

## 252. Die Isolierung der Anthraglykoside aus Sennadrogen.

3. Mitteilung über Anthraglykoside<sup>1)</sup>

von A. Stoll, B. Becker und W. Kussmaul.

(13. VIII. 49.)

### A. Geschichtliche Einleitung.

In der grossen Klasse von pflanzlichen Drogen, die Anthraglykoside enthalten, spielte die Senna von jeher eine wichtige Rolle. Bekanntlich versteht man unter Sennadroge des Handels die Blätter und Schötchen von Cassia-Arten, insbesondere von *Cassia angustifolia* und *Cassia acutifolia*, von denen diese aus Afrika stammt, während jene in Südindien im Gebiet von Tinnevely kultiviert und heute am meisten verwendet wird. Arabische Schriftsteller erwähnen die Senna schon im 10. Jahrhundert; die alten Griechen und Römer scheinen sie nicht gekannt zu haben. Seit ihrer im Mittelalter erfolgten Wiedereinführung in den Arzneischatz findet sie als Laxans in Form von Aufgüssen oder als Pulver ausgedehnte Verwendung.

Über Drogen mit Anthraglykosiden liegt eine umfangreiche Literatur vor, auf die wir im Rahmen dieser Mitteilung nicht einzugehen brauchen, da eine interessante Übersicht aus letzter Zeit von *R. Eder* und *B. Siegfried*: „Über natürliche Oxy- und Oxy-methylantrachinone“<sup>2)</sup> vorliegt.

Schon in den ältesten chemischen Arbeiten über die Sennadroge wurde wahrscheinlich gemacht, dass die wirksamen Stoffe sich vom Anthrachinon ableiten, die Isolierung krystallisierter, einheitlicher Substanzen gelang aber nicht. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts spielte die aus Senneblättern gewonnene Cathartinsäure<sup>3)</sup> eine grössere Rolle und wurde auch industriell hergestellt. So wird im *Merck'schen* Jahresbericht 1891 „acidum catharticum“, eine braune, hygroskopische Masse, als eine Verbindung der sauren Glykoside der Senneblätter mit Kalk und Magnesia beschrieben. *A. Tschirch* und *E. Hiepe*<sup>4)</sup> stellten die offenkundige Uneinheitlichkeit der verschiedenen Cathartinsäurepräparate fest. Die beiden Autoren isolierten aus Senneblättern eine krystalline Substanz  $C_{14}H_{10}O_5$  und ein amorphes „Anthraglukosennin“, das sie in „Senna-emodin“, „Senna-chrysophansäure“, amorphes „Senna-isoemodin“, amorphes „Senna-rhamnatin“ und amorphes „Senna-nigrin“ aufteilten.

*Frank Tutin*<sup>5)</sup> setzte sich später mit der Arbeit von *Tschirch* kritisch auseinander. Auf Grund seiner Untersuchungen betrachtet er die „krystalline Substanz  $C_{14}H_{10}O_5$ “ als eine Mischung von Aloe-emodin und Rhein, das „Anthraglukosennin“ als Gemisch amorpher Glykoside des Rheins und des Aloe-emodins, das „Senna-nigrin“ lehnt er als amorphes, uneinheitliches Produkt wechselnder Zusammensetzung ab und schliesslich bezweifelt er auch die Existenz der „Senna-chrysophansäure“ und des „Senna-isoemodins“, da es ihm bei seinen eigenen Arbeiten nie gelungen war, diese Substanzen aufzufinden.

*Tutin* verwendete zu seinen weitausegreifenden Untersuchungen Drogen verschiedener Herkunft, nämlich

- (I) Senna aus Tinnevely (*Cassia angustifolia* Vahl),
- (II) Senna aus Lima, Peru (botanisch identisch mit (I)),
- (III) Senna aus Alexandria (*Cassia acutifolia* Delile).

<sup>1)</sup> 1. Mitt.: *A. Stoll, W. Kussmaul* und *B. Becker*, Verh. Schweiz. Natf. Ges. **1941**, 235; 2. Mitt.: *W. Kussmaul* und *B. Becker*, Helv. **30**, 59 (1947).

<sup>2)</sup> Pharm. acta Helv. **14**, 1 (1939).

<sup>3)</sup> *G. Dragendorff* und *M. Kubly*, Zeitschr. für Chemie **1866**, 411; *A. Gensz*, Pharm. Zeitschr. für Russland **1893**, 744.

<sup>4)</sup> Arch. Pharm. **238**, 427 (1900).

<sup>5)</sup> Soc. **103**, Trans. II, 2006 (1913).

Aus (I) isolierte er folgende Substanzen:

Salicylsäure,  
 Palmitin- und Stearinsäure,  
 Magnesiumsalz einer nicht identifizierten organischen Säure,  
 Rhein,  $C_{15}H_8O_6$ ,  
 Aloe-emodin,  $C_{15}H_{10}O_5$ ,  
 Kämpferol,  $C_{15}H_{10}O_6$ ,  
 Kämpferin,  $C_{27}H_{30}O_{16}$ , 6  $H_2O$ , ein neues Glykosid des Kämpferols,  
 Gemisch von Rhein- und Aloe-emodin-glykosiden (amorph),  
 Myricylalkohol,  
 Phytosterol,  $C_{27}H_{46}O$ ,  
 Phytosterolin,  $C_{33}H_{56}O_6$ .

In den Drogen (II) und (III) fehlte der Myricylalkohol, dagegen wurde zusätzlich Isorhamnetin (Quercetin-3-methyläther) und ein amorphes Glykosid des Isorhamnetins isoliert.

Die Befunde *Tutin's* über die Zusammensetzung der verschiedenen von ihm untersuchten Drogen schwanken somit nur in einem sehr engen Rahmen, und es erscheint deshalb kaum zulässig, die abweichenden Befunde *Tschirch's* auf Grund einer Verschiedenheit des Ausgangsmaterials zu erklären. Von den, wie wir heute wissen, für die therapeutische Wirksamkeit in erster Linie verantwortlichen Substanzen findet *Tutin* nur eine relativ geringe Menge eines amorphen Gemisches von Rhein- und Aloe-emodin-glykosiden, denen er zudem jede Wirksamkeit abspricht. Angesichts der im übrigen sorgfältigen Arbeitsweise von *Tutin* überrascht die geringe Ausbeute an Glykosidsubstanzen; wir glauben, die Erklärung dafür im Abschnitt B geben zu können.

In den folgenden Jahrzehnten wendet sich das Interesse der Forscher andern Anthrachinondrogen, insbesondere Aloe, Frangula und Rhamnus zu. Bereits 1908 isolieren *N. Waliaschko* und *N. Krassowski*<sup>1)</sup> aus den Früchten von *Rhamnus cathartica* (Kreuzdorn) neben Emodinglykosiden das Glykosid eines reduzierten Emodins, das „Jesterin“, womit zum erstenmal ein einheitlicher Vertreter der Gruppe der Anthranolglykoside bekannt geworden ist. Mit Hilfe des Reagens von *Mecke* (Selenige Säure + Schwefelsäure), das nach *O. Tunnmann*<sup>2)</sup> als spezifisches Reagens auf Anthranole verwendet werden kann, zeigen *R. Wasicky* und seine Schüler<sup>3)</sup>, dass auch im Rhabarber und in der Frangularinde Anthranolglykoside vorhanden sein müssen. *M. Bridel* und *C. Charaux*<sup>4)</sup> gelingt es, im Frangularosid ein Anthranolglykosid aus Frangularinde zu isolieren. 1931 weist *F. Hauser*<sup>5)</sup> nach, dass auch das viel untersuchte Anthraglykosid aus Aloe, das Aloin, nicht wie bisher angenommen ein Glykosid des Aloe-emodins darstellt, sondern dass es in der Pflanze in reduzierter Form vorliegt.

Die Erkenntnis, dass sehr viele der bisher als Anthrachinonglykoside betrachteten Substanzen in ihrer genuinen Form als Anthranolglykoside vorliegen, wirkte sich auch auf die neueren Untersuchungen über Senna befruchtend aus. Im Jahre 1936 vertraten *W. Straub* und *H. Gebhardt*<sup>6)</sup> die Auffassung, dass wahrscheinlich auch die wirksamen Bestandteile der Senna aus Anthranolglykosiden bestehen. Es gelang ihnen, ein mit Säure schwer spaltbares Glykosid zu isolieren, dessen Aglykon erst nach der Oxydation die bekannte *Bornträger'sche* Reaktion, d. h. Rotfärbung in Alkali aufwies. Damit wurde gezeigt, dass die spezifisch wirksamen Bestandteile der Senna nicht Anthrachinonglykoside sind und dass das Auftreten freier Anthrachinone auf Sekundärreaktionen (Abspaltung des Zuckers und anschließende Oxydation) beruhen muss. *Straub* legte dem Aglykon des

1) ж **40**, 1502 (1908).

2) Apoth. Ztg. **30**, 526 (1915).

3) Z. B. Boll. Chim. Farm. **64**, 163; C. **1925**, II, 71.

4) C. r. **191**, 1374 (1930).

5) Pharm. acta Helv. **6**, 79 (1931).

6) Arch. exp. Path. Pharm. **181**, 399 (1936).

von ihm isolierten, sog. schwer spaltbaren Glykosids die Formel eines Aloe-emodin-anthranols zugrunde und nahm an, dass sein Glykosid auf 1 Mol Aglykon 2 Mol eines Zuckers enthalte. Wahrscheinlich hat *Straub* unreines Sennosid A in Händen gehabt, wobei ihm die Säurenatur des Aglykons entgangen sein dürfte. Es ist uns nicht gelungen, aus den uns zur Verfügung stehenden Sennadrogen das *Straub*'sche Präparat zu gewinnen. Ein uns von *H. Gebhardt* zur Verfügung gestellter eingetrockneter Infus nach *Straub* war nach der Aglykonspaltung mit Säure praktisch frei von Emodin-anthranol und Emodin; dagegen liessen sich die Aglykone aus ätherischer Lösung mit Natriumhydrogencarbonat spielend extrahieren und zeigten somit den vermuteten Säurecharakter der Senna-aglykone.

In unserer ersten Mitteilung<sup>1)</sup> referierten wir kurz über einige Eigenschaften der von uns aus Senna isolierten krystallisierten Wirkstoffe, die wir mit Sennosid A und Sennosid B bezeichneten. In einer zweiten Mitteilung<sup>2)</sup> beschrieben wir eine kolorimetrische Methode zur exakten Bestimmung der Sennoside in Drogen und Drogenextrakten. Im folgenden berichten wir nun ausführlicher über die Isolierung und die Eigenschaften der Sennoside, ihre hydrolytische Spaltung, die Bestimmung des Zuckers und die Oxydation der Aglykone zum Rhein.

### B. Die Isolierung der Sennoside.

Wir kommen zunächst zurück auf die Arbeit von *Tutin* (l. c.). Der Autor extrahierte Sennadrogen, entweder direkt oder nach einer Vorextraktion mit Äther, erschöpfend mit absolutem Alkohol, womit er wohl viele Extraktivstoffe, nicht aber die eigentlichen Wirkstoffe herauslöste. Die Sennoside liegen nämlich in der Droge zum grössten Teil als mehr oder weniger wasserlösliche Salze vor und lassen sich in dieser Form mit absolutem Alkohol nur sehr schwer extrahieren. So hat *Tutin* die Hauptmenge der glykosidischen Wirksubstanzen mit dem Drogenrückstand verworfen.

Der Gedanke liegt nahe, der Droge die wasserlöslichen Sennosidsalze mit Wasser zu entziehen. Die Erfahrung zeigt aber, dass dieser Weg praktisch nicht gangbar ist. Einerseits werden durch Wasser grössere Mengen von Schleimstoffen, deren Abtrennung Schwierigkeiten bereitet, mitextrahiert; andererseits beeinträchtigt die starke Quellung des Drogenpulvers die Ausbeute.

Die Extraktion mit Wasser-Alkohol-Gemischen löst sowohl die Sennosidsalze als auch die freien Sennoside; aber selbst ein relativ hochprozentiger Alkohol extrahiert noch so viele unerwünschte Begleitstoffe, dass die Krystallisation der Sennoside aus solchen Extrakten auf grosse Schwierigkeiten stösst.

Die Extraktion mit reinem Alkohol ist, wie wir gesehen haben, bereits von *Tutin* mit unzureichendem Erfolg durchgeführt worden. Wir extrahierten die Droge zunächst wiederholt mit alkoholhaltigem Chloroform zur Entfernung von Fetten, Harzen, Chlorophyll usw. Auch

<sup>1)</sup> *A. Stoll, W. Kussmaul und B. Becker, Verh. Schweiz. Natf. Ges. 1941, 235.*

<sup>2)</sup> *W. Kussmaul und B. Becker, Helv. 30, 59 (1947).*

die freien Oxyanthrachinone, wie Rhein und Aloe-emodin, werden auf diese Weise entfernt. Es war interessant, so vorbehandelte Droge wiederholt mit absolutem Äthylalkohol nach *Tutin* zu extrahieren; das Lösungsmittel enthielt neben wenig anderen Extraktstoffen nur so geringe Mengen Sennoside, dass es erklärlich erscheint, weshalb *Tutin* mit seiner Arbeitsweise die Sennoside nicht auffinden konnte.

Extrahiert man nun die mit Chloroform und Äthylalkohol vor-extrahierte Droge wiederholt mit Methanol, in dem die Sennoside wie auch ihre Salze leichter löslich sind als in Äthanol, so wird bereits ein Teil der Wirkstoffe herausgelöst. Beim Einengen dieses Extraktes scheidet sich ein braunes Pulver ab, aus dem man die reinen Sennoside durch Überführung in die freien Säuren und Trennung auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Methanol nach der weiter unten beschriebenen Aufarbeitungsmethode gewinnen kann.

Versetzt man dagegen das methanolische Extraktionsmittel mit bestimmten organischen Basen, welche die in der Droge ebenfalls vorhandenen freien Sennoside in methanol-leichtlösliche Salze überführen, so erfolgt eine viel durchgreifendere Extraktion der Wirkstoffe. Gleichzeitig lösen sich aber auch bedeutend grössere Mengen dunkel gefärbter Ballaststoffe. Durch Zugabe einer methanolischen Lösung eines Calciumsalzes, nötigenfalls unter Zusatz von etwas Ammoniak, fällt man die Sennoside als in Methanol schwer lösliche Calciumsalze aus und trennt sie durch Filtration von der Hauptmenge der in Lösung bleibenden Ballaststoffe ab. Eine schwache organische Säure, am besten Oxalsäure, setzt aus einer Aufschlammung der Calciumsalze in Methanol die Sennoside in Freiheit. Das viel leichter lösliche Sennosid B geht in Lösung und wird vom schwerer löslichen Sennosid A und dem ausgefällten Calciumoxalat durch Filtration getrennt. Aus dem Filtrat kann man nach dem Einengen reines Sennosid B in direkter, wenn auch sehr träge verlaufender Krystallisation gewinnen. Das Sennosid A wird mit methanolischem Triäthylamin aus dem Filtrerrückstand als leicht methanollösliches Triäthylaminsalz herausgelöst. Nach dem Ansäuern der so gewonnenen Lösung mit methanolischer Bromwasserstoffsäure krystallisiert das Sennosid A in kurzer Zeit aus.

Noch besser gelingt die Reindarstellung der Sennoside A und B nach saurer Extraktion der Droge. Zieht man die mit Chloroform-Alkohol vorextrahierte Droge mit oxalsäurehaltigem Methanol aus, so werden die Sennoside in der Droge selbst in Freiheit gesetzt und durch Methanol weitgehend extrahiert. Der Vorteil der sauren Extraktion liegt vor allem darin, dass viel weniger Begleitstoffe mit-herausgelöst werden. Dementsprechend fällt beim Konzentrieren des Extraktes das Sennosid A krystallin aus und wird nach dem Umfällen über das Triäthylaminsalz bereits recht rein erhalten. Versetzt man die Mutterlauge von Sennosid A mit Calciumchlorid und methanolischem

Ammoniak bis zum Neutralpunkt, so fällt ein hochprozentiges Calciumsalz von Sennosid B aus, das durch Filtration von in Lösung bleibenden Ballststoffen abgetrennt wird. Zugabe von Oxalsäure zur Aufschlammung des Salzes in Methanol setzt Sennosid B in Freiheit, dessen Lösung von ausgeschiedenem Calciumoxalat abfiltriert, mit Wasser versetzt und im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft wird. Nach 1 bis 2 Tagen scheidet sich Sennosid B in wohlkrystallisierter Form ab.

Da Sennosid A in Methanol recht schwer löslich ist, enthält die Droge nach der ersten, sauren Extraktion immer noch freies Sennosid A. Eine nachträgliche Extraktion des bereits sauer extrahierten Drogenrückstandes mit Methanol, das eine organische Base wie Triäthylamin im Überschuss enthält, liefert eine weitere Menge von Sennosid A fast frei von Begleitstoffen. Beim Eingiessen des konzentrierten Extraktes in methanolische Bromwasserstoffsäure fällt Sennosid A als ockergelbes Krystallpulver aus.

Die totale Ausbeute an krystallisierten Sennosiden beträgt 3 bis 4,5 g Sennosid A und 3 bis 5 g Sennosid B pro Kilogramm Droge, je nach deren Qualität.

### C. Eigenschaften der Sennoside.

Sennosid A ist unlöslich in Benzol, Äther, Chloroform, schwer löslich in absolutem Alkohol, wenig löslich in Methanol, Glykol-monoäthyläther, Aceton und Dioxan. Schon ein geringer Wassergehalt der letzterwähnten Gruppe von Solventien lässt die Löslichkeit stark ansteigen; ihr Maximum wird bei einem Wassergehalt von etwa 30% erreicht; in 70-proz. Aceton z. B. ist Sennosid A gut, in 70-proz. Dioxan sehr gut löslich. Mit weiter steigendem Wassergehalt nimmt die Löslichkeit wieder ab und verschwindet bei reinem Wasser vollständig.

Zur Reinigung krystallisiert man Sennosid A unter Bedingungen, die im experimentellen Teil beschrieben werden, aus wasserhaltigem Glykol-monoäthyläther oder wässrigem Aceton um, woraus es in gut ausgebildeten, leuchtend gelben, rechteckigen Platten krystallisiert.

Die Schwer- bzw. Unlöslichkeit in reinen Lösungsmitteln erschwert die Ermittlung physikalischer Konstanten. Die spezifische Drehung z. B. konnte nur in Lösungsmittelgemischen bestimmt werden; sie ist stark von der prozentualen Zusammensetzung des Lösungsmittels abhängig:

$$\begin{aligned} [\alpha]_{\text{D}}^{20} \text{ in } 60\text{-proz. Aceton} &= -164^{\circ} \quad (c = 0,1) \\ &70\text{-proz. Aceton} = -147^{\circ} \quad (c = 0,1) \\ &70\text{-proz. Dioxan} = -24^{\circ} \quad (c = 0,2) \end{aligned}$$

Sennosid A besitzt keinen eigentlichen Schmelzpunkt; es verkohlt langsam zwischen 200—240°, wobei der Eintritt der Verkohlung stark von der Geschwindigkeit des Erhitzens abhängig ist.

Sennosid B ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leichter löslich als Sennosid A und zeigt die gleiche Eigentümlichkeit wie dieses, dass nämlich seine Löslichkeit in wasserhaltigen Lösungsmitteln stark ansteigt und am grössten ist bei einem Wassergehalt von etwa 30%. Beim Umkrystallisieren aus wässrigem Glykol-monoäthyläther oder Aceton krystallisiert die Substanz in schmalen, hellgelben Prismen. Im Gegensatz zu Sennosid A ist Sennosid B in siedendem Wasser etwas löslich und krystallisiert daraus nach dem Erkalten und längerem Stehen in feinen Nadeln. Die spezifische Drehung konnte wiederum nur in Lösungsmittelgemischen bestimmt werden:

$$\begin{aligned} [\alpha]_D^{20} \text{ in 70-proz. Aceton} &= -100^\circ \quad (c = 0,2) \\ &\text{in 70-proz. Dioxan} = -67^\circ \quad (c = 0,4) \end{aligned}$$

Die Zersetzung beim Erhitzen vollzieht sich in einem etwas engeren Temperaturbereich als beim Sennosid A; unter teilweiser Zersetzung fliesst die Substanz zwischen 180–186° zusammen.

Die Sennoside werden durch Licht und Luftsauerstoff verändert; besonders in alkalischer Lösung färben sie sich ziemlich rasch dunkel. Diese oxydativen Veränderungen können durch Katalysatoren entweder stark beschleunigt oder verlangsamt werden.

Die Elementaranalyse ergibt für beide Sennoside die Bruttoformel  $C_{21}H_{20}O_{10}$ , oder für die bimolekulare Formulierung  $C_{42}H_{38}O_{20}$ . Die Annahme der bimolekularen Form wird durch die mit einer Reihe von Derivaten ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen erhärtet, worüber wir in der 4. Mitteilung<sup>1)</sup> berichten.

Die Leichtlöslichkeit der Sennoside in Natriumhydrogencarbonat-Lösungen und die Bildung stabiler Salze sprechen eindeutig für das Vorliegen einer freien Carboxylgruppe, die sich mit Natronlauge auch direkt titrieren lässt. Unter den Salzen der Sennoside interessierte uns besonders das Calciumsalz, das wir, wie beschrieben, im Verlaufe der Isolierung der Glykoside aus der Droge zur Abtrennung von Ballaststoffen benützten. Das in prachtvollen, rechteckigen Platten krystallisierende Calciumsalz von Sennosid A ebenso wie das bisher nur amorph erhaltene Calciumsalz von Sennosid B stimmen in ihrem Calciumgehalt sehr gut mit den von der Theorie auf Grund der oben aufgeführten Bruttoformeln verlangten Werten überein.

Die saure Hydrolyse liefert bei beiden Sennosiden das gleiche Ergebnis: Auf 1 Mol Aglucon wird 1 Mol D-Glucose abgespalten. Bei 100° verläuft die Spaltung von Sennosid B bedeutend leichter als von Sennosid A; bei abnehmender Spaltungstemperatur werden die Unterschiede kleiner, um bei 60° fast ganz zu verschwinden. Die leichtere Spaltbarkeit von Sennosid B bei höheren Temperaturen dürfte durch dessen grössere Löslichkeit in heissem Wasser bedingt sein; Sennosid A ist selbst in siedendem Wasser praktisch unlöslich.

<sup>1)</sup> A. Stoll und B. Becker, Pharm. acta Helv. **24**, (1949), im Druck.

Die Aglucone beider Sennoside, für die wir die Bezeichnung „Sennidin A“ und „Sennidin B“ vorschlagen, konnten durch Spaltung mit wässerigen Mineralsäuren nur amorph erhalten werden, das Sennidin A als grüngelber, oft gallertiger Niederschlag, das Sennidin B als gelbes Pulver.

Durch vielfache Variation der Spaltungsbedingungen, z. B. durch Alkoholyse, versuchten wir zu krystallisierten Agluconen zu gelangen, doch wurden sie auch auf diesem Wege nur in amorphem Zustand erhalten, während die Isolierung des Zuckers in Form des krystallisierten  $\alpha$ -Methyl-glucosids gelang. Auch die enzymatische Spaltung z. B. von Sennosid A mit Schneckenenzym führte nicht zum Ziel, denn auch in diesem Versuche war das abgespaltene Aglucon amorph.

Begreiflicherweise wurde die chemisch-strukturelle Untersuchung der Sennidine durch ihren amorphen Zustand erschwert. Auch ihre Schwerlöslichkeit in vielen der gebräuchlichen Lösungsmittel und die geringe Haltbarkeit in alkalischer Lösung standen der Untersuchung hindernd im Wege. Wir versuchten daher, durch die Herstellung von Derivaten und durch die Überführung der Sennidine in bekannte Substanzen Aufschluss über ihre Struktur zu gewinnen. Der wesentliche Versuch, der die Zuordnung der Sennoside zu einem bestimmten Typus der Oxyanthrachinone ermöglichte, war die Oxydation der Aglucone, die bei beiden Sennidinen zum Rhein, der 1,8-Dioxyanthrachinon-3-carbonsäure führte. Die Identifizierung des Rheins erfolgte in substantia sowie durch Überführung in den Rhein-diacetat-methylester, der sehr gute Krystallisationseigenschaften und einen scharfen Schmelzpunkt besitzt. Sowohl das Sennidin A wie das Sennidin B wurden durch Chromsäure in gleicher Weise unter so milden Bedingungen oxydiert, dass die Oxydation einer Methyl- oder einer Oxy-methylgruppe zur Carboxylgruppe unwahrscheinlich ist.

Da nach Angabe früherer Autoren, insbesondere von *W. Straub* (l. c.) mit dem Vorliegen von Aloe-emodin zu rechnen war, oxydierten wir in Parallelversuchen Aloin, Sennosid A und Sennosid B mit Eisentrichlorid nach der von *R. S. Cahn*<sup>1)</sup> für die Darstellung von Emodin aus Aloin ausgearbeiteten Vorschrift. Erwartungsgemäss erhielten wir aus Aloin Emodin, aus den beiden Sennosiden aber Rhein. Damit ist bewiesen, dass den Sennosiden nicht Emodin sondern Rhein zu Grunde liegt.

### Experimenteller Teil.

#### 1. Die Isolierung der Sennoside A und B aus der Droge.

1 kg getrocknete, feingepulverte Blätter von *Cassia angustifolia* werden viermal mit je 3,5 l alkoholhaltigem Chloroform während 10 Minuten durchgeschüttelt, abgenutscht und jeweils mit 500 cm<sup>3</sup> desselben Lösungsmittels nachgewaschen. Aus praktischen Gründen gelangt ein azeotropes Gemisch von 93 Teilen Chloroform und 7 Teilen Äthylalkohol<sup>2)</sup> zur Anwendung.

<sup>1)</sup> Soc. 1932, 2573.

<sup>2)</sup> *J. Wade* und *H. Finemore*, Soc. 85, 938 (1904).

Für den nachfolgenden Hauptextrakt mit saurem Methanol sind insgesamt 16 l Methanol, in dem 20 g Oxalsäure gelöst sind, notwendig. Man extrahiert wie beim Vorextrakt viermal mit je 3,5 l und wäscht mit 0,5 l nach. Der erste Extrakt läuft tief braungelb, der vierte Auszug nur noch blass gelbbraun ab. Die vereinigten Extrakte dampft man im Vakuum bei einer Temperatur von nicht über 30° auf 2 bis 2,5 l ein und lässt das Konzentrat über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dabei scheidet sich rohes Sennosid A aus, während Sennosid B in Lösung bleibt. Aus der braunen Ausscheidung geht beim wiederholten Zerreiben mit triäthylamin-haltigem Methanol das Sennosid A in Lösung. Man trennt dieses von braunschwarzen Begleitstoffen durch Filtration und lässt das Filtrat in überschüssige methanolische Bromwasserstoffsäure einlaufen. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Sennosid A aus und kann nach 2 bis 3 Stunden auf einer Nutsche gesammelt und mit Methanol gründlich gewaschen werden. Dieses Rohkristalliat stellt ein lockeres Krystallpulver von gelber bis braungelber Farbe dar und wiegt nach dem Trocknen 2 bis 3 g.

Die Mutterlauge des Hauptextraktes, die das Sennosid B enthält, versetzt man mit 200 bis 300 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. methanolischen Lösung von Calciumchlorid und lässt unter Umschwenken aus einer Bürette solange verdünntes, methanolisches Ammoniak zufließen, bis die Farbe des ausfallenden Calciumsalzes von lehmgelb gerade nach braun umschlägt. Man saugt den Niederschlag, der neben dem Calciumsalz von Sennosid B grössere Mengen Calciumoxalat enthält, ab, wäscht gründlich mit Methanol nach und trocknet im Vakuum bei 40°.

Zur Freisetzung von Sennosid B trägt man das feingepulverte Gemisch der Calciumsalze unter Rühren so vorsichtig in kleinen Portionen in 100 cm<sup>3</sup> Wasser ein, dass sich keine Knollen bilden. Durch die Zugabe einer Lösung von 4 g Oxalsäure in 40 cm<sup>3</sup> Methanol erreicht man gerade kongosaurer Reaktion. Man rührt während 10 Minuten, lässt 1 l Methanol zufließen und rührt weitere 30 Minuten. Der zur Hauptsache aus Calciumoxalat bestehende Niederschlag wird abfiltriert und das klare, gelbbraune Filtrat im Vakuum bei 25° bis 30° auf ein Volumen von ca. 150 cm<sup>3</sup> eingedampft. Gegen den Schluss des Eindampfens trübt sich die Lösung und beginnt oftmals heftig zu schäumen und zu stossen. Durch ein- bis zweimaliges Ausschütteln mit Chloroform können die Trübungen, die z. T. aus Rhein bestehen, entfernt werden. Aus der klaren wässrigen Lösung kristallisiert nach dem Animpfen im Verlaufe von 1 bis 2 Tagen Sennosid B aus. Man trennt die Krystalle von der braunschwarzen sirupösen Mutterlauge auf einer Sinternutsche und wäscht so lange mit Wasser, bis dieses farblos abläuft. Anschliessend wäscht man mit Alkohol, bis das Filtrat keine grünbraune Trübung mehr aufweist und klar hellgelb abfließt.

Auf der Nutsche verbleibt ein hochprozentiges hellgelbes Krystalliat von Sennosid B. Aus der erneut im Vakuum konzentrierten und angeimpften Mutterlauge erfolgt nach 1 bis 2 Tagen eine zweite Krystallisation, deren Mutterlauge nach nochmaligem Einengen einen dicken Sirup bildet. Nach tropfenweiser Zugabe des halben Volumens Alkohol unter ständigem Umschwenken kristallisiert im Laufe einiger Tage oft noch eine beträchtliche Menge Sennosid B, das wie oben beschrieben abgesaugt und gewaschen wird.

Die Gesamtausbeute an krystallisiertem rohem Sennosid B aus den verschiedenen Fraktionen beträgt 3 bis 5 g pro kg Droge.

Aus dem Drogenrückstand lässt sich noch mehr Sennosid A gewinnen, indem man der sauren Hauptextraktion noch eine alkalische Nachextraktion folgen lässt. Zu diesem Zwecke wird der Drogenrückstand zweimal mit je 2 l Methanol unter Zusatz von so viel Triäthylamin, dass das Lösungsmittel alkalisch reagiert, ausgezogen. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum auf  $\frac{1}{2}$  l eingeeengt und dann direkt in überschüssige methanolische Bromwasserstoffsäure gegossen, worauf ein etwas dunkler gefärbtes Sennosid A in einer Ausbeute von 1 bis  $1\frac{1}{2}$  g krystallisiert.

Die Gesamtausbeute an Sennosid A beträgt somit 3 bis  $4\frac{1}{2}$  g pro kg Droge.

## 2. Reinigung und Elementaranalyse der Sennoside.

Zur weiteren Reinigung der Sennoside eignet sich Umkrystallisieren aus Lösungsmittelgemischen, deren Zusammensetzung möglichst genau einzuhalten ist, da die Glucoside sonst oft nur amorph ausfallen.

Man löst z. B. 10 g Rohkrystallisat von Sennosid A in 900 cm<sup>3</sup> eines am Rückfluss siedenden Gemisches von 3 Vol. Aceton und 2 Vol. Wasser, filtriert die Lösung durch einen Heisswassertrichter und gibt 180 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu, so dass nun das Mischungsverhältnis Aceton-Wasser 1:1 beträgt. Dann kühlt man ab, saugt das in grossen rechteckigen Platten krystallisierende Sennosid A nach 2 Stunden ab und wäscht mit reinem Aceton nach. Diese Umkrystallisation wird so oft wiederholt, bis die zuerst orangegelbe Mutterlauge nur noch blass gelbgrün abläuft. Zur Aufbewahrung werden die leuchtend gelben Krystalle am besten in lichtundurchlässigen, evakuierten Ampullen eingeschmolzen.

Sehr rasch erhält man ein reines Produkt durch Umkrystallisieren aus Glykol-monoäthyläther. Man löst das rohe Glucosid in einer siedenden Mischung von gleichen Teilen Glykol-monoäthyläther und Wasser, filtriert heiss und kühlt rasch ab, worauf das Sennosid A in leuchtend gelben Krystallen erscheint.

Zur Analyse wurde Sennosid A bei 100° im Hochvakuum getrocknet.  
3,068; 3,243; 3,248 mg Subst. gaben 6,540; 6,907; 6,954 mg CO<sub>2</sub> und 1,291; 1,343, 1,425 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub> (432,16)	Ber. C 58,31	H 4,63%
C <sub>42</sub> H <sub>38</sub> O <sub>20</sub> (862,3)	Ber. „ 58,44	„ 4,44%
	Gef. „ 58,14; 58,09; 58,39	„ 4,77; 4,63; 4,91%

Das bedeutend leichter lösliche Sennosid B reinigt man durch Auflösen von 10 g in einer siedenden Mischung von 200 bis 300 cm<sup>3</sup> Aceton-Wasser (3:2), filtriert heiss und versetzt mit Wasser bis zu einem Mischungsverhältnis von 2 Vol. Aceton auf 3 Vol. Wasser. Im Verlauf von 2 bis 3 Stunden krystallisiert das Sennosid B in hellgelben, dünnen, flachen Prismen aus und wird auf der Nutsche mit etwas reinem Aceton gewaschen. Die über Phosphorpentoxyd getrockneten Krystalle werden am zweckmässigsten vor Licht geschützt in einer evakuierten Ampulle aufbewahrt.

Auch durch Umkrystallisieren aus einem siedenden Gemisch von Glykol-monoäthyläther und Wasser 1:1, das man nach der Filtration mit dem gleichen Volumen heissen Wassers versetzt, kann das Sennosid B rein erhalten werden.

Zur Analyse wurde es bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,029; 2,854 mg Subst. gaben 6,510; 6,149 mg CO<sub>2</sub> und 1,330; 1,167 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub> (432,16)	Ber. C 58,31	H 4,63%
C <sub>42</sub> H <sub>38</sub> O <sub>20</sub> (862,3)	Ber. „ 58,44	„ 4,44%
	Gef. „ 58,61; 58,76	„ 4,63; 4,77%

Titration: Man suspendiert die im Hochvakuum getrocknete Substanzprobe (etwa 0,1 bis 0,2 g) in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und titriert unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator mit 0,1-n. Natronlauge. Mit fortschreitender Neutralisation geht die Substanz mit grünstichig gelber Farbe in Lösung, die beim Äquivalenzpunkt etwas unscharf nach Gelborange umschlägt.

102,0; 99,5 mg Sennosid A verbrauchten 2,285; 2,222 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH.

Äquivalentgewicht: Ber. 432 Gef. 446; 448.

98,5; 222,1 mg Sennosid B verbrauchten 2,243; 4,990 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH.

Äquivalentgewicht: Ber. 432 Gef. 439; 445.

### 3. Die Calciumsalze der Sennoside.

Die Calciumsalze spielten bei der Isolierung und Charakterisierung der Sennoside eine wichtige Rolle.

860 mg Sennosid A werden in 30 cm<sup>3</sup> Methanol suspendiert und bis zur alkalischen Reaktion tropfenweise mit Triäthylamin versetzt, wodurch das Glucosid als Triäthylaminsalz in Lösung geht. Zur gelbbraunen Lösung fügt man nun, solange eine Fällung entsteht, Calciumchlorid in Methanol. Es sind dazu etwa 10,5 cm<sup>3</sup> einer 0,1-m. Calciumchlorid-Lösung (ber. 10,0 cm<sup>3</sup>) notwendig.

Die gelborange Fällung wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und noch feucht in 40 cm<sup>3</sup> Wasser aufgelöst. Nach Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> Alkohol krystallisiert das Calcium-

salz beim Reiben mit einem Glasstab in zu Büscheln angeordneten, flachen Prismen in einer Ausbeute von 750 mg (80% d. Th.) aus. Die so erhaltenen Krystalle werden bei 65° in Wasser gerade gelöst und mit dem gleichen Volumen Aceton versetzt, worauf das Calciumsalz von Sennosid A in glänzenden, dünnen, rechteckigen Platten von blass gelblichbrauner Farbe krystallisiert.

Ca.-Bestimmung: 0,1975 g Subst. gaben 0,0294 g  $\text{CaC}_2\text{O}_4, \text{H}_2\text{O}$ .

$(\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_{10})_2 \cdot \text{Ca} + 1 \text{ Aceton (960)}$  Ber. 4,16% Gef. 4,08%.

Das auf gleiche Weise dargestellte Calciumsalz von Sennosid B konnte nur amorph erhalten werden. Nach zweimaligem Umfällen aus 1 Teil Wasser mit 2 Teilen Alkohol fiel es als lehmgelbes Pulver an.

Ca.-Bestimmung: 0,2100 g Subst. gaben 0,0342 g  $\text{CaC}_2\text{O}_4, \text{H}_2\text{O}$ .

$(\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_{10})_2 \cdot \text{Ca}$  (902) Ber. 4,44% Gef. 4,47%.

#### 4. Die saure Hydrolyse der Sennoside.

200 mg über Phosphorpentoxyd getrocknetes Sennosid A werden in 2 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert, mit einigen Tropfen Hydrogencarbonat in Lösung gebracht und die klare gelbe Lösung mit 2 cm<sup>3</sup> 8-n. Schwefelsäure versetzt. Man erhitzt 2 Stunden auf dem Dampfbad und trennt darauf das ausgeschiedene Aglucon durch Filtration mit einer Glassinternutsche ab.

Das über Phosphorpentoxyd getrocknete, grünlichgelbe, amorphe Sennidin A wiegt 126 mg = 62,9% (ber. 62,5%). Die Krystallisation des Aglucons ist bisher aus verschiedensten Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen nicht gelungen.

Das farblose, schwefelsaure Filtrat, welches den abgespaltenen Zucker enthält, wird mit Bariumcarbonat neutralisiert, vom Bariumsulfatniederschlag abfiltriert und mit Wasser auf 50 cm<sup>3</sup> aufgefüllt. Die Lösung dreht im 2 dm-Rohr + 0,17°, was einem Gehalt von 81 mg D-Glucose ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52,5^\circ$ ) = 40,5% entspricht (ber. 1 Mol. Glucose auf 1 Anthracenrest 42,5%).

Die auf wenige cm<sup>3</sup> konzentrierte Lösung wird mit Phenylhydrazin und einigen Tropfen Eisessig versetzt und auf dem Dampfbad 1½ Stunden erhitzt. Während dieser Zeit scheidet sich das Osazon krystallin ab. Es wird abgesaugt, gründlich mit Aceton gewaschen und aus 70-proz. Alkohol umkrystallisiert: hellgelbe Nadeln vom Smp. 205°, die mit einem Vergleichspräparat von D-Glucosazon (Smp. 205°) keine Depression geben.

Zur Gewinnung des Zuckers selbst wird in einem andern Ansatz die vom Bariumsulfat befreite Lösung völlig zur Trockne verdampft, der Rückstand in siedendem Methanol aufgenommen, mit etwas Tierkohle geklärt und das klare Filtrat bis fast zur Sirupkonsistenz eingengt. Auf Animpfen krystallisiert innert Stunden oder Tagen D-Glucose in langen dünnen Prismen, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol den Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 144–146° zeigen.

Die Hydrolyse von Sennosid B verläuft ganz analog und liefert die gleichen Werte.

Über die Spaltung der Sennoside mit konz. Salzsäure berichteten wir bereits in unserer zweiten Mitteilung (l. c.).

#### 5. Alkoholyse.

100 mg Sennosid B werden mit 2 cm<sup>3</sup> 2-n. methanolischer Salzsäure versetzt und in verschlossenem Gefäß während 10 Tagen im Thermostaten bei 38° gehalten. Darauf wird mit Wasser verdünnt und das Methanol an der Pumpe bei Zimmertemperatur verjagt.

Man filtriert vom ausgeschiedenen amorphen Sennidin B ab, entfernt im praktisch farblosen Filtrat alles Halogen mit Silbercarbonat, dampft die Lösung zur Trockne, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf, filtriert von den letzten Spuren Silber ab, dampft erneut zur Trockne und nimmt den Rückstand in heissem Alkohol auf. Die heiss filtrierte Lösung wird bis zum dünnen Sirup eingengt, aus dem sich nach einiger Zeit lange, dünne Prismen vom Smp. 166° ausscheiden; sie zeigen mit einer Vergleichsprobe von  $\alpha$ -Methylglucosid (Smp. 166°) keine Depression.

Auch das durch Alkoholyse gewonnene Sennidin B konnte bisher nicht krystallisiert erhalten werden.

## 6. Enzymatische Spaltung.

200 mg feingepulvertes Sennosid A wurden mit 4 cm<sup>3</sup> Schneckenenzym, (entsprechend ca. 2 Schnecken)<sup>1)</sup>, 6 cm<sup>3</sup> 0,3-m. Phosphatpuffer p<sub>H</sub> 6,2 und etwas Toluol versetzt und im Thermostaten bei 36° aufbewahrt. Alle 24 Stunden wurde in einem aliquoten Teil der Zuckergehalt durch Titration nach *Fehling-Lehmann-Schoorl* festgestellt. Bereits nach 48 Stunden war die Spaltung praktisch beendet. Am Boden des Gefäßes hatte sich das schwerlösliche Aglucon abgesetzt. Da es stark verunreinigt war, wurde es in Äther aufgenommen; aber auch das enzymatisch abgespaltene Sennidin A war nicht zur Krystallisation zu bringen; es zeigte die gleichen Eigenschaften wie auf chemischem Wege gewonnene Agluconpräparate. In der wässrigen Lösung konnte nach Entfernung der Eiweißstoffe die D-Glucose als Glucosazon nachgewiesen werden.

## 7. Oxydation der Aglucone mit Chromsäure.

Wie bemerkt, liefern die Sennidine A und B dasselbe Oxydationsprodukt, das Rhein. 100 mg Sennidin A oder Sennidin B werden in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig aufgeschlämmt und so lange zum Sieden erhitzt, bis die Hauptmenge in Lösung gegangen ist. Man kühlt nun auf 70° ab und versetzt mit 5 cm<sup>3</sup> einer Lösung von 1% Chromtrioxyd in Eisessig, hält die Lösung 10 Minuten bei 70° und lässt hierauf noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Den gleichen Effekt erreicht man, wenn man das Aglucon in viel heissem Eisessig völlig in Lösung bringt und darauf während 12 Stunden bei Zimmertemperatur mit der Chromsäure stehen lässt. Nun wird das Oxydationsprodukt mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser ausgefällt und nach einer Stunde zentrifugiert. Der sehr schwer filtrierbare, orangefarbene Niederschlag wird in Wasser aufgeschlämmt, erneut zentrifugiert und nun mit verdünnter Salzsäure 30 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt, um ihn krystallin und damit leicht filtrierbar zu machen. Man saugt ihn ab und wäscht mit heissem Wasser aus. Die Ausbeute an rohem Rhein beträgt 70 mg. Nach zweimaliger Umkrystallisation aus siedendem Pyridin wird es in Form eines goldgelben Nadelfilzes erhalten, Zersetzungspunkt zwischen 315 und 320°.

Zur weiteren Charakterisierung führten wir das Oxydationsprodukt in den Rhein-diacetyl-methylester über: 200 mg der 1,8-Dioxy-anthrachinon-3-carbonsäure aus Sennidin werden mit 4 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid + 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und über Nacht stehengelassen. Zusatz von Wasser zersetzt das überschüssige Anhydrid und fällt das Diacetylderivat aus. Es wird aus ca. 100 cm<sup>3</sup> Alkohol umkrystallisiert und liefert 200 mg Diacetyl-rhein als gelbe Nadeln vom Smp. 247°. Durch Versetzen der Diacetylverbindung in Aceton mit einer ätherischen Diazomethanlösung und Stehenlassen über Nacht wird der Methylester gebildet. Man dampft die völlig klare Lösung zur Trockne, nimmt den Rückstand in wenig Chloroform auf, filtriert von geringen Verunreinigungen und konzentriert die Lösung auf ein kleines Volumen. Auf Zusatz von Methanol krystallisiert der Rhein-diacetyl-methylester in gut ausgebildeten, prismatischen Nadeln vom Smp. 194° aus.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,362; 3,219 mg Subst. gaben 7,727; 7,411 mg CO<sub>2</sub> und 1,163; 1,025 mg H<sub>2</sub>O

3,572 mg Subst. verbrauchten 1,868 cm<sup>3</sup> 0,01-n. NaOH

3,939; 4,555 mg Subst. gaben 2,385; 2,842 mg AgJ

C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 62,80	H 3,69	CH <sub>3</sub> CO 22,51	CH <sub>3</sub> O 8,11%
(382)	Gef. „ 62,68; 62,81	„ 3,87; 3,56	„ 22,50	„ 8,00; 8,19%

## 8. Oxydation mit Eisenchlorid.

200 mg Sennosid A bzw. Sennosid B (entsprechend 125 mg Aglucon) wurden mit 1 g Eisenchlorid in 3 cm<sup>3</sup> Wasser während 5 Stunden am Rückfluss in Sieden gehalten. Der nach dem Erkalten abfiltrierte, gelblich-dunkle Rückstand wurde gründlich mit Wasser ausgewaschen und getrocknet und hierauf wiederholt mit siedendem Toluol extrahiert.

<sup>1)</sup> Magensaft der Weinbergschnecke, für dessen Überlassung wir Herrn Prof. *Karrer*, Zürich, zu Dank verpflichtet sind.

Der beim Eindampfen hinterbleibende Rückstand (65 mg) wurde aus 2 cm<sup>3</sup> Pyridin umkrystallisiert. Die dabei ausgeschiedenen orangegelben Krystalle zeigten den Zersetzungspunkt 316–318° und waren identisch mit Rhein.

Oxydierte man Aloin unter den genau gleichen Bedingungen mit Eisenchlorid, so erhielt man in ähnlicher Ausbeute Aloe-emodin, das aus Alkohol in Form orangeroter Nadeln vom Zersetzungspunkt 220° krystallisierte und noch durch Überführung in Tribenzoyl-emodin vom Schmelzpunkt 233° charakterisiert wurde.

### Zusammenfassung.

Nach einer geschichtlichen Übersicht über frühere Versuche zur Darstellung aktiver Inhaltsstoffe aus Sennesblättern wird erstmals eine genaue Vorschrift zur Isolierung und Reindarstellung ihrer hauptsächlichsten Wirkstoffe, der Sennoside A und B, die Glucosidnatur besitzen, gegeben. Es werden die Eigenschaften dieser Glucoside, ihre Spaltung in D-Glucose und die zugehörigen Aglucone, die Sennidine A und B, beschrieben. Auch wird gezeigt, dass sich beide Aglucone durch milde Oxydation in dasselbe Anthrachinonderivat, das Rhein (1,8-Dioxyanthrachinon-3-carbonsäure), überführen lassen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
„Sandoz“ Basel.

## 253. Über die Löslichkeit der Alkalisalze von Hexanitro-diphenylamin in Wasser

von W. D. Treadwell und H. Hepenstrick.

(13. VIII. 49.)

Hexanitro-diphenylamin oder Dipikrylamin bildet mit zahlreichen Kationen mässig schwerlösliche Salze. *N. S. Poluektoff*<sup>1)</sup> benutzt eine Lösung von Natriumdipikrylaminat als Reagens auf Kalium, wobei das viel schwerer lösliche Kaliumsalz gefällt wird. *C. J. van Nieuwenburg* und *T. van der Hoek*<sup>2)</sup> empfehlen diesen Nachweis des Kaliums auch in Gegenwart von Cäsium. *A. Winkel* und *H. Maas*<sup>3)</sup> versuchten, die Schwerlöslichkeit des Kaliumsalzes zur gravimetrischen Kaliumbestimmung auszunützen. In einer Mischung von Wasser und Aceton haben sie die konduktometrische Bestimmung des Niederschlages vorgeschlagen.

*J. Kielland*<sup>4)</sup> hat Löslichkeitsbestimmungen von Dipikrylamin und seinem Kaliumsalz auf kolorimetrischer Grundlage ausgeführt, im Zusammenhang mit Versuchen zur kolorimetrischen Schnell-

<sup>1)</sup> Mikroch. **14**, 265 (1933–34).

<sup>2)</sup> Mikroch. **18**, 175 (1935).

<sup>3)</sup> Z. anorg. Ch. **49**, 827 (1936).

<sup>4)</sup> B. **71**, 220 (1938).