

## 69. Ludwig Kofler und Maria Brandstätter: Zur Unterscheidung von Substanzen, deren Mischprobe keine deutliche Schmelzpunkts-erniedrigung zeigt.

[Aus d. Pharmakognost. Institut d. Universität Innsbruck.]  
(Eingegangen am 11. März 1942.)

Das Ausbleiben einer Schmelzpunkts-erniedrigung bei der Mischprobe ist entweder in der Nichtmischbarkeit der flüssigen Phasen oder in der Mischbarkeit der festen Phasen, d. i. in der Bildung von Mischkrystallen, begründet.

Die Nichtmischbarkeit der flüssigen Phasen kann man auch bei der üblichen Mischprobe im Capillarröhrchen wahrnehmen, wenn man den Schmelzvorgang bis zum Ende verfolgt und auf die Trennung der Schmelze in zwei Schichten achtet. Deutlicher und auffallender zeigt sich dies bei der Schmelzpunktsbestimmung unter dem Mikroskop zwischen Deckglas und Objektträger<sup>1)</sup>. Man sieht dort die Schmelztropfen der einen Substanz in oder neben denen der anderen liegen. Falls der Schmelzpunkt der beiden Substanzen nicht gleich ist, so sieht man unter dem Mikroskop zuerst die Krystalle der einen Substanz vollständig schmelzen, während die der anderen noch unverändert erhalten bleiben, bis ihre Schmelztemperatur erreicht ist.

Auf die Vorteile der Schmelzprobe unter dem Mikroskop wies O. Lehmann<sup>2)</sup> schon vor Jahrzehnten hin. Er empfahl, zur Erkennung der Identität die beiden fraglichen Substanzen nebeneinander zwischen Objektträger und Deckglas zu schmelzen, fand aber mit diesem, ebenso wie mit vielen anderen Vorschlägen zur Verwendung des Mikroskops im chemischen Laboratorium keinen Anklang, z. Tl. wohl deshalb, weil sein Heizmikroskop für den allgemeinen Gebrauch noch zu umständlich war.

Im Schrifttum sind einige wenige Substanzpaare erwähnt, bei denen infolge fehlender Mischbarkeit der flüssigen Phasen der Mischschmelzpunkt nicht deutlich erniedrigt ist. Allerdings wurde nicht immer klar gegenüber der Mischkrystallbildung unterschieden. Fälle mit fehlender Mischbarkeit der flüssigen Phasen sind nach unseren Beobachtungen keine Seltenheit. Wir stießen bei der Bestimmung der eutektischen Temperatur für unsere Schmelzpunktstabellen auf mehrere Stoffpaare, die jeweils einen ähnlichen Schmelzpunkt haben und die in Mischung unter dem Mikroskop fast unabhängig voneinander schmelzen ohne deutlich erkennbare Schmelzpunkts-erniedrigung; einige Beispiele sind im folgenden zusammengestellt:

	Schmp.		Schmp.
Acetamid .....	80°	Naphthalin .....	81°
Azobenzol .....	68°	Thiosinamin .....	70.5°
Diphenyl .....	69.5°	Thiosinamin .....	70.5°
Mannit .....	166°	Stigmasterin .....	167°
Mannit .....	166°	Benzanilid .....	163°
Adonit .....	102°	Homatropin .....	100°
Adonit .....	102°	Acetyldiphenylamin .....	103°
Traubenzucker .....	146—148°	Benzilsäure .....	145—150°
Traubenzucker .....	146—148°	Cholesterin .....	148°

<sup>1)</sup> L. Kofler, Mikroskopische Methoden zur Identifizierung organischer Substanzen, Beiheft zur Ztschr. des VDCh, Nr. 36 [1940].

<sup>2)</sup> Das Krystallisationsmikroskop, Braunschweig 1910.

Abgesehen von den erwähnten Beobachtungen bei der Mischprobe lassen sich die beiden Stoffe jedes Paares jeweils durch Bestimmung der eutektischen Temperatur mit anderen Mischsubstanzen leicht unterscheiden<sup>3)</sup>. Als Beispiel sind in der Tafel I für zwei Paare die eutektischen Temperaturen mit mehreren Mischsubstanzen angegeben.

Tafel 1.

Substanz	Schmp.	Eutektische Temperatur mit				
		Benzil	Acetanilid	Naphthalin	Diphenylamin	$\beta$ -Naphthol
Azobenzol .....	68°	50°	64°	42°	33°	58°
Thiosinamin .....	70.5°	64°	56°	64°	47°	54°
		$\beta$ -Naphthol	Benzanilid	Zimtsäure	Nipagin	Salicylsäure
Mannit .....	166°	119°	161°	132°	124°	150°
Stigmasterin .....	167°	100°	146°	116°	117°	119°

Eine weitere sichere Unterscheidung ermöglichen die Brechungs-exponenten der Schmelzen, die man unter dem Mikroskop mit Hilfe unserer Glaspulverskala in kleinen Mengen leicht bestimmen kann<sup>1)</sup>. Im folgenden sind die Werte für die obengenannten Verbindungen zusammengestellt. Bei jeder ist der Brechungsindex des entsprechenden Glaspulvers und die Temperatur angegeben, bei der die Lichtbrechung der Schmelze mit der des Glaspulvers übereinstimmt.

Tafel 2.

## Lichtbrechung der Schmelzen.

Substanz	Brech.-Index des Glases	Temperatur
Acetamid .....	unter 1.4339	
Naphthalin .....	1.5898	70°
Thiosinamin .....	1.6010	68—69°
Diphenyl .....	1.5794	84—85°
Azobenzol .....	1.6346	77°
Mannit .....	1.4937	158—160°
Stigmasterin .....	1.4339—1.4584	
Benzanilid .....	1.5700	168—169°
Adonit .....	1.4937	111—112°
Homatropin .....	1.5203	92—93°
Acetyldiphenylamin .....	1.5609	100°

Die Bestimmung der Lichtbrechung ist an anderer Stelle ausführlich beschrieben<sup>1)</sup>. Zur Beurteilung der Werte sei hier nur vermerkt, daß bei einigen Verbindungen die Lichtbrechung bei einer Temperatur bestimmt wurde, die unterhalb des Schmelzpunktes lag. Das geschah bei jenen, die sich im mikroskopischen Präparat entsprechend unterkühlen lassen, ohne zu erstarren. Beim Acetamid ist nur angegeben, daß die Lichtbrechung

<sup>3)</sup> I. Kofler u. A. Kofler, Angew. Chem. 53, 434 [1940].

unter 1.4339 liegt, weil ein entsprechend niedriger liegendes Glaspulver nicht zur Verfügung steht. Beim Stigmasterin konnten nur die zwei Gläser ermittelt werden, zwischen denen die Lichtbrechung der Schmelze liegt, eine genauere Bestimmung ist wegen der Zersetzlichkeit der Schmelze nicht möglich.

Da Stoffe mit fehlender Mischbarkeit der flüssigen Phasen in der Regel auch chemisch verschieden und leicht unterscheidbar sind, wird die Mischprobe in der Praxis hier nicht oft zur Anwendung gelangen und daher nur selten die Gefahr einer Irreführung veranlassen.

Dagegen ist der andere Fall, fehlende Schmelzpunktserniedrigung infolge Mischbarkeit der festen Phasen, mit anderen Worten Mischkrystallbildung, von größerer praktischer Bedeutung. Die Gefahr eines Irrtums besteht vor allem, wenn die gleich oder ähnlich schmelzenden Substanzen dem Typus I von Roozeboom folgen; aber auch Typus II und IV geben keine Schmelzpunktserniedrigung. Typus III besitzt ein Minimum; da es aber nicht selten vorkommt, daß das Minimum nur 1—2° unterhalb des Schmelzpunktes der niedriger schmelzenden Substanz liegt, so können auch in diesen Fällen Irrtümer vorkommen.

Die Bestimmung des Mischschmelzpunktes allein erlaubt hier auch bei mikroskopischer Arbeitsweise keine Unterscheidung. Die eutektischen Temperaturen sind zur Unterscheidung von isomorphen Substanzen ebenfalls nicht verwendbar. Wenigstens waren bei den drei bis jetzt geprüften isomorphen Paaren die eutektischen Temperaturen mit allen herangezogenen Mischsubstanzen gleich oder innerhalb der Fehlergrenzen gelegen. Man kann also bei ähnlich schmelzenden isomorphen Substanzen und fehlender Erniedrigung der Mischprobe gleiche eutektische Temperaturen nicht als Beweis für Identität auffassen.

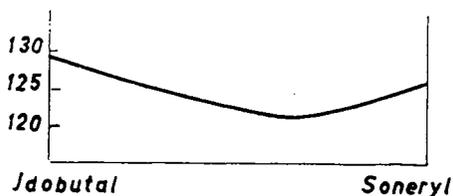
In diesem Falle kann für den Identitätsnachweis und ebenso für das Erkennen von Isomorphiebeziehungen die Kontaktmethode<sup>4)</sup> herangezogen werden. Man bringt in einem mikroskopischen Präparat die Schmelzen der beiden Stoffe zur Berührung und beobachtet die Kontaktzone beim Erstarren und beim Schmelzen. Zur Herstellung der mikroskopischen Präparate läßt man zuerst die Schmelze der höher schmelzenden Substanz zwischen Deckglas und Objektträger einfließen, worauf nach erfolgtem Erstarren die niedriger schmelzende Substanz in gleicher Weise eingebracht wird. Sind beide Stoffe identisch, so muß, bei gleichem Schmelzpunkt, die in einem Abschnitt des Präparats erzeugte Krystallisation ungehindert in der Schmelze des zweiten Stoffes weiterwachsen. Aber auch isomorphe Stoffe wachsen unabhängig von der Schmelzpunktsdifferenz in der unterkühlten Schmelze des verwandten Stoffes, falls es sich um Typus I—III nach Roozeboom handelt, ungehindert und in vollkommen gleicher optischer Orientierung fort. Liegt der besondere, seltene Fall vor, bei dem die Schmelzpunkte bei vorhandener Isomorphie nach Typus I sich kaum voneinander unterscheiden, so kann eine Unterscheidung durch die Kontaktmethode nicht erbracht werden. Die beiden anderen Typen II und III lassen jedoch eine Differenzierung durch das Verhalten beim Erwärmen zu. Leider stand uns kein Stoffpaar vom Typus II mit Maximum zur Verfügung, jedoch ist aus dem Schmelzdiagramm das Verhalten im Kontaktpräparat ohne

<sup>4)</sup> A. Kofler, Ztschr. physik. Chem. Abt. A 187, 363 [1941]; Ztschr. Elektrochem. 47, 810 [1941].

weiteres zu ersehen. Es muß in diesem Fall die Kontaktzone den höchsten Schmelzpunkt, verglichen mit den beiden Ausgangsstoffen, zeigen.

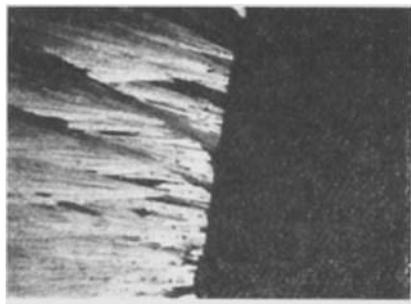
Im Gegensatz dazu ist bei Typus III ein früheres Schmelzen der Kontaktzone, entsprechend dem Minimum, zu erkennen. Die Abbild. 1—5 veranschaulichen einen solchen Fall. Das Idobutal (Butylallylbarbitursäure) schmilzt bei  $129^{\circ}$ , das Soneryl (Butyläthylbarbitursäure) bei  $126^{\circ}$ . Die Mischkristalle zeigen ein Minimum, das  $5^{\circ}$  tiefer als der Schmelzpunkt der niedriger schmelzenden Substanz liegt (Abbild. 1). In Abbild. 2 wurde ein Kontaktpräparat auf  $126^{\circ}$  erhitzt, so daß die eine Substanz vollständig

Isomorphie nach Typus III von Roozeboom.



Abbild. 1.

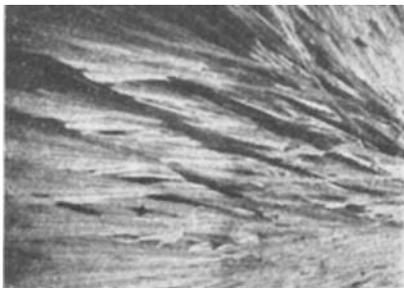
Aufnahmen zwischen gekreuzten Nikols.



Abbild. 2. Idobutal (links) in Kontakt mit der Schmelze von Soneryl (dunkler Teil rechts).



Abbild. 3. Beim Abkühlen isomorphes Vorwachsen der Kristallisationsfront.



Abbild. 4. Kontaktpräparat nach vollendeter Kristallisation.



Abbild. 5. Bei neuerlichem Erwärmen Schmelzen des Minimumgemisches.

verflüssigt ist. Beim Abkühlen beginnen die vorhandenen Krystalle der zweiten Substanz, ungehindert in die Schmelze einzuwachsen (Abbild. 3). Nach vollendeter Krystallisation ergibt sich das in Abbild. 4 wiedergegebene Bild, aus dem allein kaum auf das Vorhandensein zweier verschiedener Stoffe geschlossen werden kann. Abbild. 5 jedoch zeigt das frühere Schmelzen der Mischzone, woraus sich die Nichtidentität der beiden Stoffe ergibt.

Es ist ferner noch der Fall möglich, daß zwei Stoffe nach Typus IV Mischkrystalle bilden, sich aber im Schmelzpunkt nur wenig unterscheiden, so daß beim Schmelzen der Mischprobe im Capillarröhrchen keine Schmelzpunktserniedrigung eintritt und daraus die Identität der beiden Stoffe gefolgert wird. Solche Fälle würden sich im Kontaktpräparat sofort verraten, da infolge der diesem Typus entsprechenden beschränkten Mischbarkeit kein ungehindertes Wachsen des einen Stoffes in der Schmelze des zweiten erfolgen kann (vorausgesetzt, daß nicht vollkommene Mischbarkeit auf Grund von instabilen Modifikationen vorhanden ist). Es entstehen hier zwei verschiedene Krystallisate, die bei einer bestimmten Temperatur ein Dreiphasengleichgewicht einstellen lassen.

Auch für die eben beschriebenen Fälle von Isomorphie ist der Brechungs-exponent der Schmelze ein häufig zur Unterscheidung verwendbares Hilfsmittel. Die Bestimmung dieses Wertes ist besonders dann von entscheidender Bedeutung, wenn die Schmelzpunkte nahe beisammen liegen. Die Unterschiede der Lichtbrechung können so groß sein, daß man für die Bestimmung der Lichtbrechung zwei weit auseinanderliegende Glaspulver unserer Skala heranziehen muß, wie bei den in nachstehender Zusammenstellung angeführten isomorphen Halogenbenzolen. In anderen Fällen unterscheidet sich die Lichtbrechung beider Isomorphen nur durch die Temperatur, bei der die Lichtbrechung der Schmelze mit einem bestimmten Glas übereinstimmt. Es genügt aber auch diese Differenz zur Unterscheidung, denn die Reproduzierbarkeit der Brechungsindex-Bestimmung ist bei unzer-setzt schmelzenden Substanzen gut; die Fehler betragen in der Regel nicht mehr als  $\pm 1$  Temperaturgrad. Zwei Stoffe, bei denen die gleiche Lichtbrechung um mehrere Temperaturgrade auseinanderliegt, können daher nicht als identisch bezeichnet werden.

Für die Prüfung der Lichtbrechung standen uns leider keine Stoffpaare zur Verfügung, die nach Typus I isomorph sind und ähnlichen Schmelzpunkt aufweisen, also die Paare, bei denen der Mischschmelzpunkt in erster Linie zu Irrtümern Anlaß geben kann. Die wenigen im Schrifttum erwähnten Verbindungen waren uns nicht zugänglich. Wir mußten uns daher mit Isomorphenpaaren begnügen, deren Schmelzpunkte etwas weiter auseinanderliegen und mit Isomorphen nach Typus III. Beispiele der ersten Art sind Nr. 1 und 2 der Tafel 3. Da die Lichtbrechung der Schmelze keine Funktion des Schmelzpunktes, sondern lediglich von der Natur des Stoffes abhängig ist, kann mit allergrößter Wahrscheinlichkeit gesagt werden, daß auch bei Stoffpaaren mit näherliegenden, also verwechslungsfähigen Schmelzpunkten häufig eine Unterscheidung auf Grund der Brechungsexponenten der Schmelzen möglich sein wird.

Nr. 3 und 4 der Tafel 3 sind Beispiele von Isomorphen nach Typus III. Bei beiden Paaren ist infolge des mehrere Grade tieferliegenden Minimums die Verwechslungsgefahr auf Grund des Mischschmelzpunktes nicht groß.

Die Beispiele zeigen bei naheliegenden Schmelzpunkten beträchtliche Unterschiede in der Lichtbrechung. Zweifellos werden Isomorphe nach Typus I in dieser Beziehung das gleiche Verhalten aufweisen.

Tafel 3.  
Lichtbrechung bei isomorphen Paaren.

Nr.	Substanz	Schmp.	Brech.-Index des Glases	Temperatur
1	1.3-Chlor-nitrobenzol . . . . .	45°	1.5502	56—58°
	1.3-Brom-nitrobenzol . . . . .	55°	1.5794	54—55°
2	Äthylbutylbarbitursäure . . . . .	126°	1.4584	153—154°
	Allylisobutylbarbitursäure . . . . .	140°	1.4584	177—178°
3	<i>p</i> -Brom-jodbenzol . . . . .	91°	1.6128	111°
	<i>p</i> -Dibrom-benzol . . . . .	89°	1.5700	94—97°
4	Butyläthylbarbitursäure . . . . .	126°	1.4683	129°
	Allyl- <i>n</i> -butylbarbitursäure . . . . .	129°	1.4683	146°

Bisher haben wir die Unterscheidung von zwei Stoffen mit gleichem oder ähnlichem Schmelzpunkt besprochen. Bei Isomorphen nach Typus III kann aber der Mischschmelzpunkt unter Umständen auch dann eine Schmelzpunktserniedrigung vermissen lassen und eine Identität vortäuschen, wenn die Schmelzpunkte weiter auseinanderliegen und man die reine, niedriger schmelzende Verbindung mit einem Gemisch aus dieser mit dem höher schmelzenden Stoff vergleicht.

Ein Beispiel dafür ist der *p*-Oxy-benzoesäurepropylester (Schmp. 98°) und der *p*-Oxy-benzoesäureäthylester (Schmp. 116°), die nach unseren Feststellungen isomorph nach Typus III sind. Das im Kontaktpräparat ermittelte Minimum beträgt 95°. Ein Gemisch von 60% Propylester mit 40% Äthylester beginnt unter dem Mikroskop bei 95° zu schmelzen, bei 99° stellt sich ein Gleichgewicht ein. Ermittelt man also von diesem Gemisch den Schmelzpunkt und macht dann zur Identifizierung die Mischprobe mit reinem *p*-Oxy-benzoesäurepropylester, so wird man das Gemisch für identisch mit *p*-Oxy-benzoesäurepropylester halten. Bei der Bestimmung im Capillarröhrchen ist der Unterschied zwischen dem Schmelzpunkt des reinen *p*-Oxy-benzoesäurepropylesters, dem 60-proz. Gemisch und der Mischprobe nicht größer als 1°.

Im Kontaktpräparat dagegen kann man sofort feststellen, daß die beiden Stoffe nicht identisch sind. Man sieht nämlich bei 96° deutlich die Krystalle des Minimumgemisches in der Berührungzone in Form eines Streifens wegschmelzen, ein sicherer Beweis, daß keine Identität vorliegt.

Auch durch die Bestimmung des Brechungsexponenten kann man die Nicht-Identität der beiden Proben mit Sicherheit feststellen. Mit dem Glas vom Brechungsexponenten 1.5101 zeigt der reine Propylester bei 98—99° Gleichheit der Lichtbrechung, der Äthylester bei 117—118°. F. Reimers<sup>5)</sup>

<sup>5)</sup> Dansk. Tidsskr. Farmac. 14, 219 [1940]; Ztschr. analyt. Chem. 122, 404 [1941].

benutzte dies sogar zur quantitativen Bestimmung von Gemischen der beiden Ester in Konservierungsmitteln. Unser 60-proz. Gemisch zeigt Gleichheit der Lichtbrechung mit dem genannten Glas bei 106—107°, ist dadurch also von dem Propylester unterscheidbar.

Ein zweites Beispiel ist die Allylisobutylbarbitursäure (Schmp. 140°) und die Dipropylbarbitursäure (Schmp. 146°), die nach unserer Feststellung ebenfalls isomorph nach Typus III mit einem Minimum bei 137° sind.

Ein Gemisch von 50 % Allylisobutyl- und 50 % Dipropylbarbitursäure zeigt einen etwas unscharfen Schmelzpunkt von 142—143°. Der Mischschmelzpunkt des Gemisches mit Allylisobutylbarbitursäure liegt nicht unter dem Schmelzpunkt der letzteren. Es könnte also auch hier wieder der Mischschmelzpunkt dazu führen, daß man das Gemisch für einheitliche Allylisobutylbarbitursäure hält.

Mit Hilfe eines Kontaktpräparates dagegen und mit Hilfe des Brechungsexponenten läßt sich leicht feststellen, daß die beiden Proben nicht identisch sind. Denn mit dem Glas vom Brechungsexponenten 1.4584 zeigt die Dipropylbarbitursäure Gleichheit der Lichtbrechung bei 142—153°, die Allylisobutylbarbitursäure bei 170—171° und das 50-proz. Gemisch bei 160—161°.

## 70. Heinrich Bohnsack: Beitrag zur Kenntnis der ätherischen Öle, Nachtrag zur I. Mitteil. „Über *d*-3-Methyl-pentanol-(1) und Hexen-(3)-ol-(1) im Geraniumöl-Réunion.“\*)

[Aus d. Chem. Laborat. d. Firma Haarmann & Reimer, Holzminden.]  
(Eingegangen am 9. März 1942.)

Die beiden im Geraniumöl-Réunion nachgewiesenen Alkohole *d*-3-Methylpentanol-(1) und Hexen-(3)-ol-(1) sind noch von mehreren anderen niedrig siedenden Verbindungen begleitet.

In dem zur Aufarbeitung der Alkohole gebrauchten hellgrün gefärbten Äther konnte Diacetyl als Disemicarbazon (Schmp. 278—280°) nachgewiesen werden.

Eine Fraktion vom Sdp. 75—80° enthielt Äthylalkohol.

In einer Fraktion vom Sdp. 129—131° wurde Isoamylalkohol gefunden, der durch das  $\alpha$ -Naphthylurethan (Schmp. 63—64°) und durch Oxydation zu Isovaleriansäure (Schmp. des Amids 131—133°) identifiziert wurde.

Schimmel & Co., Leipzig, geben über die niedrig siedenden Alkohole des Geraniumöles an<sup>1)</sup>:

„Die Fraktion 100—140° zeigte den unverkennbaren, hustenreizenden Geruch nach Amylalkohol. Das Phenylurethan schmolz bei 41—43°, es liegt also jedenfalls nicht der gewöhnliche Isoamylalkohol vor, dessen Phenylurethan bei 52—53° schmilzt.“

\*) B. 74, 1575 [1941].

<sup>1)</sup> Ber. Schimmel & Co. 1904 I, 51.