

Über organische Molekülverbindungen und deren Polymorphie.

Von

H. Quehenberger.

Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Innsbruck.

Mit 5 Abbildungen.

(Eingelangt am 17. Febr. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 24. Febr. 1949.)

1924 gelang es *Hertel*¹ nachzuweisen, daß von vielen organischen Substanzpaaren Molekülverbindungen zu erhalten sind, die bei gleicher Zusammensetzung verschiedene Farbe, verschiedene Löslichkeit und verschiedene Schmelzpunkte aufweisen. In kristallographischer (feinstruktureller),² phasentheoretischer³ und thermochemischer⁴ Hinsicht verhalten sich die beiden Formen derartiger Systeme wie zwei „allotrope“ Modifikationen eines Stoffes. Schon früher (1907) hat *H. Hantzsch*⁵ auf die Chromoisomerie hingewiesen und diesen Begriff phänomenologisch definiert. Wenn auch Chromoisomerie nach *C. Weygand*⁶ nicht der Polymorphie gleichzusetzen ist, so stellt sie doch einen Übergang zwischen Isomerie und Polymorphismus dar.

In neuerer Zeit haben Untersuchungen von *A. Kofler*⁷ weitere Einblicke in die Polymorphieverhältnisse organischer Molekülverbindungen gebracht. In einigen Fällen wurde ein Zusammenhang zwischen der

¹ *E. Hertel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1559 (1924); Liebigs Ann. Chem. **179**, 1451 (1926).

² *E. Hertel* und *Schneider*, Z. physik. Chem., Abt. B **13**, 387 (1931).

³ *E. Hertel* und *v. Cleef*, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1545 (1928).

⁴ *E. Hertel* und *H. Frank*, Z. physik. Chem., Abt. B **27**, 460 (1934).

⁵ *A. Hantzsch*, Z. angew. Chem. **20**, 1889 (1907).

⁶ *C. Weygand*, Chemische Morphologie der Flüssigkeiten und Kristalle. Leipzig, 1941.

⁷ *A. Kofler*, Z. Elektrochem. **50**, 200 (1944). — *L.* und *A. Kofler*, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 718 (1943). — *A. Kofler*, Z. physik. Chem., Abt. A **187**, 363 (1941); **190**, 291 (1942).

Polymorphie der Molekülverbindung und derjenigen einer Komponente beobachtet, in anderen Fällen dagegen nicht.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde der Mikro-Schmelzpunktapparat von *L. Kofler*⁸ verwendet. Die Schmelzpunkte wurden an mikroskopischen Präparaten zwischen Objektträger und Deckglas beobachtet.

Zur Auffindung und Untersuchung der im experimentellen Teil angegebenen Molekülverbindungen wurde die Kontaktmethode von *A. Kofler*⁹ benützt. Sie erlaubt es, durch Beobachtung der Kontaktzone an einem einzigen mikroskopischen Präparat die eutektische Temperatur zweier Komponenten und bei Vorhandensein einer oder mehrerer Molekülverbindungen sowohl die verschiedenen Eutektika als auch die Schmelzpunkte der Molekülverbindungen in kürzester Zeit zu ermitteln. Ferner gestattet diese Arbeitsweise ein Erkennen und Beobachten der Polymorphie von Molekülverbindungen, wodurch auch die graphische Erfassung der instabilen Modifikationen ermöglicht wird.

*E. Hertel*¹ gelang es im Falle des komplexisomeren Systems 1-Brom-4-naphthylamin : 2,6-Dinitrophenol, nach präparativer Herstellung der Molekülverbindung die Schmelzpunkte der beiden Modifikationen in der von *Rheinbold*¹⁰ angegebenen Weise in einem Schmelzdiagramm festzuhalten.

Bei Verwendung der Kontaktmethode⁹ gestaltet sich in vielen Fällen die Thermoanalyse polymorpher Verbindungen wesentlich einfacher und eindeutiger.

Bei der Herstellung eines Kontaktpräparates wurde folgender Arbeitsgang eingehalten: Die höherschmelzende Substanz wird zum Schmelzen gebracht, so daß die Schmelze ungefähr die Hälfte des Raumes zwischen Objektträger und Deckglas einnimmt. Nach Erstarren der Schmelze durch Abkühlung wird die zweite Substanz an den Deckglasrand gegeben und einige Grade über ihren Schmelzpunkt erwärmt, wodurch dann die Schmelze in den noch freien Raum einfließt. In manchen Fällen empfiehlt es sich, das ganze Präparat anschließend durchzuschmelzen und einige Zeit bei dieser Temperatur liegen zu lassen, zumal wenn sich die Bildung der Molekülverbindung sehr träge vollzieht. Besteht eine starke Affinität zwischen den beiden Komponenten, so kommt es zu einer stürmischen Bildung der Molekülverbindung und es muß besonders vorsichtig gearbeitet werden.

Durch Beobachtung der Kontaktzone zweier Komponenten lassen sich auch polymorphe Systeme untersuchen. Für die Herstellung der instabilen Modifikationen von Molekülverbindungen gilt dieselbe Arbeitsweise, wie sie bei der Darstellung instabiler Formen einfacher chemischer

⁸ *A. und L. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische. Innsbruck: Universitäts-Verlag Wagner. 1948.

⁹ *A. Kofler*, Z. physik. Chem., Abt. A 187, 363 (1941).

¹⁰ *H. Rheinbold*, J. prakt. Chem. (2) 3, 242 (1925).

Substanzen verwendet wird.^{8,11} Daß auch organische Molekülverbindungen monotrop oder enantiotrop sein können, geht aus der Arbeit von *A. Kofler*¹² hervor.

Aufmerksam gemacht durch die Neigung des Nikotinsäureamids¹³ zur Polymorphie, tauchte die Frage auf, ob dies eine allgemeine Eigenschaft der Säureamide ist. Um dies zu klären, wurden acht Säureamide mit je neun Carbonsäuren und je drei Phenolen untersucht. Es konnte bei allen so gewonnenen Molekülverbindungen keine Polymorphie unter den angewandten Versuchsbedingungen erkannt werden. Allerdings handelte es sich dabei durchwegs um saure Amide, wohingegen Nikotinsäureamid basischen Charakter besitzt. Es könnte eventuell also die basische Komponente des Nikotinsäureamids die Ursache für die häufige Bildung polymorpher Molekülverbindungen sein. Wahrscheinlicher ist jedoch für die Bildung polymorpher Molekülverbindungen des Nikotinsäureamids mit Säuren und Phenolen die Pyridinkomponente, wie z. B. Pyridinverbindungen¹⁴ mit Phenolen lange schon bekannt sind.

Weiters konnten polymorphe Molekülverbindungen des Nikotinsäureamids mit folgenden Carbonsäuren festgestellt werden:

Nicotinsäureamid : p-Cresotinsäure (2 MV, 1 : 3, dimorph);

Nicotinsäureamid : m-Nitrobenzoesäure (3 MV, 1 : 4, dimorph);

Nicotinsäureamid : Zimtsäure (1 : 1, dimorph).

Eine große Neigung zu Molekülverbindungen und auch zur Polymorphie konnte weiters bei dreien der vier untersuchten Amine wahrgenommen werden, die auch jeweils mit neun verschiedenen Carbonsäuren und je drei verschiedenen Phenolen untersucht wurden. So gibt:

Benzidin mit Zimtsäure, MV 1 : 1, dimorph;

p-Phenylendiamin mit Hexadecandicarbonsäure eine trimorphe Molekülverbindung;

o-Phenylendiamin mit Pikrinsäure eine trimorphe Molekülverbindung;

p-Phenylendiamin mit p-Cresotinsäure, eine dimorphe Molekülverbindung;

o-Phenylendiamin mit p-Cresotinsäure drei Molekülverbindungen, 1 : 1, trimorph.

Die beiden Molekülverbindungen des Systems p-Phenylendiamin : Zimtsäure sind deshalb interessant, da bei bestimmten Versuchsbedingungen eine Molekülverbindung ausbleiben kann und eine aus der anderen entsteht. Außerdem konnten im System Benzidin : p-Nitrobenzoesäuremethylester zwei inhomogen schmelzende Molekülverbindungen, von denen MV 1 : 1 dimorph ist, festgestellt werden.

¹¹ *A. Kofler*, Mikrochem. **34**, 15 (1948).

¹² *A. Kofler*, Z. Elektrochem. **50**, 200 (1944).

¹³ *L. und A. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 718 (1943).

¹⁴ *W. H. Hatcher*, Chem. Zbl. **1918 I**, 338.

Die Systeme o-Phenylendiamin : Pikrinsäure und p-Phenylendiamin : p-Cresotinsäure wurden trotz ihrer polymorphen Molekülverbindungen nicht aufgenommen, da sich die Schmelzpunkte der einzelnen Modifikationen nicht bestimmen lassen.

Außerdem wurde Benzidin und Bromural mit je weiteren 75 Substanzen auf Molekülverbindungen untersucht.

Festgestellt wurde, daß trotz der großen Neigung des Harnstoffes zur Bildung von Molekülverbindungen seine Derivate [Bromural (Monobromisovalerianylharnstoff), Adalin (Bromdiäthylacetylharnstoff), Diäthylharnstoff] diese Fähigkeit kaum mehr und wenn, nur in einem viel geringeren Ausmaß besitzen, obwohl teilweise noch eine Aminogruppe frei wäre.

Ferner wurden auch einige bekannte, medizinisch verwendete Molekülverbindungen auf Polymorphismus untersucht. So z. B. Veramon, Isoamyläthylbarbitursäure (Hypnal), Pyramidon + Orthoform-Neu (m-Amido-p-oxybenzoesäuremethylester), Sarkosinanhidrid + Orthoform-Neu, Antipyrin + Orthoform-Neu. Diese Molekülverbindungen sind bereits von *P. Pfeiffer* und *E. Seidel*¹⁵ ermittelt worden. Es konnte jedoch bei keiner eine Polymorphie beobachtet werden. Die Dimorphie von Trigemin ist bereits bekannt.⁸ Sie konnte aber im Kontaktpräparat nicht nachgewiesen werden wegen der überaus großen Flüchtigkeit des Chloralhydrats.

In der folgenden Liste sind die zwischen neun Säureamiden und vier Aminen beobachteten Molekülverbindungen alphabetisch angeordnet. Weiters folgen die negativen Fälle, das heißt Fälle, bei denen die beiden Komponenten nicht unter Bildung einer Molekülverbindung reagieren, sondern nur ein Eutektikum bilden.

Bei Auftreten von Molekülverbindungen sind die Temperaturen der Eutektika und Schmelzpunkte sowie die Farbe angegeben.

Anschließend sind diejenigen Systeme zusammengefaßt, bei denen die Kontaktzone unter den angewandten Versuchsbedingungen (Impfen, Wärme, Kälte) nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Von den zwölf Systemen, von denen ein Zustandsdiagramm (mit + bezeichnet) aufgenommen wurde, wurden nur fünf aus Gründen der Platzersparnis veröffentlicht. Außerdem wurde aus demselben Grunde von der Veröffentlichung der genauen Versuchsbeschreibung Abstand genommen.

¹⁵ *P. Pfeiffer*, Z. physik. Chem., Abt. A **137**, 107 (1928).

Liste der auf Molekülverbindungen und deren Polymorphie untersuchten Säureamide und Amine.¹⁶

| Substanzen | Säureamide. Schmelzpunkt der Molekülverbindungen und ihre Eutektika | Farbe |
|---|--|-------|
| Benzamid: | | |
| o-Cresotinsäure ¹⁷ | E ₁ 113, E ₂ 118, MV 120 | |
| p-Cresotinsäure | E ₁ 102, E ₂ 112, MV 116 | |
| m-Nitrobenzoesäure | E ₁ 119, E ₂ 114, E ₃ 116, E ₄ 115, MV 137 | |
| Pikrinsäure | E ₁ 101, E ₂ 102, MV 111 | gelb |
| Resorcin ¹⁸ | E ₁ 76, E ₂ 80,5, MV 88 | |
| Salicylsäure | E ₁ 106, E ₂ 115, MV 118 | |
| Bromural: | | |
| Mesaconsäure | E ₁ 126, E ₂ 128, MV 134 | |
| l-Oxy-3-äthoxybenzaldehyd | E ₁ 72, E ₂ 100, MV 101 | |
| Pikrinsäure | E ₁ 109, E ₂ 129, MV 131 | |
| n-Butyramid: | | |
| Brenzkatechin | E ₁ 32, E ₂ 34, MV 35 | |
| m-Nitrobenzoesäure | E ₁ 77, E ₂ 80, MV 84 | |
| Nikotinsäureamid: | | |
| o-Cresotinsäure | E ₁ 115, E ₂ 129, MV 144 | |
| + p-Cresotinsäure // | E ₁ 123, E ₂ 122, MV ₁ 124, E ₃ 123,5, MV ₂ 140, E ₄ 116,5, E ₅ 116, MV ₁ II 117, E ₆ 104 | |
| Hexadecandicarbonsäure | E ₁ 121, E ₂ 123,5, E ₃ 128, MV ₁ 129, MV ₂ 130,5 | |
| + m-Nitrobenzoesäure // | E ₁ 123, E ₂ 129, MV ₁ 131, E ₃ 133, MV ₂ 135, MV ₃ 150, E ₄ 124, E ₅ 121, E ₆ ~ 70 | |
| p-Nitrophenol | E ₁ 98, E ₂ 103, MV ₁ 110, E ₃ 113, MV ₂ 115, E ₄ 116, MV ₃ 126 | gelb |
| Pikrinsäure | E ₁ 117, E ₂ 120, E ₃ 129, MV ₁ 129,5, MV ₂ 189 | gelb |
| Salicylsäure | E ₁ 111, E ₂ 119, MV 136,5 | |
| + Zimtsäure // | E ₁ 95, E ₂ 96, MV ₁ 98,5, E ₃ 90, E ₄ 93, E ₅ 94,5, MV ₁ II 96,5, E ₆ 88,5, E ₇ 80 | |
| Propionamid: | | |
| m-Nitrobenzoesäure | E ₁ 54, E ₂ 70, MV 74 | |
| p-Nitrophenol | E ₁ 42, E ₂ 51, MV 58 | |
| Salicylamid: | | |
| o-Cresotinsäure | E ₁ 123, E ₂ 134, MV 136 | |
| p-Cresotinsäure | E ₁ 111, E ₂ 116, MV 117 | |
| m-Nitrobenzoesäure | E ₁ 121, E ₂ 122, MV 135 | |

¹⁶ Zeichenerklärung: MV ? : Molekülverbindung schmilzt unter Zersetzung; MV₁ II : die instabile Modifikation der MV₁; + : von diesem System wurde ein Zustandsdiagramm aufgenommen; // : dimorphe MV, /// : trimorphe MV.

¹⁷ R. Kremann, Mh. Chem. **39**, 441 (1918).

¹⁸ R. Kremann, Mh. Chem. **39**, 441 (1918).

| Substanzen | Schmelzpunkt der Molekül- verbindungen und ihre Eutektika | Farbe |
|--|--|-----------|
| Pikrinsäure | E ₁ 99, E ₂ 104, MV 106 | gelb |
| Sulfanylsäureamid: | | |
| Pikrinsäure | E ₁ 119, E ₂ 147, MV 176 | |
| Amine. | | |
| Benzidin: | | |
| Aspirin | E ₁ 105, E ₂ 114, MV 252 | |
| + Azelainsäure | E ₁ 103, E ₂ 113, E ₃ 108, MV ₁ 114, MV ₂ 114,5, E ₄ 104 | |
| Benzilsäure | E ₁ 116, E ₂ 145, MV 226 | |
| Benzoessäure | E ₁ 96, E ₂ 101, MV 103 | |
| + Brenzkatechin | E ₁ 103, E ₂ 108, MV 148, E ₃ 106, E ₄ 101 | |
| o-Cresotinsäure | E ₁ 109, E ₂ 136, MV ₁ 138, E ₃ 143, MV ₂ 151 | |
| 3,4-Dioxybenzaldehyd | E ₁ 102, E ₂ 110, MV ? | rot |
| 2,5-Dioxybenzaldehyd | E ₁ 91, E ₂ 110, MV ? | rot |
| Glutaminsäure | E ₁ 119, E ₂ 126, MV 171 | |
| Hexadecandicarbonsäure | E ₁ 117, E ₂ 119, MV 124 | |
| Hippursäure | E ₁ 116, E ₂ 140, MV 146 | |
| Korksäure | E ₁ 112, E ₂ 122, MV 124 | |
| Lactophenin | E ₁ 106, E ₂ 108, MV 115 | |
| d-l-Mandelsäure | E ₁ 73, E ₂ 119, MV 149 | |
| Monochloressigsäure | E ₁ 44, E ₂ 118, E ₃ 135, MV ₁ 148, MV ₂ ≈ 265 | |
| α-Naphthol | E ₁ 85, E ₂ 86, MV 98 | |
| β-Naphthol | E ₁ 116, E ₂ 117, MV ₁ 132, E ₃ 130, MV ₂ 171 | |
| + m-Nitrobenzoessäure | E ₁ 139, E ₂ 157, E ₃ 114, MV ₁ 158,5, MV ₂ 160,5, E ₄ 111, E ₅ 109 | gelb |
| o-Nitrobenzoessäure | E ₁ 120, E ₂ 138, MV 189 | |
| m-Nitrobenzaldehyd | E ₁ 52, E ₂ 78, MV 129 | braungelb |
| o-Nitrobenzaldehyd | E ₁ 36, E ₂ 82, MV 214 | gelb |
| p-Nitrobenzaldehyd | E ₁ 92, E ₂ 103, MV ? | |
| + p-Nitrobenzoessäure- methylester // | E ₁ 80, E ₂ 77, E ₃ 75, MV ₁ I 89, MV ₁ II 86, MV ₂ 102 | |
| p-Nitrophenol | E ₁ 99, E ₂ 115, MV 151 | |
| Pernocton | E ₁ 113, E ₂ 122, MV 142 | |
| Phenyllessigsäure | E ₁ 74, E ₂ 117, MV 126 | |
| Phloroglucin | E ₁ 121, E ₂ 163, MV ? | |
| Pikrinsäure | E ₁ 106, E ₂ 119, MV ? | gelbbraun |
| Piperonal | E ₁ 31, E ₂ 74, MV ? | grüngelb |
| Pyrogallol | E ₁ 112, E ₂ 117, MV 143 | |
| Pyrogallol-1,3-dimethyläther | E ₁ 47, E ₂ 93, MV 106 | |
| m-Oxybenzaldehyd | E ₁ 89, E ₂ 109, MV 270 | gelb |
| m-Oxybenzoessäure | E ₁ 118, E ₂ 148, MV 151 | |
| + Resorcin | E ₁ 106, E ₂ 114, MV 143, E ₃ 103, E ₄ 111, E ₅ 109 | |

| Substanzen | Schmelzpunkt der Molekül- verbindungen und ihre Eutektika | Farbe |
|-----------------------------------|---|---|
| Salicylsäure | E ₁ 112, E ₂ 147, MV 161 | |
| o-Sulfobenzoessäure | E ₁ 66, E ₂ 111, MV ? | gelb |
| Tetradicarbonsäure | E ₁ 112, E ₂ 116, MV 122 | |
| Trichloressigsäure | E ₁ 49, E ₂ 115, MV ? | |
| s-Trinitrobenzol | E ₁ 94, E ₂ 106, MV 131 | dunkelviolett |
| s-Trinitrotoluol | E ₁ 66, E ₂ 90, MV 99 | rotbraun |
| o-Vanillin | E ₁ 73, E ₂ 109, MV 212 | gelbrot |
| + Zimtsäure // | E ₁ 112, E ₂ 100, MV ₁ I 113, E ₃ 108,5, E ₄ 98, MV ₁ II 109, E ₅ 97 | |
| o-Phenylendiamin: | | |
| Brenzkatechin ¹⁹ | E ₁ 76, E ₂ 76, MV 84,5 | |
| o-Cresotinsäure | E ₁ 91, E ₂ 123, MV 128 | |
| + p-Cresotinsäure // | E ₁ 96, E ₂ 111, MV ₁ 112, E ₆ 114, MV ₂ II 116, E ₄ 116,5, MV ₃ 117, MV ₂ I 123, E ₅ 92, E ₇ 110 | |
| + m-Nitrobenzoessäure | E ₁ 95, E ₂ 132, E ₃ 122, MV ₁ 133, MV ₂ 138 | |
| p-Nitrophenol | E ₁ 68, E ₂ 84, MV 88 | schwach gelb |
| Pikrinsäure /// | E ₁ 95, E ₂ 119, MV ? | |
| Resorcin ¹⁹ | E ₁ 45, E ₂ 47, MV 50 | |
| Salicylsäure ²⁰ | E ₁ 86, E ₂ 109, MV 116 | |
| Zimtsäure ²⁰ | E ₁ 86, E ₂ 94, MV 95,5 | |
| p-Phenylendiamin: | | |
| Azelainsäure | E ₁ 78, E ₂ 110, MV 112 | |
| Brenzkatechin ¹⁹ | E ₁ 87,5, E ₂ 99, MV 108 | |
| o-Cresotinsäure | E ₁ 107, E ₂ 140, E ₃ 141, MV ₁ 142, MV ₂ 148 | |
| p-Cresotinsäure // | E ₁ 126, E ₂ 132, MV 172 | |
| Hexadecandicarbonsäure /// | E ₁ 117, E ₂ 128, MV ₁ I 130, E ₃ 112, E ₄ 122, MV ₁ II 126, E ₅ 117, E ₆ 118, MV ₁ III 120 | |
| m-Nitrobenzoessäure | E ₁ 127, E ₂ 131,5, E ₃ 132, MV ₁ 136, MV ₂ 158,5, E ₄ 157,5, MV ₃ 163 | |
| p-Nitrophenol | E ₁ 114, E ₂ 115, MV ₁ 122,5, E ₃ 123, MV ₂ 139 | MV ₁ = braun MV ₂ = gelb |
| Resorcin ¹⁹ | E ₁ 94, E ₂ 102, MV 116 | |
| Salicylsäure ²⁰ | E ₁ 100, E ₂ 107, MV 137 | |
| + Zimtsäure | E ₁ 118, E ₂ 123, E ₃ 120, MV ₁ 125, MV ₂ 128, E ₄ 106 | |
| Thiosinamin: | | |
| Pikrinsäure | E ₁ 73, E ₂ 106, MV 162 | gelb |

Folgende Säureamide und Amine geben mit den angeführten Substanzen *keine* Molekülverbindung:

Benzamid: Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure, p-Nitrophenol, Zimtsäure.

¹⁹ R. Kremann, Mh. Chem. **39**, 505 (1918).

²⁰ R. Kremann, Mh. Chem. **46**, 193 (1925).

Bromural: Aconitsäure, Adenin, Allantoin, Allofan, Anthranilsäure, Benzamid, Benzoesäure, Benzoesäurenaphthylester, Benzoesäurephenylester, Benzoesäuresulfonamid, Brombernsteinsäure, α -Bromstearinsäure, Caprinsäure, Chloralhydrat, Cholaninsäure, Chrysothansäure, Citronensäure, o- und p-Cresotinsäure, Diallylbarbitursäure (Dial), 3,4-Dioxybenzaldehyd, Gallussäure, Gluconsäurelacton, Glutaminsäure, Glykokoll, Harnsäure, Hexa-

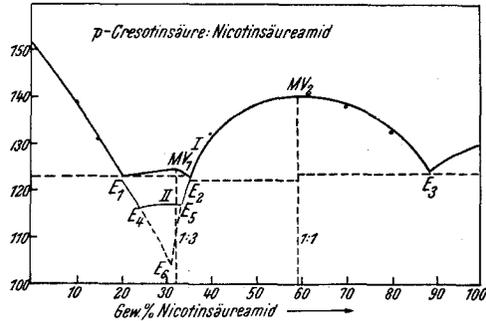


Abb. 1.

decandicarbonsäure, Hippursäure, Lactophenin, Lävulinsäure, d,l-Mandelsäure, m-, o- und p-Nitrobenzaldehyd, m- und o-Nitrobenzoesäure, m-, o- und p-Nitrophenol, Isopropyl- β -bromallylbarbitursäure (Noctal), Diäthylaminisopropylallylbarbitursäure (Numal), m-Oxybenzaldehyd, o- und p-

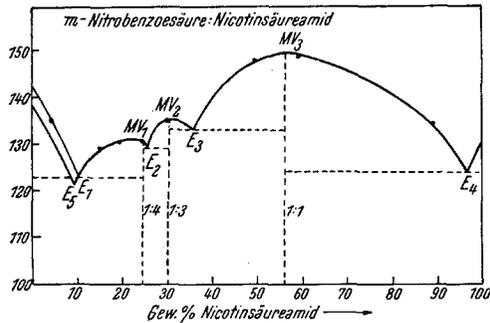


Abb. 2.

Oxybenzoesäure, Phenacetin, Phenol, Phenylessigsäure, Phloroglucin, Phthalsäure, Pimelinsäure, Piperonal, Pyrogallol-1,3-dimethyläther, Salicylsäureguajakolester (Guajakolsalol), Resorcin, Salicylsäure, Phenylsalicylat (Salol), Salicylsäureester des Acetyl-p-aminophenol (Salophen), Sandoptal, Sorbinsäure, o-Sulfibenzoesäure, Stearinsäure, Tartronsäure, Theobromin, Theophyllin, Thymolnaphthalin, Tricarballoxyäure, Trichlorbuttersäure, Trichlor-essigsäure, d-Weinsäure, o-Vanillin, Veratrumaldehyd, Zimtsäure, Zimtsäureanhydrid, Zitakonsäure.

n-Butyramid: Azelainsäure, o- und p-Cresotinsäure, Diallylbarbitursäure

(Dial), Hexadecandicarbonsäure, p-Nitrophenol, Pikrinsäure, Salicylsäure, Zimtsäure.

Nicotinsäureamid: Amidoacetanilid, Amidoazobenzol, p-Aminophenol, Anissäure, Antipyrin, Prontalbin.

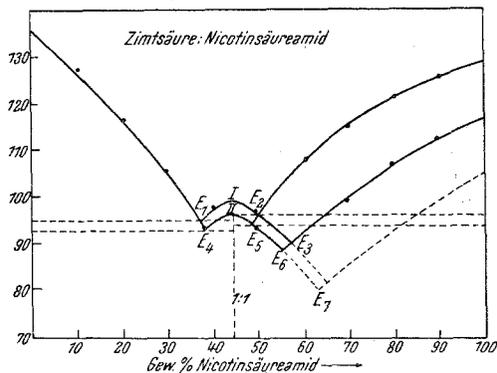


Abb. 3.

Propionamid: Azelainsäure, o- und p-Cresotinsäure, Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure, Pikrinsäure, Salicylsäure, Zimtsäure.

Salicylamid: Azelainsäure, Brenzkatechin, Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure, p-Nitrophenol, Resorcin, Salicylsäure, Zimtsäure.

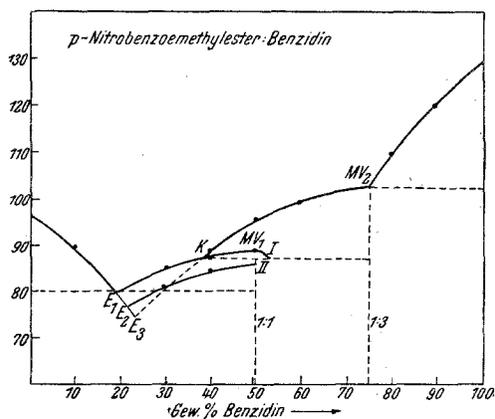


Abb. 4.

Sulfanylsäureamid: Azelainsäure, Brenzkatechin, o- und p-Cresotinsäure, Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure, m-Nitrobenzoesäure, p-Nitrophenol, Resorcin, Salicylsäure, Zimtsäure.

p-Toluolsulfonsäureamid: Azelainsäure, Brenzkatechin, o- und p-Cresotinsäure, Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure, m-Nitrobenzoesäure, p-Nitrophenol, Pikrinsäure, Resorcin, Salicylsäure, Zimtsäure.

Trichloracetamid: Azelainsäure, Brenzkatechin, o- und p-Cresotinsäure, Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure, m-Nitrobenzoesäure, p-Nitrophenol, Pikrinsäure, Resorcin, Salicylsäure, Zimtsäure.

Benzidin: Acetanilid, Amidoacetanilid, Amidoazobenzol, m- und o-Amidobenzoensäure, p-Amidobenzoensäure, Antipyrin, Azobenzol, Benzil, Benzylanilin, Benzoensäurenaphthylester, Benzoensäurephenylester, Brombernsteinsäure, Caprinsäure, Citronensäure, Diallylbarbitursäure (Dial), Harnstoff, Mesaconsäure, α -Naphthylamin, β -Naphthylamin, Nicotinsäureamid, Nipabenzyl, Äthylester der p-Oxybenzoensäure (Nipagin A), Propylester der p-Oxybenzoensäure (Nipazol), Phenacetin, Phenanthren, p-Oxybenzoensäure, Salicylsäureguajakolester (Guajakolsalol), Salicylsäureester des Acetyl-p-aminophenols (Salophen), Sorbinsäure, Trichlorbuttersäure, d-Weinsäure, Xylolmoschus.

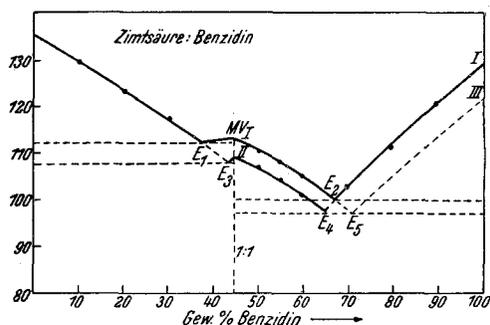


Abb. 5.

o-Phenylendiamin: Azelainsäure, Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure.

p-Phenylendiamin: Diallylbarbitursäure (Dial).

Thiosinamin: Azelainsäure, Brenzkatechin, o- und p-Cresotinsäure, Diallylbarbitursäure (Dial), Hexadecandicarbonsäure, m-Nitrobenzoesäure, p-Nitrophenol, Resorcin, Salicylsäure, Zimtsäure.

Bei folgenden Systemen konnte die Kontaktzone nicht zur Kristallisation gebracht werden:

Bromural: Monochloressigsäure; n-Butyramid: Resorcin; Nicotinsäureamid: Mandelsäure; Nicotinsäureamid: Resorcin; Propionamid: Brenzkatechin; Propionamid: Resorcin.

I. Nicotinsäureamid (N) : p-Cresotinsäure (C) (Abb. 1).

E_1 123, E_2 122, E_3 123,5, MV_1 I 124, MV_2 140, E_4 116,5, E_5 116, MV_1 II 117, E_6 106.

Gew.-% N: 0 10 15 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Schmp.: 151 138 130 123 123,5 132 138 140 137 132 124 129

$MV_1 = 1 : 3$ (32,7% N : 67,7% C).

$MV_2 = 1 : 1$ (59,3% N : 40,7% C).

II. Nicotinsäureamid (N) : m-Nitrobenzoesäure (Nb) (Abb. 2).

E_1 123, E_2 129, MV_1 131, E_3 133, MV_2 135, MV_3 150, E_4 124, E_5 121, E_6 70.

Gew.-% N: 0 5 10 15 20 30 35 40 50 60 70 80 90 100
Schmp. 142 135 125 129 130 134,5 133,5 139 148 149 146 141 134 129

$MV_1 = 1 : 4$ (24,8% N : 75,2% Nb), $MV_2 = 1 : 3$ (30,7% N : 69,3% Nb),

$MV_3 = 1:1$ (57% N : 43% Nb).

III. Nicotinsäureamid (N) : Zimtsäure (Z) (Abb. 3).

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-------|-----|----------|-------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|-----|
| E_1 | 95, | E_2 | 96, | MV_1 I | 98,5, | E_3 | 90, | E_4 | 93, | E_5 | 94,5, | MV_1 II | 96,5, | E_6 | 88,5, | E_7 | 80. |
| Gew.-% N : | | | | | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | | |
| Schmp. der MV_1 I : | | | | | 135 | 126 | 116 | 106 | 97 | 96 | 107 | 115 | 122 | 126 | 129 | | |
| Schmp. der MV_1 II : | | | | | | | | | | 94 | 94 | 93 | 99 | 107 | | | |

$MV_1 = 1:1$ (45,19% N : 54,81% Z).

IV. Benzidin (B) : p-Nitrobenzoemethylester (N) (Abb. 4).

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-------|-----|----------|-----|--------|------|-----------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| E_1 | 80, | E_2 | 77, | MV_1 I | 89, | MV_2 | 102, | MV_1 II | 86, | E_3 | 75. | | | | |
| Gew.-% B : | | | | | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| Schmp. : | | | | | 96 | 90 | 81 | 85,5 | 89 | 95,5 | 99 | 101 | 110 | 120 | 129 |
| Schmp. der MV_1 I : | | | | | | | | | 88 | 89 | | | | | |
| Schmp. der MV_2 II : | | | | | | | | | 82 | 85 | | | | | |

$MV_1 = 1:1$ (50,33% B : 49,67% N).

$MV_2 = 1:3$ (75,33% B : 24,67% N).

V. Benzidin (B) : Zimtsäure (Z) (Abb. 5).

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|------|-------|------|----------|------|-------|------|-------|-------|-----------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| E_1 | 112, | E_2 | 100, | MV_1 I | 113, | E_3 | 108, | E_4 | 98, | MV_1 II | 109, | E_5 | 97. | | | | |
| Gew.-% B : | | | | | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| Schmp. d. MV I : | | | | | 135 | 129 | 123 | 117 | 112,5 | 113 | 110,5 | 108 | 105 | 102 | 111 | 120 | 129 |
| Schmp. d. MV II : | | | | | | | | | | | 108,5 | 107 | 104 | 101 | | | |

$MV = 1:1$ (44,5% B : 55,5% Z).

Die Untersuchungen der einzelnen Modifikationen erfolgten im Kontaktpräparat und im Flächenpräparat. Ein Gemisch beider die Molekülverbindung bildenden Komponenten im entsprechenden molaren Verhältnis wird zwischen Deckglas und Objektträger geschmolzen. Eventuell überflüssige Schmelze wird mit Hilfe von Filterpapier abgesaugt. Die Schmelze wird dann rasch zum Erstarren gebracht, je nachdem, zu welcher Modifikation man gelangen will. Nicht selten entstehen bei gleichen Abkühlungsbedingungen stabile und instabile Formen nebeneinander.

Nicht immer ist es möglich, die instabilen Modifikationen vor ihrer Umwandlung im Kontaktpräparat oder Flächenpräparat zum Schmelzen zu bringen. In solchen Fällen bereitet man sich am besten ein Abreißpräparat. Bei einem durchgeschmolzenen Flächenpräparat wird das Deckglas vor dem Auskristallisieren der Schmelze abgerissen, wodurch es zu einer Tröpfchenbildung der Schmelze kommt. Da nun diese Tröpfchen isoliert liegen und meist nur von einer Modifikation gebildet werden, gelingt es häufig, diese Modifikation abschmelzen zu sehen, da die Infektion mit einer anderen Modifikation wegen der isolierten Lage bei weitem nicht so groß ist wie sonst. Ein bestimmter Arbeitsgang, der sich für alle Systeme anwenden ließe, kann nicht aufgestellt werden, da jedes System Sonderheiten aufweist. Versuchsbedingungen, die bei einem System zur Erzeugung verschiedener Modifikationen führen, versagen bei einem anderen System vollkommen.

Nachdem man sich durch die Kontaktmethode über die Grundform des Diagramms Klarheit verschafft hat, werden an zweckmäßigen Gemischen der beiden Komponenten die Punkte der primären Kristallisation bestimmt²¹.

Zusammenfassung.

Die Neigung des Nikotinsäureamids zur Bildung polymorpher Molekülverbindungen mit Carbonsäuren und Phenolen ist nicht durch das Säure-

²¹ A. Kofler, Z. physik. Chem., Abt. A 187, 363 (1941); Naturwiss. 31, 553 (1943).

amid als solches, sondern durch die Pyridinkomponente bedingt; denn bei den acht Säureamiden, die mit je neun Carbonsäuren und je drei Phenolen auf Molekülverbindungen untersucht wurden, konnten unter den angewandten Versuchsbedingungen keine Polymorphie an den von ihnen gebildeten Molekülverbindungen beobachtet werden.

Es konnten weitere drei Molekülverbindungen des Nikotinsäureamids mit Carbonsäuren festgestellt werden.

Bei drei von vier Amininen, nämlich Benzidin, o-Phenylendiamin und p-Phenylendiamin, die ebenfalls mit je neun Carbonsäuren und je drei Phenolen in Verbindung gebracht wurden, zeigte sich eine große Neigung zu Molekülverbindungen und auch zur Polymorphie. Benzidin und Bromural wurden mit je 75 weiteren Substanzen auf Molekülverbindungen geprüft.

Es wurde beobachtet, daß trotz der großen Tendenz des Harnstoffes zur Bildung von Molekülverbindungen seine Derivate (Bromural, Adalin, Diäthylharnstoff) diese Fähigkeit kaum mehr besitzen.

An den medizinisch verwendeten Molekülverbindungen Veramon, Isoamyläthylbarbitursäure (Hypnal), Pyramidon + Orthoform-Neu, Sarkosinanhidrid + Orthoform-Neu und Antipyrin + Orthoform-Neu trat kein Polymorphismus zutage.