

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  $\mu$  und einer Breite von 60 bis 90  $\mu$ . Werden bei der Berechnung des Rauminhaltes Durchschnittswerte von 300 und 70  $\mu$  in Rechnung gestellt, so würde sich als Rauminhalt für ein Prisma von diesen Dimensionen ein annähernder Wert von 150.000  $\mu^3$  ergeben. Das spezifische Gewicht als 1 angenommen, ergäbe dafür ein Gewicht von 15  $\gamma$ . 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  $\gamma$ . Aufgerundet auf 20  $\gamma$  würden für die 40 Kristalle in den vier Sublimaten 800  $\gamma$  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. ROSENTHALER<sup>5)</sup> an, ein von ihm untersuchtes, dem Handel entnommenes Bourbonal hatte einen Schmelzpunkt von 79° und gab mit Eisenchlorid, Orzin-, Phlorogluzin- und

<sup>5)</sup> 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. BODINUS<sup>6)</sup> fanden J. PRITZKER und R. JUNGKUNZ<sup>7)</sup> 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°<sup>8)</sup>), 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. STUDINGER<sup>9)</sup> 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

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

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

<sup>8)</sup> l. c.

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

0,02 mg pro 1 ccm 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. MAYRHOFER<sup>10)</sup> 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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

<sup>10)</sup> 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.)

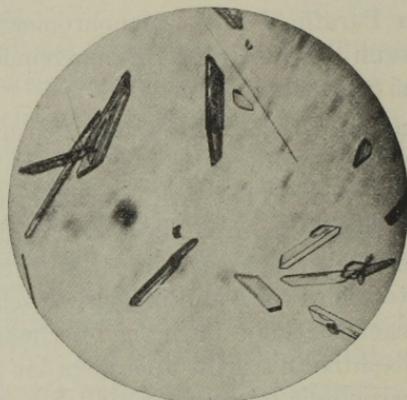


Fig. 1. Sublimat von Bourbonal.

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  $59^{\circ}$  einen tröpfchenförmigen Beschlag, aus dem sich nach Reiben mit einer Nadel und Fortsetzung der Sublimation bei  $59$  bis  $62^{\circ}$  schöne sechseckige Kristalle bildeten. (Fig. 2.)

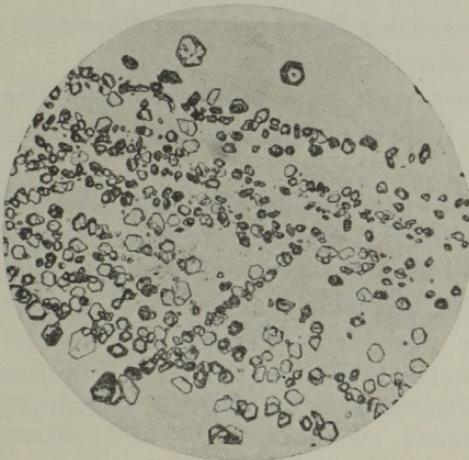


Fig. 2. Sublimat von Vanillin.

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 Beschläge 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  $\alpha$ -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  $\mu$ ) 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-