

notwendigen geringen Substanzmengen lassen sich annähernd aus folgenden Überlegungen errechnen. Angenommen, für die Bestimmung des Indices würden vier Sublimate mit je zehn Kristallen zur Bestimmung vollkommen genügen. Bei Santonin z. B. erhalten wir zum großen Teil rechteckige prismatische Kristalle mit einer Kantenlänge von 200 bis 500 μ und einer Breite von 60 bis 90 μ . Werden bei der Berechnung des Rauminhaltes Durchschnittswerte von 300 und 70 μ in Rechnung gestellt, so würde sich als Rauminhalt für ein Prisma von diesen Dimensionen ein annähernder Wert von 150.000 μ^3 ergeben. Das spezifische Gewicht als 1 angenommen, ergäbe dafür ein Gewicht von 15 γ . Das spezifische Gewicht des Santonins beträgt nach SCHMIDT (Pharmazeut. Chemie. 5. Aufl.) 1,247, dadurch erhöht sich das Gewicht des einzelnen Kristalls auf 18,8 γ . Aufgerundet auf 20 γ würden für die 40 Kristalle in den vier Sublimaten 800 γ oder 0,8 mg Substanz notwendig sein, eine Zahl, die bereits als Höchstzahl zu werten ist, da ja bedeutend kleiner dimensionierte Kristalle und diese wieder in geringerer Zahl für die Bestimmungen genügen werden. Voraussetzung bei diesen Überlegungen ist allerdings, daß es bei den Versuchen gelingt, einwandfreie, gut ausgebildete, kristallinische Sublimate zu erhalten.

In dem nun folgenden experimentellen Teil erscheinen die praktischen Erfahrungen mit den einzelnen Methoden, Sublimation, Kristallisation usw., in Verbindung mit der Bestimmung des Brechungsvermögens an verschiedenen Präparaten zusammengestellt und einer vergleichenden Kritik unterzogen.

Experimenteller Teil.

Vanillin und Bourbonal.

In der Literatur finden sich nur spärliche und zum Teil widersprechende Angaben über Reaktionen und Konstanten, die eine Unterscheidung der chemisch nahe verwandten Substanzen Vanillin und Bourbonal ermöglichen sollen.

So gibt z. B. L. ROSENTHALER⁵⁾ an, ein von ihm untersuchtes, dem Handel entnommenes Bourbonal hatte einen Schmelzpunkt von 79° und gab mit Eisenchlorid, Orzin-, Phlorogluzin- und

⁵⁾ ROSENTHALER L. Der Nachweis organischer Verbindungen. II. Aufl. Verlag von Ferd. Enke in Stuttgart. Seite 156.

Resorzin-Salzsäure, mit Nitromethan und Ammoniak wie auch mikrochemisch mit weingeistiger Kali- und Natronlauge die gleichen Reaktionen wie Vanillin, eine Unterscheidung auf diesem Wege sei daher nicht möglich. In Übereinstimmung mit H. SCHELLBACH und FR. BODINUS⁶⁾ fanden J. PRITZKER und R. JUNGKUNZ⁷⁾ den Schmelzpunkt des Bourbonals bei 77°, bzw. nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 77,5°. Letztere Autoren geben außerdem noch einige Konstanten und Reaktionen an, die für eine Unterscheidung von Vanillin und Bourbonal geeignet erscheinen, wenn diese in reiner Form vorliegen, und zwar für Bourbonal: Schmelzpunkt des m-Nitrobenzhydrazids 188 bis 189°, Reaktion nach NICKEL negativ, mit alkoholischer Kalilauge Gelbfärbung; für Vanillin: Schmelzpunkt 80 bis 82,8°, Schmelzpunkt des m-Nitrobenzhydrazids 213° (nach ROSENTHALER 152°⁸⁾), mit dem NICKEL'schen Reagens weinrote Färbung, mit alkoholischer Kalilauge fast farblos.

Es ist klar, daß bei Gemengen von Vanillin und Bourbonal die angeführten Reaktionen ein falsches Bild der wahren Sachlage geben werden, doch schon bei reinen oder nahezu reinen Substanzen sind die erwähnten Farbreaktionen nicht verläßlich. ROSENTHALER dürfte überhaupt kein reines Bourbonal in Händen gehabt haben.

Als Untersuchungsmaterial standen uns außer reinstem Vanillin (Schmelzpunkt 82°) ein Bourbonal der Firma Haarmann & Reimer und ein Bourbonal unbekannter Herkunft, das uns als angebliches Vanillin zur Untersuchung übergeben worden war, zur Verfügung. Daß die letztgenannte Substanz nahezu reines Bourbonal war, wurde auch durch die Elementaranalyse bestätigt.

Das Bourbonal der Firma Haarmann & Reimer hatte einen Schmelzpunkt von 77° (nach Umkristallisieren aus Wasser 77,5°), das Bourbonal unbekannter Herkunft von 77,5°. Mit dem von H. KREIS und J. STUDINGER⁹⁾ modifizierten NICKEL'schen Reagens gaben beide Bourbonalproben Färbungen, die den durch reines Vanillin bedingten Farbtönen sehr ähnlich waren, wenn auch die Farbtiefe bei Verwendung gleicher Substanzmengen, z. B. von je

⁶⁾ Ztschr. f. Unters. d. Nahrsg.- u. Genußmittel 1920, 40, 34—37.

⁷⁾ Ztschr. f. Unters. d. Lebensm. 1928, 55, 424—6, und Pharmaceutica Acta Helvetiae, 4, 15—21.

⁸⁾ l. c.

⁹⁾ Mitt. Lebensmittelunters. u. Hyg. d. Schweiz. Gesundheitsamtes 1927, 18, 333—34.

0,02 mg pro 1 cem wässriger Lösung, etwas geringer war als bei der analogen Vanillinprobe. Mit alkoholischer Kalilauge trat zwar bei dem Bourbonal der Firma H a a r m a n n & R e i m e r deutliche Gelbfärbung ein, hingegen löste sich das Bourbonal unbekannter Herkunft fast farblos, verhielt sich also wie Vanillin.

Um nun Vanillin auch in sehr kleinen Mengen von Bourbonal unterscheiden zu können, wurde zur Charakteristik dieser Substanzen die bereits in vielen Fällen bewährte Methode der Bestimmung der Brechungsindices nach dem Einbettungsverfahren herangezogen. Die Brechungsindices von Vanillin wurden von A. MAYRHOFER¹⁰⁾ mit 1,55 und größer als Jodmethylen angegeben. Für Bourbonal sind in der Literatur keine entsprechenden Angaben vorhanden. Bei den seinerzeit durchgeführten Untersuchungen dienten als Einbettungsflüssigkeiten Gemische von ätherischen Ölen, während wir jetzt die besser geeigneten Mischungen von reinstem Paraffinöl mit α -Monobromnaphthalin verwendeten. Dadurch kann der niederste Brechungsindex des Vanillins genauer mit 1,555 angegeben werden.

Die Kriställchen von Bourbonal erwiesen sich unter dem Polarisationsmikroskop wie Vanillin optisch anisotrop. Bei Verwendung einer Einbettungsflüssigkeit mit dem Brechungsindex 1,555 (niederster Index von Vanillin) waren alle Bourbonalkristalle in einer Richtung deutlich stärker brechend, in der anderen Auslöschungsrichtung zum Unterschied von Vanillin deutlich schwächer brechend wie die Einbettungsflüssigkeit. In dieser Mischung von Paraffinöl und α -Monobromnaphthalin scheint allerdings das Bourbonal etwas löslich zu sein, speziell die feinsten Kriställchen werden zuerst angegriffen. Mit Jodmethylen ergab sich das gleiche Bild; in einer Richtung waren die Kriställchen stärker brechend (analog Vanillin), in der anderen Richtung schwächer brechend. Der höchste Brechungsindex ist also sowohl bei Vanillin wie bei Bourbonal größer als der von Jodmethylen, während der niederste Index des Bourbonals unter dem von Vanillin (1,555) liegt. Da das Bourbonal auch noch schwächer brechend war wie reines Paraffinöl (1,482) und reines Glycerin (1,465), wurden Mischungen von Glycerin und Wasser (1,333) hergestellt, die eine genaue Bestimmung des niedersten Brechungsindex von Bourbonal ermöglichten. Derselbe wurde mit 1,434 gefunden. Fast alle Kristalle verlöschen in

¹⁰⁾ Pharmazeut. Monatshefte 1926. Nr. 4—7.

dieser Einbettungsflüssigkeit in einer Richtung nahezu vollständig. Nur vereinzelt waren Kriställchen zu finden, die in beiden Richtungen stärker brechend waren. (Auf diese Umstände wurde bereits früher allgemein aufmerksam gemacht.) Auch das Bourbonal unbekannter Herkunft zeigte die gleichen Brechungsindices (1,434 und größer als Jodmethylen).

Zur weiteren Charakterisierung wurde das Bourbonal der Sublimation im KEMPF'schen Apparat bei einer Sublimationshöhe von rund 0,5 mm unterworfen. Nach zwei Stunden konnte bei einer Temperatur von 42 bis 44° ein feiner Beschlag festgestellt werden, nach 24 Stunden war ein kräftiges Sublimat entstanden, das hauptsächlich aus mehr oder weniger regelmäßig ausgebildeten länglichen, sechseckigen Blättchen und Stäbchen bestand, daneben fanden sich auch noch fünfeckige Blättchen und Nadeln. (Fig. 1.)

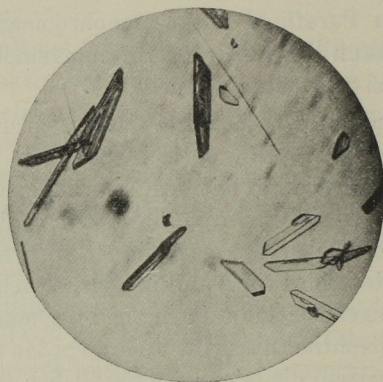


Fig. 1. Sublimat von Bourbonal.

Rascher erhält man brauchbare Sublimat, wenn man bei Temperaturen zwischen 45 und 50° arbeitet. Meist entstehen zuerst tröpfchenförmige Sublimat, doch bilden sich beim weiteren Sublimieren von selbst Kristalle aus. Beschleunigen läßt sich die Kristallbildung durch kurze Unterbrechung der Sublimation nach Auftreten des tröpfchenförmigen Beschlages und Reiben des Sublimates mit einer Nadel. Im Apparat von A. MAYRHOFER wurden auf diese Weise zwischen 45 und 50° ebenfalls schön ausgebildete Sublimat erhalten.

Die Bestimmung der Brechungsindices der durch Sublimation erhaltenen Kristalle ergab die gleichen Werte wie die direkt beim

Bourbonal erhaltenen (1,434 und größer als Jodmethylen), doch wurden hier etwas häufiger Kristalle gefunden (meist dickere, stäbchenförmige), die in beiden Richtungen stärker brechend waren als die Einbettungsflüssigkeit mit dem Index 1,434. Bei der Bestimmung des höchsten Brechungsindex mit Jodmethylen machte sich speziell bei Sublimaten mit sehr dünnen Kristallen die Löslichkeit des Bourbonals in dieser Flüssigkeit unangenehm bemerkbar; bei kräftigeren Sublimaten ließ sich jedoch einwandfrei feststellen, daß die Kristalle in einer Richtung stärker brechend waren als Jodmethylen.

Vanillin, das unter den gleichen Bedingungen wie das Bourbonal im KEMPF'schen Apparat der Sublimation unterworfen wurde, gab erst bei 59° einen tröpfchenförmigen Beschlag, aus dem sich nach Reiben mit einer Nadel und Fortsetzung der Sublimation bei 59 bis 62° schöne sechseckige Kristalle bildeten. (Fig. 2.)

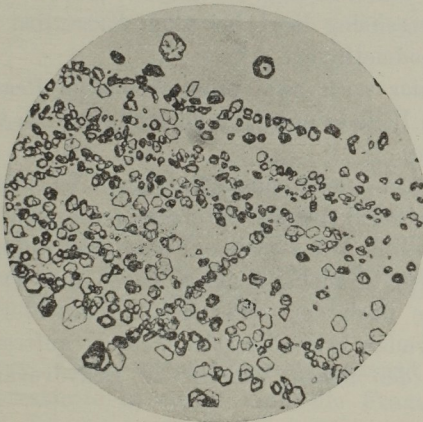


Fig. 2. Sublimat von Vanillin.

Vereinzelt wurden bei der Sublimation von Vanillin auch langgestreckte rechteckige Blättchen erhalten. Die Brechungsindices der sechseckigen Blättchen entsprachen den beim Vanillin direkt gefundenen Werten (1,555 und größer als Jodmethylen), während der niederste Index der rechteckigen Blättchen unter 1,555 lag. Es war uns vorläufig nicht möglich, die Bedingungen festzustellen, unter denen die Bildung der rechteckigen Blättchen eintritt. Wir erhielten bei allen weiteren Sublimationsversuchen nur immer die der Fig. 2 entsprechenden Formen.

Dieses seltene Auftreten einer von der Norm abweichenden Kristallform, die sich auch durch den Brechungsindex von den gewöhnlich entstehenden Kristallen unterscheidet, könnte leicht zu einem Irrtum führen, weshalb hier auf diese Möglichkeit bei Untersuchung nur eines einzigen Sublimates hingewiesen sei.

Im allgemeinen gelingt es leicht, durch Bestimmung der Brechungsindices Bourbonal und Vanillin wie auch deren Sublimate voneinander zu unterscheiden. Handelt es sich um eine Mischung dieser beiden Substanzen, so verlöschen bei Anwendung der Einbettungsflüssigkeit mit dem Brechungsindex 1,555 die Vanillinkristalle in einer Richtung fast vollständig, während die Bourbonalkristalle nicht verlöschen und in einer Auslöschungsrichtung schwächer brechend sind. In einem Glyzerin-Wasser-Gemisch mit dem Index 1,434 hingegen verlöschen die Bourbonalkristalle in einer Richtung vollständig und die Vanillinkristalle sind in beiden Auslöschungsrichtungen stärker brechend. Der höchste Brechungsindex liegt bei allen Kristallen der Mischung über dem von Jodmethylen.

Kurz seien hier noch zwei mikrochemische Reaktionen angeführt, mit deren Hilfe es ebenfalls gelingt, Vanillin von Bourbonal zu unterscheiden.

Durch Erwärmen einer kleinen Menge von Vanillin mit Wasser, das etwas Eisenchlorid enthält, entstehen bekanntlich feine Nadeln von Dehydrovanillin. Mit Bourbonal entstehen unter den gleichen Bedingungen keine Nadeln, sondern meist nur Tröpfchen, doch können auch, je nach der verwendeten Eisenchloridmenge, vereinzelte farnförmige kristallinische Gebilde auftreten, die aber keineswegs mit den feinen Nadeln von Dehydrovanillin zu verwechseln sind.

Löst man ein Kriställchen Vanillin in einem Tropfen alkoholischer Kalilauge (zirka $n^4 - n^2$), so entstehen beim Verdunsten des Alkohols durchweg Büscheln aus langen Nadeln. Bourbonal zeigt auch hier ein anderes Verhalten. Beim freiwilligen Verdunsten der Lösung sieht der Rückstand, wenn die Lauge im Überschuß vorhanden war, nach kurzer Zeit unter dem Mikroskop wie ein Gewirre sich verzweigender, verschlungener Fäden aus, die aus lauter nadelförmigen Kristallen bestehen, was besonders nach dem vollständigen Verdunsten des Lösungsmittels (dies dauert allerdings längere Zeit) deutlicher hervortritt. Nimmt man jedoch im Vergleich zum verwendeten Bourbonal nur wenig Lauge, so ent-

stehen schön ausgebildete viereckige, schiefwinkelige Kristalle (manchmal auch von der Gestalt der rhombischen Doppelpyramide), die aber nicht charakteristisch sind, da unter den gleichen Bedingungen beim Vanillin ähnliche Kristallformen entstehen, wenn sich auch hier häufiger sechseckige Kristalle ausbilden.

Vanillin- und Bourbonalsublimat geben beide Reaktionen in analoger Weise.

Nachstehend eine Zusammenstellung der Eigenschaften von Vanillin und Bourbonal, die zur Unterscheidung der beiden Substanzen auch in sehr kleinen Mengen dienen können:

		Vanillin	Bourbonal
Schmelzpunkt		80° — 82°	77,5°
Sublimations- temperatur		59° — 62°	45° — 50°
Brechungsindices		1,555 — > Jodmethylen	1,434 — > Jodmethylen
Mikrochemische Reaktion:	mit sehr verd. Eisenchlorid	feine Nadeln von Dehydrovanillin	keine Nadeln (meist nur Tröpfchen)
	mit alkoholi- scher Kalilauge (Überschuß)	Büscheln von langen Nadeln	verschlungene, sich ver- zweigende Fäden

Bei den zur Untersuchung herangezogenen einfachen Tabletten interessierte in erster Linie die Frage, ob der wirk-
same Bestandteil in einer Zerkleinerungsform vorliegt, die eine
Untersuchung im Polarisationsmikroskop ermöglicht. Die ge-
ringen, für die Herstellung der Tabletten beim Komprimieren not-
wendigen Zusätze wurden bei der direkten Bestimmung nicht be-
rücksichtigt, sondern nur die charakteristischen Indices der Sub-
stanz aufzufinden versucht. Zu diesem Zwecke wurde die Tablette
zerdrückt und ein kleiner Teil auf einem Objektträger mit einem
Tropfen der Einbettungsflüssigkeit vom charakteristischen
Brechungsindex verrieben, mit dem Deckglase bedeckt und unter
dem Polarisationsmikroskop in der üblichen Weise untersucht.
Zur Isolierung einzelner Bestandteile wurde die Sublimation oder

auch das Verfahren des Umkristallisierens verwendet. Die Untersuchung des Sublimats auf dem Objektträger wurde direkt mit dem Beschlage der umkristallisierten Substanz nach durchgeführter Trocknung in gleicher Art wie bei der direkten Bestimmung auf dem Objektträger durchgeführt.

Hexamethylenetetramin-Tabletten, Marke „Österreichische Heilmittelstelle“, à 0,5 g.

Nach dem Zerkleinern der Tablette wurden unter dem Polarisationsmikroskop unregelmäßige Schollen beobachtet, die bei gekreuzten Nikols in keiner Richtung zum Aufleuchten zu bringen waren (isotrope Kristalle mit einem Brechungsindex).

Der in der Literatur (MAYRHOFER: Mikrochemie der Arzneimittel und Gifte II) angegebene Brechungsindex von der Höhe 1,59 konnte bei den verschiedenen nicht aufleuchtenden Kristallschollen durchweg beobachtet werden. Einbettungsflüssigkeit: Gemisch von reinstem Paraffinöl und α -Monobromnaphthalin. Bei der Sublimation im KEMPF'schen Apparat konnten bei einer Temperatur von 70° bereits nach zwei Stunden kristallinische Beschläge in Form von Einzelkristallen des tesseralen Systems (Oktaeder und Kombinationen mit einer durchschnittlichen Kantenlänge von 60 bis 100 μ) erhalten werden. Brechungsindex ebenfalls 1,59.

Für die rasche Bestimmung genügt die direkte Beobachtung des Brechungsindex in der zerdrückten Tablette.

Urotropin-Tabletten, Marke „Schering“, à 0,5 g.

Es wurden die gleichen Eigenschaften in bezug auf Aussehen, Brechungsvermögen und Sublimation beobachtet.

40%ige sterile Urotropin-Lösung, Marke „Schering“, in Ampullen à 5 ccm.

Durch Eindampfen eines Tröpfchens der Lösung auf einem Objektträger konnten Einzelkristalle neben Kristallschollen erhalten werden. Bei den Einzelkristallen war der Brechungsindex einwandfrei festzustellen. Unsicher wurde die Bestimmung bei den vorhandenen Kristallschollen. Wurde der Rückstand der Mikrosublimation unterworfen, so entstanden als Beschläge schöne Einzelkristalle mit dem bereits früher beschriebenen Aussehen und Brechungsvermögen.

Aspirin und Acidum acetylo salicylicum.

Die verschiedenen Konstanten der beiden Präparate für sich wurden bereits früher festgestellt (siehe A. MAYRHOFER: Phar-

mazeutische Monatshefte 1926, Nr. 4 bis 7). Auf Grund des häufigen Schwankens der niedrigeren Indices (1,551 bis 1,573) wurde das Hauptgewicht auf die Beobachtung des höheren Brechungsindex 1,652 in den Tabletten gelegt. Sowohl in den Aspirin-Tabletten (Marke „Bayer“) à 0,5 g als auch in den Tabletten mit Acidum acetylo salicylicum à 0,5 g (Marke „Österreichische Heilmittelstelle“) wurde der höhere Index direkt in der zerkleinerten Tablette beobachtet. In der anderen Auslöschungsrichtung waren die Kristalle durchweg schwächer brechend und wurde der niederste Brechungsindex ebenfalls häufig gefunden. Zu den gleichen Ergebnissen führte auch Lösen und Umkristallisieren der Substanz aus Alkohol. Da die Sublimation bereits bei der reinen Substanz keine zur Bestimmung des Brechungsvermögens günstigen Kristallbeschläge ergab, wurde von der Sublimation des Aspirins, bezw. Acidum acetylo salicylicum aus den Tabletten abgesehen.

Die Aspirin-Tabletten „Bayer“ bestanden aus bedeutend kleineren Kristallfragmenten als die Tabletten mit Acidum acetylo salicylicum, Marke „Österreichische Heilmittelstelle“, besonders in letzteren ist der höhere Index sehr leicht zu beobachten. Stärke wurde in beiden Fällen beobachtet.

Umkristallisieren aus Wasser durch vorsichtiges Erhitzen unter Vermeidung von Kochen ergab Nadeln und Blättchen, bei denen die Beobachtung des höchsten Index 1,652 einwandfrei durchgeführt werden konnte.

Phenolphthalein-Tabletten, Marke „Österreichische Heilmittelstelle, à 0,2 g.

Die zerkleinerte Tablette bestand, unter dem Mikroskop betrachtet, aus scheinbar amorpher Substanz, die zur Bestimmung des Brechungsvermögens ungeeignet war. Daneben fand sich auch etwas Stärke. Versuche durch Umkristallisieren aus Alkohol, Lösen in Alkohol unter darauffolgendem Zufügen von Wasser bis zur Trübung und abermaliges Erwärmen ergaben ebenfalls keine einwandfreien Resultate. Durch die Methode der Mikrosublimation nach KEMPF konnten unter nachstehenden Versuchsbedingungen schöne, kristallinische Beschläge erhalten werden.

Sublimation bei 190 bis 200° ergab nach 1½ Stunden schwache Beschläge;

Sublimation bei 200 bis 210° ergab nach 12 Stunden starke Beschläge, dabei trat jedoch rötlichbraune Färbung des Pulvers ein;

Sublimation bei 220° ergab bereits nach $\frac{1}{2}$ Stunde schwache Beschläge;

Sublimation bei 220° ergab nach 6 Stunden starke Beschläge.

Die Beschläge waren tröpfchenförmig. Durch Reiben der schwachen Beschläge mit der Nadel und nachfolgendes Weitersublimieren konnten Nadeln und Blättchen (siehe A. MAYRHOFER, Mikrochemie der Arzneimittel und Gifte II) erhalten werden. Die durch langandauernde Sublimation gewonnenen Beschläge bestanden aus langen, verfilzten Nadeln.

Bei der geringen Steighöhe des KEMPF'schen Apparates wuchsen die Nadeln bei langandauernder Sublimation zu solcher Größe an, daß sie das zur Sublimation verwendete Pulver erreichten, so daß beim Abheben des als Rezipient dienenden Objektträgers die Sublimate mit geringen Mengen des Pulvers verunreinigt waren. Die in der Literatur bereits veröffentlichten Brechungsindices 1,648, 1,663 konnten auch in diesem Falle wiedergefunden werden. Einbettungsflüssigkeit: Gemisch von Paraffinöl mit α -Monobromnaphthalin.

Saccharin-Tabletten, Marke „Essef“.

Nachdem die als Saccharin bezeichnete Substanz in Form von Saccharinum solubile, also als α -Benzoessäuresulfidnatrium, in den Tabletten vorhanden ist, wurden zwecks Zersetzung des Natriumsalzes die Tabletten in Wasser gelöst, hierauf mit Salzsäure im Überschuß versetzt. Nach geringer Kohlensäureentwicklung trat zuerst Trübung, dann Abscheidung kleiner Kriställchen in Form von schiefwinkligen, viereckigen und deltoidartigen Blättchen mit starker Doppelbrechung und symmetrischer Auslöschung ein.

Von den in der Literatur angegebenen Indices 1,615, 1,689 wurde der niedrige Index seltener, der höhere dagegen regelmäßig beobachtet. Der Niederschlag wurde nach dem Trocknen auch der Sublimation unterworfen. Im KEMPF'schen Apparat wurden bei 100 bis 104° nach 4 Stunden ganz schwache Beschläge, bei 120 bis 125° nach 17 Stunden starke Beschläge in Form schöner, langer prismatischer Kristalle mit schiefen Endflächen (Länge bis 1,5 mm, Breite 100 μ) gefunden. Die Feststellung der Indices deckt sich mit den vorhergehenden Beobachtungen.

Als Einbettungsflüssigkeit wurden in der üblichen Weise bei niedrigeren Mischungen von Paraffinöl- α -Monobromnaphthalin, bei der Feststellung des höheren Brechungsindex Gemische von Jodmethylen und α -Monobromnaphthalin verwendet. Auch von diesen Gemischen waren Standardlösungen in verschiedenen Verdünnungen in analoger Weise wie Paraffinöl- α -Monobromnaphthalin sowie Glyzerin und Wasser hergestellt worden. Über die dabei gemachten Beobachtungen in bezug auf Haltbarkeit der Gemische, das Brechungsvermögen von vollkommen reinem, frisch destilliertem, farblosem und älterem, durch Jodausscheidung bereits rötlich gefärbtem Jodmethylen usw. wird in einer späteren Veröffentlichung berichtet werden.

Acetphenetidin-Tabletten, Marke „Österreichische Heilmittelstelle, à 0,5 g.

Die zu Pulver zerkleinerten Tabletten ließen unter dem Mikroskop nur Kristallbrocken, meist inkrustiert mit kleinpulveriger Substanz, und zu Klumpen zusammengebackenes Pulver neben Stärke erkennen. Zur Bestimmung des Brechungsvermögens war daher dieses Material wenig geeignet. Die großen Löslichkeitsunterschiede des Acetphenetidins in kaltem (1 : 1400) und heißem Wasser (1 : 80) waren hier für das Umkristallisieren besonders

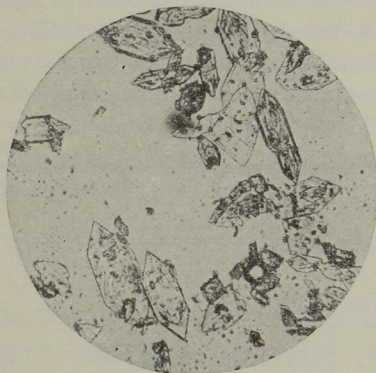


Fig. 3. Kristalle von Acetphenetidin aus Wasser umkristallisiert.

günstig. Es konnten auf diese Art die typischen sechseckigen Kristallblättchen, die häufig mit den spitzen Enden zu Zwillingen verwachsen sind, neben langgestreckten, rechteckigen Blättchen erhalten werden. (Fig. 3.) Größe $400 \times 100 \mu$. Bereits in der

Literatur wird auf ein Schwanken der Indices innerhalb bestimmter Intervalle aufmerksam gemacht. Bei den in der geschilderten Weise erhaltenen Kristallen und Kristallfragmenten wurden am häufigsten die Indices 1,532 und 1,57, seltener der niedrigste und höchste Index 1,523 und 1,587 beobachtet. Diesem Übelstande, daß gerade der niedrigste und höchste Index am wenigsten zu beobachten sind, ist infolge der Unmöglichkeit der genauen Orientierung der Kristalle nicht beizukommen. Die Angabe der häufig auftretenden Indices kann daher nur als Erfahrungstatsache von rein praktischem Werte betrachtet werden, die eventuell durch die in diesen Fällen auftretende Lagerung und Entwicklung der Kristalle in bestimmten Richtungen begründet ist.

Im KEMPF'schen Apparat der Mikrosublimation unterworfen, wurden aus den Tabletten bei 70 bis 80° nach 10 Stunden Beschläge aus rechteckigen und quadratischen Platten neben langen und gedrungenen Nadeln erhalten. Die vorher angegebenen Indices konnten nur bei den Platten deutlich beobachtet werden.

Als Tabletten, bestehend aus Gemischen von Phenacetin mit einer anderen Substanz, wurden Tabletten der Firma Bayer aus Phenacetin und Veronal je 0,25 g untersucht.

Die Gegenüberstellung der diesen beiden Substanzen eigentümlichen Konstanten ließ die Schwierigkeiten einer raschen und einwandfreien direkten Beobachtung von vornherein mutmaßen. Die in der Literatur angegebenen Zahlen sind für die fraglichen chemischen Individuen folgende:

Kennzahlen		Phenacetin	Veronal
Sublimations- temperatur (MethodeMAYRHOFER)		115 — 120°	105 — 130°
Brechungsindices		1,523, 1,532, (1,57 bis 1,587)	1,463, 1,552, 1,577
Löslichkeit in Wasser:	kalt (15°)	1:1400	1:170
	heiß (100°)	1:70	1:17

Wie aus der vorstehenden Tabelle ersichtlich ist, greifen die Intervalle der Sublimationstemperaturen ineinander über. Dadurch werden bei der Mikrosublimation immer die beiden Substanzen nebeneinander erhalten werden. Bei beiden Substanzen ist in der Höhe der vorkommenden Brechungsindices ein gewisses Schwanken zu beobachten. Eine weitere Erschwerung der Bestimmung liegt darin, daß die Indices fast innerhalb derselben Grenzen liegen, so daß infolge der Schwankungen nur bei den niedersten Indices von einer sicheren Möglichkeit in der Identitätsfeststellung gesprochen werden kann, besonders da der niederste Index von Veronal aus der Reihe herausfällt. In der pulverisierten Tablette konnten an den verschiedenen Kristallfragmenten unter dem Polarisationsmikroskop am häufigsten die Indices 1,532 und 1,552, sowie auch die höheren 1,57 bis 1,587 gefunden werden, die niedrigsten, 1,523, bezw. 1,463, waren leider nur selten zu beobachten.

Dieselben Ergebnisse waren bei der Mikrosublimation zu erwarten, da bereits in früheren Arbeiten das seltene Auftreten des niedrigsten Index in Veronalsublimaten beobachtet worden war. Diese Vermutung konnte auch hier durch den Versuch bestätigt werden. Wie aus der Tabelle ersichtlich, zeigen die Löslichkeitsverhältnisse der beiden Substanzen in kaltem und heißem Wasser größere Unterschiede, so daß eine günstige, weitgehende Trennungsmöglichkeit in der fraktionierten Kristallisation aus Wasser gegeben war. Tatsächlich gelang es auch auf diesem Wege durch Erhitzen mit Wasser und rasches Abkühlen das in kaltem Wasser sehr schwer lösliche Phenacetin, aus der Mutterlauge das leichter lösliche Veronal in kristallisiertem Zustande zu erhalten. An den getrockneten Kriställchen konnten die bereits vorher angeführten Indices einwandfrei ermittelt werden.

Pyramidon- und Amidopyrin- (Dimethylamidoantipyrimin-) Tabletten.

Die Undurchführbarkeit der Unterscheidung von Pyramidon und den damit chemisch identischen Präparaten unter den Namen Amidopyrin, Dimethylamidoantipyrimin, Dimopyran mit den in dieser Veröffentlichung in den Bereich der Untersuchungen gezogenen Kennzahlen wurde bereits früher festgestellt. Als Beispiele von Tabletten mit diesen Substanzen als wirksamen Inhaltsstoff seien folgende angeführt:

Dimethylamidopyrimin-Tabletten, Marke „Öster-

reichische Heilmittelstelle“, à 0,30 g. Die zerkleinerten Tabletten bestehen unter dem Mikroskop aus wenig Stärke neben krümeligen Massen, die die Bestimmung des Brechungsvermögens bedeutend erschweren. Es fanden sich nur wenige Kristallschollen, an denen die Indices 1,514 und 1,64 einwandfrei zu beobachten waren. Ganz vereinzelt Kristallfragmente schienen einen etwas höheren Brechungsindex als 1,64, aber kleineren als 1,658 zu besitzen.

Als wichtigstes Erkennungsmerkmal zugleich mit dem höheren Index ist die Löslichkeit der Kristalle in hochprozentigen Gemischen von α -Monobromnaphthalin mit Paraffinöl, bzw. in reinem α -Monobromnaphthalin. Allerdings wird dadurch die Bestimmung des höheren Brechungsindex erschwert und unsicher, in Sublimaten mit zarteren Kristallbeschlügen infolge des raschen Lösungsvorganges unmöglich. Umkristallisieren der Substanz aus Wasser führte zur Bildung rechteckiger Platten und Prismen mit dem obgenannten Brechungsvermögen. Bei der Sublimation im MAYRHOFER'schen Apparat bei einer Temperatur von 80 bis 90° entstanden zuerst Tröpfchen, nach Reiben des Beschlages mit der Nadel und Weitersublimieren entstanden rechtwinkelige Blättchen, rechtwinkelige und schiefwinkelige prismatische Kristalle und derbe Nadeln mit den gleichen Brechungsindices.

Bei den Pyramidon-Tabletten, Marke „Höchst“, à 0,10 g, ergaben die analog durchgeführten Versuche die gleichen Ergebnisse wie vorher. Bei der Sublimation im KEMPF'schen Apparat bei 65 bis 70° durch neun Stunden (Steighöhe zirka $\frac{1}{2}$ mm, also etwas höher als bei den früheren Versuchen; siehe A. MAYRHOFER: Mikrochemie der Arzneimittel und Gifte, II. S. 192) konnten jedoch Beschläge ohne Tröpfchenbildung erhalten werden.

Im Anschluß an die Untersuchung von einfachen Substanzen oder Gemischen in Form galenischer Zubereitungen wurde ein nach der sogenannten Prof. MARBURG'schen Rezeptformel angefertigtes Gemisch von

Dimopyran

Phenacetin aa 30,0

Coffein. natrio benzoic. 0,10

Codein. muriatic. 0,02 der Prüfung mit den bei allen vorhergegangenen Versuchen angewendeten Methoden unterzogen.

Die in der Literatur niedergelegten Kennzahlen sind folgende: Pyramidon (Amidopyrin):

Sublimationstemperatur, Methode MAYRHOFER: ca. 90°,
 Methode KEMPF: ca. 70° (nach achtstündigem Erhitzen),
 Brechungsindices: 1,517, ca. 1,64;

Phenacetin:

Sublimationstemperatur, Methode MAYRHOFER: 115—125°,
 Methode KEMPF: 70°,
 Brechungsindices: 1,523, 1,532, 1,587;

Codeinum muriaticum:

Brechungsindices nach KLEY: 1,55, 1,62.

Das Pulver bestand, unter dem Mikroskop betrachtet, aus großen Kristallfragmenten, daneben fanden sich feine prismatische Kriställchen und grau opak erscheinende, aus kleinen Körnchen bestehende Klumpen, wie solche auch bei Coffeinum natriobenzoicum für sich beobachtet werden konnten. Zur Bestimmung des Brechungsvermögens waren diese Konglomerate nicht geeignet.

Die vorher angeführten Indices konnten an verschiedenen Kristallfragmenten beobachtet werden. Fragmente von Dimopyran-(Amidopyrin-) Kristallen waren außer an dem höchsten Index (zirka 1,64) an der Löslichkeit in der Einbettungsflüssigkeit Paraffinöl- α -Monobromnaphthalin leicht zu unterscheiden. Einzelne kleine, rechteckige Kristallnadelchen zeigten neben dem schwächeren Index 1,55, den höheren Index 1,62 (manche derartige kleine Kriställchen waren aber auch stärker brechend), nach einiger Zeit trat beim Liegen in der Einbettungsflüssigkeit Braunfärbung der Kriställchen ein. Diese Kriställchen zeigten dann einen Dichroismus braungelb (rötlichbraun) farblos. Die gleichen Verhältnisse konnten auch an reinem Codeinum muriaticum Ph. A. VIII beobachtet werden. Die Erkennung der Substanzen Phenacetin und Amidopyrin durch die Indices, besonders aber durch die Löslichkeit der letzteren Substanz in der Einbettungsflüssigkeit 1,64, die Erkennung des Codeinsalzes an der Bräunung mit Einbettungsflüssigkeiten mit hohem Gehalt an α -Monobromnaphthalin (1,62, bzw. 1,64) und die Unterscheidung der grobkörnigen, krümeligen Klumpen als Coffeinum natriobenzoicum war also auf diesem einfachen Wege möglich. Wegen des häufigen Wechselns und Schwankens der verhältnismäßig nahe beieinanderliegenden Indices dürfte es aber dennoch anzuraten sein, die beiden Hauptbestandteile durch Umkristallisieren aus Wasser zu isolieren. Die Versuche bestätigten die Durchführbarkeit dieses Trennungsver-

fahrens. Infolge der naheliegenden Grenzen der Intervalle der Sublimationstemperaturen und der bei Pyramidon häufig entstehenden tröpfchenförmigen Sublimate ist die Mikrosublimation für die rasche Trennung der beiden Hauptbestandteile in diesem Falle weniger geeignet.

Santonin.

Neben dem reinen Santonin kommen für den Apotheker als santoninhaltige Zubereitungen besonders noch Santonin-Tabletten und als Droge die *Flores Cinae* in Betracht.

Die officinellen Pastilli Santonini mit 0,025 g Santonin boten unter dem Mikroskop im pulverisierten Zustande keine einwandfreien Anhaltspunkte zur Bestimmung des Brechungsvermögens der wirksamen Substanz, die ja auch nur als geringer Bruchteil (0,025 g Santonin und 1 g Zuckerpulver pro Pastille) neben dem Füllmaterial vorhanden ist. Als bestes Verfahren zur Isolierung des Santonins erwies sich die Sublimation. Bereits aus ganz geringen Mengen (0,01 g der pulverisierten Pastille) konnten kristallinische, für die Bestimmung des Brechungsvermögens geeignete Beschläge erhalten werden. Die im KEMPF'schen Apparat nach 18 Stunden bei 120 bis 130° erhaltenen Sublimate bestanden aus rechteckigen und quadratischen Einzelkristallen (siehe A. MAYRHOFER: Mikrochemie der Arzneimittel und Gifte, II. Tafel XV. Fig. 2), die die bereits in der Literatur angegebenen Indices 1,592, 1,639 und besonders häufig 1,589 zeigten.

Bei den aus *Flores Cinae* erhaltenen Sublimaten schlugen jedoch auch wiederholte Versuche, durch Umkristallisieren zur Bestimmung des Brechungsvermögens brauchbare Kriställchen zu bekommen, bisher fehl.

Im Anschluß an Santonin sei ein mit dieser Substanz zusammenhängender gerichtlicher Fall mitgeteilt, bei dem es sich darum handelte, eventuell vorhandene Spuren von Santonin, die möglicherweise an Gebrauchsgegenständen haften geblieben waren, nachzuweisen. Um das Santonin erfassen zu können, wurde zunächst mit Alkohol quantitativ extrahiert und diese Alkoholauszüge dann im Vakuum abdestilliert. Es blieb eine kleine Menge eines braungefärbten Rückstandes, von dem eine Probe der Sublimation nach der Methode MAYRHOFER unterworfen wurde. Bei 100 bis 110° (es wurde auch bis 120° erhitzt) entstand ein Sublimat,

das neben Tröpfchen aus feinen Nadeln bestand, also einer Kristallform, die bei Santonin erfahrungsgemäß nicht vorkommt. Die Nadeln waren außerdem im Gegensatz zu Santonin in Wasser leicht löslich.

Wurde der braune Rückstand der Alkoholextraktion mit Chloroform aufgenommen, in dem sich Santonin sehr leicht löst, und diese Chloroformlösung nach Filtration abgedunstet, so gab dieser Rückstand bei der Sublimation nur tröpfchenförmige Beschläge, die sich auch durch Reiben mit einer Nadel oder durch Umlösen mit Chloroform und Fortsetzung der Sublimation nicht in eine kristallinische Form bringen ließen. Die mikrochemischen Reaktionen auf Santonin waren sowohl beim nadelförmigen wie beim tröpfchenförmigen Sublimat negativ.

Es wurde nun versucht, die bei der Sublimation des Alkoholrückstandes erhaltenen Nadeln mit Hilfe des Schmelzpunktes und der Brechungsindices zu charakterisieren. Tröpfchenfreie Sublimat konnten dadurch erhalten werden, daß die zuerst gewonnenen Sublimat im Apparat von MAYRHOFER nochmals vorsichtig sublimiert wurden. Die Bestimmung des Schmelzpunktes gestaltete sich jetzt sehr einfach; da das Deckgläschen mit dem reinen Sublimat hierzu bloß zwischen die Glasplatten des MAYRHOFER'schen Apparates gelegt werden mußte. Die Nadeln schmolzen bei 132° . Der Schmelzpunkt, das nadelförmige Sublimat, die leichte Löslichkeit in Wasser und die Unlöslichkeit in Chloroform ließen wohl vermuten, um welche Substanz es sich hier handeln konnte; die einwandfreie Bestätigung ergab die Bestimmung der Brechungsindices der tröpfchenfreien Sublimat. Die Nadeln verlöschten in einer Auslöschungsrichtung bei Verwendung der Einbettungsflüssigkeit mit dem Brechungsindex 1,485, in der anderen Auslöschungsrichtung verlöschten sie in der Einbettungsflüssigkeit mit dem Index 1,60 (in beiden Fällen Gemische von Paraffinöl und *a*-Monobromnaphthalin). Dies sind aber die Indices für Harnstoff¹¹⁾, von dem sich eben Spuren auf den untersuchten Gegenständen befunden hatten.

Wenn auch das Ergebnis dieser Untersuchung unvermutet und überraschend war, so wurde doch der Beweis erbracht, daß die Bestimmung der Brechungsindices einer unbekanntes, in dem erwähnten Falle entschieden nicht erwarteten Substanz auch dann

¹¹⁾ MAYRHOFER A., Pharmazeut. Monatshefte 1926, Nr. 4 bis 7.

noch positive Ergebnisse liefern kann, wenn infolge zu geringer Mengen der zu charakterisierenden Substanz andere Nachweismethoden versagen.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird nach Besprechung der allgemeinen Gesichtspunkte über die Anwendungsmöglichkeiten der in derselben benützten mikrochemischen Prüfungsverfahren (vorwiegend Sublimation und Bestimmung der Brechungsindices) an der Hand von Beispielen aus der Praxis die Verwertung dieser Methoden an reinen Substanzen sowie auch an Gemischen und pharmazeutischen Zubereitungen gezeigt. Im Anschluß an Santonin wurde eine gerichtlich chemische Untersuchung als Beispiel angeführt, bei der nicht Santonin, wohl aber mit Hilfe der geschilderten Methoden Harnstoff in ganz geringen Mengen einwandfrei nachgewiesen werden konnte.
