

Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Graz.

Zum Nachweis von Analgeticis und Alkaloiden mittels Tetraphenylbornatrium (Kalignost) und Nitrokörpern.

Von

R. Fischer und M. S. Karawia.

(Eingelangt am 13. Juli 1953.)

Zur Identifizierung von Alkaloiden und besonders von Analgeticis liegt bereits eine Anzahl von Arbeiten vor. Davon seien nur einige neuere Mitteilungen genannt: *Kofler* und *Müller*¹, *Kofler* und *Lennartz*², *L.* und *A. Kofler*³, *Griebel*⁴, *Opfer-Schaum*⁵, *Wegner*⁶, *Vidic*⁷, *Brandstätter*⁸, *Breinlich*⁹. Im allgemeinen unterscheidet man drei Verfahren der Identifizierung: 1. die Herstellung kristallisierter Fällungen oder die Anwendung von Farbreaktionen ohne genauere (detaillierte) Kennzeichnung; 2. die Bestimmung von Schmelzpunkten der mit Fällungsreagenzien erhaltenen Addukte; 3. die Bestimmung des Schmelzpunktes der Reinsubstanz (Alkaloidsalz) und deren Kennzeichnung durch Eutektika und gegebenenfalls durch den Brechungsindex der Schmelze.

In den vorliegenden Arbeiten wurde jeweils nur ein Teil der gebräuchlichen Analgetika berücksichtigt und — bis auf das Verfahren von *Kofler*³ und *Brandstätter*⁸ — die Identifizierung nicht immer mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln durchgeführt. Auf die Unsicherheit der Erkennung von Substanzen und Fällungen an ihrer Kristallform allein wurde bereits vor 20 Jahren von uns öfter hingewiesen (*Kofler*¹⁰, *Fischer* und *Moor*¹¹, *Fischer* und *Paulus*¹²) und betont, daß die erhaltenen Kristalle ihrerseits wieder durch Schmelzpunkt, Eutektika und Brechungsindex der Schmelze gekennzeichnet werden müssen.

Wir haben deshalb die nötigen Daten für die Erkennung von 13 Analgeticis durch die Herstellung kristallisierter Derivate und durch die Bestimmung von deren Schmelzpunkten und eutektischen Temperaturen festgestellt. Als neues Fällungsreagens wurde — neben den schon bekannten Nitrokörpern — das Kalignost (Tetraphenylbornatrium) verwendet. Auf die Ausmittlungs- und Reinigungsverfahren soll hierbei

nicht eingegangen werden. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang die Mitteilung von *Fischer* und *Chalupa*¹³ und besonders die verdienstvollen Arbeiten von *Breinlich*⁹ und *Vidic*⁷. Unsere Untersuchungen zerfallen in drei Teile:

1. Umsetzung von 13 Analgeticis und 17 Alkaloiden mittels Kalignost, Bestimmung des Schmelzpunktes der Fällung und der Eutektika mit zwei bis drei Testsubstanzen.

2. Umsetzung der Analgetica mit drei Nitrokörpern: Pikrolonsäure, Styphninsäure und Trinitrophloroglucin, wobei die Addukte mit ersterer durch die Eutektika mit zwei *Koflerschen* Testsubstanzen, die der beiden letzteren durch das Eutektikum mit dem Reagens selbst identifiziert werden.

3. Spaltung der Addukte von Analgeticis mit Nitrokörpern in einer Aluminiumoxyd-Säule (*Hesse*¹⁴) und Gewinnung der Reinsubstanz aus dem Eluat. Dieses Verfahren ist bei der Isolierung aus biologischem Material von Bedeutung (*Fischer* und *Chalupa*¹³).

1. Versuche mit Kalignost.

Kalignost bildet mit Kaliumsalzen schwer lösliche Niederschläge und wird zu deren gravimetrischer Bestimmung mit Erfolg verwendet (*Wittig*¹⁵, *Raff* und *Brotz*¹⁶). Über eine gravimetrische Mikrobestimmung des Kaliums berichtet *Flaschka*¹⁷, über eine mikrotitrimetrische *Flaschka*, *Holasek* und *Amin*¹⁸, über eine titrimetrische Bestimmung von Arzneimitteln mit Kalignost im Mikromaßstab *Flaschka*, *Holasek* und *Amin*¹⁹. *Schultz* und *Mayer*²⁰ benützen die Schwerlöslichkeit der Fällungen mit stickstoffhaltigen organischen Verbindungen für die quantitative Bestimmung. Wir beobachteten nun, daß diese Fällungen meist schmelzbar sind und sich zur Identifizierung eignen.

Methodik: Kalignost wird in 3%iger wäßriger, wenn möglich frisch bereiteter, völlig klarer Lösung verwendet. Bei längerem Stehen trübt sie sich infolge Zersetzung. Durch sorgfältige Filtration kann sie wieder verwendbar gemacht werden. Die Alkaloidlösung verwendet man etwa 0,1%ig, hergestellt durch Lösen des Salzes in Wasser oder der Base in Essigsäure; den pH-Wert hält man bei etwa 3 bis 4, denn in alkalischem Medium tritt meist keine Fällung ein. Sollte der Niederschlag nicht gut kristallisiert sein, so versetzt man entweder mit Aceton bis zur Wiederauflösung und läßt das Aceton an der Luft zum Teil abdunsten, wobei sich meist schöne Kristalle bilden. Oder man erhitzt auf 70° (nicht höher), wobei sich die Fällung löst, und läßt langsam abkühlen. Reiben mit einem Glasstab befördert die Kristallisation. Man wäscht sorgfältig, um das nicht schmelzbare, verkohlende Reagens zu entfernen. Hierauf werden nach kurzem Trocknen der Mikro-Schmelzpunkt und die Eutektika nach *Kofler*³

bestimmt. Der Vollständigkeit halber sind in der Tabelle 2 (erste Kolonne) auch die Mikroschmelzpunkte von Salzen dieser Basen angegeben. Diese Schmelzpunkte sind infolge von Zersetzungs Vorgängen oft unscharf und wechseln von Präparat zu Präparat. Außerdem sind häufig verschiedene Modifikationen anzutreffen (*Brandstätter*⁸).

Für die meisten dieser Salze geben *Kofler* und *Brandstätter*⁸ auch die eutektischen Temperaturen an. Soweit dies nicht der Fall ist, sind diese Werte der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 1. Eutektische Temperaturen.

	Benzil	Acetanilid	Benzanilid	Salophen	Dicyandiamid
Dromoran-HCl	94°	91°			
Permonid-HCl				181°	169°
Ticarda-HCl			105°	120—121°	

Aus Tabelle 2 ersieht man, daß die scharfen Schmelzpunkte der Tetraphenylborate von Morphinderivaten meist über 150°, die der übrigen Analgetika darunter liegen. Die Basen letzterer sind mit Ausnahme von Cliradon flüssig. Bis auf Polamidon und Heptalgin geben alle Analgetika mit Kalignost kristallisierte Verbindungen, ebenso die angeführten Alkaloide mit Ausnahme von Emetin, Eserin, Pilocarpin, Papaverin und Aconitin. Letztere Fällung schmilzt recht scharf und ermöglicht mit ihren eutektischen Temperaturen eine gute Kennzeichnung. Infolge der Ähnlichkeit mancher Substanzen liegen bei diesen auch die Schmelzpunkte und Eutektika der Tetraphenylborate einander ziemlich nahe, wenn auch die Reproduzierbarkeit der Schmelzpunkte recht gut ist. Dies gilt für die Substanzpaare Dromoran und Morphin, Dicodid und Eucodal sowie Eucodal und Dionin. Bei diesen drei Paaren ergeben die Addukte mit Nitrokörpern günstigere Resultate.

Zum Ticarda sei erwähnt, daß hierbei lediglich die hustenwirksame Komponente Diphenyldimethylamidohexanon, die wohl nicht als Analgeticum anzusprechen ist, geprüft wurde, und zwar nur mit Rücksicht auf ihre Ähnlichkeit mit Polamidon.

Das Eutektikum zwischen Scopolamin-Hydrobromid und Pilocarpin-Hydrochlorid wurde mit 172° gefunden.

2. Kennzeichnung mit Hilfe von Nitrokörpern.

Von den Nitrokörpern erwiesen sich Pikrolonsäure, Styphninsäure und Trinitrophloroglucin als die geeignetsten. Die Fällung (auf dem Objektträger oder in der Proberöhre) und das Waschen und Trocknen erfolgte in der üblichen Weise (*Kofler* und *Müller*¹). Bei den Pikrolonaten wurden die von *Kofler*³ empfohlenen Testsubstanzen zur Bestimmung der eutek-

Tabelle 2. Tetraphenylborate.

Schmelzpunkt des Salzes	Analgetikum bzw. Alkaloid	Kristallform	Tp. °C	eutekt. Temp. mit		
				Acet- anilid	Phen- acetin	Sal- phen
285—300*	Morphin	regelmäßige Prismen	169—174	102	122	155
200—216 (180—235*)	Heroin	kleine Prismen	161—163	107	126	146
295—307	Permonid	feine kurze Nadeln	158—160	93	113	148
145—150 (149—156*)	Dionin	kleine Prismen	157	108	125	152—153
115—118	Dromoran	feine Prismen und Nadeln	173—175	101	118	149
235—260*	Eucodal	feinkristallines Pulver	155	104	123	147
163—173 (175—185*)	Diocidal	kleine körnige Kristalle	150	100	123	147
230—233	Acedicon	Nadeln und Prismen	170	104	124	152
186—188	Dolantin	kleine Prismen und Spieße	139—140	81	109	133
193—200 (200—206**)	Hö 10720 Cliradon	kleine Prismen und Schuppen	150—151	84	105	137
228—232**	Polamidon Algolysin	feine Körner	86	62	78	
185—200 (198—208**)	Hö 10600 Heptalgin	feine Körner	91—93	69	82	
171—173,5	Ticarda	kurze Nadeln	144	102	121	139
141—143	Prostigmin sulf.	Prismen und kleine Nadeln	215—216	111	130	174
280—310	Strychnin nitr.	feinkristallines Pulver	171—175	109	125	157
283—290*	Tropacocain-HCl	Prismen	156—157	103	122	148
181—183	Eucatropin-HCl	Nadeln und Spieße	155—156	90	108	140
156*	Novocain-HCl	feinkristallines Pulver	147—151	97	115	143
170—178*	Bruzin Base	kristalline Schuppen u. kl. Prismen	144—145	94	113	
190—193*	Atropin sulf.	Schuppen und kleine Prismen	140	100	116	
104—107*	Hyoscyamin Base	Schuppen und kleine Prismen	137—139	98	118	
187—188	Aconitin nitr.	amorphes Pulver	135	72	94	
205—215*	Emetin-HCl	amorphes Pulver	114—115	70	91	
179*	Physostigmin salicyl.	amorphes Pulver	106	68	85	
181—184*	Euphtalmin HCl	feinkristallines Pulver	94	57	77	
189—191*	Cocain HCl	amorphes Pulver	96—98	70	82	
190—197*	Scopolamin HBr	feinkristallines Pulver	102—103	67	87	
200*	Pilocarpin HCl	amorphes Pulver	81—82	65	80	
215—220	Papaverin-HCl	amorphes Pulver	100—102	63	79	
220	Ephedrin-HCl	kleinste Kristalle	80—83	50	68—69	

* L. und A. Kofler³.** M. Brandstätter³.

tischen Temperatur verwendet, da sich hier das von *Opfer-Schaum*²¹ empfohlene Eutektikum zwischen Fällung und Reagens nicht bewährt hat. Bei den Addukten der restlichen zwei Reagenzien wurde die eutektische Temperatur zwischen diesen und dem Addukt benützt. Zum Teil wurden befriedigende Ergebnisse erhalten.

Mit Rücksicht auf die Übersichtlichkeit der Tabelle 3 seien im folgenden die Kristallformen und die bei und vor dem Schmelzpunkt zu beobachtenden Veränderungen beschrieben. Es bedeuten hierbei: P = Pikronat, St = Styphnat, T = Trinitrophloroglucinat.

Morphin P: lange Nadeln und Spieße, relativ scharfer Schmelzpunkt; St: erst nach längerem Stehen kräftige Nadeln, häufig amorph.

Heroin P: kräftige Nadeln, auch vereinzelt Plättchen, die sich bei zirka 180° in feine Nadeln umwandeln, bei 205° Tropfen; St: große plattenförmige Kristalle. Braunfärbung der Schmelze.

Permonid P: sternförmige, dicke Spieße und Nadeln; St: Nadeln und spießförmige Kristalle; T: zarte lange Nadeln, Schmelzen unter Zersetzung.

Dionin P: Nadeln, scharfer Schmelzpunkt; St: prismatische Kristalle in Büscheln, Tropfen bei 215°, Schmelzen unter Braunfärbung; T: prismatische Kristalle und Nadeln, Schmelzen unter Zersetzung.

Dromoran P: orangefarbene Körner; St: prismatische Kristalle, Gelbbraunfärbung der Schmelze infolge Zersetzung.

Eucodal P: rechteckige, prismatische Kristalle, gegen 240° bräunliche Tropfen, Schmelzen unter Zersetzung; St: lange, dicke Spieße, um 200° gelbe Tropfen, Schmelzen unter Zersetzung.

Dicodid P: Nadeln und Prismen, Tropfen um 230°, Schmelzbeginn 235° unter Zersetzung; St: Aggregate von Nadeln, ab 200° beginnende Braunfärbung infolge Zersetzung; T: Nadelbüschel, bei 220° beginnende Braunfärbung, Schmelzpunkt relativ scharf, hernach Verkohlung.

Acedicon P: Nadeln und Säulen, über 210° braune Tropfen, Schmelzen unter Zersetzung; St: Aggregate feiner Nadeln; T: lange Nadeln und Säulen.

Dolantin P: lange, dünne Nadeln, Schmelzpunkt unscharf; St: längliche Prismen, schmilzt scharf nach Erweichen bei 183°; T: fiederig verzweigte Kristalle, Tropfen bei 172°, scharfer Schmelzpunkt.

Hö 10720 (Cliradon) P: Büschel kurzer, dünner Nadeln, scharfer Schmelzpunkt; St: kleine Nadeln, scharfer Schmelzpunkt; T: große Prismen, Schmelzpunkt scharf.

Polamidon (Algolysin) P: Aggregate kleiner Nadeln, erste Tropfen bei 114°; St: kurze Nadeln, Erweichen bei 150°; T: lange Nadeln*.

* W. Hoffmann²² identifiziert das Polamidon u. a. mittels des Pikrats und Rhodanids.

Tabelle 3.

Analgetica Hydrochloride	Pikrolonate		Eutektika mit		Styphnate		Trinitroresorzinate	
	Schmelzpunkt	Eutektika mit		Salophen	Schmelzpunkt	Eutekt. mit Styphnin- säure	Schmelzpunkt	Eutektikum mit Trinitro- resorcin
		Benzanilid	Salophen					
Morphin.....	190—191*	132	155	Phenacetin	176—178	125	196—200	125
Heroin**.....	205—215	171	170		209—216	135	200—206	132
Peronid.....	177—181	126	151		123—126	106		
Dionin.....	143—145	111	102		218—225	140	170—176	140
Dromoran.....	144—146	109	99		198—205	134		
Eucodal.....	245—255	183	190	Dicyandiamid	208—212	135		
Dicodid.....	235—250	180	190		229	150 tr ⁺	226	141
Acedicon.....	228—233	170	176		188—200	125	195—200	127
Dolantin.....	182—190	160	134	Benzanilid	183—185	132	190	120
Cliradon.....	232	174 tr ⁺	184	Dicyandiamid	177—180	129	182—187	121
Polamidon (Algolsin).....	156—160	113	121	Benzanilid	150—153	111 tr ⁺	178—183	120
Heptalgin.....	190—195	156	168	Dicyandiamid	152—155	115	162—164	112
Ticarda.....	187—189	156	136	Benzanilid	124	96	164—167	111 tr ⁺
Scopolamin HBr.....	174—178*	154	141		amorph		amorph	103
Pilocarpin.....	179 (170—180*)	141	133		179—182*	133	143—145	

* Kofler und Müller¹.** Kofler und Müller¹ fanden bei den Pikrolonaten und Styphnaten des Heroins wesentlich niedrigere Schmelzpunkte.

Diese Diskrepanz konnte nicht geklärt werden.

+ Träges Eutektikum.

Hö 10600 (Heptalgin) P: Aggregate kleinster, prismatischer Kristalle, vereinzelt Tropfen bei 180°; St: Nadeln und Spieße; T: Aggregate von Nadeln und Säulen, Schmelzpunkt scharf.

Ticarda P: dünne Prismen, Tropfen bei 180°, Schmelzpunkt relativ scharf; St: kurze, abgeschrägte Prismen, scharfer Schmelzpunkt; T: flache Kristalle.

Pilocarpin P: kubische Kristalle und Prismen, Schmelzpunkt scharf bei 179°, *Kofler* und *Müller* finden meist 170 bis 180°; St: lange, dicke Nadeln, schmilzt unter Gasbildung; T: prismatische Kristalle, schmilzt unter Gasbildung.

Scopolamin P: nach langem Stehen Sphärokrystalle, Schmelzpunkt scharf, übereinstimmend mit *Kofler* und *Müller*¹; St: ölige Tropfen, *Kofler* und *Müller* erzielten Sphärokrystalle.

Die beiden letzten Alkaloide fanden hier Aufnahme, teils da sie in Gemischen mit Analgeticis vorkommen, teils weil sie zuweilen miteinander verwechselt werden.

Mit Hexanitrodiphenylamin geben folgende Analgetica amorphe Fällungen: Morphin (Fp = 138°), Heroin (123°), Permonid (11°), Dionin (119°), Eucodal (127°), Dicodid (129°), Acedicon (120°), Heptalgin (62°). Der Wert dieser Fällungen im Hinblick auf die Identifizierung ist jedoch gering.

3. Spaltung der Addukte.

Läßt man eine Lösung der mit Nitrokörpern erhaltenen Addukte (in Chloroform oder in Chloroform mit 20% Aethanol, in einzelnen Fällen in einem Gemisch von zwei Teilen Chloroform und einem Teil Isopropanol) über eine Aluminiumoxydsäule (Merck, stand. n. Brockmann) laufen, so wird das Addukt gespalten, der Nitrokörper haftet fest als gelbe Zone im oberen Teil der Säule und im Eluat findet sich die reine Base. Man muß natürlich darauf achten, daß die Aluminiumoxydsäule (7 mm $\varnothing$ und 3 cm Länge) unten in einer Länge von zirka 1 cm weiß bleibt. Auf diese Weise wird bei der Untersuchung biologischen Materials eine zusätzliche Reinigung der Base ermöglicht. *Fischer* und *Chalupa*¹³ haben darauf hingewiesen, daß die Pikrolonsäure für solche Zwecke besonders gereinigt werden muß, da sie Begleitstoffe enthält, die mit den in Betracht kommenden Lösungsmitteln eluiert werden und das Eluat verunreinigen.

Wir stellten Addukte der Analgetica mit Nitrokörpern dar, lösten 5 mg davon in den erwähnten Lösungsmitteln — s. die Tabelle 4 — und ließen diese Lösungen über die Aluminiumoxydsäule laufen. Nach gründlichem Durchwaschen wurde der Rückstand des Eluates gravimetrisch bestimmt. Er war immer rein weiß. Aus der Molekulargewichts-Relation wurde die aus 5 mg Addukt zu erwartende Menge der Base

berechnet. Wie man aus den Angaben der Tabelle 4 entnehmen kann, stimmen die Werte befriedigend überein, so daß von quantitativer Ausbeute gesprochen werden kann.

Tabelle 4. Spaltung von Addukten der Analgetica mit Nitrokörpern.

5 mg Addukt	gelöst in 5 ml	mg Base	
		ge- funden	be- rechnet
Heroin-Pikrolonat	Chloroform	3,00	3,00
Morphin-Pikrolonat	Chloroform-Isopropanol	2,70	2,70
Permonid-Pikrolonat	Chloroform	2,50	2,50
Dionin-Styphnat	Chloroform	3,00	0,00
Dromoran-Styphnat	Chloroform	2,48	2,50
Eucodal-Pikrolonat	Chloroform-Aethanol	2,90	3,00
Dicodid-Styphnat	Chloroform-Isopropanol	2,65	2,70
Acedicon-Styphnat	Chloroform	2,90	3,20
Dolantin-Trinitrophloro- glucinat	Chloroform	2,30	2,40
Cliradon-Pikrolonat	Chloroform-Isopropanol	2,35	2,40
Polamidon-Trinitrophloro- glucinat	Chloroform	2,60	2,70
Heptalgin-Pikrolonat	Chloroform	2,80	2,90
Ticarda-Trinitrophloro- glucinat	Chloroform	2,60	2,65

Das Nachwaschen der Aluminiumoxyd-Säule erfolgt mit 15 ml Lösungsmittel.

Für die freundliche Überlassung von Reinsubstanzen sei an dieser Stelle folgenden Firmen verbindlichst gedankt: Heyl & Co., Hildesheim, für das Kalignost; Farbwerke Höchst für Hö 10720, Hö 10600 und Ticarda; Hoffmann-La Roche, Basel, für Dromoran und Permonid; Sanabo, Wien, für Algolysin (Polamidon).

Zusammenfassung.

Zur einwandfreien Identifizierung von 13 Analgetics und 17 Alkaloiden wurden von den Fällungen mit Tetraphenylbornatrium die Mikroschmelzpunkte und mehrere eutektische Temperaturen bestimmt. Außerdem wurden die Analgetica noch durch die Schmelzpunkte und eutektischen Temperaturen der Addukte mit Pikrolonsäure, Styphninsäure und Trinitrophloroglucin gekennzeichnet. Für jede Substanz stehen somit elf bzw. vier Zahlenwerte zur Verfügung. Schließlich wurde die Spaltung der Addukte mit Nitrokörpern auf einer Aluminiumoxydsäule quantitativ verfolgt.

Summary.

In order to identify with certainty 13 analgesics and 17 alkaloids, the micro melting points and several eutectic temperatures were determined of the precipitates with tetraphenyl boron sodium. Furthermore, the analgesics were characterized also by the melting points and eutectic temperatures of the addition compounds with picrolonic acid, styphnic acid, and trinitro-phloroglucin. Accordingly, 11 respectively 4 values are available for each substance. Finally, the fission of the adducts with nitro compounds on an aluminum oxide column was followed quantitatively.

Résumé.

Pour une identification sure de 13 analgésiques et de 17 alcaloïdes, on détermine les micro-points de fusion et plusieurs des températures d'eutexie entre les précipités obtenus avec le tétraphénylbore-sodium. De plus, on caractérise les analgésiques par leurs points de fusion et par les températures d'eutexie des produits d'addition avec l'acide picrolonique, l'acide styphnique et le trinitrophloroglucinol. Pour chaque substance, on obtient par conséquent, onze respectivement quatre valeurs. Finalement, on effectue la séparation quantitative des produits d'addition avec les dérivés nitrés sur une colonne d'alumine.

Literatur.

- ¹ L. Kofler und F. A. Müller, *Mikrochem.* **22**, 43 (1937).
- ² L. Kofler und H. J. Lennartz, *Mikrochem.* **33**, 70 (1947).
- ³ L. und A. Kofler, *Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische*. Innsbruck: Wagner. 1948.
- ⁴ C. Griebel, *Pharmaz. Ztg.* **85**, 757 (1949).
- ⁵ R. Opfer-Schaum, *Österr. Apoth.-Ztg.* **6**, 543 (1952).
- ⁶ E. Wegner, *Dtsch. Apoth.-Ztg.* **91**, 109 (1951).
- ⁷ E. Vidic, *Arzneimittelforsch.* **3**, 34 (1953). *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* **212**, 339 (1951).
- ⁸ M. Brandstätter, *Arzneimittelforsch.* **3**, 33 (1953).
- ⁹ J. Breinlich, *Arzneimittelforsch.* **3**, 93 (1953).
- ¹⁰ L. und A. Kofler, *Arch. Pharmaz.* **272**, 537 (1934); **270**, 293 (1932).
- ¹¹ R. Fischer und A. Moor, *Mikrochem.* **15**, 74 (1934).
- ¹² R. Fischer und W. Paulus, *Arch. Pharmaz.* **273**, 83 (1935).
- ¹³ R. Fischer und L. Chalupa, *Mikrochem.* **34**, 257 (1949).
- ¹⁴ G. Hesse, *Adsorptionsmethoden im chemischen Laboratorium*. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1943.
- ¹⁵ G. Wittig, *Ann. Chem.* **563**, 118, 126 (1949).
- ¹⁶ P. Raff und W. Brotz, *Z. analyt. Chem.* **133**, 241 (1951).
- ¹⁷ H. Flaschka, *Z. analyt. Chem.* **136**, 2, 99 (1952).
- ¹⁸ H. Flaschka, A. Holasek und A. Amin, *Z. analyt. Chem.* **138**, 161, 332 (1953).
- ¹⁹ H. Flaschka, A. Holasek und A. Amin, *Arzneimittelforsch.* im Druck.
- ²⁰ O. E. Schultz und G. Mayer, *Dtsch. Apoth.-Ztg.* **92**, 358 (1952).
- ²¹ R. Opfer-Schaum, *Mikrochem.* **31**, 324 (1944); **32**, 148 (1944).
- ²² W. Hoffmann, *Arzneimittelforsch.* **3**, 364 (1953).