

## 110. Ludwig Kofler und Adelheid Kofler: Über Molekülverbindungen des Nicotinsäureamids.

[Aus d. Pharmakognost. Institut d. Deutschen Alpen-Universität Innsbruck.]  
(Eingegangen am 28. April 1943.)

In einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> wurde die Polymorphie des Nicotinsäureamids beschrieben und dabei bereits seine große Neigung zur Bildung von Molekülverbindungen erwähnt. Bei orientierenden Versuchen mit Hilfe unserer Kontaktmethode<sup>2)</sup> wurden Molekülverbindungen des Nicotinsäureamids mit zahlreichen organischen Stoffen, insbesondere mit Carbonsäuren, Barbitursäurederivaten, Phenolen und Aldehyden beobachtet. Über einige derselben soll im folgenden berichtet werden.

Von den sieben untersuchten Dicarbonsäuren bilden die zwei mit ungerader C-Anzahl je eine, die fünf mit gerader C-Anzahl je zwei, Brenzcatechin drei Molekülverbindungen mit Nicotinsäureamid. Bei einer großen Zahl der auftretenden Molekülverbindungen läßt sich Polymorphie nachweisen. Einige der instabilen Formen gehen bereits in der festen Phase, andere erst beim Schmelzen in die stabile Modifikation über.

Bei zehn der angegebenen Systeme wurden die Werte nur im Kontaktpräparat festgestellt. Bei fünf, bei denen sich z. Tl. die Verhältnisse infolge der Entwicklung instabiler Formen oder bedingter Ausbildung bestimmter Molekülverbindungen zu kompliziert erwiesen, um im Kontaktpräparat allein gelöst werden zu können, wurden die vollständigen Zustandsdiagramme auf dem Heizmikroskop nach unseren Mikromethoden<sup>2) 3)</sup> aufgenommen. Zur einheitlichen Darstellung wurde in der Tafel, ebenso wie in den vollständigen Diagrammen, das Nicotinsäureamid (Nic.) stets rechts eingetragen. Im gleichen Sinn ist auch die Bezifferung der Eutektika (E), der Molekülverbindungen (MV) und der Umwandlungspunkte (K) gewählt, die Reihenfolge von links nach rechts entspricht also im Schmelzdiagramm dem steigenden Nicotinsäureamidgehalt. Ist daher in einem System eine Molekülverbindung vorhanden, so sind folgende Werte der Reihe nach angegeben:  $E_1$  als Eutektikum zwischen der Komponente A und der Molekülverbindung MV, dann der Schmelzpunkt der Molekülverbindung MV und schließlich  $E_2$  als Eutektikum zwischen MV und der Komponente B. Bei Vorhandensein von mehreren Molekülverbindungen tragen auch diese als Index eine arabische Ziffer; es werden also bei zwei Molekülverbindungen fünf Werte verzeichnet, und zwar  $E_1, MV_1, E_2, MV_2, E_3$ . Beziehen sich die Eutektika auf instabile Formen, so sind sie außer dem entsprechenden Index auch noch mit einem Strich gekennzeichnet und die entsprechenden Modifikationen in römischen Ziffern vermerkt. In solchen Fällen sind in der Tafel in der Regel zwei Reihen von Werten eingetragen (Beispiel 10, 11 und 12).

Gelegentlich der vorliegenden Untersuchungen wurde bei Korksäure und Brenzcatechin Polymorphie festgestellt. Bei 2,6-Dinitrophenol wurde Polymorphie bereits bei der Aufstellung unserer Schmelzpunktstabellen beobachtet. Über die Polymorphie der drei genannten Stoffe wird in anderem Zusammenhang eingehend berichtet werden.

<sup>1)</sup> L. Kofler u. A. Kofler, B. **76**, 246 [1943].

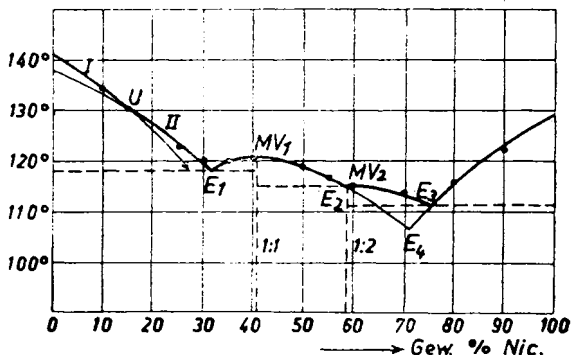
<sup>2)</sup> A. Kofler, Ztschr. physik. Chem. [A] **187**, 363 [1941]; Ztschr. Elektrochem. **47**, 810 [1941].

<sup>3)</sup> L. Kofler, Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen, Beih. Ztschr. Ver. Dtsch. Chemiker Nr. **46** [1942].

- 1) Glutarsäure (99°) : Nic. (129°) 1 Mol.-Verb.  $E_1 = 91^\circ$ ,  $MV = 136^\circ$ ,  $E_2 = 112^\circ$ .
- 2) Adipinsäure (152°) : Nic. 2 Mol.-Verb.  $E_1 = 121^\circ$ ,  $MV_1 = 124^\circ$ ,  $E_2 = 123^\circ$ ,  $MV_2 = 130^\circ$ ,  $E_3 = 118^\circ$ .
- 3) Korksäure (141°) : Nic. 2 Mol.-Verb. (1:1 und 1:2).  $E_1 = 118^\circ$  (32%),  $MV_1 = 121^\circ$ ,  $E_2 = 114.5^\circ$  (57%),  $MV_2 = 115^\circ$ ,  $E_3 = 111^\circ$  (75%).
- 4) Azelainsäure (108°) : Nic. 1 Mol.-Verb. (1:1).  $E_1 = 98^\circ$  (12%),  $MV = 113^\circ$ ,  $E_2 = 102^\circ$  (65%).
- 5) Sebacinsäure (133°) : Nic. 2 Mol.-Verb.  $E_1 = 115^\circ$ ,  $MV_1 = 121^\circ$ ,  $E_2 = 116^\circ$ ,  $MV_2 = 118^\circ$ ,  $E_3 = 113^\circ$ .
- 6) Dekamethylen dicarbonsäure (129°) : Nic. 2 Mol.-Verb. (1:1 und 1:2).  $E_1 = 118^\circ$  (16%),  $MV_1 = 125^\circ$ ,  $E_2 = 122^\circ$  (47%),  $MV_2 = 123^\circ$ ,  $E_3 = 117^\circ$  (74%).
- 7) Hexadecardicarbonsäure (126°) : Nic. 2 Mol.-Verb.  $E_1 = 120^\circ$ ,  $MV_1 = 129^\circ$ ,  $E_2 = 128^\circ$ ,  $MV = 132^\circ$ ,  $E_3 = 123^\circ$ .
- 8) Stearinsäure (69°) : Nic. 1 inhomogen schmelzende Mol.-Verb. mit 2 Modifikationen.  $E = 67^\circ$ ,  $K = 84^\circ$ ,  $K' = 81^\circ$ .
- 9) Palmitinsäure (61°) : Nic. 1 inhomogen schmelzende Mol.-Verb. mit 2 Modifikationen.  $E = 60^\circ$ ,  $K = 78^\circ$ ,  $K' = 76^\circ$ .
- 10) 2,4-Dinitro-phenol (113°) : Nic. 1 Mol.-Verb. mit 2 Modifikationen. Eutektika der stabilen MV I:  $E_1 = 102^\circ$ ,  $MV I = 130^\circ$ ,  $E_2 = 120^\circ$ . Eutektika der instab. MV II:  $E_1' = 99^\circ$ ,  $MV II = 126^\circ$ ,  $E_2' = 117^\circ$ .
- 11) 2,5-Dinitro-phenol (105°) : Nic. 1 Mol.-Verb. mit 2 Modifikationen. Eutektika der stab. MV I:  $E_1 = 97^\circ$ ,  $MV I = 124^\circ$ ,  $E_2 = 119^\circ$ . Eutektika der instab. MV II:  $E_1' = 94^\circ$ ,  $MV II = 115^\circ$ ,  $E_2' = 114^\circ$ .
- 12) 2,6-Dinitro-phenol (59°) : Nic. 1 Mol.-Verb. mit 3 Modifikationen. Eutektika der stabilen MV I:  $E_1 = 57^\circ$ ,  $MV I = 116^\circ$ ,  $E_2 = 108^\circ$ . Eutektika der instab. MV II:  $E_1' = 56^\circ$ ,  $MV II = 112^\circ$ ,  $E_2' = 105^\circ$ .
- 13) *p*-Oxy-benzoesäureäthylester (116°) : Nic. 1 Mol.-Verb.  $E_1 = 96^\circ$ ,  $MV = 107^\circ$ ,  $E_2 = 104^\circ$ .
- 14) Diallylbarbitursäure (174°) : Nic. 2 Mol.-Verb.;  $MV_1$  erscheint im Schmelzdiagramm nicht. Eutektika der stabilen  $MV_2 I$ :  $E_1 = 113^\circ$ ,  $MV_2 I = 120^\circ$ ,  $E_2 = 118^\circ$ . Eutektika von  $MV_1 I$  mit der instab.  $MV_2 II$ :  $E_3 = 112^\circ$ ,  $MV_1 = 113.5^\circ$ ,  $E_4 = 110^\circ$ ,  $MV_2 II = 112^\circ$ .
- 15) Brenzcatechin (104°) : Nic. 3 Mol.-Verb.:  $MV_1$  2:1,  $MV_2$  1:1,  $MV_3$  1:4.  $MV_2$  besitzt 3 Modifikationen,  $MV_3$  2 Modifikationen.  $E_1 = 85^\circ$ ,  $MV_1 = 97^\circ$ ,  $E_2 = 96.5^\circ$ ,  $MV_2 I = 103^\circ$ ,  $E_3 = 102^\circ$ ,  $MV_3 I = 112.5^\circ$ ,  $E_4 = 112^\circ$ ,  $E_2' = 95^\circ$ ,  $MV_2 II = 100^\circ$ ,  $E_3' = 100^\circ$ ,  $E_5' = 91^\circ$ ,  $E_6 = 57^\circ$ ,  $MV_2 III = 79^\circ$ ,  $E_7 = 75^\circ$ .

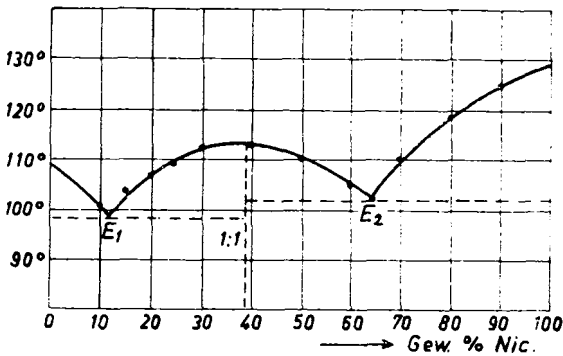
Von den oben angegebenen Systemen wurden einige, und zwar die Nummern 3, 4, 6, 14 und 15 genauer untersucht und die Schmelzpunktdiagramme mikroskopisch aufgenommen. Von den auftretenden Molekülverbindungen ist in allen Fällen eine äquimolekular, daneben findet man die Mengenverhältnisse 1:2 und 1:4.

Korksäure (141°) : Nic. (Abbild. 1). Es werden 2 Molekülverbindungen gebildet, und zwar in den Verhältnissen 1:1 und 1:2. Der von Korksäure absteigende Ast besteht außerdem aus 2 Teilkur-



Abbild. 1. Zustandsdiagramm Korksäure-Nicotinsäureamid.

ven, was mit der enantiotropen Polymorphie der Korksäure zusammenhängt. Die entsprechende Modifikation II schmilzt bei 138°; der Umwandlungspunkt U liegt bei 131° und bei 15% Nicotinsäureamid. Bei Ausbleiben von  $MV_2$  erhält man  $E_4 = 107^\circ$ .



Abbild. 2. Zustandsdiagramm Azelainsäure-Nicotinsäureamid.

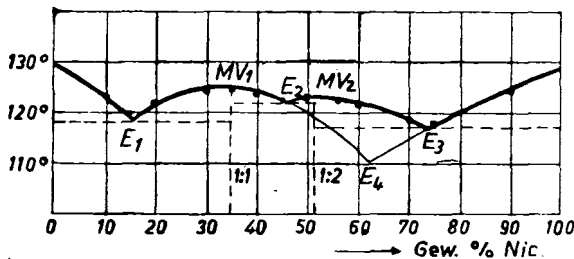
$E_1 = 118^\circ$  (32%),  
 $MV_1 = 121^\circ$ ,  $E_2 = 114.5^\circ$ ,  
 $MV_2 = 115^\circ$ ,  $E_3 = 111^\circ$ ,  
 $E_4 = 107^\circ$  (75%).

Azelainsäure (108°):  
 Nic. (Abbild. 2). Das Zustandsdiagramm weist eine äquimolekulare Molekülverbindung auf.

Azelainsäure (108°):  
 Nic. (Abbild. 2). Das Zustandsdiagramm weist eine äquimolekulare Molekülverbindung auf.

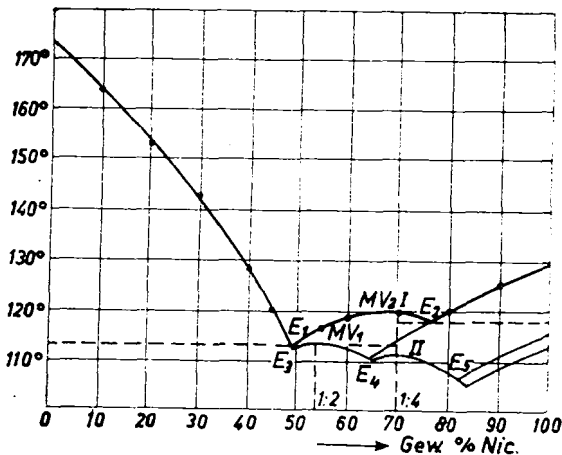
$E_1 = 98^\circ$  (12%),  $MV = 113^\circ$ ,  
 $E_2 = 102^\circ$  (65%).

Dekamethylendicarbonsäure (129°):  
 Nic. (Abbild. 3). Dieses System bildet außer einer äquimolekularen Molekülverbindung auch eine zweite im Verhältnis 1:2. Erstere ist morphologisch sehr ähnlich der Dekamethylendicarbonsäure, letztere dem Nic.



Abbild. 3. Zustandsdiagramm Dekamethylendicarbonsäure-Nicotinsäureamid.

letztere dem Nic.  $E_1 = 118^\circ$  (16%),  $MV_1 = 125^\circ$ ,  $E_2 = 122^\circ$  (47%),  $MV_2 = 123^\circ$ ,  $E_3 = 117^\circ$  (74%). Bei Vorliegen instabiler Formen des Nic. erhält man bei Mod. IV ein Eutektikum von 108°, bei II von 111°. Bei Ausbleiben der Molekülverbindung  $MV_2$  erhält man  $E_4 = 110^\circ$  zwischen  $MV_1$  und der stabilen Mod. des Nic.



Abbild. 4. Zustandsdiagramm Diallylbarbitursäure-Nicotinsäureamid.

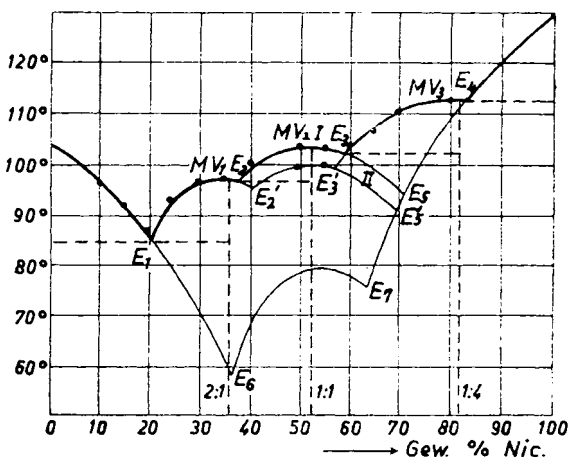
Diallylbarbitursäure (174°):  
 Nic. (Abbild. 4). Von den beiden auftretenden Molekülverbindungen ist  $MV_1$  (1:2) nicht so beständig, daß sie im Schmelzdiagramm in Erscheinung tritt. Sie

entsteht jedoch fast immer im Kontaktpräparat bei spontaner Krystallisation, wird aber während des Schmelzens durch stengelige Aggregate der zweiten Molekülverbindung  $MV_2$  ersetzt.  $MV_2$  besitzt eine instabile Modifikation, die bei der spontanen Krystallisation von  $MV_1$  induziert wird.

$$E_1 = 113^\circ (48\%), MV_2 I = 120^\circ, E_2 = 118^\circ (77\%).$$

$E_3 = 112^\circ, MV_1 = 113.5^\circ, E_4 = 110^\circ, MV_2 II = 112^\circ, E_5 = 108^\circ$  (Nic. II),  $E_5' = 106^\circ$  (Nic. III).

Brenzcatechin ( $104^\circ$ ): Nic. (Abbild. 5). Es werden 3 Molekülverbindungen gebildet, von denen zwei polymorph sind, und zwar besitzt  $MV_2$  drei und  $MV_3$  zwei Modifikationen. Die Krystallisationsergebnisse sind weitgehend von den Bedingungen abhängig; bei Krystallisation eines Kontaktpräparates zwischen  $20^\circ$  und  $40^\circ$  erhält man stets  $MV_1$  und  $MV_2 II$ ;  $MV_3$  entsteht erst bei höherer Temperatur, ebenso  $MV_2 I$ . Man kann im Kontaktpräparat dreierlei Ergebnisse bezüglich der Schmelzkurven erhalten, und zwar mit folgenden Komponenten:



Abbild. 5 Zustandsdiagramm Brenzcatechin Nicotinsäureamid.

- Brenz.,  $MV_1, MV_2 I, MV_3 I$  und Nic. I.  
 $E_1 = 85^\circ (21\%), MV_1 = 97^\circ, E_2 = 96.5^\circ (38\%), MV_2 I = 103^\circ,$   
 $E_3 = 102^\circ (59\%), MV_3 = 112.5^\circ, E_4 = 112^\circ (84\%).$
- Brenz.,  $MV_1, MV_2 II, Nic. I.$   
 $E_1 = 85^\circ, MV_1 = 97^\circ, E_2' = 95^\circ, MV_2 II = 100^\circ, E_5' = 91^\circ.$
- Brenz.,  $MV_2 III$  und Nic. I.  
 $E_6 = 57^\circ, MV_2 III = 79^\circ, E_7 = 75^\circ.$

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.

Die thermische Analyse wurde mit Hilfe unserer Mikromethoden<sup>3) 4)</sup> durchgeführt.

Bei der Untersuchung der Kontaktpräparate ist es in der Regel vorteilhaft, wenn eine breite Mischzone vorhanden ist, was durch Liegenlassen (1 bis mehrere Min.) des vollständig geschmolzenen Präparates auf der heißen Unterlage erreicht wird. Die Filmschicht des Präparates soll dünn sein, was im allgemeinen an den lebhaften Interferenzfarben zu erkennen ist. In vielen

<sup>4)</sup> A. Kofler, B. 76, 391 [1943].

Fällen ist es störend, daß das Nicotinsäureamid spontan meist nur in instabilen Modifikationen krystallisiert. In solchen Fällen wird die stabile Modifikation dadurch erzeugt, daß man nach vollständigem Schmelzen des Präparates den Deckglasrand an der Seite des Nicotinsäureamids mit einer Nadel kratzt; dies muß aber geschehen, solange das Präparat noch heiß ist, am besten hält man dabei das Präparat in der Hand und wartet nach dem Kratzen, bis die Krystallisation in der Nicotinsäureamidschmelze vollendet ist. In Verbindung mit höher schmelzenden Komponenten ist diese Impfung meist nicht nötig, da über 100° die Umwandlung der instabilen Form in die stabile die Regel ist. In anderen Fällen ist es günstiger, wenn nicht die stabile Modifikation des Nicotinsäureamids vorhanden ist oder wenn überhaupt noch keine Krystallisation in der Nicotinsäureamidschmelze erfolgt ist. Für das Durchschmelzen des Präparates vor der Krystallisation verwendet man nicht den Heiztisch, auf dem man arbeitet, sondern eine andere heiße, irgendwie erwärmte Metallplatte. Das Schmelzen der Eutektika erfolgt meist nicht scharf (infolge mangelnder Reinheit oder Zersetzung); es wird nicht der erste Beginn des Schmelzens, sondern die Temperatur abgelesen, bei der sich eben eine zusammenhängende Schmelzzone zu bilden beginnt.

Die für die Untersuchung verwendeten Dinitrophenole und die Dicarbonsäuren mit Ausnahme der Sebacinsäure waren Präparate von Schering-Kahlbaum, die Sebacinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, das Brenzcatechin und das Nicotinsäureamid von F. Merck. Die Diallylbarbitursäure wurde in Form des im Handel erhältlichen (Schlafmittels) Dial, der *p*-Oxy-benzoesäureäthylester in Form des (Konversierungsmittels) Nipagin A verwendet.

Die genauere Beschreibung der Krystallisations- und Schmelzvorgänge bei den einzelnen Systemen unterbleibt aus Gründen der Raumerparnis. Sie wird Interessenten auf Wunsch gern zur Verfügung gestellt.

### III. Ernst Späth, Rudolf Lorenz und Else Freund: Über das Daldan (IX. Mitteil. über Derivate des Aldols und des Crotonaldehyds).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]  
(Eingegangen am 9. Juni 1943.)

Im Jahre 1872 entdeckte A. Wurtz<sup>1)</sup> bei der Einwirkung von Salzsäure auf Acetaldehyd oder Paraldehyd das Acetaldol, erkannte aber bereits, daß diese Verbindung nicht das einzige Kondensationsprodukt des Acetaldehyds unter den gewählten Bedingungen vorstellte. Während er bei einer Reaktionsdauer von 3 Tagen Acetaldol als Hauptprodukt erhielt, bekam er bei längerem Stehenlassen nur wenig Aldol, dafür aber größere Mengen eines harzig-ölgigen Produktes, das nach einiger Zeit Ansätze zum Krystallisieren aufwies. Durch wiederholtes Ausziehen mit siedendem Wasser konnte Wurtz eine krystallisierte Verbindung isolieren, die er Daldan nannte.

Das Daldan bildet nach dieser Untersuchung farblose Krystalle, die in Äther und kaltem Wasser schwer löslich sind, in siedendem Wasser aber eine gute Löslichkeit zeigen. Daldan ist nach Wurtz im Vakuum destillierbar

<sup>1)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences 74, 1361 [1872].