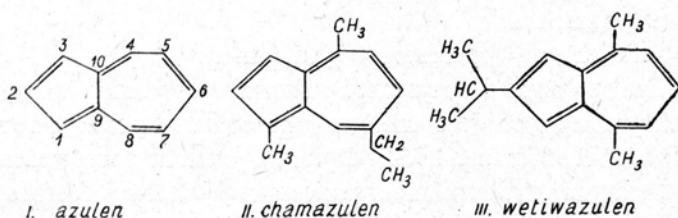


MARIA GAWŁOWSKA

AZULEN JAKO WSKAŹNIK CHEMOTAKSONOMICZNY

Nazwę «azulen» wprowadził do piśmiennictwa D. Piesse w 1864 r. dla niebiesko zabarwionych składników olejku eterycznego (lotnego) uzyskanego przez destylację koszyczków rumianku pospolitego *Matricaria chamomilla* L. (cyt. Gordon 1952). W terminologii dzisiejszej ten niebieski składnik olejku rumiankowego nosi nazwę «chamazulen». Obecność podobnych składników stwierdzono później i w niektórych innych olejkach, zaś ich budowę oraz właściwości fizyczne i chemiczne poznano lepiej w okresie ostatnich 50 lat. Z niektórych surowców roślinnych uzyskano również azuleny zabarwione fioletowo (wetiwazulen i laktarowiolina) lub zielono (werdazulen).

Azuleny są produktami odwodornienia seskwiterpenów, o charakterystycznej budowie opartej o bicykliczny rdzeń przedstawiający skondensowane pierścienie cyklopentenu i cykloheptenu, przy czym ustaloną numerację podstawników ilustruje wzór I.



Nie podstawiony związek uzyskali Plattner i Pfau (1937) i określili go jako azulen. Wykazuje on w swoich właściwościach fizycznych i chemicznych wiele analogii do izomerycznego naftalenu, lecz posiada silniejszą absorpcję światła w strefie widzialnej. Wpływ na tę absorpcję mają ponadto w związkach pochodnych (jak np. chamazulen — wzór II, wetiwasulene — wzór III) podstawniki w rdzeniu azulenowym, a przede wszystkim ich położenie, które warunkuje rozkład elektronów. Charakterystyczne dla azulenów są również widma w ultrafiolecie i podczerwieni. Mimo dużego niewysycenia azuleny są stosunkowo stabilne, ponieważ

przez przesuwanie elektronów mogą wytworzyć w siedmioczłonowym pierścieniu sekstet π elektronów, przechodząc w polarną formę, co wyjaśniły badania Jennen i Heilbronner (1953, 1954 cyt. Gildemeister, Hoffmann 1961).

Azuleny naturalne (występujące w olejkach roślinnych) są albo cieczeniami wrzącymi w temp. ok. 160—170° albo substancjami krystalicznymi o temp. top. 20—90°. Jako dowód pokrewieństwa między seskwiterpenami a azulenami mogą służyć podane w piśmiennictwie możliwości przeprowadzenia niektórych seskwiterpenów jak: gwajol, ledol, aromadendren, wetiwon w azuleny na drodze odwodornienia (Treibs, Barchet 1950 i inni badacze cyt. Michaluk, Oświecimska 1956b).

Azuleny są to przeważnie połączenia nieutlenione o charakterze węglowodorów, rzadziej są to formy utlenione np. aldehydy. Nazwy poszczególnych azulenów utworzono z nazw roślin wzgl. surowców, z których się je wyosabia, albo od zabarwienia tych związków np.:

chamazulen od *Matricaria chamomilla* L.

laktarazulen i lactarviolina od *Lactarius deliciosus* Fr.

eukazulen (euczazulen) od *Eucalyptus globulus* Lab.

kesazulen od *Eucalyptus Kesselli* Meiden et Blakely

wetiwaszulen od *Vetiveria zizanthoides* Stapf.

lindazulen od *Lindera strychnifolia* Vill.

guriunazulen od *Balsamum Gurjunae* (z *Dipterocarpus turbinatus* Gärttn. fil)

elemazulen od Elemi (balsam z *Canarium luzonicum* (Bl.) Gray)

gwajazulen od gwajolu

werdazulen od barwy zielonej.

Niektóre z tych azulenów opisywane w dawniejszym piśmiennictwie okazały się między sobą identyczne np.:

lindazulen = chamazulen

elemazulen = wetiwaszulen

guriunazulen = eukazulen = kesazulen = gwajazulen.

Azuleny można izolować i oczyszczać różnymi metodami. Jedną z najdawniejszych i najpraktyczniejszych jest metoda opracowana przez Sherndala (1915 cyt. Gildemeister, Hoffmann 1961). Opiera się ona na spostrzeżeniu, że azuleny reagują łatwo z silnymi kwasami nieorganicznymi, jak kwas fosforowy, siarkowy, tworząc z nimi związki addycyjne, które można rozłożyć działaniem wody regenerując w ten sposób nie zmieniony azulen. Tą metodą Sherndal wyizolował niebieski składnik olejku kubeby *Piper cubeba*, którego wzór empiryczny określił jako $C_{15}H_{18}$. Później Kremers (1923, 1925 cyt. Michaluk, Oświecimska 1956a) tą metodą wydzielił niebieski składnik olejku krwawnika — chamazulen.

Do wydzielenia i identyfikowania azulenów wykorzystuje się również ich właściwość tworzenia dobrze krystalizujących związków addycyjnych z trójnitrobenzenem, trójnitrotoluenem, kwasem pikrynowym i kwasem styfnynowym (2, 4, 6-trójnitrorezorcyną). Związki azulenu z tymi substancjami są połączeniami krysta-

Tabela 1

Azulenyl uzyskane z surowców roślinnych

1) chamazulen (1,4-dwumetylo-7-etyloazulen)	$C_{14}H_{16}$	(Ružicka, Rudolf 1926, Nowak i współpr., 1954 cyt. Michaluk, Oświęcimska 1956)
2) gwajazulen albo S-gwajazulen (1,4-dwumetylo-7-izopropyloazulen)	$C_{15}H_{18}$	(Ružicka, Haagen-Smith 1931)
3) izogwajazulen albo Se-gwajaziulen (2,4-dwumetylo-7-izopropyloazulen)	$C_{16}H_{18}$	(Treibs, Barchet 1950)
4) pyretrazulen (2,4,8-trimetyloazulen)	$C_{15}H_{14}$	(cyt. Gildemeister, Hoffmann 1961)
5) wetiwazulen 4,8-dwumetylo-2-izopropyloazulen)	$C_{15}H_{18}$	(Pfau, Plattner 1939, cyt. Gordon 1952)
6) werdazulen	$C_{15}H_{16}$	(Willstaedt 1936, Benešova i współpr. 1954)
7) laktarazulen (1,4-dwumetylo-7-izopropenyloazulen)	$C_{15}H_{16}$	(Willstaedt 1935, 1936, Benešova i współpr. 1954)
8) laktarviolina (1-formylo-4-metylo-7-izopropenyloazulen)	$C_{15}H_{14}O$	(Šorm i współpr. 1953, Plattner, Heilbronner 1945)

licznymi o ostrych temperaturach topnienia. Można z nich łatwo wydzielić azulen w stanie czystym np. z pikrynianów działaniem zasad.

Plattner i Pfau (1937) wprowadzili bardziej nowoczesną metodę izolacji azulenów polegającą na chromatograficznym rozdzieleniu ich połączeń addycyjnych z trójnitrobenzenem, przesączając te połączenia (w cykloheksanie) przez kolumnę wypełnioną tlenkiem glinowym. Do identyfikacji poszczególnych azulenów ostatnio stosuje się chromatografię bibułąwą (Knessel i Vlastiborowa 1954, Sykora Vokač 1960, Ritschel 1960) i cienkowarstwową (Gräb 1963).

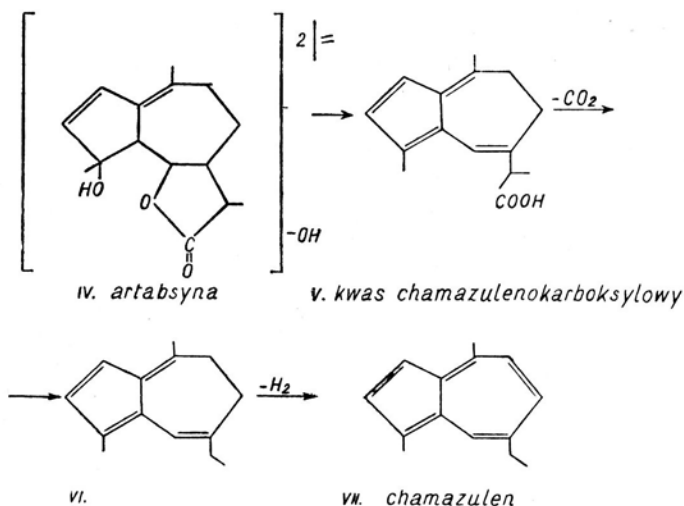
PROAZULENY

Azulenyl nie występują u roślin jako takie, lecz powstają wtórnie, szczególnie w procesie destylacji, z niezabarwionych lub odmiennie zabarwionych związków macierzystych (prekursorów) pod działaniem wyższej temperatury lub kwasów na olejek eteryczny. Te prekursory określa się nazwami proazulenyl, azulenogenyl i proazulogenyl.

Substancje będące prekursorami azulenów są dotychczas mało zbadane. Herout i Šorm (1953) wykazali w olejku eterycznym piołunu *Artemisia absinthium* L. obecność prekursorów chamazulenu. Wyosobnili z piołunu jako proazulen kryształiczny nienasycony hydroksylakton o wzorze $C_{15}H_{20}O_3$. Dalsze analizy doprowadziły do ustalenia, że proazulen, który nazwano artabsyną, odszczepiając dwie

drobiny wody tworzy kwas chamazulenokarboksylowy (nie otrzymany w stanie czystym), który przez dekarboksylację daje pomarańczowo zabarwiony produkt nazwany chamazulenogenem, a ten z kolei daje chamazulen (Herout 1957, 1959).

Badania Čekana i współpr. (1954) doprowadziły dalej do stwierdzenia, że goryczki (substancje gorzkie) zawarte w ziele piołunu: absyntyne i anabsyntyne po alkalicznej hydrolizie, a następnie destylacji ze środowiska kwaśnego dają chamazulen. Michaluk i Porębski (1960) wykazali współzależność między wskaźnikiem goryczy piołunu, a procentową zawartością uzyskanego azulenu.



Podobnie laktucyna — gorzka substancja zawarta w *Lactuca virosa* L. oraz w *Cichorium intybus* L. przy odwodornieniu delenem daje azuleny, mianowicie mieszaninę gwajazulenu i chamazulenu (Dolejs i współpr. 1958).

Čekan i współpr. (1954) ustalili wzór proazulenu zawartego w rumianku i nazwali go matrycyną.

Matrycyna podczas destylacji z parą wodną w bardzo słabych roztworach kwaśnych odszczepia 2 drobiny wody i 1 drobinę kwasu octowego dając produkt przejściowy — kwas chamazulenokarboksylowy, który już w temp. 80—100° odszczepia drobinę CO₂, potem H₂O dając w końcu chamazulen. Konstytucję kwasu chamazulenokarboksylowego podał Stahl (1954a).

W rumianku znaleziono jeszcze jeden proazulen: matrykarynę (Čekan i współpr. 1959 cyt. Michaluk 1961).

Według Herouta (1959) u *Achillea millefolium* L. i innych gatunków rodzaju *Artemisia* znajdują się proazuleny, które prawdopodobnie należą do grupy substancji dających się wyprowadzić z gwajanu. Nazwano je gwajanolidami. Taką samą budowę mają artabsyna i matrycyna. W drobinie gwajanolidów znajduje się pierścień γ — laktonowy (wzór IV).

Połączenia tego typu już w łagodnych warunkach np. podczas destylacji z parą wodną dają chamazulen. Substancje takie nazwano właściwymi proazulenami, w odróżnieniu od proazulenogenów, które dopiero po bardziej skomplikowanych zabiegach dają chamazulen. Teoretyczne omówienie badań nad proazulenami podaje Thieme (1958).

Oprócz azulenów naturalnych znane są liczne związki tego typu otrzymywane syntetycznie. Na skalę handlową produkuje się syntetyczny gwajazulen.

Z prac referatowych ujmujących obszerniej zagadnienie azulenów zasługują na uwagę następujące opracowania: Pommer (1950), Gordon (1952), Hafner (1958), Nozoe i Itô (1961), zaś w piśmiennictwie polskim Michaluk i Oświecimska (1956c) i Michaluk (1961).

DZIAŁANIE FARMAKOLOGICZNE AZULENÓW

Azulen y niebieskie zarówno uzyskiwane z surowców roślinnych jak i syntetyczny gwajazulen znalazły szerokie zastosowanie w lecznictwie i w kosmetyce w postaci: maści, pastylek, zastrzyków olejowych, płukanek, kremów. W Polsce jest używany preparat leczniczy «Azulan» (Kazior i Rajkowski 1955). Badania wykazały, że najbardziej charakterystyczną właściwością azulenów jest ich działanie przeciwzapalne. Azulen jest czynnikiem pobudzającym fagocytozę, zmniejszającym obrzęki uszkodzonych tkanek, przyspieszającym granulację i tworzenie naskórka. Stosuje się azulen y w zapaleniach jamy ustnej, żołądka i jelita grubego. Działają one także korzystnie w oparzeniach skóry i jako ochrona przed oparzeniami wywołanymi promieniami Rtg. i UV. (Ritschel 1959). Niektóre próby nie wykazały jednak wpływu azulenów na procesy zapalne (Peyer 1940 cyt. Oświecimska 1966d).

Drugą znaną właściwością farmakologiczną azulenu jest jego działanie odczułające, przeciwastmatyczne (Stern 1959). Azulen y rozszerzają oskrzela, działają spazmolitycznie, wiatropędnie i przeciwbólowo. Wykazują wyraźne działanie bakteriobójcze, co stwierdzono klinicznie w czasie leczenia ropiejących owrzodzeń (Möse 1957). Z uwagi na właściwości przeciwzapalne mają ponadto korzystny wpływ na powierzchniowe zmiany nowotworowe wywołane węglowodorami rakotwórczymi.

ROŚLINY AZULENOWE

Spośród krajowych roślin leczniczych tylko dwa gatunki dostarczają surowców azulenowych, mianowicie rumianek pospolity *Matricaria chamomilla* L. i krwawnik pospolity *Achillea millefolium* L. obydw a z rodziny *Compositae*. Rośliny te i ich skład chemiczny stały się przedmiotem bardzo licznych badań naukowych (Weber, Stahl 1953, Deufel 1954, Kučera, Mačkeowa 1955, Lenkey 1961, Schilcher 1964, Tétényi i współpr. 1962 i inni), wśród których jest również szereg prac polskich (Kudrzycka-Białoszabska 1950, Wysocka-Rumińska 1954, Mi-

chaluk, Brunarska 1956, Michaluk, Oświecimska 1956a, b, 1957, 1959, Oświecimska 1962, 1963, 1966a, b, c, d, Seidl, Zięba 1966 i i.). Wiele publikacji traktuje zagadnienie metodyczne (Koch 1942, Dębska 1958, Müller 1960, Kraus, Perenyi 1965 i i.); zwłaszcza duże znaczenie mają badania Stahla (1952a, 1953b), który opracował mikrometody umożliwiające analizę proazulenów w pojedynczych roślinach, a także w treści włosków gruczołowych. Okazało się bowiem, że nie wszystkie osobniki są azulenowe. Wyniki uzyskane u *Achillea millefolium* L. przez Stahla (1952b, 1953a, 1954b), Michaluka i Oświecimską (1959) i innych badaczy, dostarczają dowodów na to, że obecność lub brak proazulenów w roślinie jest cechą dziedziczną niezależną od siedliska. Z powodu braku określonych cech morfologicznych pozwalających odróżnić rośliny wytwarzające proazulen od roślin «bezazulenowych» Stahl zaproponował wprowadzenie dla nich pojęcia ras biochemicznych. Oświecimska (1963, 1966) opracowała rozmieszczenie «ras azulenowych» i «bezazulenowych» krwawnika w Polsce i stwierdziła ścisłą korelację między ploidalnością i obecnością proazulenu u tej rośliny. Na tej podstawie zostały opracowane pomocnicze metody oznaczania taksonów zbiorowego gatunku *Achillea millefolium* L. (Oświecimska, Gawłowska 1967).

We florze polskiej występuje jeszcze jeden gatunek leczniczy, który zawiera proazuleny, jakkolwiek nie bywa stosowany jako azulenowy lecz furokumarynowy. Jest to *Pimpinella nigra* Willd. = *Pimpinella saxifraga* L. subsp. *nigra* (Miller) Gaudin 1828 = *P. saxifraga* var. *nigra* (Miller) Mer. Takson ten na podstawie cech morfologicznych bywa trudny do odróżnienia od *P. saxifraga* sensu stricto, zawarte jednak w korzeniu proazuleny łatwo przechodzą w azuleny i są dostrzegalne na jego świeżym przekroju: wydzielina wysączaająca się w części korowej jest niebieska lub granatowa (Gawłowska 1964, 1967). Cecha ta daje ważny wskaźnik biochemiczny pomocny przy oznaczaniu rośliny. W roślinie suchej można obecność proazulenu stwierdzić metodami Stahla (l. c.). Jego reakcja mikrochemiczna daje wynik dodatni również przy badaniu części nadziemnych rośliny zwłaszcza kwiatostanów. Metoda Stahla z czasem została ulepszona przez Schmitza (1957) i Lenkey'a (1965).

Jak widać na dwóch wyżej podanych przykładach, obecność azulenu w roślinie może tworzyć dodatkową cechę gatunkową ułatwiającą rozpoznanie gatunku.

Mikrometody stosowane dla wykazania obecności proazulenów według Stahla (l. c.):

1) Kwiaty krwawnika lub rumianku wyjmuje się z koszyczków, zadaje kilku kroplami kwasu ortofosforowego (85%) i obserwuje pod mikroskopem. W razie obecności proazulenów treść włosków gruczołowych (których najwięcej jest na zalążni) po krótkim czasie barwi się fioletowo. Zabarwienie utrzymuje się przez kilka dni. Przy badaniu *Pimpinella nigra* reakcję z kwasem ortofosforowym należy wykonać na skrawkach korzenia i obserwować zabarwienie przewodów wydzielniczych (Gawłowska 1964).

2) Reakcja mikrochemiczna z odczynnikami EP (0,25 g paradwumetyloaminobenzaldehydu, 50,0 g kwasu octowego lodowatego, 5,0 g kwasu ortofosforowego

85%, dopełnić wodą destylowaną do 100 g). 10 koszyczków kwiatowych krwawnika zadaje się w probówce 2,5 ml odczynnika EP i ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej lub nad otwartym płomieniem przez (5-) 10 minut. Przy dużej zawartości proazulenów występuje zabarwienie ciemnoniebieskie, przy średniej niebieskozielone, przy małej zielone. Zabarwienie inne (zwykle żółte albo brązowe) oznacza wynik negatywny. W przypadku badania *Pimpinella nigra*, do analizy należy pobrać próbkę wynoszącą przynajmniej 0,1 g suchego (lub 0,4 świeżego) rozdrobnionego korzenia (Gawłowska l. c.).

3) Metoda zmodyfikowana przez Schmitza (1957): 2—3 koszyczki kwiatowe rumianku traktuje się w probówce 2 ml pentanu (lub eteru etylowego). Po upływie 0,5 godz. przesącza się roztwór przez zwitek waty. Z przesącza odpędza się eter na łaźni wodnej w temp. ok. 50°; do pozostałości dodaje się natychmiast 3 ml odczynnika EP i ogrzewa przez 5 minut na wrzącej łaźni wodnej. Zmiany zabarwienia interpretuje się jak pod 2). Metoda ta jest bardzo czuła i nadaje się do badania nawet pojedynczych koszyczków rumianku (Seidl, Zięba 1966), a także części nadziemnych *Pimpinella nigra*, które zawierają mniejsze ilości proazulenu niż korzeń.

Katedra Farmakognozji Akademii Medycznej w Krakowie

LITERATURA

- Benešová V., Herout V., Šorm F., 1954. O rosliných látkách. III O látkách z ryzce pravého (*Lactarius deliciosus* L.), Chem. Listy 48, 6, 882—888.
- Čekan Z., Herout V., Šorm F., 1954. O terpenech LXII. O izolaci a vlastnostech prochamazulenu z heřmánku (*Matricaria chamomilla* L.), Chem. Listy 48, 1071—1077.
- Deufel J., 1954. Der Azulengehalt tetraploider Schafgarben. Pharmazie 9, 756.
- Dębska W., 1958. Ilościowe oznaczanie chamazulenu w surowcach farmakopealnych. Biul. Inst. Roś. Lecz. 4, 186—193.
- Dolejs L., Souček M., Horak M., Herout V., Šorm F., 1958. O terpenech XCIV. Struktura laktucinu. Chem. Listy 52, 2094—2101.
- Ehrendorfer B., 1963. Probleme, Methoden und Ergebnisse der experimentellen Systematik. Planta Med. 11, 234—251.
- Gawłowska M., 1964. *Pimpinella nigra* Willd. w Polsce. Część I. Diss. pharm. 16, 541—546.
- Gawłowska M., 1967. *Pimpinella nigra* Willd. w Polsce. Część II—IV. Diss. pharm., pharmacol. 19, 181—186, 439—450, 451—462.
- Gildemeister E., Hoffmann F., 1961. Ätherische Öle, B. 1, 2, 3a, 6, Ak. Verl. Berlin.
- Gordon M., 1952. The azulenes. Chem. Rev. 50, 107—200.
- Hafner K., 1958. Neuere Ergebnisse den Azulenen Chemie. Angew. Chemie 70, 419.
- Heilbronner E., 1954. Chimia (Zürich) 8, 97.
- Herout V., 1957. Chemie prochamazulennich látek. Parfumerie u. Kosm. 40, 12.
- Herout V., Šorm F., 1953. O látkách pelyňku pravého (*Artemisia absinthium* L.) a izolaci krystalického prochamazulenu. Chem. Listy 47, 1041—1052.
- Jenn J. J., Heilbronner E., 1953. Chem. and Ind. 3, 916.
- Kazior A., Rajkowski J., 1955. Nowy lek azulenowy. Pol. Tyg. Lek. 10, 971—972.
- Knessel O., Vlastiborová A., 1954. O terpenech LVI. Papiřová chromatografie azulenu. Chem. Listy 48, 2.

- Koch K., 1942. Untersuchungen über den Azulengehalt der Flores *Chamomillae* u. der daraus hergestellten pharmaceutischen Zubereitungen. Arch. d. Pharm. 280, 424—442.
- Kraus L., Perenyi B., 1965. Stanovení azulenu v *Oleum Millefolii* chromatografii na tenké varstvě. Českoslov. Farm. 14, 423—424.
- Kremers J., 1923. J. Am. Chem. Soc. 45, 717.
- Kremers J., 1925. J. Am. Chem. Soc. 47, 399.
- Kučera M., Mačková R., 1955. Příspěvek k otázce přítomnosti a množství chamazulenu z planě rostoucích jediných druhů *Achillea millefolium* L. Českoslov. Farm. 4, 78.
- Kudrzycka-Biełoszabska W., 1950. Zawartość olejku i azulenu w *Achillea millefolium* L. Farm. Pol. 6, 9—13, 69—75, 130—132.
- Lenkey K. B., 1961. Die gegenwärtigen Handelsdrogen von Flos u. Herba Millefolii. Pharm. Acta Helv. 36, 43.
- Lenkey K. B., 1965. Bibernelwurzeln im Drogenhandel. Dtsch. Apoth. Ztg. 105, 294.
- Michaluk A., 1961. Proazuleny. Farm. Pol. 16, 74—77.
- Michaluk A., Brunarska Z., 1956. Badania nad azulenami w surowcach krajowych. Część II. Krwawnik pospolity *Achillea millefolium* L. Badania mikrochemiczne. Diss. pharm. 8, 149—156.
- Michaluk A., Oświecimska M., 1956a. Badania nad azulenami w surowcach krajowych. Część I. Krwawnik pospolity *Achillea millefolium* L. Diss. pharm. 8, 125—135.
- Michaluk A., Oświecimska M., 1956b. Badania nad azulenami w surowcach krajowych. Część III. Dobowe wahania zawartości azulenów w koszyczkach kwiatowych krwawnika pospolitego *Achillea millefolium* L. Diss. pharm. 8, 233—238.
- Michaluk A., Oświecimska M., 1956c. Chemia prochamazulenu i chamazulenu. Farm. Pol. 17, 229—333.
- Michaluk A., Oświecimska M., 1957. Badania nad azulenami w surowcach krajowych. Część IV. Zmodyfikowana metoda oznaczania azulenów. Diss. pharm. 9, 213—218.
- Michaluk A., Oświecimska M., 1959. Badania nad azulenami w surowcach krajowych. Część V. Wyselekcjonowanie azulenowych klonów krwawnika *Achillea millefolium* L. Diss. pharm. 11, 191—198.
- Michaluk A., Porębski J., 1960. O zależności między goryczkami a azulenami w ziele piołunu (*Artemisia absinthium* L.). Diss. pharm. 12, 137—141.
- Möse J. K., 1957. Zur Wirksamkeit einiger ätherischer Öle u. der Inhaltstoffe auf Bacterien. Arzneimittel Forsch. 7, 687.
- Müller K. H., Honerlagen H., 1960. Auf Ferforen zur Bestimmung von Azulen-Bildner in der Schafgarbe (*Achillea millefolium* L.). Dtsch. Apoth. Ztg. 100, 309.
- Novák J., Šorm F., Sicher J., 1954. Chem. Listy, 48, 1648—1655.
- Nozoe T., Itô S., 1961. Recent Advances in the Chemistry of Azulenes and Natural Hydroazulenes. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products XIX, 32—119. Springer Verl. Wien.
- Oświecimska M., 1962. Zmienność zawartości olejku lotnego i azulenów w ziele krwawnika. Część I. Zmienność niezależna od siedliska. Diss. pharm. 14, 539—545.
- Oświecimska M., 1963. Zmienność zawartości olejku lotnego i azulenów w ziele krwawnika. Część II. Rozmieszczenie ras azulenowych i bezazulenowych krwawnika w Polsce. Diss. pharm. 15, 471—481.
- Oświecimska M., 1966a. Zmienność zawartości olejku lotnego i azulenów w ziele krwawnika. Część III. Wpływ nawożenia mineralnego i wapnowania gleby. Diss. pharm. 18, 185—190.
- Oświecimska M., 1966b. Zmienność zawartości olejku lotnego i azulenów w ziele krwawnika. Część IV. Wpływ niektórych czynników ekologicznych. 18, 191—198.
- Oświecimska M., 1966c. Zmienność zawartości olejku lotnego i azulenów w ziele krwawnika. Część V. Korelacja między ploidalnością i obecnością prochamazulenu. Diss. pharm. 18, 199—209.
- Oświecimska M., 1966d. Zmienność zawartości olejku lotnego i azulenów w ziele krwawnika. Rozprawa habilitacyjna. Akad. Med. Kraków.
- Oświecimska M., Gawłowska M., 1967. Pomocnicze metody oznaczania taksonów zbiorowego gatunku *Achillea millefolium* L. s. l. Część I. Herba Polonica 13, 3—11.

- Peyer W., 1940. Dtsch. Apoth. Ztg. 55, 1.
- Pfau A., Plattner P. A., 1939. Zur Kenntnis des flüchtigen Pflanzenstoffe VI. Helv. chim. Acta 22, 202.
- Piesse D., 1864. Compt. rend. 57, 1016.
- Plattner P. A., Heilbronner E., 1945. Über die Konstitution des Lactarviolins. Experientia 1, 233.
- Plattner P. A., Pfau A., 1937. Über die Darstellung des Grundkörpers der Azulene-Reihe. Helv. chim. Acta 20, 224.
- Pommer H., 1950. Über den Stand der Forschung auf dem Gebiet der Azulene. Angewan. Chemie 62, 281.
- Ritschel W. A., 1959. Über die prophylaktische u. therapeutische Anwendung von Azulene bei Verbrennungen und UV-Exposition. Pharm. Acta Helv. 162.
- Ritschel W. A. 1960, Zur Chromatografie der Azulene. Scientia Pharm. 28, 280—286.
- Růžická L., Haagen Smit A. J., 1931. Polyterpene u. Polyterpenoide LVI. Zur Kenntnis der Azulene. Helv. chim. Acta 14, 1104.
- Růžická L., Rudolph E. A., 1926. Höhere Terpenverbindungen XXVII. Zur Kenntnis der Azulene. Helv. chim. Acta 9, 118.
- Schilcher H., 1964. Zur Wertbestimmung von Flos Chamomillae im Apotheken und Industrielaboratorium. Dtsch. Apoth. Ztg. 104, 1019.
- Schmitz B., 1957. Flores Chamomillae «Super-Qualität». Dtsch. Apoth. Ztg. 97, 529—530.
- Seidl O., Zięba J., 1966. Próba wykorzystania odczynnika EP do wstępnej oceny surowca azulenowego *Anthodium Chamomillae*. Herba Polonica, 12, 64—78.
- Sherndal A. E., 1915. J. Am. Chem. Soc. 37, 717.
- Šorm E., Benešova V., Herout V., 1953. O terpenech LIV. O struktuře laktarazulenu i laktarviolinu. Chem. Listy 47, 1856—1861.
- Stahl E., 1952a. Nachweis der Vorstufe des Azulens in den Drüsenhaaren der Schafgarbe. Naturwiss. 39, 551.
- Stahl E., 1952b. Ist der Proazulengehalt der Schafgarbe (*Achillea millefolium* L.) genetisch oder umweltbedingt?. Pharmazie 7, 863.
- Stahl E., 1953a. Mikro-Azulennachweismethode für Schafgarbe. Dtsch. Apoth. Ztg. 93, 197—200
- Stahl E., 1953b. Untersuchungen an den Drüsenhaaren der Schafgarbe. Zeitsch. f. Bot. 41, 123—146.
- Stahl E., 1954a. Konstitution der Cham-Azulen-Karbonsäure. Chem. Ber. 87, 1626.
- Stahl E., 1954b. Beobachtungen an Drüsenhaare der Schafgarbe. Dtsch. Apoth. Ztg. 94, 886.
- Stern P., 1959. Beitrag zur Wirkungsweise der Azulene. Arzneimittel Forsch. 9, 551.
- Sýkora V., Vokáč K., 1960. On terpenes CXI. A new modification of paper chromatography of azulenes. Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 25, 1702.
- Tétényi P., Tyihák E., Máthé I., Svab J., 1962. Untersuchungen über die Azuleneverbindungen der Achillea-Arten I. Mikrochemische Untersuchungen. Pharmazie, 17, 463.
- Thieme H., 1958. Die Azulenebildner der Kamille, der Schafgarbe u. der Wehrmuts. Planta Medica, 70.
- Treibs W., Barchett H. M., 1950. Über tri- und polycyclische Azulene IV. Mitt. Das Aromadendren, Liebig's. Ann. Chem. u. Pharm. 566, 89—100.
- Weber U., Stahl E., 1953. Das Proazulene u. ätherische Öl im Entwicklungsverlauf der Schafgarbe. Archiv. Pharm. 286, 110—116.
- Willstaedt H., 1935. Über die Farbstoffe des echten Reizkers (*Lactarius deliciosus*) I Mitt. Ber. 68, 333—346.
- Willstaedt H., 1936. Über die Farbstoffe des echten Reizkers (*Lactarius deliciosus*) II Mitt. Ber. 69, 997.
- Wysocka-Rumińska A., 1954. Badania nad zawartością olejków eterycznych w rumianku lekarskim w poszczególnych okresach rozwoju rośliny. Diss. pharm. 5, 5—17.