

35. Ludwig Kofler und Adelheid Kofler: Die Polymorphie des Nicotinsäureamids.

[Aus d. Pharmakognost. Institut d. Deutschen Alpen-Universität Innsbruck.]

(Eingegangen am 4. Januar 1943.)

Bei Nicotinsäureamid wurden sechs Modifikationen mit folgenden Schmelzpunkten festgestellt: I) 129°, II) 116°, III) 113°, IV) 111°, V) 110°, VI) 105°. Die fünf instabilen Formen verhalten sich gegen die stabile total instabil und werden daher von der stabilen ungewandelt, wobei die Umwandlungsgeschwindigkeit bei Raumtemperatur gering ist. Das Verhalten der instabilen Formen untereinander zeigt Bevorzugung bestimmter Umwandlungsvorgänge, und zwar wandelt sich VI am leichtesten in II um, wird aber auch von V umgewandelt; IV geht ebenfalls häufig zuerst in II über.

Die verschiedenen Modifikationen entstehen sowohl aus der Schmelze als auch durch Sublimation, teilweise auch aus Lösungen.

Aus der Schmelze entstehen bei raschem Abkühlen eines mikroskopischen Präparates manchmal alle sechs Modifikationen als sphärolithische Aggregate in wechselndem Mengenverhältnis nebeneinander. Am häufigsten bilden sich nur fünf Modifikationen nebeneinander, und zwar fehlt dann in der Regel Modifikation II. Diese entsteht aber immer beim Erwärmen aus Modifikation VI. Bei Anwesenheit der stabilen Modifikation ist bei langsamem Erwärmen die Umwandlung aller vorhandenen instabilen Formen nicht zu vermeiden, so daß in solchen Präparaten nur eine annähernde Schmelzpunktsbestimmung der instabilen Formen durch Auflegen des Präparates auf das bereits erwärmte Heizmikroskop möglich ist. In Abwesenheit der stabilen Form gelingt die Schmelzpunktsbestimmung im Gleichgewicht¹⁾ am leichtesten bei II, aber auch die Schmelzpunkte von III, IV und V können in solchen Präparaten ermittelt werden, da die Umwandlung dieser Formen in II verhältnismäßig langsam erfolgt. Der Schmelzpunkt der instabilsten Form VI kann nur in Einzelkrystallen, die durch Sublimation gewonnen wurden, eindeutig bestimmt werden.

Bei der Sublimation werden vorzugsweise die Modifikationen I, II und VI in gut ausgebildeten Krystallen erhalten, III und IV in kleineren, weniger gut ausgebildeten Krystallen, die meist erst durch Erstarren von Kondensationströpfchen entstehen.

Auch aus Lösungen können sich instabile Formen bilden. So entsteht z. B. bei überhasteter Krystallisation aus Alkohol, Methylalkohol oder Essigester vor allem die Modifikation III, welche aber bald von der immer daneben entstehenden stabilen Modifikation ungewandelt wird.

Nicotinsäureamid bildet, wie wir mit Hilfe unserer Mikromethoden feststellten, mit zahlreichen organischen Substanzen Molekülverbindungen, worüber demnächst berichtet werden soll.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit und der Chemischen Fabrik E. Merck für die freundliche Überlassung von Nicotinsäureamid.

Beschreibung der Versuche.

Zur Gewinnung der verschiedenen Modifikationen aus Schmelzen wurde zwischen Objekträger und Deckglas so viel Nicotinsäureamid geschmolzen,

¹⁾ L. Kofler, Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen, Beih. Ztschr. Ver. dtsh. Chemiker, Nr. 46 [1942].

daß der Zwischenraum zwischen beiden Gläsern vollständig von Schmelze erfüllt ist. Dabei muß man darauf achten, daß die Filmschicht möglichst dünn wird, was durch Druck auf das Deckglas und Absaugen der hervorquellenden Schmelze mit Filtrierpapier erreicht wird. Das geschmolzene Präparat wird dann durch Auflegen auf eine Holzunterlage rasch auf Raumtemperatur abgekühlt.

Die auftretenden Sphärolithe, nicht selten alle sechs Modifikationen nebeneinander, kann man morphologisch in zwei Gruppen teilen, und zwar in: a) körnige, b) strahlige Sphärolithe.

Zu den körnigen Sphärolithen (a) gehören zwei Modifikationen, I (129°) und IV (111°); sie erscheinen trüb und zeigen ohne Analysator einen bräunlichen Farbton. Modifikation IV ist häufig dadurch auffallend, daß ein feinkörniges Zentrum von einer wegen der äußersten Feinkörnigkeit glatt erscheinenden Zone ringförmig umschlossen wird, welche Zone häufig zwischen gekreuzten Nicols einen bräunlichen oder braunroten (oder auch grauen) Farbton aufweist. Das körnige Zentrum kann auch fehlen. Modifikation IV bildet dann glatte Scheiben von grauer oder braunroter Farbe (ohne Analysator ebenfalls bräunlich), in denen das schwarze Sphäritenkrenz deutlich hervortritt (α -radial). Modifikation I erscheint noch trüber als IV und ist von IV durch eine eben angedeutete, strauchartig verzweigte Radialstruktur recht gut zu unterscheiden. IV ist fast in jedem Präparat, I nicht immer vorhanden.

Die Gruppe der strahligen Sphärolithe (b) umfaßt vier Modifikationen: II (116°), III (113°), V (110°) und VI (105°); sie erscheinen zwischen gekreuzten Nicols in lebhaften Interferenzfarben, ohne Analysator hell mit Ausnahme von V, welche Form hellbräunliche Radiärstrahlen zeigt, aber im allgemeinen doch viel heller erscheint als die körnigen Sphärolithe der Gruppe a. Zur Unterscheidung der strahligen Sphärolithe empfiehlt es sich, zuerst den Analysator auszuschalten und auf die sekundär aufgetretenen Sprünge zu achten. In der Regel besteht ein großer Teil des Krystallisates aus Modifikation III, deren Sphärolithe von zahlreichen zirkulär verlaufenden Spaltrissen durchzogen werden, die gewöhnlich nicht geometrisch ganz genau zirkulär liegen, sondern einen etwas welligen Verlauf ähnlich wie ein Korbgeflecht zeigen. Häufig liegt im Zentrum dieser Form eine andere Modifikation, und zwar die bereits bei den körnigen Sphärolithen beschriebene Modifikation IV oder Modifikation VI. Letztere zeigt besonders leuchtende Interferenzfarben (rot, blau oder gelb) und ist ohne Analysator vollständig hell mit wenigen, aber radial liegenden Spaltrissen. Modifikation II tritt spontan aus der Schmelze am seltensten auf, und zwar bildet sie dann derbe, aus sektorenartig angeordneten Krystallen bestehende Aggregate. Fast immer entsteht aber II beim Erwärmen ab etwa 50° in Modifikation VI, die sie rasch in ein grobkörniges oder plattenartiges Aggregat umwandelt. Am ehesten kann man Modifikation II in größerem Ausmaß in folgender Weise erhalten: Man wählt ein Präparat, in dem Modifikation I fehlt und legt es bei etwa 115° unter Weiterheizen auf. Bei dieser Temperatur schmelzen rasch alle niedriger schmelzenden Formen. Wenn man in diesem Augenblick das Präparat vom heißen Heiztisch nimmt und es einige Minuten in der Hand hält, krystallisiert, falls I wirklich ausgeblieben ist, II in derben Aggregaten aus. Modifikation V bildet sehr feinstrahlige Sphärolithe, die ohne Analysator eine hellbräunliche radiale Zeichnung besitzen und entweder gar keine Spaltrisse aufweisen oder, wenn solche vorhanden sind, streng

zirkulär verlaufen. V kann in vielen Präparaten fehlen, in anderen aber wieder in großer Menge vorhanden sein.

Bei Raumtemperatur sind die instabilen Formen verhältnismäßig haltbar. Am raschesten wird VI umgewandelt, und zwar meist vom Rand her durch neu gebildete Keime von II; falls aber VI mit V oder I in Berührung ist, wird VI auch von diesen umgewandelt. Beim Erwärmen über 70° gehen in der Regel alle instabilen Formen in die stabile Modifikation über. Bei längerem Liegen der Präparate treten auch bei Raumtemperatur Umwandlungen auf, und zwar wird VI von V, II oder I umgewandelt, IV von II oder I. Außer dem Schmelzpunkt der stabilen Form 129° läßt sich auch bei Form II an geeigneten Präparaten, wenn die Umwandlung in I ausbleibt, das Gleichgewicht¹⁾ bei 116° einstellen. Bei Fehlen der stabilen Form I kann auch der Schmelzpunkt von III, IV und V, da die Umwandlung in II nur sehr langsam fortschreitet, im Gleichgewicht bestimmt werden. Eine annähernde Schmelzpunktbestimmung und vor allem ihre Reihenfolge kann auch durch Auflegen eines Präparates auf den heißen Heiztisch ermittelt werden, wobei die instabilen Formen der Reihe nach schmelzen, ehe sie von der stabilen umgewandelt werden konnten.

Die Sublimation wird vom Objektträger auf ein Deckglas mit einem Abstand von 1—2 mm bei 80—100° durchgeführt. Dabei entsteht häufig zuerst Modifikation VI in dünnen rhombischen Blättchen mit fast gerader Auslöschung (3° γ längs) und lebhaften Interferenzfarben. Bei längerer Sublimationsdauer bildet sich daneben Form II in prismatischen Krystallen mit annähernd gerader Auslöschung und Form I in langen Nadeln mit schiefer Auslöschung (23° α längs). Häufig tritt II und I in Aggregaten auf, wobei II häufig Reihen von parallelgestellten Blättchen mit niedriger (grauer) Interferenzfarbe darstellen, während I strauchartig verästelte Komplexe mit höheren Interferenzfarben bildet. Aus den neben den krystallisierten Phasen häufig entstehenden Kondensationströpfchen können sich die Modifikationen II und IV in Form von kleinen, meist unregelmäßig begrenzten Krystallen abscheiden.

Aus Lösungen können ebenfalls instabile Formen erhalten werden, und zwar bei überhasteter Krystallisation durch rasches Verdunsten eines unbedeckten Tropfens auf dem Objektträger. So entsteht aus Alkohol, Methylalkohol und Essigester vor allem als erstes Krystallisat Modifikation III; sie wird aber bald von der daneben immer sich abscheidenden stabilen Modifikation umgewandelt.

36. Theodor Lennartz: Charakterisierung höherer Terpenalkohole mittels 3-Nitro-phthalsäureanhydrids.

[Aus d. Chem. Abteil. d. Forschungsinst. für Chemotherapie, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 7. Dezember 1942.)

Reagenzien, welche zur Charakterisierung niederer Alkohole geeignet sind, geben vielfach mit höheren, insbesondere mit ungesättigten Alkoholen nicht oder nur schlecht krystallisierte Produkte. So ist in der Reihe der höheren primären aliphatischen Terpenalkohole, beispielsweise vom Phytol, an krystallisierten Derivaten außer dem von Willstätter beschriebenen Silbersalz der Phytol-phthalestersäure¹⁾ vom Schmp. 119°, dem tiefschmelzen-

¹⁾ R. Willstätter, E. W. Mayer u. E. Hüni, A. 378, 89 [1910].