

# Über Vakuummikrosublimation synthetischer Arzneistoffe.

Von **R. Eder** und **W. Haas**.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich.

(Eingelangt am 2. April 1930.)

## *Einleitung.*

Den Hauptteil der qualitativen Mikroanalyse bildet immer noch die von BEHRENS begründete Methode der Kristallfällungen auf dem Objektträger. In ein Tröpfchen einer Lösung der zu untersuchenden Substanz wird ein Körnchen einer Reagenzsubstanz oder eine Spur einer Reagenzlösung gebracht und die entstehende Kristallfällung beobachtet. Diese Reaktionsprodukte können zur Bestätigung ihrer Identität weiterhin physikalisch und chemisch untersucht werden. Es können kristalloptische Prüfungen vorgenommen werden (Auslöschungsschiefe, Bestimmung der Brechungsexponenten usw.) oder man kann nach Absaugen der Lösung andere Reagenzien zusetzen und neue chemische Umwandlungsprodukte herstellen.

Neben dieser Hauptmethode sind in neuerer Zeit noch andere Verfahren der qualitativen Mikroanalyse ausgearbeitet und schon mannigfach erprobt worden. Unter diesen spielt die Mikrosublimation eine wichtige Rolle. Sie ist bereits zur Untersuchung vieler fester organischer Substanzen herangezogen worden und liefert verschiedene Erkennungsmerkmale für die Identifizierung solcher Stoffe. Es lassen sich bei den einzelnen Substanzen hinsichtlich Sublimationstemperatur und Form der Sublimate vielfach deutliche Unterschiede feststellen. Die einen Stoffe geben keine kristallinen Sublimate, sondern nur Tröpfchen, während andere gut

ausgebildete Kristalle liefern, die durch ihren Habitus und mittels physikalischer und chemischer Methoden (Schmelzpunkt, kristalloptisches Verhalten, mikrochemische Reaktionen) identifiziert werden können.

Die Vorteile der Mikrosublimationsmethode gegenüber anderen mikroanalytischen Verfahren kann man folgendermaßen kurz zusammenfassen:

1. Die Sublimation ist in vielen Fällen ein vorzügliches Reinigungs- und Isolierungsverfahren, welches ökonomischer und praktischer ist als die Methode des Umkristallisierens.

2. Sie liefert trockene, oft gut ausgebildete Kristalle, die sich für die weitere direkte Untersuchung mittels physikalischer oder chemischer Methoden hervorragend eignen. Optische Untersuchungen, z. B. die Bestimmung der Brechungsindizes, lassen sich hier viel leichter durchführen als bei Kristallfällungen aus Lösungen, die zuerst von der Mutterlauge befreit, gereinigt und getrocknet werden müssen.

Dem Prinzip der Ökonomie, das in der Mikrochemie eine so bedeutende Rolle spielt, entspricht somit das Mikrosublimationsverfahren in weitgehendem Maße. Die Methode ist auch gut geeignet zur Vorbereitung der Substanz für die kristalloptischen Untersuchungen, für welche (ausgenommen bei der Bestimmung der Brechungsindizes) ebenfalls nur mit minimalstem Substanzverbrauch gerechnet zu werden braucht.

Weil nun die Mikrosublimation, wie auch die Anwendung kristalloptischer Untersuchungsmethoden unseres Erachtens noch nicht in dem Maße in der Mikrochemie und speziell in der angewandten mikrochemischen Analyse zur Verwendung kommen, wie sie es verdienen, schien es uns zweckmäßig, diese beiden Verfahren an einer Anzahl organischer Stoffe einläßlicher durchzuarbeiten. Wir wählten für diesen Zweck eine Anzahl synthetischer Arzneistoffe aus der Gruppe der Lokalanaesthetica, Narcotica, Sedativa und Antipyretica.

Die Gruppe der Alkaloide ist mikrochemisch und kristalloptisch zum Teil schon nach verschiedenen Seiten bearbeitet worden. Bei synthetischen Arzneimitteln ist das weniger der Fall. Auch fehlt es gerade hier in vielen Fällen an charakteristischen chemischen Reaktionen, und doch ist es für die toxikologische oder pharma-

zeutisch praktische Analyse außerordentlich wichtig, kleine Mengen dieser Stoffe nachweisen zu können.

Bei unseren Untersuchungen suchten wir vor allem über folgende Fragen Klarheit zu erlangen:

1. Ist es möglich, bei diesen Substanzen Sublimate von charakteristischem Habitus zu erhalten?

2. Können aus dem Verhalten dieser Körper bei der Sublimation Erkennungsmerkmale für die einzelnen Substanzen abgeleitet werden?

3. Ist es möglich, durch kristalloptische Untersuchungen der Sublimate die vorliegenden Substanzen zu identifizieren?

Was die Frage eines einigermaßen gleichbleibenden Kristallhabitus anbetrifft, so zeigten uns schon orientierende Versuche, daß die Ergebnisse der Mikrosublimation weitgehend von der gewählten Methode abhingen. Verschiedene Methoden liefern im allgemeinen recht verschiedene Sublimate. So ergab beispielsweise Luminal, im Vakuumapparat von EDER sublimiert, Kristallblättchen, die zu Aggregaten vereinigt waren, während bei der Sublimation auf der Asbestplatte nach TUNMANN vorwiegend Tröpfchen erhalten wurden. Es ist daher nötig, nach einem bestimmten, zweckmäßig gewählten Mikrosublimationsverfahren zu arbeiten und dieses Verfahren genau anzugeben, wenn vermieden werden soll, daß bei weiteren Untersuchungen immer neue Habitusbilder beschrieben werden. Schon BEHRENS schrieb in seinem Lehrbuch, daß bei der Sublimation ein und desselben Körpers oft so weitgehend verschiedene Formen erhalten würden, daß der Form als Diagnostikum kein großer Wert beigelegt werden könne. Der Grund dieser Beobachtung dürfte darin zu suchen sein, daß man oft mit ungeeigneten und zu wenig genau definierten Methoden Sublimate herstellt. Aus nachfolgend dargelegten Gründen entschieden wir uns bei unseren Untersuchungen für die Benützung des EDERSchen Sublimatverfahrens.

Man erhält mit dieser Methode bei den meisten der untersuchten Substanzen Sublimate von charakteristischem Habitus. Sie gestattet auch, aus dem Verhalten der Körper bei der Sublimation Erkennungsmerkmale für die einzelnen Substanzen abzuleiten. Und endlich zeigte sich bei der Anwendung kristalloptischer Methoden, daß diese Sublimate sich auch mehrheitlich gut eigneten

zu Untersuchungen im gewöhnlichen und polarisierten Licht, und daß sich mit Hilfe dieser Methoden wertvolle Kriterien zur Identifizierung der Substanzen gewinnen lassen.

### *1. Neuere Mikrosublimationsapparate und Wahl des Verfahrens.*

Sublimationsapparate für präparative Zwecke, die erlauben, bei gewöhnlichem oder vermindertem Druck zu sublimieren, sind bis zum heutigen Tage in großer Zahl ausgebildet worden<sup>1)</sup>.

Für mikroanalytische Zwecke, zum Nachweis und zur Identifizierung von Stoffen, ist die Sublimation zuerst 1865 von HELWIG und nach ihm von GUY, WADDINGTON, WYNTER BLYTH, SCHUNK & RÖMER, H. BEHRENS, KLEY, NESTLER, TUNMANN und anderen benützt worden<sup>2)</sup>.

Die kleinpräparativen Sublimationsapparate, die für die Isolierung und Reinigung kleinerer Substanzmengen im Laboratorium oft ausgezeichnete Dienste leisten, wie z. B. die Apparate von KEMPF und von DIEPOLDER, sind wegen ihrer Dimensionierung für mikroanalytische Zwecke meist nicht geeignet; ferner auch, weil sie eine direkte Untersuchung der Sublimate unter dem Mikroskop nicht ermöglichen. Die Sublimate schlagen sich hier an zum Teil ziemlich ausgedehnten Flächen der Apparaturwände nieder und müßten für mikroskopische Untersuchungen abgekratzt werden. Die von den oben genannten Autoren benützten ersten Mikrosublimationsapparate für mikroanalytische Zwecke waren äußerst einfach. Ihr Hauptmangel besteht darin, daß die Erhitzung der Substanz eine viel zu unvorsichtige und rohe ist und daß die Temperatur nicht gemessen werden kann.

Bei vorsichtigem Arbeiten und geeigneter Handhabung erzielt man jedoch selbst mit diesen einfachen Vorrichtungen bei leicht sublimierenden und nicht sehr temperaturempfindlichen Substanzen oft ganz gute Sublimate. Die heute noch vielerorts übliche Methode TUNMANN'S, bei der die Substanz einfach zwischen zwei Ob-

<sup>1)</sup> Siehe HOUBEN, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 1. Bd., 1925, S. 677 ff.

<sup>2)</sup> Siehe R. EDER, Über die Mikrosublimation im luftverdünnten Raum. Dissertation, Zürich, E. T. H., 1912. (Sonderabdruck aus der Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich, Jahrg. 57, 1912.)

jektträgern auf einer Asbestplatte sublimiert wird, gehört zu diesen einfachen Vorrichtungen.

Ein weiterer Fortschritt in der Mikrosublimationstechnik wurde erzielt durch den Mikrosublimationsapparat von EDER<sup>3)</sup>, der als erster die Vorteile des luftverdünnten Raumes für die Sublimation ausnützte. Der Apparat wird gewöhnlich bei einem Minderdruck von 7 bis 15 mm (Wasserstrahlpumpenvakuum) benützt, kann aber auch für Sublimationen in höherem Vakuum Verwendung finden.

Seit der Einführung dieses Apparats sind noch weitere Vorrichtungen beschrieben worden, die teils Verbesserungen, teils Verschlechterungen bedeuten. Es sei hier eine kurze Beschreibung der heute für mikroanalytische Arbeiten hauptsächlich empfohlenen Sublimationsapparate gegeben und auf ihre Vor- und Nachteile hingewiesen:

1. Methode TUNMANN<sup>4)</sup>: Die Substanz wird auf einem Stück eines Objektträgers ausgebreitet, der auf einer Asbestplatte liegt, welche von unten durch eine Spirituslampe erhitzt wird. Das Sublimat sammelt sich auf einem zweiten Objektträger, der in der Weise über dem Glasstückchen angebracht ist, daß er mit dem einen Ende auf der Asbestplatte aufliegt, während das andere auf einem 3 bis 4 mm hohen Stückchen Holz, Glas oder Asbestkarton ruht, so daß ein Sublimationsraum von 0,5 bis 1,5 mm Höhe entsteht. (Der erste Objektträger kann auch durch ein Blechstück von der Größe eines Objektträgers ersetzt werden, welches am einen schmalen Ende einen zirka 3 mm hohen umgebogenen Rand besitzt, der als Auflage für den zweiten Objektträger dient.) Durch rasches Wechseln des zweiten Objektträgers während des Sublimationsprozesses können nacheinander mehrere Sublimate erhalten werden.

Die Methode ist heute noch sehr gebräuchlich. Sie verlangt, wenn sie einigermaßen befriedigende Resultate liefern soll, eine geschickte Hand und vorsichtiges Arbeiten. Um den Nachteil zu beheben, den diese Vorrichtung mit allen primitiven Sublimationsapparaten teilt, daß sie eine Temperaturmessung nicht ge-

<sup>3)</sup> Siehe R. EDER, Über die Mikrosublimation im luftverdünnten Raum. Dissertation, Zürich, E. T. H., 1912.

<sup>4)</sup> O. TUNMANN, Pflanzenmikrochemie, Berlin 1913, S. 25 ff.

stattet, hat TUNMANN später eine Asbestschachtel eingeführt, in welche seitlich ein Thermometer und oben ein kleines Glasnöpfchen mit der Substanz eingesetzt ist. Die Schachtel wird von unten mit der Spiritusflamme erhitzt und das Sublimat an einem schräg über das Nöpfchen gelegten Objektträger aufgefangen. Diese Vorrichtung hat sich indessen nicht sehr eingeführt.

2. Methode EDER<sup>5)</sup>: Diese Methode nützt zum erstenmal die Vorteile des luftverdünnten Raumes für die Mikrosublimation aus. Ein aus Jenaerglas gefertigtes, zirka 2 cm weites Rohr ist am einen Ende durch einen ebenen Boden verschlossen, dessen zentraler Teil in ein zirka 1 cm langes und zirka 5 mm weites Nöpfchen ausgezogen ist, das zur Aufnahme der Substanz dient und in ein Schwefelsäure- oder Ölbad eingetaucht wird. Unmittelbar über dem Nöpfchen wird ein rundes Deckglas von 18 mm Durchmesser aufgelegt, das dazu dient, das Sublimat aufzunehmen. Das Rohr wird oben durch einen durchbohrten, mit Glasrohr versehenen Gummistopfen verschlossen, durch eine Wasserstrahlpumpe evakuiert und durch Zwischenschaltung eines Manometers der Druck gemessen. Das Bad wird durch einen Mikrobrenner erwärmt und die Badtemperatur durch ein Thermometer gemessen. Die Vorrichtung ist die denkbar einfachste und hat neben der Verwendung des Vakuums den Vorteil, daß Temperatur und Druck genau registriert werden können und daß die Temperatur des Bades innerhalb kleiner Schwankungen leicht konstant gehalten werden kann. Zudem arbeitet die Methode sehr ökonomisch, weil sich, wenn Überhitzung der Substanz vermieden wird, praktisch das gesamte Sublimat auf dem Deckglas ansammelt.

3. Modifikation des EDER'schen Apparats nach KLEIN und WERNER<sup>6)</sup>: Dieser Apparat wurde zu dem Zwecke konstruiert, eine Kühlung im EDER'schen Apparat anzubringen und dadurch Substanzverluste, die durch Vorbeisublimieren am Deckglas oder durch ein Wiederfortsublimieren des Sublimats vom Deckglas bei unvorsichtigem Erhitzen entstehen könnten, zu verhindern. Die Apparatur besteht aus einem Mantel und einem Kühler. Der Mantel wird durch eine Wasserstrahlpumpe evakuiert

<sup>5)</sup> loco cit.

<sup>6)</sup> O. WERNER, Mikrochemie, I, 33 (1923) und G. KLEIN und O. WERNER, Ztschr. physiol. Chem., 143, 143 (1925).

und enthält in einem unten ausgezogenen Nöpfchen die zu sublimierende Substanz. Eingeschliffen in den Mantel ist der Kühler, der je nach Bedarf mit fließendem Kühlwasser beschickt werden kann. Es sind drei Fälle von Kühlung berücksichtigt. Wenn man mit „Totalkühlung“ arbeitet, wird das zur Aufnahme des Sublimats bestimmte runde Deckgläschen mit einem Tropfen Wasser oder Glycerin an die plane, untere Kühlerfläche angeklebt und Wasser durch den Kühler fließen gelassen. Das Nöpfchen wird mit geglühtem Sand oder mit Eisenfeilspänen gefüllt. Auf diesen kommt ein kleines Schälchen mit der Substanz. Abstand vom Deckgläschen 4 bis 5 mm. Bei der Paraffinöl- und der Distanzkühlung wird das Ankleben des Deckglases vermieden und das Deckglas nur über das Nöpfchen gelegt, welches die zu sublimierende Substanz enthält. Zwischen Kühler und Deckglas wird entweder ein mit Paraffinöl getränktes Wattebäuschchen gelegt („Paraffinölkühlung“), oder es wird ein freier Luftraum gelassen („Distanzkühlung“). Die Erwärmung der Substanz geschieht durch ein Sandbad.

Eine ähnliche Vorrichtung wie die beschriebene Modifikation des EDER'schen Apparats von KLEIN und WERNER wurde übrigens seinerzeit bereits von EDER<sup>7)</sup> angegeben und benützt. Sie hatte den Zweck, zu beobachten, ob bei erhöhter Kondensationstemperatur der Dämpfe (durch Vorwärmen des Deckglases) bessere Sublimata zu erhalten seien. Zu diesem Zwecke hat EDER in einer Modifikation seines einfachen Sublimationsapparates das zum Auffangen des Sublimats bestimmte Deckglas mit einem Tropfen Paraffinöl an den flachen Boden eines Glaszylinders angeklebt, der mit Paraffinöl beschickt war. Das Paraffinöl (und damit auch das Deckgläschen) wurden während der Sublimation durch eine elektrische Widerstandsheizung auf höhere Temperaturen erwärmt.

4. Methode KEMPF mit elektrischer Heizung<sup>8)</sup>: Auf eine vernickelte Messingplatte von 1 cm Dicke wird die Substanz in dünner Schicht aufgetragen und auf die Platte ein mit Ausschnitt versehenes, 0,3 mm dickes Asbestpapier gelegt, auf

<sup>7)</sup> loc. cit., S. 106.

<sup>8)</sup> R. KEMPF, Über ein neues Verfahren der Mikrosublimation. Ztschr. analyt. Chem., **62**, 284 (1923). — Vgl. auch HOUBEN, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 1. Bd., S. 700 ff.

welches der zum Auffangen des Sublimates bestimmte Objektträger zu liegen kommt. Die Höhe der Sublimationskammer und die den Dämpfen zugemutete Steighöhe sind also bei dieser Apparatur außerordentlich klein. Auf dem Objektträger kann eine Kühlvorrichtung angebracht werden. Sowohl die Sublimationstemperatur wie auch die des Kühlwassers sind meßbar. Als Wärmequelle dient eine elektrische Widerstandsheizung mit automatischer Temperaturregulierungsvorrichtung, welche gestattet, die Temperatur innerhalb eines Grades konstant zu halten, so daß exakte Dauerversuche bei konstanter Temperatur ausgeführt werden können, ohne daß dabei eine besondere Beaufsichtigung notwendig ist. Die Dauer der Sublimation betrug bei den von KEMPF ausgeführten Versuchen 20 bis 45 Stunden, bei den von MAYRHOFER im KEMPFschen Apparat ausgeführten Versuchen 5 bis 10 Stunden<sup>9)</sup>.

Durch Einstellen unter eine Vakuumlöcke kann mit dem Apparat auch im luftverdünnten Raum gearbeitet werden, wobei allerdings sorgfältig darauf zu achten sein wird, daß keine Verstäubung der zu sublimierenden Substanz auf den oberen Objektträger stattfindet.

5. Vorrichtung zur gleichzeitigen Bestimmung von Schmelzpunkt und Sublimationstemperatur nach MAYRHOFER<sup>10)</sup>: Der Apparat besteht im wesentlichen aus einem massiven Eisenblock, der einen äußeren und einen inneren Glasmantel enthält, die eine heizbare Luftkammer einschließen. Im Deckel des inneren Glaszylinders befinden sich zwei Öffnungen, von denen die eine als Sublimationsraum, die andere zur Einführung des Thermometers dient. Die Vorrichtung gestattet, den Schmelzpunkt und die Sublimationstemperatur nebeneinander zu bestimmen. Der Apparat arbeitet ohne Vakuum. Da die Versuchsbedingungen bei dieser Art der Schmelzpunktbestimmung etwas andere sind als bei der Schmelzpunktbestimmung im Kapillarröhrchen, muß der Apparat zuerst geeicht werden mit Substanzen, deren Schmelzpunkte in einem anderen Schmelzpunktapparat bestimmt wurden, um die richtige Lage des Thermometers zu ermitteln. Schwierigkeiten hinsichtlich Beob-

<sup>9)</sup> Pharm. Monatsh., 5, 83 (1926).

<sup>10)</sup> A. MAYRHOFER, Mikrochemie der Arzneimittel u. Gifte. 1928, S. 17.

achtung des Schmelzpunktes können auftreten bei Substanzen, die bereits unterhalb des Schmelzpunktes zu sublimieren beginnen.

Dieses sind die in den neueren Lehrbüchern der Mikrochemie hauptsächlich angeführten Mikrosublimationsmethoden.

Bei der Prüfung der Frage, welche Apparatur für unsere Versuche mit synthetischen Arzneistoffen zu wählen sei, war vor allem zu entscheiden, ob bei gewöhnlichem Druck oder im Vakuum sublimiert werden sollte. Wie schon mehrere Autoren<sup>11)</sup> dargelegt haben, spielt der äußere Druck bei der Sublimation eine große Rolle. Die Sublimationsgeschwindigkeit ist direkt proportional dem Dampfdruck der Substanz und angenähert umgekehrt proportional dem äußeren Druck. Es kann daher im luftverdünnten Raum bei tieferer Temperatur mit ebenso großer oder größerer Geschwindigkeit als unter gewöhnlichem Druck sublimiert werden, wodurch Zersetzung bei vielen Substanzen viel besser vermieden werden kann. Bei solchen Vorteilen der Vakuumsublimation erschien sowohl die Methode TUNMANN wie auch die Methode MAYRHOFER, die beide ohne Vakuum arbeiten, für unsere Zwecke nicht geeignet.

Eine weitere Frage ging nach der Dauer der Sublimation. Die Mikrosublimationsmethode von KEMPF verwertet die schon von EDER<sup>12)</sup> gemachte Beobachtung, daß um so schöner ausgebildete Kristalle in den Sublimaten erhalten werden, je langsamer man sublimiert. KEMPF suchte nun bei möglichst niedriger Temperatur Sublimate herzustellen, bei Temperaturen, bei denen der Dampfdruck und die Sublimationsgeschwindigkeit noch sehr klein sind. Das gelingt natürlich nur, wenn die Sublimationsdauer stark verlängert wird. Diese beträgt bei der KEMPF'schen Methode in der Regel viele Stunden, ja bis zu zwei Tage. Die Konstanthaltung der Temperatur innerhalb von 1° ohne besondere Beaufsichtigung ist dabei sicher ein wesentlicher Vorteil. Ebenso dürfte die geringe Steighöhe der Dämpfe (0,3 mm), wie sie der KEMPF'sche Apparat vorsieht, bei der Sublimation schwerflüchtiger Substanzen nur vorteilhaft sein. Für unsere Untersuchungen war es jedoch wünschenswert, in viel kürzerer Zeit gut ausgebildete kristallinische Sublimate herzustellen, weil für gewisse kristall-

<sup>11)</sup> Siehe HOUBEN, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 1 Bd., S. 666 bis 667.

<sup>12)</sup> loco cit., S. 113—114.

optische Bestimmungen (z. B. Brechungsindizes) eine ganze Anzahl Sublimate ein und derselben Substanz hergestellt werden mußten. Zuletzt sei noch darauf hingewiesen, daß der KEMPF'sche Apparat im Vergleich zu dem einfachen Apparat von EDER ganz bedeutend kostspieliger ist.

Die Modifikation des EDER'schen Apparates nach WERNER-KLEIN scheint auf den ersten Blick eine Verbesserung darzustellen, zeigt aber bei genauerer Betrachtung auch Nachteile gegenüber dem EDER'schen Apparat. Vor allem dürfte die Erwärmung durch ein Sandbad oder feine Eisenfeile, wenn auch Sublimationstemperaturen bestimmt werden sollen, viel weniger zu empfehlen sein als die Verwendung eines Öl- oder Schwefelsäurebades. Der Apparat von WERNER-KLEIN enthält ferner eine Kühlvorrichtung für das Deckglas, an welches ansublimiert wird. Diese wird hier empfohlen, um Substanzverluste zu vermeiden. Nun sind aber solche Verluste, wenn vorsichtig erhitzt wird, im EDER'schen Apparat so gering, daß sie praktisch gar nicht ins Gewicht fallen. EDER hat beispielsweise<sup>13)</sup> in seinem Apparat noch mit 0,001 mg Morphin ein gutes Sublimat erhalten. Dann muß ferner in Betracht gezogen werden, daß eine Kühlung im allgemeinen auf die Ausbildung der Kristalle im Sublimat keinen günstigen Einfluß hat. So sagt MAYRHOFER<sup>14)</sup>: „Diese Art der Kühlung (Totalkühlung) wirkt zwar sehr energisch und verhindert Substanzverluste, liefert aber häufig nicht gut ausgebildete kleinkristallinische Beschläge.“ Auch KEMPF<sup>15)</sup> bestätigt, daß ein Kühler sich erübrigt, wenn man bei höheren Temperaturen sublimiere und es auf ein absolut quantitatives Auffangen der Sublimate weniger ankomme als auf die Gewinnung schön ausgebildeter Kristallformen<sup>16)</sup>. Für unsere kristalloptischen Untersuchungen mußte aber versucht werden, mit geringen Mengen Substanz möglichst gut ausgebildete Kristalle zu erzielen. In der KLEIN-WERNER-

<sup>13)</sup> R. EDER, loc. cit., S. 24.

<sup>14)</sup> A. MAYRHOFER, Mikrochemie der Arzneimittel u. Gifte, II. T., 1928, S. 13, 14.

<sup>15)</sup> HOUBEN, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 1. Bd., S. 701.

<sup>16)</sup> Um so unverständlicher ist es, daß KEMPF beim EDER'schen Sublimationsapparat das Fehlen einer Kühlvorrichtung des Kondensationsortes als einen schwerwiegenden Mangel bezeichnet.

schen Vorrichtung scheint ferner das Einlegen eines mit Paraffinöl getränkten Wattebüschchens sowie das Ankleben des Deckglases für rasches Arbeiten nicht gerade fördernd zu sein; es besteht auch die Gefahr, daß die untere Deckglasseite, an welche sublimiert werden soll, durch das Paraffinöl verunreinigt wird.

Aus all diesen Gründen heraus wurde für die folgenden Untersuchungen der unveränderte EDER'sche Apparat ohne Innenthermometer gewählt.

Die mit Innenthermometer versehene Modifikation des Apparats wurde von EDER nur zu dem Zwecke verwendet, die Temperatur des Deckgläschens, an welches ansublimiert wird, approximativ festzustellen. Mit Hilfe der in der Originalarbeit angegebenen Tabelle kann aus den am Innenthermometer abgelesenen Temperaturen jederzeit die Blättchentemperatur geschätzt werden. Für gewöhnliche praktische Untersuchungen ist dagegen der einfache Apparat ohne Messung der Blättchentemperatur genügend.

Der Apparat ist billig, klein, einfach in der Handhabung, gibt noch von kleinen Substanzmengen (Bruchteile von Milligrammen) bei relativ niedrigen Temperaturen rasch Sublimate, die bei den von uns untersuchten Substanzen meist so gut ausgebildet waren, daß sie nach verschiedenen Methoden kristalloptisch untersucht werden konnten. Die Temperatur kann auch konstant gehalten werden während der Dauer eines Sublimationsversuches, wenn das gewünscht wird.

Wenn es wünschenswert scheint, die Steighöhe der Dämpfe in einfacher Weise zu verringern, so ist dies durch Verkürzung des Näpfchens leicht zu erreichen. Ebenso kann man dem verschiedenen Verhalten der Substanzen bei der Sublimation Rechnung tragen durch verschieden tiefes Einsenken des Näpfchens in das Bad.

Durch beide Maßnahmen kann auch die Temperatur des Deckgläschens, an welches ansublimiert wird, verändert und damit auch das Temperaturgefälle zwischen verdampfender Substanz und Kondensationsort der Dämpfe vergrößert oder verkleinert werden. Wie schon KEMPF ausgeführt hat, genügen je nach dem flacheren oder steileren Verlauf der Tensionskurve der zu sublimierenden Substanz mehr oder weniger minimale Temperaturunterschiede, um schön kristallisierte Sublimate zu erhalten.

Die Verdampfungsoberfläche ist bei den kleinen Substanzmengen, für welche der Apparat berechnet ist, hinreichend groß, und hat auch wieder den Vorteil, daß das Sublimat bei sehr kleinen Substanzmengen sich auf einer kleinen zentralen Partie des Deckgläschens ansammelt, statt über eine größere Fläche zerstreut zu werden. Daß das Arbeiten mit Deckgläschen unbequem und zeitraubend sei, wie KEMPF behauptet, wird von mit mikroskopischen Arbeiten Vertrauten kaum bestätigt werden.

## *II. Ausführung der Sublimation im Eder'schen Mikrosublimationsapparat.*

Unsere Versuche wurden sämtlich mit demselben Apparat bei einem Druck von 8 bis 12 mm in folgender Weise ausgeführt. Mit der vorgeschriebenen kleinen Flamme wurde das Bad langsam und vorsichtig erwärmt und der Vorgang von 10 zu 10° Temperatur unterbrochen, das Deckglas herausgenommen und mit der schwachen Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet. Diejenige Temperatur, bei der ein erster Anflug von einem Sublimat beobachtet werden konnte, wurde als Sublimationsanfangstemperatur bezeichnet. Bei dieser Temperatur wurde dann die Sublimation gewöhnlich längere Zeit (im Maximum 1 Stunde) fortgesetzt. Dabei zeigte sich, daß schon hier gute Sublimate entstanden, wenn genügend lang sublimiert wurde. Die Kristalle wachsen aber unter diesen Bedingungen relativ sehr langsam, wenn auch ihre Umrisse zuweilen recht scharf werden. Deshalb wurde die Badtemperatur dann weiter um 10 bis 20° über die Sublimationsanfangstemperatur erhöht. Verließ die Sublimation auch bei dieser Temperatur noch relativ recht langsam, so wurde die Erwärmung weiter gesteigert, bis bei 5 bis 10 Minuten dauernder Sublimation ein Sublimat von hinreichender Dichte und meist guter Ausbildung der Kristalle erhalten wurde. In dieser Weise wurde in Intervallen von zirka 20° je 10 Minuten sublimiert, das Deckglas jeweilen zwischendurch herausgenommen, unter dem Mikroskop betrachtet und eventuell ausgewechselt. Diejenige Temperatur, bei deren Innehaltung binnen 5 bis 10 Minuten (oft auch in noch kürzerer Zeit) ein von bloßem Auge deutlich sichtbares und für die weitere Untersuchung geeignetes Sublimat entstand, wurde als günstige Sublimations-

temperatur betrachtet. Es wurde oft auch versucht, bei noch höheren Temperaturen, z. B. in der Nähe des Schmelzpunktes, zu sublimieren. Dabei zeigte sich, daß bei diesen Temperaturen oft viel größere, oft aber auch verkrümmte Formen im Sublimat auftraten, die gegenüber den bei niedrigerer Temperatur entstandenen Kristallen häufig weitgehende Unterschiede in bezug auf Aussehen zeigten. Im allgemeinen waren die bei niedrigerer Temperatur und langsamerer Sublimation entstandenen Kristalle vollkommener ausgebildet.

Für die Sublimation wurden nur geringe Substanzmengen (zirka 1 bis 5 cg) verwendet, welche, in der vorgeschriebenen Art fein verteilt, in das Nöpfchen gebracht wurden. Vom Sublimat jeder untersuchten Substanz wird im Abschnitt IV und in der nachfolgenden Publikation über kristalloptische Untersuchungen eine kurze, möglichst umfassende Beschreibung gegeben.

### *III. Beobachtungen bei der Sublimation und Verwertung derselben als Erkennungsmerkmale für die zu untersuchenden Substanzen.*

#### a) Im EDER'schen Mikrosublimationsapparat.

Es galt, bei unseren Versuchen herauszufinden, ob aus dem Verhalten der Substanzen bei der Sublimation Anhaltspunkte für die Erkennung derselben abgeleitet werden können. Ferner wurde untersucht, ob die im Sublimat auftretenden Formen als „Habitusbilder“ diagnostischen Wert haben. Der Verlauf der Sublimation läßt sich im EDER'schen Apparat gut verfolgen. Charakteristisch für viele Substanzen ist das dabei zu beobachtende Auftreten von Tröpfchen. Diese sind von EDER genau untersucht und von anderen Autoren seither wieder beschrieben worden. Es sei darüber kurz folgendes ausgeführt:

Bei der Sublimation entstehen bei allen Substanzen zuerst die instabilen Formen als Tröpfchen (unterkühlte Schmelzen). Diese gehen unter Hofbildung (Mikrodestillationen) in die stabilen (kristallinen) Formen über. Gewisse Körper wandeln sich nur sehr langsam in die stabile Form um, so daß bei ihrer Sublimation

oft Kristallbildung gar nicht beobachtet werden kann. Andere dagegen machen diese Umbildung so rasch durch, daß es scheint, sie entstünden direkt als kristalline Sublimate. Im allgemeinen erfolgt die Umwandlung von der unbeständigen in die beständige Form bei denjenigen Körpern am schnellsten, bei denen die Sublimationstemperatur tief unter dem Schmelzpunkt liegt. Diese schon von EDER beobachtete Regel hat sich auch bei den nachfolgend beschriebenen Untersuchungen bestätigt.

Die Bildung von Tröpfchen bei der Sublimation kann zu diagnostischen Zwecken verwendet werden; sie ist allerdings nicht ein spezifisches Merkmal, sondern kommt einer großen Zahl von Körpern zu. Weitere Anhaltspunkte über die Substanz geben dann die Sublimationsanfangstemperatur, die günstige Sublimationstemperatur und der Schmelzpunkt. Der Hauptwert muß neben der chemischen und optischen Untersuchung aber auf die eingehende Betrachtung der Sublimate in bezug auf ihren Habitus, auf Kristallbildungen und Kristallgruppierungen usw. gelegt werden. Die Beschreibung der von uns erhaltenen Sublimate wird durch Mikrophotographien unterstützt, die eine bessere Anschauung vermitteln als Zeichnungen oder Wortbeschreibungen. Im allgemeinen kann hier gesagt werden, daß man unter gleichbleibenden Versuchsbedingungen bei der Sublimation ein und desselben Körpers immer wieder dieselben Formen im Sublimat antreffen wird, so daß mit Recht behauptet werden kann, daß schon die im Sublimat auftretenden charakteristischen Kristallformen und Gruppierungen beim Einhalten genauer äußerer Bedingungen einen wichtigen Anhaltspunkt für die weitere Identifizierung der Substanzen darstellen.

In einzelnen Fällen wurde auch die Methode TUNMANN herangezogen, um zu versuchen, ob bei der einen oder andern Substanz damit bessere oder andere Resultate erzielt würden. Die Befunde werden anschließend an die Untersuchung der einzelnen Körper kurz angeführt.

b) Im Vakuumapparat von DIEPOLDER<sup>17)</sup>.

Wenn man in einem evakuierten, unten zugeschmolzenen und in ein Bad eintauchenden Rohr mit verschiedenen Substanzen

---

<sup>17)</sup> HOUBEN, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 1. Bd., 1925, S. 686 ff.

Sublimationsversuche unternimmt, so lassen sich merkwürdige Unterschiede bezüglich Steighöhe der Dämpfe, Ansatz und Verteilung sowie Art des Sublimats feststellen. Aus diesem Verhalten lassen sich gewisse Schlüsse für eine weitere Identifizierung der Substanz ziehen. Bei den einen Körpern kann direkt über dem Niveau des Bades die Bildung eines Sublimats konstatiert werden, welches zuweilen in einem gegen unten scharf abgegrenzten Ring ansetzt. Bei der in diesen unteren Teilen des Rohres nahe dem erwärmten Bad herrschenden Temperatur ist offenbar die Kondensationsgeschwindigkeit der Dämpfe größer als die Verdampfungsgeschwindigkeit. In anderen Fällen zeigt sich das Sublimat erst in beträchtlich höherem Abstand vom Niveau des Bades. Es hängt dies offenbar mit dem Verlauf der Tensionskurve zusammen, welche bei den einen Substanzen flacher, bei den andern steiler verläuft. Bei den einen Substanzen genügen kleine Temperaturdifferenzen gegenüber der Badtemperatur, wie sie etwa in dem direkt über dem Bad befindlichen Rohrteil herrschen, um bereits Kondensation der Dämpfe zu bewirken und damit zur Bildung eines Sublimats zu führen. In anderen Fällen sind dazu größere Temperaturdifferenzen nötig, so daß das Sublimat sich erst im oberen, kälteren Rohrteil ansetzt.

Um diese Phänomene etwas zu verfolgen, schien uns der DIE-POLDER'sche Apparat besonders bequem, und es wurden eine Anzahl Versuche mit einer Auswahl von Substanzen durchgeführt<sup>18)</sup>. Die Vorrichtung besteht im wesentlichen aus einem großen Reagenzglas, in welches ein rundes Becherrchen, das zur Aufnahme der Substanz dient, eingesenkt wird. An dieses angepaßt, wird eine gleichweite Glasglocke eingesetzt, deren oberes in ein engeres Rohr ausmündendes Stück mittels durchbohrtem Gummistopfen im Reagenzrohr befestigt und zur Evakuierung an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist. An den Innenwänden der Glocke sammelt sich das Sublimat. Zur Erwärmung wird die Vorrichtung in ein Schwefelsäure- oder Ölbad eingesetzt. Wir wählten für unsere Untersuchungen ein kleines Modell von ungefähr folgenden Dimensionen: Höhe der Glocke 75 mm, Reagenzrohrlänge 130 mm, Weite des Becherrchens 10 mm, Höhe des Becherrchens 20 mm. Das

<sup>18)</sup> Siehe z. B.: HOUBEN, Die Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl., 1. Bd., 1925, S. 686 ff.

von DIEPOLDER empfohlene Einführen eines schwachen Luftstromes am oberen Ende des Becherchens zwecks Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit des Dampfes haben wir unterlassen, um Beobachtungen über die selbsttätige Diffusion der Dämpfe in der über dem Becherchen befindlichen Glasglocke machen zu können.

Bei der Sublimation wurde ganz analog wie beim EDER'schen Apparat verfahren. Der Minderdruck betrug 10 bis 15 mm. Die Apparatur wurde so weit in das Bad eingesenkt, daß der obere Rand des Becherchens genau in gleicher Höhe wie das Niveau des Bades lag. Die Temperatur wurde langsam gesteigert und in Intervallen von je  $10^{\circ}$  bis  $20^{\circ}$  jeweils 10 Minuten konstant gehalten. Mit der Lupe wurde sowohl die Bildung eines ersten Sublimats als auch die Entwicklung des Gesamtsublimats verfolgt. Die verwendeten Substanzmengen waren größer als diejenigen, welche im Mikrosublimationsapparat von EDER zur Untersuchung gelangten (zirka 0,2 g). Es seien nachfolgend die bei den ausgewählten Substanzen gemachten Beobachtungen kurz beschrieben:

**Veronal**,  $F = 191^{\circ}$ . Ein erstes Sublimat läßt sich bei zehn Minuten dauerndem Erhitzen bei zirka  $100^{\circ}$  erkennen. Bei weiterer Wärmezufuhr bis zu  $160^{\circ}$  wird dieses immer dichter. Im Abstand von etwa 5 mm oberhalb des Badniveaus setzt eine kristallinische Zone an, die ungefähr bis zu 35 mm Abstand gleichmäßig dicht ist und aus gut ausgebildeten, schmalen, prismatischen Kristallen besteht, welche von bloßem Auge deutlich zu erkennen sind. Von hier an nimmt die Dichtigkeit des Sublimats immer mehr ab. Es folgt eine Zone feiner Kristallpünktchen, die mit der Lupe noch deutlich zu sehen sind. Im Abstand von zirka 50 mm vom Badniveau hört auch diese Zone auf, und es sind auch mit der Lupe keinerlei Kristallbildungen mehr zu sehen. Tröpfchen wurden bei Veronal nicht beobachtet.

**Adalin**,  $F = 116^{\circ}$ . Der Beginn der Sublimation wurde bei  $70^{\circ}$  Badtemperatur beobachtet. Innerhalb kurzer Zeit sind an den Wandungen der Glocke in einer Schicht von etwa 30 mm vom Badniveau an Pünktchen und Tröpfchen wahrzunehmen. Im Intervall von 100 bis  $130^{\circ}$  findet ziemlich rasche Sublimation statt; es bildet sich direkt über dem Badniveau ein dichter, scharf abgegrenzter Ring von Kristallen, dessen Dichtigkeit langsam ab-

nimmt. Das Sublimat verteilt sich aber über die ganze Glaswandung und bedeckt diese bis obenhin mit feinen Kriställchen und Tröpfchen.

**Bromural**,  $F = 147^{\circ}$ . Die Verflüchtigung scheint hier etwas träger vor sich zu gehen. Bei einer Badtemperatur von 80 bis  $100^{\circ}$  bildet sich knapp über dem Badniveau ein trüber Anflug, aus dem sich langsam einzelne Kriställchen abscheiden. Bei weiterem Erwärmen auf 120 bis  $140^{\circ}$  wird das Sublimat dichter. Zuunterst bilden sich feine Nadelchen, nach oben gleicht das Sublimat einem zarten Schleier; es setzt scharf abgegrenzt über dem Niveau des Bades an und hört in zirka 30 mm Höhe plötzlich auf.

**Isoptoral**,  $F = 49^{\circ}$ . Diese bereits bei sehr niedriger Temperatur schmelzende Substanz verdampft in der Nähe des Schmelzpunktes sehr rasch, ohne daß die Bildung eines Sublimats beobachtet werden kann. Erst wenn die Verdampfungsgeschwindigkeit durch Steigerung der Temperatur auf 60 bis  $80^{\circ}$  noch weiter erhöht wird, entsteht, zirka 10 mm über dem Badniveau beginnend, ein spärlicher, tröpfchenförmiger Beschlag, der aber nach kurzer Zeit wieder verschwindet.

**Neuronal**,  $F = 67^{\circ}$ . Das Einsetzen der Sublimation wurde bei  $70^{\circ}$  beobachtet. In einer Höhe von zirka 8 mm über dem Badniveau bildet sich eine etwa 10 mm hohe Schicht von kleinen Einzelkristallen. Von dort an nach oben ist die ganze Glaswandung dicht bedeckt mit eisblumenartigen Gebilden.

**Alpin**,  $F = 91$  bis  $93^{\circ}$ . Bei einer Badtemperatur von 80 bis  $100^{\circ}$  beginnt sich die Glaswandung zu trüben; die Trübung besteht ausschließlich aus feinen Tröpfchen. Bei 120 bis  $140^{\circ}$  beobachtet man die Entstehung zarter, runder Gebilde, die sich in einem Ring in etwa 12 mm Abstand vom Badniveau absetzen. Die Substanz ist geschmolzen. An der inneren Wandung befindet sich zuunterst eine Zone (von zirka 5 bis 18 mm) zarter, runder Gebilde. Dann folgt eine Zone von Tröpfchen, an deren oberem Ende sich einige Einzelkristalle absetzen.

**Antipyrin**,  $F = 112^{\circ}$ . Bei  $80^{\circ}$  bemerkt man mit der Lupe einen schwachen Anflug von nicht kristallinischem Charakter. Bei 100 bis  $130^{\circ}$  ist keine Veränderung des Sublimats wahrzunehmen. Bei weiterem Erhitzen bedeckt sich die Wandung mit Tröpfchen,

die das ganze Röhrchen gleichmäßig überdecken. Kristalle waren im Sublimat nicht zu beobachten.

*Phenacetin*,  $F = 135^\circ$ . Hier war die Bildung eines deutlich kristallinischen Sublimats zu beobachten. Es setzen sich Kristalle in einem nach unten scharf abgegrenzten Ring etwa 5 mm über dem Badniveau an; ihre Dichte nimmt gegen oben langsam ab. Die Verflüchtigung vollzieht sich bei 100 bis  $140^\circ$  sehr rasch. Kristalle sind mit der Lupe bis zum oberen Ende des Apparats wahrzunehmen.

*Acetanilid*,  $F = 114^\circ$ . Bei  $70^\circ$  beginnt die von bloßem Auge deutlich zu verfolgende Verflüchtigung. Das kristallinische Sublimat setzt etwa 3 mm über dem Badniveau scharf an und hört bei zirka 30 mm auf. Die Kristalle sind nadelförmig, bei Betrachtung mit der Lupe derb säulenartig. Im oberen Teil des Rohres lassen sich mit der Vergrößerung noch einzelne zarte Nadelchen beobachten.

*Orthoform*,  $F = 140^\circ$ . Bei  $100^\circ$  Badtemperatur ist die Bildung eines kleinkristallinischen Anfluges unmittelbar über dem Badniveau zu sehen. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur auf 120 bis  $140^\circ$  und höher wird dieser Anflug dichter und bildet schließlich eine Schicht tannennadelartiger Kristalle und größerer Prismen. Diese kristallinische Zone ist nur zirka 3 mm breit; weiter oben sind nur noch mit der Lupe kleinkristallinische Anflüge erkennbar.

*Tutocain*,  $F = 213^\circ$ . Das Auftreten eines Sublimats ist erstmals bei einer Temperatur von  $80^\circ$  mit der Lupe zu beobachten. Direkt über dem Nöpfchen entsteht eine etwa 15 mm breite Schicht von Tröpfchen, die sich bei Erwärmung auf höhere Temperatur verbreitert. Kristalle wurden keine beobachtet.

*Salol*,  $F = 42^\circ$ . Die Sublimation nimmt hier einen ähnlichen Verlauf wie beim Tutocain; nur erscheinen die Tröpfchen bereits bei viel niedrigerer Temperatur. Das Sublimat ist spärlich und weist keine Kristalle auf.

*Salicylsäure*,  $F = 156^\circ$ . Der Beginn einer Sublimation konnte hier bei 70 bis  $80^\circ$  wahrgenommen werden. Etwa 5 mm über dem Niveau des Bades bildete sich ein zirka 20 mm breiter Ring zerstreuter Kristalle, deren Dichtigkeit bei Erhöhung der Badtemperatur bis auf  $140^\circ$  immer zunimmt. Es entstehen große

Nadeln, die das Rohr kreuz und quer durchwachsen; Tröpfchen waren bei dieser Substanz im Sublimat nicht zu sehen.

Die Versuche im DIEPOLDER'schen Apparat hatten nur orientierenden Charakter. Es lassen sich jedoch bereits hier Erscheinungen konstatieren, welche früher beschriebene und beobachtete Regeln bestätigen.

Im allgemeinen bildeten sich bei denjenigen Substanzen gut ausgebildete, kristallinische Sublimate, deren Sublimationstemperaturen deutlich tiefer lagen als ihre Schmelzpunkte (Veronal, Acetanilid, Phenacetin, Salicylsäure usw.), während bei anderen Körpern, wo in der Nähe des Schmelzpunktes sublimiert werden mußte, oft nur tröpfchenförmige Sublimate erhalten wurden (Isopral, Antipyrin, Salol usw.).

Selbst bei Verwendung größerer Substanzmengen, wie sie beim DIEPOLDER'schen Apparat gegenüber den im EDER'schen Apparat zur Untersuchung gelangten Quantitäten benötigt wurden, hatte man bei schlecht sublimierenden Körpern keine Garantie, kristallinische Sublimate zu erhalten. Dies könnte wohl nur erreicht werden, wenn während sehr ausgedehnter Zeit möglichst tief unterhalb des Schmelzpunktes sublimiert würde. Es konnte das bei Versuchen im EDER'schen Apparat in Einzelfällen bewirkt werden. So war es möglich, beim Antipyrin schon bei 80° sehr schön ausgebildete, oft recht große Kristalle zu erzielen, wenn die Sublimationsdauer auf zirka 1 Stunde ausgedehnt wurde. Auch bei Isopral, das im DIEPOLDER'schen Apparat nur tröpfchenförmige Sublimate zeigte, konnten im EDER'schen Apparat bei vorsichtigem Erwärmen große, sehr deutlich begrenzte Kristalle beobachtet werden, die allerdings innerhalb kürzester Zeit vom Deckglas verdampften.

Interessant und auffallend war es, bei einigen dieser Versuche zu konstatieren, daß die schönsten Kristalle dort entstanden, wo die Temperatur nur wenig unterhalb der Badtemperatur lag, also in den untersten Teilen der Glocke des DIEPOLDER'schen Apparates. Ähnliche Beobachtungen sind schon 1867 von WADDINGTON<sup>19)</sup> gemacht worden, der zum Auffangen der Sublimate vorgewärmte Deckgläschen benützte, deren Temperatur er nur wenige

<sup>19)</sup> L 67. Pharmac. Journ., II, 9, S. 409.

Grade unter derjenigen des Sublimationsgutes zu halten suchte. Es kann daraus gefolgert werden, daß eine Kühlung des Sublimats im allgemeinen ungünstig wirkt, wenn auf die Ausbildung schöner Kristalle Wert gelegt wird.

#### *IV. Sublimation einer Anzahl organisch-synthetischer Arzneistoffe.*

Die eigentlichen Sublimationsversuche mit den zur Untersuchung herangezogenen Substanzen wurden im Vakuummikrosublimationsapparat von EDER ausgeführt. Vor jeder Sublimation wurde der Schmelzpunkt der zu untersuchenden Substanz bestimmt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die charakteristischen Sublimationsbilder wurden durch Mikrophotographien festgehalten.

#### Veronal.

Diaethylbarbitursäure,  $F = 190$  bis  $191^{\circ}$ .

KEMPF<sup>20)</sup> beschreibt die Sublimation dieser Substanz in seinem Vakuumapparat für präparative Zwecke; er erhielt bei  $100^{\circ}$  ein Sublimat, bestehend aus Prismen und Nadeln. VAN ITALLIE und VAN DER VEEN<sup>21)</sup> untersuchten Kristalle von Veronal, die sie nicht nach der Sublimationsmethode herstellten, sondern durch Auskristallisieren aus einer Lösung von Ammonphosphat. In letzter Zeit wurde die Substanz auch von MAYRHOFER<sup>22)</sup> untersucht; hauptsächlich wurden Studien über die Sublimation und Bestimmung der Brechungsexponenten ausgeführt. MAYRHOFER beschrieb die nach seiner Methode bei einer Temperatur von  $105$  bis  $130^{\circ}$  erhaltenen Sublimate als „dünne Nadeln, schmale Prismen und kürzere sechseckige Kristalle“.

Im EDER'schen Apparat sublimierten wir Veronal „Merck“. Ein erster Anflug eines Sublimats wurde bei  $70$  bis  $80^{\circ}$  beobachtet. Bei langsamem Steigen der Temperatur nahm dieser Anflug zu. Die günstige Sublimationstemperatur lag etwa bei  $100$  bis  $120^{\circ}$ . Das hier entstandene Sublimat bestand aus leistenförmigen, schmalen Kristallen mit schrägen End-

<sup>20)</sup> J. pr., **78**, 255 (1908).

<sup>21)</sup> Pharmac. Weekbl., **56**, 1112—17 (1919).

<sup>22)</sup> Pharmaz. Monatsh., **5**, 85 (1926).

abgrenzungen, gelegentlich zu strahlig büscheligen Aggregaten vereinigt, und aus prismatischen Formen. Bei höherer Badtemperatur, bei zirka 160°, entstanden im Sublimat häufig große, dicke, prismatische Säulen, die sich bei der optischen Untersuchung besonders gut zur Beobachtung von Achsenbildern eigneten. Tröpfchen wurden bei der Sublimation von Veronal nicht beobachtet.

### L u m i n a l.

Phenylaethylbarbitursäure,  $F = 171^{\circ}$ .

VAN ITALIE und VAN DER VEEN<sup>23)</sup> beschrieben die aus einer alkalischen Ammonphosphatlösung auskristallisierten Formen von Luminal als „rhombische Kristalle von sechsseitigem Umriß mit lebhaften Polarisationsfarben“. MAYRHOFER<sup>24)</sup> erhielt nach seiner Methode Sublimate von Luminal als „schiefwinkelige, prismatische Kristalle, häufig zu Aggregaten vereinigt“, bei 120° bis 135°.

Das nach unserer Methode sublimierte Luminal „Merck“ lieferte ein sichtbares erstes Sublimat bei 70 bis 80°. Der Anflug bestand bei Betrachtung unter dem Mikroskop aus ganz feinen Nadelchen. Bei 100° bestand das Sublimat aus feinfaserigen Kristallblättchen, die zu sphärolithischen Aggregaten vereinigt waren. Die günstige Sublimationstemperatur lag etwa bei 100 bis 140°; es entstanden hier dieselben Kristalle neben häufig vorkommenden Tröpfchen.

Nach der Methode TUNMANN erhielt man vorwiegend Tröpfchen, die sich nach Zusatz von etwas Aceton und Benzin hie und da in kristalline Formen umwandelten.

### D i a l.

Diallylbarbitursäure,  $F = 170$  bis  $171^{\circ}$ .

Versuche mit dieser Substanz wurden von ISNARD<sup>25)</sup> ausgeführt, der auch Mikrophotographien veröffentlichte.

Die Sublimation von Dial gab nach unserem Verfahren ein erstes Sublimat bei zirka 80°, das durchwegs aus Tröpfchen bestand. Bei höherer Temperatur, etwa zwischen 100 und 140°, ver-

<sup>23)</sup> Pharmac. Weekbl., 56, 1112—17 (1919).

<sup>24)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 85 (1926).

<sup>25)</sup> J. pharm. et chim., 7, 29, 272.

lief die Hauptsublimation; es bildeten sich prachtvolle Kristalle, die zur Hauptsache aus Blättchen von rhombenförmigem Umriß neben dicken plastischen Kristallen bestanden.

#### Phanodorm.

Zyklohexenyl-aethylbarbitursäure,  $F = 173^{\circ}$ .

Auch hier lag die Sublimationsanfangstemperatur bei  $70$  bis  $80^{\circ}$ . Der entstandene Anflug war durchwegs aus Tröpfchen zusammengesetzt, die sich langsam in Nadelchen umwandelten. Bei etwa  $100^{\circ}$  wurde das Auftreten von zarten Kristallaggregaten beobachtet. Bei der günstigen Sublimationstemperatur von  $130$  bis  $160^{\circ}$  entstanden leistenförmig zugespitzte Kristalle, die parallel zu flachen Aggregaten verwachsen waren.

Allylisopropylbarbitursäure,  $F = 136$  bis  $138^{\circ}$ .

Bestandteil des „Somnifen Roche“, in welchem es als Diaethylaminsalz enthalten ist. Die reine Substanz wurde uns von der Firma F. Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt. Sie besteht aus schönen, nadeligen Kristallen.

Bei der Sublimation entstand erstmals ein schwacher Anflug bei etwa  $70^{\circ}$ , der aus Nadelchen und Tröpfchen bestand. Bei höherer Temperatur bildeten sich zunächst vorwiegend Tröpfchen, die sich zu gut entwickelten Kristallen umwandelten. Bei der günstigen Sublimationstemperatur von  $100$  bis  $120^{\circ}$  entstanden gut kristallisierte Sublimate, bestehend aus blättchenförmigen, viereckigen Kristallen mit deutlichen Spaltrissen in der Schmalrichtung, oft garbenförmig angeordnet; daneben waren seltener leistenförmig zugespitzte Kristalle, vorwiegend in flachen Aggregaten, zu beobachten. Das Sublimat blieb bei höherer Temperatur unverändert, wurde jedoch dichter.

#### Sandoptal.

Isobutylallylbarbitursäure,  $F = 140$  bis  $142^{\circ}$ .

Auch hier fiel der beobachtete Beginn der Sublimation auf etwa  $70$  bis  $80^{\circ}$ . Das Sublimat bestand aus einem Anflug mit kleinen Höfen. Bei zirka  $100^{\circ}$  erschienen kleine, scharf zugespitzte,

schmale Kristalle. Die günstige Sublimationstemperatur lag bei 100 bis 120°; hier entstanden zuerst Tröpfchen, die sich in flache, spitze Kristalle umwandelten. Der Hauptteil des Sublimats bestand durchwegs aus leistenförmig zugespitzten Kristallen von prismatischer Form, die an ihren Längskanten zu Aggregaten verwachsen waren. Bei längerer Konstanthaltung der Temperatur auf etwa 100° bildeten sich mit Vorliebe noch größere, scharf begrenzte Einzelkristalle.

#### Nirvanol.

Phenylaethylhydantoin,  $F = 199^\circ$ .

Das Präparat sublimierte bei unseren Versuchen erst bei relativ hoher Temperatur. Unter dem Mikroskop war ein erster Anflug bei zirka 120° wahrzunehmen, der aus ganz feinen Nadelchen bestand. Bei höherer Temperatur (130 bis 150°) entstanden zuerst hauptsächlich Tröpfchen, die zu spitzen und dann zu rosettenartigen dunklen Doppelbüscheln erstarrten. Andere Formen konnten auch bei weiterem Erhitzen nicht beobachtet werden. Die Sublimate sind in bezug auf ihre Form recht charakteristisch, jedoch sind die Kristalle für die kristallographische Untersuchung nicht geeignet.

Versuche, das Präparat durch Umkristallisieren in besser ausgebildete Kristalle umzuwandeln, blieben erfolglos; ebenso ergab die Sublimation nach TUNMANN keine besseren Formen. Es entstanden in beiden Fällen immer wieder ähnliche Doppelbüschel. Bei Zusatz von Aceton waren vorübergehend hie und da andere kleine Kristalle wahrzunehmen.

#### Bromural.

Bromisovalerianylharnstoff,  $F = 147^\circ$ .

Das Verhalten der Substanz während der Sublimation wurde bereits von MAYRHOFER angegeben; die nach seiner Methode erhaltenen Sublimate wurden beschrieben als „lange, dünne Nadeln“.

Das von uns untersuchte Bromural „Knoll“ ergab bei der Sublimation ebenfalls durchwegs Nadeln. Ein erster Anflug wurde bei zirka 70° beobachtet, der aus ganz feinen Nadelchen bestand. Schon bei 90 bis 100° erhielt man ein relativ reichliches Sublimat. Die besten Sublimate entstanden bei 120 bis 140° in Form

nadelförmiger Kristalle, die immer zu garbenförmigen Bündeln vereinigt waren. Diese Formen sind für die Substanz recht charakteristisch, denn sie treten bei jeder Temperatur, bei der Sublimat überhaupt entstehen, auf.

#### Adalin.

Bromdiaethylacetylarnstoff,  $F = 116^{\circ}$ .

MAYRHOFER<sup>26)</sup> beschrieb die in seinem Apparat bei 85 bis 90° erhaltenen Sublimat als „lange, dünne Nadeln, ast- und büschelartig angeordnet“.

Adalin „Bayer“ gab bei der Sublimation im EDER'schen Apparat bei 60 bis 70° einen ersten Anhauch auf dem Deckglas, der durchwegs aus Tröpfchen bestand. Zwischen 80 und 100° erhielten wir die bestausgebildeten Kristalle. Zuerst bildeten sich allerdings noch Tröpfchen, die aber erstarrten zu langgestreckten, flachen, viereckigen Blättchen, die hie und da mit prismatischen Endabgrenzungen versehen und fast immer zu strahligen Büscheln vereinigt waren. Bei weiterem Erwärmen schmolz die Substanz, während das Sublimat immer dichter wurde. Die Anordnung der Kristalle ist auch hier recht charakteristisch und stimmt mit den von MAYRHOFER<sup>27)</sup> gemachten Angaben überein. Für weitere Untersuchungen gibt dieses Habitusbild gute Anhaltspunkte.

#### Neuronal.

Diaethylbromacetamid,  $F = 67^{\circ}$ .

MAYRHOFER<sup>27)</sup> erhielt bei 50° Sublimat, die er beschrieb als „Tropfen, zu fächerförmigen Schollen erstarrend“.

Bei unseren Versuchen war unter dem Mikroskop bereits bei 30° ein schwaches Sublimat wahrzunehmen. Bei 40° entstanden vorwiegend Tröpfchen, die zu Kristallen erstarrten. Die günstige Sublimationstemperatur lag etwa bei 40 bis 55°, wo sich auf dem Deckglas dichte Kristalle bildeten, die meistens längere Platten, manchmal aber auch leistenförmig zugespitzte schmale Formen darstellten. Wurde bis auf 70° erhitzt, so stieg das Sublimat sehr hoch und setzte sich an den oberen Wandungen des Apparates ab.

<sup>26)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

<sup>27)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

## I s o p r a l.

Trichlorisopropylalkohol,  $F = 49^{\circ}$ .

Über Sublimationsversuche liegen unseres Wissens noch keine Mitteilungen vor. Für unsere Versuche wurde Isopral „Bayer“ verwendet. Bei etwa  $30^{\circ}$  wurde ein erstes Sublimat, das sich innerhalb kurzer Zeit bildete, beobachtet. Es waren spärliche, verhältnismäßig große und dicke Kristalle. Das bei  $40^{\circ}$  entstandene Sublimat bestand aus dicken, säulenartig entwickelten Einzelkristallen, die bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck innerhalb kurzer Zeit verdampften.

Selbst wenn durch Anbringen eines Lackringes die Sublimate von der Luft abgetrennt wurden, hielten sie sich nicht länger als eine Stunde. Wurde bis zum Schmelzpunkt und höher erhitzt, so schmolz das Sublimat und konnte nachher kaum mehr zum Erstarren gebracht werden.

## A n t i p y r i n.

Phenyldimethylpyrazolon,  $F = 112^{\circ}$ .

Die Substanz wurde 1896 von KRAFFT und WEILAND<sup>28)</sup> beim Vakuum des Kathodenlichtes bei einer Temperatur von 141 bis  $142^{\circ}$  sublimiert. In dem Lehrbuch von BEHRENS-KLEY<sup>29)</sup> wird gesagt, daß Dämpfe von Antipyrin sich leicht seitlich und nach abwärts ausdehnen, so daß es schwer sei, Beschläge von Antipyrin zu erhalten. Die Sublimate werden dort beschrieben als eisblumenartige Kristalle, welche auch beim Anhauchen unverändert kristallisieren. MAYRHOFER<sup>30)</sup> hat Antipyrin bei  $95^{\circ}$  sublimiert und beschrieb die Sublimate als „Tröpfchen, welche durch Reiben und Fortsetzen der Sublimation zu Einzelkriställchen von vier- und sechsseitigem Umriß erstarren“.

Bei unseren Untersuchungen erhielten wir mit der Substanz ein erstes Sublimat bei  $70^{\circ}$ ; dieses bestand aus ganz kleinen, oft gekreuzten Kriställchen und Würfelchen. Bei  $100^{\circ}$  bildeten sich vorwiegend Tröpfchen, die zu dünnen, flachen Aggregaten von unbestimmter Form erstarrten. Beim Erwärmen der Substanz bis nahe zum Schmelzpunkt schmolz das Sublimat zu einer sirupösen Flüssigkeit.

<sup>28)</sup> B. 29. 2240.

<sup>29)</sup> Organ. mikrochem. Analyse, 2. Aufl., Leipzig 1922, S. 148.

<sup>30)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

Weil alle diese Formen für eine weitere Untersuchung auf kristalloptischem Wege nicht geeignet erschienen, wurde versucht, bei der Sublimationsanfangstemperatur, also bei etwa 80°, längere Zeit zu sublimieren. Zu diesem Zweck wurde das Bad langsam und vorsichtig auf 80° erwärmt und die Temperatur bei diesem Punkte etwa eine halbe Stunde konstant gehalten. Hierauf wurde die Flamme entfernt und bei laufender Wasserstrahlpumpe langsam abkühlen gelassen. Auf diese Weise entstanden auf dem Deckglas gut ausgebildete, leistenförmig zugespitzte Kristalle, welche an den Längskanten zu langgestreckten Aggregaten verwachsen waren und in großen Höfen entstanden.

Versuche, die Substanz oder das Sublimat in Äther zu lösen und durch Zutropfen von Benzin zu fällen, ergaben öfters kleine vier- und sechseckige Kriställchen, die für gewisse kristalloptische Beobachtungen gut geeignet waren.

### Pyramidon.

Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon,  $F = 106$  bis  $108^\circ$ .

Literatur über Sublimationsversuche oder kristalloptische Untersuchungen liegen unseres Wissens bei dieser Substanz nicht vor. Es wurden einzig Beobachtungen über die Habitusbilder von Originalpyramidon und dessen Ersatzpräparate von SEILER<sup>31)</sup> angegeben, durch die eine Unterscheidung möglich sein soll.

Das von uns sublimierte Pyramidon „Hoechst“ zeigte etwa zwischen 60 und 70° eine erste Sublimatbildung. Es entstanden auf dem Deckglas einzelne längliche, faserige Kristalle. Bei 100° war das Sublimat schon recht dicht und bestand aus langgestreckten, faserigen Kristallaggregaten; daneben wurden seltener kleine flache Blättchen beobachtet. Tröpfchen konnten bei der Sublimation dieser Substanz nicht bemerkt werden, auch nicht als die Badtemperatur auf 120° und höher erhöht wurde. Bei diesen Temperaturen waren die Kristallaggregate zu langen, glänzenden Büscheln ausgewachsen. Das Habitusbild von Pyramidonsublimaten ist sehr charakteristisch, weil sich die Formen innerhalb der angegebenen Temperaturen nur unbedeutend ändern.

<sup>31)</sup> Schweiz. Apoth.-Ztg., **62**, 741 (1924).

## Antifebrin.

Acetanilid,  $F = 114^{\circ}$ .

Im Lehrbuch von EMICH<sup>32)</sup> werden die Kristalle von Acetanilid beschrieben als rhombische Blätter, die aus Wasser umkristallisiert werden können. Beim Schmelzen entsteht nach dieser Angabe oft zuerst eine labile monokline Modifikation. Nach BEHRENS-KLEY<sup>33)</sup> bildet Acetanilid schlecht begrenzte blättrige Kristalle, die sich beim Auflösen in Benzol und nach Abdunsten der Lösung als eisblumenähnliche Kristalle abscheiden sollen. MAYRHOFER<sup>34)</sup> erhielt bei der Sublimation von Acetanilid in seiner Vorrichtung „lange dünne Nadeln“ bei 100 bis 110°.

Das nach unserem Verfahren sublimierte Präparat gab schon bei 60° ein Sublimat, welches kleine viereckige Kriställchen darstellte, die zu zarten länglichen Aggregaten vereinigt waren. Bei 90 bis 110° lag die günstige Sublimationstemperatur. Das Sublimat bestand aus prismatischen Kristallen mit leistenförmiger Zuspitzung, die an den Längskanten zu Aggregaten verwachsen waren; daneben bildeten sich auch flache tafelige Einzelkristalle. Vorübergehend wurde auch etwa das Auftreten von spitzen Nadelchen und würfelartigen Gebilden beobachtet.

## Phenacetin.

p-Acetylphenetidin,  $F = 135^{\circ}$ .

Nach BEHRENS-KLEY<sup>35)</sup> erhält man beim Auskristallisieren von Phenacetin aus wässriger Lösung gut entwickelte prismatische Kristalle. MAYRHOFER<sup>36)</sup> sublimierte die Substanz unter gewöhnlichem Druck bei 115 bis 124° und erhielt dabei sechseckige Kristalle, die in Ketten angeordnet waren.

Im EDER'schen Apparat entstand bei der Sublimation von Phenacetin bei etwa 65 bis 70° ein erstes wahrnehmbares Sublimat, das aus ganz feinen Nadelchen und schmalen, eingebuchteten Blättchen bestand. Bei der günstigen Sublimationstemperatur von 110 bis 120° bildete sich ein Sublimat aus viereckigen

<sup>32)</sup> — 2. Aufl., München, 1926, S. 236.

<sup>33)</sup> Organ. mikrochem. Analyse, 2. Aufl., Leipzig 1922, S. 120.

<sup>34)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

<sup>35)</sup> Organ. mikrochem. Analyse, 2. Aufl., Leipzig 1922, S. 122.

<sup>36)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

Blättchen neben einfachen und Doppelnadeln. Daneben traten seltener auch größere Aggregate von Blättchen auf. Tröpfchen wurden bei der Sublimation von Phenacetin nicht wahrgenommen.

#### Laktophenin.

p-Laktylphenetidin,  $F = 118$  bis  $120^{\circ}$ .

MAYRHOFER<sup>36)</sup> sublimierte Laktophenin bei  $100$  bis  $110^{\circ}$  und beschrieb die Sublimate als „Tropfen, astförmig verzweigte, feine Nadeln und unregelmäßige, sechseckige Einzelkriställchen“.

Nach unserem Verfahren erhielten wir von Laktophenin etwas andere Formen als die von MAYRHOFER in seinem Apparat beschriebenen. Ein erster, leichter Anflug wurde bei etwa  $70^{\circ}$  beobachtet, der aus Tröpfchen bestand. Auch bei  $80$  bis  $90^{\circ}$  waren noch keine Kristalle im Sublimat zu sehen, während bei  $100^{\circ}$  langsames Erstarren der Tröpfchen eintrat. Es entstanden zwischen  $100^{\circ}$  und  $120^{\circ}$  schöne prismatische Kristalle, die in zarten dendritischen Aggregaten angeordnet waren. Daneben waren immer Tröpfchen in großer Zahl wahrzunehmen.

#### Citrophen.

p-Phenetidincitrat,  $F = 188^{\circ}$ .

Die Substanz zeigte bei den Sublimationsversuchen ein außergewöhnliches Verhalten. Sie lieferte überhaupt keine Sublimate, sondern zersetzte sich beim Schmelzpunkt plötzlich.

#### Dulzin.

p-Phenetol-Harnstoff,  $F = 165^{\circ}$ .

Nach KLEIN und STREBINGER<sup>37)</sup> fällt Dulzin aus einer Schwefelsäurelösung in Blättchen aus, aus einer Eisessiglösung in nadel-förmigen Aggregaten.

Wir sublimierten Dulzin „Heyden“ und erhielten erstmalig ein leichtes Sublimat bei  $60$  bis  $70^{\circ}$ . Es bildeten sich kleine, sehr durchsichtige Kristallblättchen, die in ihrem Aussehen an Spaltöffnungen erinnerten. Bei  $80$  bis  $100^{\circ}$  erhielt man dieselben Sublimate, die aber etwas größere Formen aufwiesen. Zwischen  $100$  und  $140^{\circ}$ , wo die Sublimation am leichtesten verlief, entstanden die-

<sup>37)</sup> KLEIN u. STREBINGER, Fortschritte der Mikrochem., Leipzig-Wien 1928, S. 272.

selben Gebilde und daneben große Kristallaggregate, zusammengesetzt aus durchsichtigen, zarten, schmalen Lamellen von sehr schwachem Relief. Selten wurden hier auch Tröpfchen beobachtet. Beim Erwärmen bis zum Schmelzpunkt erschienen im Sublimat auch etwa Blättchen und Nadelchen, die leichte Ähnlichkeit mit den bei Phenacetin beobachteten Formen hatten.

Versuche, durch Umkristallisieren schärfer begrenzte und dickere Kristalle zu erhalten, blieben erfolglos.

### Saccharin.

o-Sulfobenzoesäureimid,  $F = 223^{\circ}$ .

Zur Unterscheidung von dem auch als Süßstoff benützten Phenetidinderivat Dulzin wurde anschließend Saccharin untersucht. Nach neuerer Literatur<sup>38)</sup> kann man Saccharin aus einer Lösung des Natriumsalzes mit 10% iger Schwefelsäure in Form von Pyramiden und Tafeln, von rhomboidalen Umrissen, hier und da mit eingezeichneten Diagonalen, ausfällen. Nach BEHRENS-KLEY<sup>38a)</sup> entstehen beim Umkristallisieren aus wässriger Lösung Kristalle in Form von Parallelogrammen. MAYRHOFER<sup>39)</sup> beschrieb die bei 110 bis 150° erhaltenen Sublimate als „kurze, derbe, prismatische und auch längere Kristalle mit schiefen Endflächen“.

Wir erhielten etwa bei 85° einen ersten Anflug eines Sublimates, der aus winzigen, kantigen Kriställchen bestand; auch bei 120° war das Sublimat noch feinkristallin. Zwischen 120 und 150° entstanden die bestausgebildeten Sublimate. Sie bestanden zur Hauptsache aus dicken, rechteckigen Platten, welche oft mit Rissen und Einbuchtungen versehen waren; daneben waren auch gekreuzte oder zu Aggregaten vereinigte viereckige Blättchen zu beobachten. Auch Tröpfchen fanden sich hier und da in den Sublimaten.

### Novocain.

p-Aminobenzoesäurediaethylaminoäthanol,  $F = 59^{\circ}$ .

Von dieser Substanz konnten bei allen Versuchen nur tröpfchen-

<sup>38)</sup> KLEIN u. STREBINGER, Fortschritte der Mikrochem., Leipzig-Wien 1928, S. 272.

<sup>38a)</sup> Organ. mikrochem. Analyse, 2. Aufl., Leipzig 1922, S. 148.

<sup>39)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 85 (1926).

förmige Sublimate erhalten werden. Es wurden Versuche gemacht, das Sublimat durch Impfen mit einer Spur Reinsubstanz zur Kristallisation zu bringen, was aber nur sehr schlecht gelang. Zu diesem Zwecke wurde beispielsweise ein bei 50° hergestelltes Sublimat nach Impfen in den Exsikkator gelegt, wo nach längerem Liegen an den geritzten Stellen sich ein paar ganz kleine Kriställchen von unbestimmter Form bildeten, die für die kristalloptische Untersuchung nicht verwendet werden konnten.

Novocainhydrochlorid verhielt sich beim Sublimieren gleich wie die freie Base.

### Orthoform.

Monomethylaminoxybenzoesäure,  $F = 140^\circ$ .

MAYRHOFER<sup>40)</sup> sublimierte das Präparat bei 105 bis 125° und erhielt dabei „kleine, nadelförmige und sechseckige sowie unregelmäßige Kriställchen“.

Das von uns sublimierte „Orthoform neu“ gab zwischen 70 und 80° ein erstes, leichtes Sublimat, bestehend aus ganz kleinen Kriställchen und amorphen Gebilden. Bei 100° war das Deckglas mit Tröpfchen überzogen. Bei 110 bis 130° bildeten sich nun prachtvolle, große Einzelkristalle von sehr plastischem Aussehen. Die Sublimate bestanden in der Hauptsache aus rechteckigen Täfelchen, die bei schnellerem Erhitzen fiederförmige Aggregate bildeten; ferner aus großen, kurzsäuligen Kristallen mit bipyramidalen Abgrenzungen und rechtwinkligen Durchwachsungszwillingen.

### Anaesthesin.

p-Aminobenzoesäureäthylester,  $F = 91^\circ$ .

Bei 70° bildete sich in unserem Apparat ein spärliches, kleines Sublimat, bestehend aus zarten, viereckigen Kriställchen, die bei Erhöhung der Temperatur auf 80° und bis nahe zum Schmelzpunkt übergingen in rechteckige Täfelchen mit unvollkommen ausgebildeten Schmalseiten, die häufig etwas eingebuchtet und mit einer Zone

<sup>40)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

R. Eder und W. Haas, Über Vakuummikrosublimation synthetischer  
Arzneistoffe.



Fig. 1.  
Veronal.

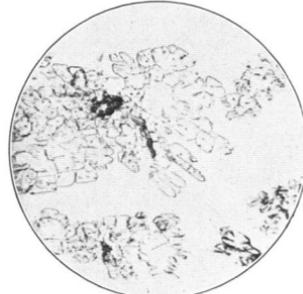


Fig. 4.  
Phanodorm.

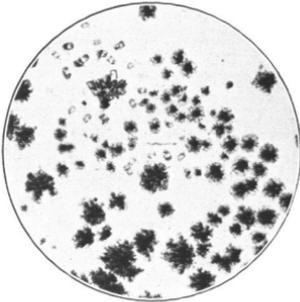


Fig. 2.  
Luminal.

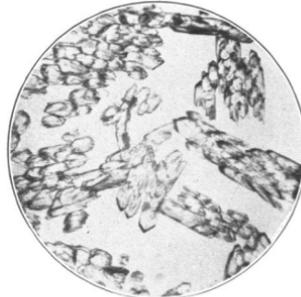


Fig. 5.  
Sandoptal.

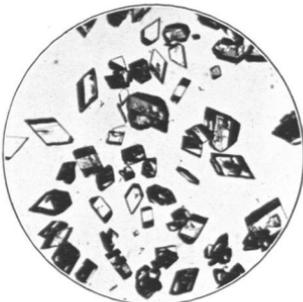


Fig. 3.  
Dial.

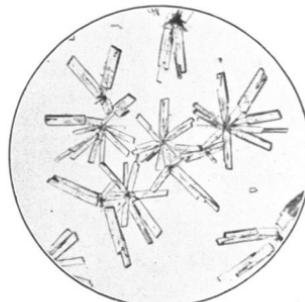


Fig. 6.  
Adalin.

Vergrößerung 1 : 30.



R. Eder und W. Haas, Über Vakuummikrosublimation synthetischer  
Arzneistoffe.

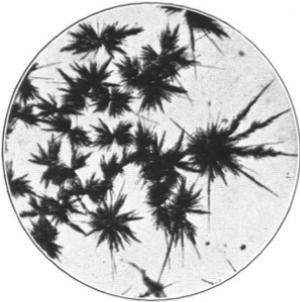


Fig. 7.  
Nirvanol.

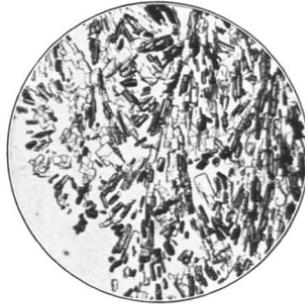


Fig. 10.  
Neuronal.



Fig. 8.  
Bromural.

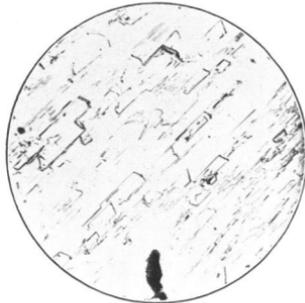


Fig. 11.  
Antipyrin.

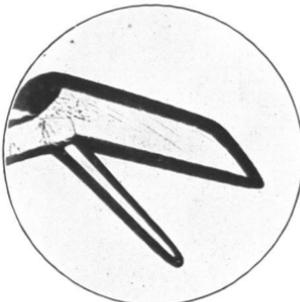


Fig. 9.  
Isopral.

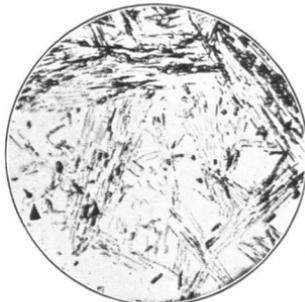


Fig. 12.  
Pyramidon.

Vergrößerung 1 : 30.



R. Eder und W. Haas, Über Vakuummikrosublimation synthetischer  
Arzneistoffe.

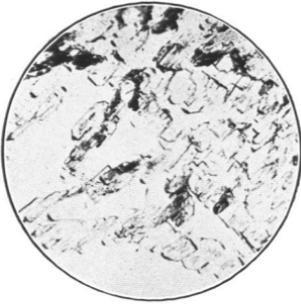


Fig. 13.  
Acetanilid.

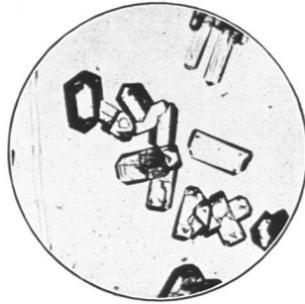


Fig. 16.  
Orthoform, neu.



Fig. 14.  
Phenacetin

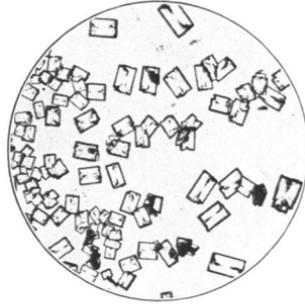


Fig. 17.  
Anaesthesin.

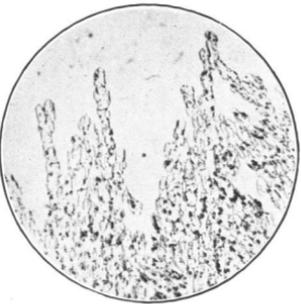


Fig. 15.  
Laktophenin.



Fig. 18.  
Alypin.

Vergrößerung 1 : 30.



R. Eder und W. Haas, über Vakuummikrosublimation synthetischer  
Arzneistoffe.



Fig. 19.  
Eucain B.

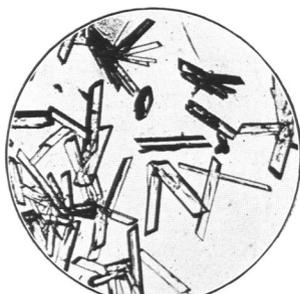


Fig. 22.  
Salicylsäure.



Fig. 20.  
Holocain.



Fig. 23.  
Aspirin.

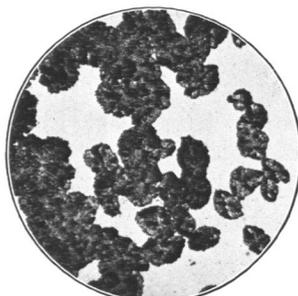


Fig. 21.  
Stovain.

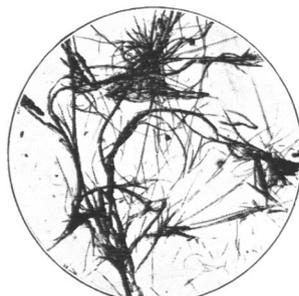


Fig. 24.  
Salacetol.

Vergrößerung 1 : 30.



von Einschlüssen in der Längsrichtung versehen waren. Tröpfchen waren bei dieser Temperatur nur noch spärlich vorhanden.

#### Eucain B.

Trimethylbenzoxypiperidinhydrochlorid,  $F = 270^{\circ}$ .

Das von uns sublimierte Eucain B „Schering“ gab erst bei  $130^{\circ}$  ein erstes, spärliches Sublimat, das aus zarten, runden, sphärolithischen Aggregaten bestand. Bei  $160^{\circ}$  wurden massenhaft Tröpfchen beobachtet, die sich zusammenzogen zu kristallinen Massen. Die günstige Sublimationstemperatur lag etwa bei  $150$  bis  $200^{\circ}$ ; die Sublimate bestanden aus Tröpfchen und aus fiederigen Kristallen, die zu kugelig-büscheligen sphärolithischen Aggregaten verwachsen waren. Diese Gebilde zerflossen beim Aufbewahren der Sublimate, und die einzelnen Lamellen wuchsen sich aus zu unregelmäßigen, eckigen, flachen Kristallen, welche zur kristalloptischen Untersuchung sehr gut zu verwenden waren.

#### Psicain.

Bitartrat des synth. d.-Pseudococains.  $F = 141$  bis  $143^{\circ}$ .

Psicain „Merck“ ergab nach unserem Verfahren nur durchwegs tröpfchenförmige Sublimate. Erstmals wurden diese bei  $110^{\circ}$  beobachtet. Weder durch Reiben mit einem Glasstab, noch durch Impfen mit Reinsubstanz und Aufbewahren im Exsikkator konnte nachträglich in den Sublimaten eine Kristallisation erreicht werden.

#### Stovain.

Benzoylaethyldimethylaminopropenylhydrochlorid,  $F = 175^{\circ}$ .

Ein erster Anflug eines Sublimates, bestehend aus kleinen sphärolithischen Aggregaten, wurde bei  $60$  bis  $70^{\circ}$  beobachtet. Bei der günstigen Sublimationstemperatur von etwa  $80$  bis  $120^{\circ}$  erhielt man große sphärolithische Aggregate. Andere kristalline Formen oder Tröpfchen konnten bei Stovain nicht beobachtet werden.

Da die entstandenen Sublimate für die kristalloptische Untersuchung nicht geeignet waren, wurde noch versucht, nach der Methode TUNMANN zu sublimieren. Da hierbei bei höherer Tem-

peratur sublimiert wurde, und die Einwirkung der Wärmequelle auf die Substanz energischer war, wurden die Aggregate in einzelne flache Blättchen aufgeteilt, neben denen noch fiederartige Aggregate und eisblumenartige Gebilde entstanden. Die Formen konnten durch Zugabe von etwas Aceton schwach verändert werden, so daß nun schärfer begrenzte kristallinische Gebilde entstanden, die für die folgenden Untersuchungen verwendet werden konnten.

#### H o l o c a i n.

p-Diaethoxydiphenyläthylenaminhydrochlorid,  $F = 190^{\circ}$ .

Hier lag die von uns beobachtete Sublimationsanfangstemperatur bei  $120^{\circ}$ ; auf dem Deckglas war ein Anflug, bestehend aus Tröpfchen, zu beobachten. Im günstigen Sublimationsintervall von  $140$  bis  $170^{\circ}$  bildeten sich aus den Tröpfchen langsam Nadelchen. Das Sublimat bestand aus gekrümmten, nadel förmigen Kristallen, die zur Hauptsache in Doppelbüscheln angeordnet waren. Da diese Formen für die folgenden Untersuchungen nicht geeignet erschienen, wurde versucht, die Sublimate umzukristallisieren; dabei erhielt man keine befriedigenden Resultate.

#### A l y p i n.

Benzoesäureester des Tetramethyldiaminodimethyläthylcarbinols,  $F = 91$  bis  $93^{\circ}$ .

Ein erstes Sublimat wurde hier beobachtet bei etwa  $80$  bis  $85^{\circ}$ , welches ganz aus zarten sphärolithischen Aggregaten bestand, welche ringförmig nebeneinander angeordnet waren. Die bei höherer Temperatur immer größer werdenden Formen lagerten sich nach längerem Liegen um in flache, vier- bis sechseckige Kristalle. Tröpfchen wurden nur spärlich beobachtet.

#### T u t o c a i n.

Dimethylaminomethyl - p - aminobenzoyloxybutanhydrochlorid,  $F = 213^{\circ}$ .

Hier entstanden bei allen ausprobierten Temperaturen nur tröpfchenförmige Sublimate; erstmals wurden diese bei  $100^{\circ}$  beobachtet. Versuche, die Sublimate durch Reiben, Impfen mit Reinsubstanz oder Einlegen in den Exsikkator nachträglich zur Kristallisation zu bringen, blieben erfolglos.

## Salicylsäure.

o-Oxybenzoesäure,  $F = 155$  bis  $157^{\circ}$ .

Nach BEHRENS-KLEY<sup>41)</sup> bildet Salicylsäure farblose Nadeln des monoklinen Systems, die aus essigsaurer Lösung als Prismen umkristallisiert werden können. MAYRHOFER<sup>42)</sup> erhielt bei der Sublimation „Nadeln und Spieße, häufig in Büscheln, ferner Kristallfäden“.

Bei unseren Versuchen lag die Sublimationsanfangstemperatur bei zirka  $60^{\circ}$ , die günstige Sublimationstemperatur dagegen bei etwa  $80$  bis  $120^{\circ}$ . Die Sublimate bestanden aus dicken, nadelartigen, schiefbegrenzten Kristallen, welche dicht durcheinander gelagert waren. Tröpfchen konnten bei dieser Substanz nicht wahrgenommen werden.

## Salol.

Phenylsalicylsäure,  $F = 42^{\circ}$ .

Nach KLEIN und STREBINGER<sup>43)</sup> wird die Substanz am besten aus Alkohol oder Eisessig umkristallisiert, wobei sie sich in Form von Tröpfchen als rhombische Blättchen und Prismen abscheiden soll. MAYRHOFER<sup>44)</sup> erhielt bei  $42^{\circ}$  Tröpfchen, die allmählich zu schollenförmigen Massen erstarrten.

Nach unserem Verfahren entstanden bei  $40^{\circ}$  Tröpfchen, neben denen hie und da ganz kleine Kriställchen beobachtet werden konnten. Zwischen  $40$  und  $45^{\circ}$  erhielten wir immer nur Tröpfchen, die oft in allen Farben schillerten. Durch nachträgliches Behandeln mit Lösungsmitteln, durch Reiben usw. entstanden hie und da ganz kleine rhombenförmige, zugespitzte Kriställchen, die aber für die kristallographische Untersuchung ungeeignet waren.

## Salophen.

Acetyl-p-aminophenylsalicylsäure,  $F = 186$  bis  $188^{\circ}$ .

Nach MAYRHOFER<sup>44)</sup> entstehen bei  $150$  bis  $170^{\circ}$  Sublimate in Form von viereckigen, schiefwinkeligen und unregelmäßig fünfeckigen Kriställchen.

<sup>41)</sup> Organ. mikrochem. Analyse, 2. Aufl., Leipzig 1922, S. 375.

<sup>42)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

<sup>43)</sup> KLEIN u. STREBINGER, Fortschritte der Mikrochem., Leipzig-Wien (1928).

<sup>44)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 85 (1926).

Bei unseren Versuchen entstand bei 120° ein erstes Sublimat aus ganz zarten, undeutlich begrenzten und astförmig angeordneten Kriställchen. Zwischen 140 und 170° erhielten wir die bestausgebildeten Sublimate, die zur Hauptsache aus kleinen, zarten, undeutlich begrenzten und in Aggregaten angeordneten Kriställchen bestanden. Daneben konnten auch hie und da Nadelchen, ferner öfters Tröpfchen beobachtet werden. Bei Temperaturen in der Nähe des Schmelzpunktes traten mit Vorliebe verzernte und gebogene Kristalle auf.

Versuche, die Sublimate umzukristallisieren, ergaben nicht viel bessere Formen; einzig bei Zusatz von Aceton entstanden hie und da kleine Kristalle, die für die weitere Untersuchung verwendbar waren.

### Aspirin.

KEMPF<sup>45)</sup> sublimierte Aspirin in seinem Vakuumapparat für präparative Zwecke und machte die Beobachtung, daß das bei 130° erhaltene Sublimat zersetzt war. SEILER<sup>46)</sup> untersuchte Aspirin und seine Ersatzpräparate mikroskopisch auf ihren Habitus und fand deutliche Abweichungen, die gestatten, die Substanzen voneinander zu unterscheiden.

In unserer Apparatur sublimierten wir zuerst Aspirin „Bayer“ und anschließend einige Ersatzpräparate aus verschiedenen Fabriken. Aspirin „Bayer“ ergab bei 80° ein spärliches Sublimat. Bei 100° entstand ein deutliches, kleinkristallines Sublimat aus flachen, viereckigen Kriställchen und Würfelchen. Bei der günstigen Sublimationstemperatur von 100 bis 120° erhielt man Tröpfchen und vierseitige, deutlich begrenzte tafelige Kristalle, die oft etwas eingebogen und zerklüftet waren. Bei noch höherer Temperatur bildeten sich große Tafeln und daneben farnkrautartige Gebilde.

### Acetylsalicylsäure.

F = 133 bis 135°.

MAYRHOFFER<sup>47)</sup> sublimierte dieses Präparat bei 105 bis 115° und erhielt dabei „selten wohl ausgebildete Kristalle“.

<sup>45)</sup> J. pr., 78, 253 (1908).

<sup>46)</sup> Schweiz. Apoth.-Ztg., 62, 741 (1924).

<sup>47)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 84 (1926).

Wir untersuchten nach unserer Methode 5 verschiedene Sorten Acetylsalicylsäure, um zu prüfen, ob sich gegenüber dem Originalaspirin wesentliche Unterschiede feststellen ließen. Im allgemeinen lagen die Verhältnisse aber ganz gleich. Die tafelligen Kristalle waren hier vielleicht etwas größer als beim Originalaspirin. Bei Präparaten, welche längere Zeit aufbewahrt worden waren, konnte eine interessante Feststellung gemacht werden. Im Innern der tafelligen Kristalle bildeten sich kleine Nadelchen; bei etwas höherer Temperatur entstanden sogar ganze Nadelbüschel. Wie die optische Untersuchung zeigte, dürften diese Nadeln aus Salicylsäure bestehen. Eine solche Zersetzung konnte bei Aspirin „Bayer“ nicht beobachtet werden.

### Salacetol.

Aceton-Salicylsäure,  $F = 71^\circ$ .

Die Sublimationsanfangstemperatur lag bei unserem Verfahren bei etwa  $60^\circ$ ; es entstanden Tröpfchen und kleine, haarförmige Nadelchen. Zwischen  $70$  und  $80^\circ$  erhielt man ein Sublimat aus langen, knäuelartig verschlungenen Fäden.

Bei Zusatz von Lösungsmitteln zu den Sublimaten bildeten sich beim Auskristallisieren immer wieder dieselben langen Fäden.

Man kann die von uns untersuchten Substanzen nach ihrem Verhalten während der Sublimation, nach Art und Aussehen der Sublimate usw. einteilen in ein Schema, das uns über ihre Sublimierbarkeit deutlichen Aufschluß gibt.

Wie aus den einzelnen Untersuchungen hervorgeht, sind nicht bei allen Körpern Tröpfchen wahrzunehmen, während bei anderen wiederum nur Tröpfchen entstehen. Wenn wir unsere Substanzen nach diesen Gesichtspunkten einteilen, so erhalten wir auf diese Weise vier Gruppen, die sich, wie folgt, verteilen:

1. Substanzen, welche (scheinbar) direkt kristallinische Sublimate liefern.

Veronal

Phenacetin

Bromural

Dulzin

Pyramidon

Stovain

Acetanilid

Salicylsäure.

2. Substanzen, welche bei der Sublimation zuerst Tröpfchen bilden, welche sich meist schon während des Vorganges in gut ausgebildete Kristalle umwandeln.

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Luminal                     | Orthoform  |
| Dial                        | Anästhesin |
| Phanodorm                   | Eucaïn B   |
| Allylisopropylbarbitursäure | Holocain   |
| Sandoptal                   | Alypin     |
| Nirvanol                    | Salophen   |
| Adalin                      | Aspirin    |
| Neuronal                    | Salacetol  |
| Antipyrin                   | Isopral    |
| Laktophenin                 | Saccharin. |

3. Substanzen, welche durchwegs tröpfchenförmige Sublimat liefern, die auch durch nachträgliche Behandlung nicht mehr zur Bildung von Kristallen, die zur kristalloptischen Untersuchung geeignet sind, gebracht werden konnten.

Novocain  
 Psicain  
 Tutocain  
 Salol.

4. Substanzen, die überhaupt nicht sublimierten, sondern sich bei Erreichung des Schmelzpunktes zersetzten.

Citrophen.

Die Gruppe 2 ist die umfangreichste; hier waren die Kristalle meist ebensogut ausgebildet wie in Gruppe 1, in der einige Substanzen (Pyramidon, Dulzin, Stovain) wohl Sublimat von charakteristischem Habitus aufwiesen, die sich aber für die nachfolgenden kristalloptischen Untersuchungen nicht besonders gut eigneten.

Bei der Gruppe 3 waren die durch nachträgliche Behandlung entstandenen etwaigen kristallinen Gebilde so wenig gut ausgebildet, daß auf eine kristalloptische Untersuchung hier verzichtet werden mußte.

Citrophen schließlich lieferte überhaupt keine Sublimate.

Endlich ist es interessant, noch einige allgemeine Regeln zu erwähnen, die an Hand eines zweiten Schemas, in das noch andere Daten eingetragen werden, deutlich werden. Eingetragen sind der Schmelzpunkt, die Sublimationsanfangstemperatur und die günstige Sublimationstemperatur, ferner die Differenzen zwischen dem Schmelzpunkt und der Sublimationsanfangstemperatur (S. A. T.). Schließlich wurden zum Vergleich die von MAYRHOFER<sup>48)</sup> in seinem und im Apparat von KEMPF mit elektrischer Heizung gemessenen Sublimationstemperaturen eingetragen.

Die von uns beobachteten Sublimationsanfangstemperaturen fallen ungefähr mit den Sublimationstemperaturen zusammen, die von MAYRHOFER im KEMPF'schen Apparat mit elektrischer Heizung gemessen wurden. Das läßt sich dadurch erklären, daß in letzterem Apparat die Zeitdauer der Sublimation ungleich länger (12 Stunden) ausgedehnt wurde wie im EDER'schen Vakuumapparat. Wie schon früher angeführt, können auch nach unserer Methode schon bei dieser niedrigen Temperatur gut ausgebildete Sublimate hergestellt werden, wenn die Sublimationsdauer genügend ausgedehnt wird. KEMPF hat in seinem elektrisch geheizten Apparat Sublimate von Alkaloiden hergestellt bei 50 bis 60° niedrigeren Temperaturen, als den von EDER in seinem Apparat beobachteten Sublimationsanfangstemperaturen. Das ist natürlich ebenfalls leicht erklärlich durch die viel längere, bis auf 48 Stunden sich erstreckende Sublimationsdauer bei dem KEMPF'schen Versuch.

Die von uns angegebenen günstigen Sublimationstemperaturen liegen ähnlich wie die von MAYRHOFER in seiner Vorrichtung gefundenen. Unsere Temperaturen gelten aber für Sublimationen, die innerhalb kurzer Zeit (oft nur 2 Minuten) ausgeführt wurden. Die von MAYRHOFER<sup>49)</sup> für seinen Apparat angegebenen Temperaturen bezeichnen das Intervall zwischen derjenigen Temperatur, bei der ein erstes Sublimat beobachtet werden konnte, und derjenigen Temperatur, bei welcher stärkere Beschläge erhalten wurden.

Bei den vorliegenden Substanzen läßt sich ferner klar erkennen,

<sup>48)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 83 (1926).

<sup>49)</sup> Pharmaz. Monatsh., 5, 83 (1926).

Tabelle A.

| Substanzen        | F        | Von Mayrthofer ermittelte Sublimationstemperaturen |                      | Eigene Befunde im Eiderschen Apparat |                | Art des Sublimates      | Differenz von F und S. A. T. |
|-------------------|----------|--|----------------------|--------------------------------------|----------------|-------------------------|------------------------------|
|                   |          | Apparatur nach Mayrthofer                          | Apparatur nach Kampf | S. A. T.                             | Optimale S. T. |                         |                              |
| Veronal           | 191°     | 105—130°   | —                    | zirka 70°                            | 100—120°       | Kristalle               | 120°                         |
| Luminal           | 171°     | 120—135°   | —                    | 70—80°                               | 110—140°       | Tröpfchen und Kristalle | 100°                         |
| Dial              | 170°     | —  | —                    | zirka 80°                            | 120—150°       | Tröpfchen und Kristalle | 90°                          |
| Phanodorm         | 173°     | —  | —                    | 70—80°                               | 130—160°       | Tröpfchen und Kristalle | 100°                         |
| Allylisopr. B. S. | 136°     | —  | —                    | 70—80°                               | 100—120°       | Tröpfchen und Kristalle | 65°                          |
| Sandoptal         | 141°     | —  | —                    | 70—80°                               | 100—120°       | Tröpfchen und Kristalle | 65°                          |
| Nirvanol          | 199°     | —  | —                    | zirka 115°                           | 130—160°       | Tröpfchen und Kristalle | 75°                          |
| Bromural          | 147°     | 95—120°  | 60°                  | 70—80°                               | 90—120°        | Kristalle               | 70°                          |
| Adalin            | 116°     | 85—90°   | 55°                  | 60—70°                               | 80—100°        | Tröpfchen und Kristalle | 50°                          |
| Neuronal          | 67°      | 50°  | 40°                  | zirka 35°                            | 40—60°         | Tröpfchen und Kristalle | 30°                          |
| Isopral           | 49°      | —  | —                    | zirka 30°                            | 40—50°         | Tröpfchen und Kristalle | 20°                          |
| Antipyrin         | 112°     | 95°  | 72°                  | 70—80°                               | 80—100°        | Tröpfchen und Kristalle | 35°                          |
| Pyramidon         | 106—108° | —  | —                    | 70—80°                               | 80—100°        | Kristalle               | 30°                          |
| Acetanilid        | 114°     | 100—110°   | 70°                  | 60—70°                               | 100—120°       | Kristalle               | 50°                          |
| Phenacetin        | 135°     | 115—124°   | 70°                  | 65—70°                               | 100—120°       | Kristalle               | 70°                          |
| Lactophenin       | 118°     | 100—110°   | 80°                  | zirka 70°                            | 100—120°       | Tröpfchen und Kristalle | 50°                          |

Tabelle B.

| Substanzen   | F      | Von Mayrhofer ermittelte Sublimationstemperaturen |                    | Eigene Befunde im Ederschen Apparat |                |                         |                              |
|--------------|--------|---|--------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------|------------------------------|
|              |        | Apparat nach Mayrhofer                            | Apparat nach Kempf | S. A. T.                            | Optimale S. T. | Art des Sublimates      | Differenz von F und S. A. T. |
| Dulzin       | 165°   | —   | —                  | 60—70°                              | 110—150°       | Kristalle               | 100°                         |
| Saccharin    | 223°   | 110—150°  | 85°                | zirka 80°                           | 120—150°       | Tröpfchen und Kristalle | 140°                         |
| Novocain     | 58°    | —   | —                  | zirka 50°                           | 50—70°         | Tröpfchen               | 8°                           |
| Orthoform    | 140°   | 105—125°  | 60°                | zirka 70°                           | 110—140°       | Tröpfchen und Kristalle | 70°                          |
| Eucaïn B     | 270°   | —   | —                  | zirka 130°                          | 140—200°       | Tröpfchen und Kristalle | 140°                         |
| Anaesthesin  | 91°    | —   | —                  | zirka 70°                           | 80—100°        | Tröpfchen und Kristalle | 20°                          |
| Psicain      | 141°   | —   | —                  | zirka 110°                          | 120—130°       | Tröpfchen               | 30°                          |
| Stovain      | 175°   | —   | —                  | zirka 60°                           | 80—120°        | Kristalle               | 110°                         |
| Holocain     | 190°   | —   | —                  | zirka 120°                          | 140—170°       | Tröpfchen und Kristalle | 70°                          |
| Alypin       | 91—93° | —   | —                  | zirka 80°                           | 90—100°        | Tröpfchen und Kristalle | 10°                          |
| Tutocain     | 213°   | —   | —                  | zirka 100°                          | 120—200°       | Tröpfchen               | 110°                         |
| Salol        | 42°    | 42°   | 30°                | zirka 40°                           | 40—45°         | Tröpfchen               | 0°                           |
| Salicylsäure | 156°   | —   | —                  | zirka 60°                           | 80—120°        | Kristalle               | 100°                         |
| Salophen     | 187°   | 150—170°  | 110—120°           | zirka 120°                          | 140—160°       | Tröpfchen und Kristalle | 70°                          |
| Aspirin      | 134°   | 105—115°  | 70°                | zirka 80°                           | 100—120°       | Tröpfchen und Kristalle | 65°                          |
| Salacetol    | 71°    | —   | —                  | zirka 50°                           | 60—70°         | Tröpfchen und Kristalle | 20°                          |

daß eine Trennung mittels der Sublimationsmethode nur in den wenigsten Fällen möglich sein wird. Von diesen Substanzen sublimieren die meisten in einem ähnlichen Temperaturintervall, zwischen 100° und 140°.

Deutlich unter 100° sublimieren: Neuronal, Isopral, Anaesthesin, Salol und Salacetol.

Über 140° sublimieren: Nirvanol, Eucain B, Tutocain, Holocain, Salophen und Saccharin.

Aus unserer Zusammenstellung läßt sich ferner eine weitere Regel ablesen, die von EDER, KEMPF und MAYRHOFER schon an anderer Stelle ausgesprochen wurde: Je geringer im allgemeinen der Abstand der Sublimationsanfangstemperatur vom Schmelzpunkt ist, um so weniger gut ausgebildete Sublimate wird eine Substanz ergeben.

Dieser Abstand beträgt bei den Substanzen, die nur tröpfchenförmige Sublimate bildeten:

Novocain 8°,  
Psicain 30°,  
Salol 0°.

Eine Ausnahme macht Tutocain, das trotz einer Differenz von 110° nur tröpfchenförmige Sublimate ergab.

Der Abstand ist ferner gering bei folgenden Körpern:

Neuronal 30°,  
Isopral 20°,  
Antipyrin 35°,  
Pyramidon 30°,  
Anaesthesin 20°,  
Alypin 10°,  
Salacetol 20°.

Auch hier war die Bildung kristallinischer Sublimate meist mit Schwierigkeiten verbunden; so entstehen bei Antipyrin, Isopral und Neuronal bei nicht sehr vorsichtigem Erhitzen mit Vorliebe nur Tröpfchen.

Die absolute Höhe des Schmelzpunktes spielt nach unserem Dafürhalten keine ausschlaggebende Rolle bei der Sublimation, wie dies auch schon etwa behauptet wurde.

Alle diese Erscheinungen sind nur als Regeln aufzufassen, die weitgehend von der gewählten Methode abhängen.