit identischem 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin gemischt keine Schmelzpunktdepression ergab. 200 mg des so dargestellten 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin wurden in 4 ml 2 n KOH gelöst. Die Lösung wurde 15 Minuten bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde angesäuert und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Der nach Abdestillieren des Äthers verbliebene Rückstand wurde zweimal aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Fp. 140° C. Ein Gemisch von dieser Substanz und identischem Salicylamid ergab keine Schmelzpunktdepression.

Die papierchromatographische Analyse mit wassergesättigtem n-Butanol auf Papier der Sorte Schleicher und Schüll 2043a, das mit einer 0,1 m Glykokoll/NaOH-Pufferlösung vom  $p_H$  12,0 vorbehandelt worden war, ergab ebenfalls, daß reines Salicylamid vorlag<sup>8)</sup>.

Salicylureid-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid

5,4 g Salicylureid und 1,74 g Kaliumhydroxyd wurden in 12 ml dest. Wasser gelöst. Eine Lösung von 12,3 g  $\alpha$ -Acetobromglucose wurde zugegeben. Der Ansatz wurde unter wiederholtem Umschütteln 24 Stunden stehengelassen. Während dieser Zeit fiel ein Teil des Salicylureids aus. Dieses Salicylureid wurde abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Es stand für einen neuen Ansatz wieder zur Verfügung. Das Filtrat vom Salicylureid wurde in 200 ml kochendes Wasser eingegossen, um überschüssige  $\alpha$ -Acetobromglucose zu zerstören. Das Tetraacetylglucosid kristallisierte aus der erkalteten wäßrigen Lösung in Form von schönen Nadeln aus. Die Substanz wurde abfiltriert und getrocknet. Durch dreimaliges Umfällen aus Methanol wurde ein schmelzpunktrees Produkt erhalten.

Fp. (Heiztisch) 168,5—169,5° C.

<sup>8)</sup> G. Wagner, H. Kühmstedt, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289/61, 247 (1956).

Ausbeute: 16—20%.

Optische Drehung in Chloroform:  $[\alpha]_D^{20} = \frac{-2,92 \cdot 100}{1 \cdot 5,36} = -54,5^\circ$

Analyse:  $C_{22}H_{26}O_{12}N_2$  (Mol.-Gew. 510,44)

Ber.: C 51,77%	H 5,14%	N 5,49%
Gef.: „ 51,79%	„ 5,10%	„ 5,62%

#### N,N'-Salicyl-methyl-ureid-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid

6,0 g N,N'-Salicyl-methyl-ureid und 1,75 g Kaliumhydroxyd wurden in 20 ml Wasser gelöst. 12,6 g  $\alpha$ -Acetobromglucose wurden in 20 ml Aceton gelöst. Beide Lösungen wurden vereinigt und unter wiederholtem Umschütteln 24 Stunden stehengelassen. Nach dieser Zeit wurde vom auskristallisierten N,N'-Salicyl-methyl-ureid abfiltriert. Das Filtrat wurde in 250 ml siedendes Wasser eingegossen. Die nach dem Erkalten der Lösung ausgeschiedene Kristallmasse wurde abfiltriert und in Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wurde dreimal mit je 50 ml 10%iger Kalilauge ausgeschüttelt, anschließend alkalifrei gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Aus der getrockneten Chloroformlösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde zweimal aus Methanol umgefällt, Nadeln.

Fp. (Heiztisch) 137,5—138,5° C.

Ausbeute: 12—15%.

Optische Drehung in Chloroform:  $[\alpha]_D^{20} = \frac{-2,02 \cdot 100}{1 \cdot 4,08} = -49,5^\circ$

Analyse:  $C_{23}H_{28}O_{12}N_2$  (Mol.-Gew. 524,47)

Ber.: C 52,67%	H 5,39%	N 5,35%
Gef.: „ 52,58%	„ 5,43%	„ 5,29%

#### Salicylureid- $\beta$ -D-glucopyranosid (VII)

Durch Umesterung von Salicylureid-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid mit Natriummethylat in abs. Methanol nach *Zemplén* und *Pascu*<sup>9)</sup>. Das Glucosid fiel aus heißer methanolischer Lösung aus, wurde einmal aus Methanol und zweimal aus Wasser umgefällt.

Fp. (Heiztisch) 186,5—189,5° C.

$R_f$ -Wert mit n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5  $\nabla/\nabla/\nabla$  0,63 (auf *Schleicher & Schüll* 2043a).

Optische Drehung in Wasser:  $[\alpha]_D^{21} = \frac{-0,28 \cdot 100}{1 \cdot 0,602} = -49,5^\circ$

Analyse:  $C_{14}H_{18}O_8N_2 + 1 H_2O$  (Mol.-Gew. 360,32)

Ber.: C 46,67%	H 5,60%	N 7,78%
Gef.: C 46,36%	„ 5,57%	„ 7,51%

#### N,N'-Salicyl-methyl-ureid- $\beta$ -D-glucopyranosid (VIII)

Durch Behandeln von N,N'-Salicyl-methyl-ureid-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid mit Natriummethylat in abs. Methanol. Das Glucosid fiel aus methanolischer Lösung gallertig aus. Nach zweimaligem Umfällen aus Wasser Nadeln vom Fp. (Heiztisch) 184 bis 187° C.

$R_f$ -Wert mit n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5  $\nabla/\nabla/\nabla$  0,73 (auf *Schleicher & Schüll* 2043a).

Optische Drehung in Wasser  $[\alpha]_D^{20} = \frac{-0,13 \cdot 100}{1 \cdot 0,318} = -40,9^\circ$

<sup>9)</sup> G. Zemplén, E. Pascu, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1613 (1929).

Analyse:  $C_{15}H_{20}O_8N_2 + 1 H_2O$  (Mol.-Gew. 374,34)

Ber.: C 48,13%    H 5,93%    N 7,49%  
Gef.: „ 47,78%    „ 5,85%    „ 7,59%

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztisch Boetius bestimmt.

#### Zusammenfassung

1. Es wurde über die Darstellung verschiedener Salicylureide und Salicylureid- $\beta$ -D-glucopyranoside berichtet.
2. Die Strukturaufklärung der Salicyl-methyl-ureide kann durch Überführen in 2,4-Dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazine und deren Spaltung mit Laugen zu Salicylamidderivaten durchgeführt werden.
3. Aus Salicylsäurechlorid und NN'-Dimethylharnstoff entsteht unter den üblichen Versuchsbedingungen N-Methyl-2,4-dioxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazin.

Anschrift: Doz. Dr. Günther Wagner, Greifswald, Soldtmanstraße 23

1616. M. Rasim Tulus und Ayhan Ulubelen

## Über die gravimetrischen Santoninbestimmungsmethoden in den Drogen

Aus dem Institut für analytische Chemie und Toxikologie der pharmazeutischen Schule der  
Universität Istanbul (Türkei)

Direktor: Prof. Dr. Rasim Tulus

(Eingegangen am 13. April 1957)

Für die gravimetrische Santoninbestimmung in den Drogen sind verschiedene Methoden entwickelt worden. Die Arbeit von Geyer<sup>1)</sup> gibt darüber Auskunft. In einigen von diesen Methoden<sup>2-6)</sup> wird das Santonin aus der Droge mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, während bei einer anderen<sup>7)</sup> das Santonin durch Überführung in wasserlösliche Salze der Santoninsäure der Droge entzogen wird. Zur Reinigung des Extraktes wird das Santonin bei einigen Methoden<sup>2) 3) 4) 6)</sup> in Salze der Santoninsäure übergeführt und bzw. oder die Verunreinigungen an Adsorptionsmittel wie Aktivkohle<sup>4)</sup> oder ein Gemisch von Aktivkohle und Kieselerde<sup>3) 6)</sup> oder weißem Ton<sup>5)</sup> adsorbiert. Die letzte Phase der Bestimmung bei den meisten Methoden<sup>3-6)</sup> ist die Umkristallisation des Rohprodukts aus wäßrigem Alkohol. Da das Santonin in diesem Gemisch etwas löslich ist, werden die Resultate bei einigen Methoden<sup>3) 5) 6)</sup> durch einen Korrektionsbetrag korrigiert.

Soweit uns bekannt ist, sind diese Methoden mit Ausnahme der Arbeit von Böhme<sup>8)</sup> bis jetzt keiner kritischen Prüfung unterzogen worden, und diese umfaßt

<sup>1)</sup> H. Geyer, Dtsch. Apotheker-Ztg. 94, 338 (1954).

<sup>2)</sup> M. M. Janot, M. Mouton, Bull. Sci. pharmacol. 43, 708 (1936).

<sup>3)</sup> N. A. Qazilbash, J. Pharmacy Pharmacol. 3, 105 (1951).

<sup>4)</sup> E. W. Kassner, C. A. Johnson und N. A. Terry, ibid. 5, 245 (1953).

<sup>5)</sup> R. Eder und W. Schneiter, Schweiz. Apotheker-Ztg. 63, 453 (1925); DAB 6, 265 (1926).

<sup>6)</sup> N. A. Qazilbash, J. Pharmacy Pharmacol. 8, 27 (1956).

<sup>7)</sup> P. S. Massagetow, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 270, 392 (1932).

<sup>8)</sup> H. Böhme, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 280, 89 (1942).