

Beiträge zur Bestimmung des Schmelzpunktes

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der Würde eines
Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte
Promotionsarbeit

vorgelegt von
Herta Schudel, Apothekerin
aus Schleithem

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. H. Flück

Dem Andenken
meiner Eltern

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand im Verlaufe der Kriegsjahre am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.

Meinem leider zu früh verstorbenen Lehrer und Chef, Herrn Prof. Dr. R. Eder, verdanke ich die Problemstellung und weit-herzige Unterstützung bis zu seinem Tode. Er wird mir unvergessen bleiben.

Herrn Prof. Dr. J. Büchi als Nachfolger des Verstorbenen danke ich sehr für die lebenswürdige Uebernahme der weiteren Leitung dieser Arbeit.

Auch sonst habe ich viel freundliches Entgegenkommen gefunden und danke an dieser Stelle besonders Herrn R. Schwegler, Verwalter, für sein Verständnis und manchen guten Rat.

Herta Schudel

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG	7
B. THEORETISCHER TEIL	
I. Vorgänge beim Schmelzen und Erstarren von reinen, einheitlichen Körpern	10
II. Vorgänge beim Schmelzen und Erstarren von Gemischen	15
III. Theoretische Definition des Schmelzpunktes von reinen, einheitlichen Körpern	31
IV. Praktische Definition des Schmelzpunktes von einheitlichen Substanzen handelsüblicher Reinheit	33
V. Rechnerische Betrachtung von Schmelzkurven	37
VI. Durchführung der Schmelzpunktsbestimmung:	
1. Allgemeines	44
2. Ueberblick über die wichtigsten Methoden	47
3. Faktoren bei der Methode, die den Schmelzpunkt beeinflussen	49
a) Allgemeines über die Apparatur	50
b) Das Aufheizbad	52
c) Die Heizquelle	53
d) Die Kapillare	53
e) Die Wärme-Isolation	55
f) Die Beleuchtung	56
g) Die Vorbehandlung der Substanz	57
h) Die Beschickung der Kapillare	58
i) Das Aufheizen	59
k) Die Ablesung	59
l) Die Korrektur	60
4. Anforderung an Apparatur und Verfahren zur Erzielung einer brauchbaren Schmelzpunktsbestimmung	62
C. PRAKTISCHER TEIL	
I. Aufgabestellung und Arbeitsplan	63
II. Ueberprüfung einiger Verfahren und Apparaturen zur Schmelzpunktsbestimmung	64

1. Verwendete Apparaturen	64
2. Vergleichende Ueberprüfung verschiedener Einflüsse bei der Schmelzpunktsbestimmung	65
a) Allgemeines über die Apparatur	65
b) Das Aufheizbad	71
c) Die Heizquelle	72
d) Die Kapillare	72
e) Die Wärme-Isolation	75
f) Die Beleuchtung	75
g) Die Vorbehandlung der Substanz	75
h) Die Beschickung der Kapillare	76
i) Das Aufheizen	76
k) Die Ablesung	77
l) Die Korrektur	77
3. Auswertung der Untersuchungsergebnisse für eine modifi- zierte Schmelzpunktsapparatur nach Reimers	80
III. Beobachtungen beim Schmelzvorgang	83
IV. Aufnahme von Auftau- und Schmelzkurven in der Kapillare	89
V. Praktische Bedeutung und Auswertung der Schmelzpunkts- bestimmung	100
1. Analytische Anwendungen:	
a) Zur Identitätsprüfung	100
b) Zur Reinheitsprüfung	121
c) Zur Gehaltsbestimmung	132
d) Zur Mikro-Molekulargewichtsbestimmung	136
2. Präparative Anwendungen:	
a) Zum Lösungsvorgang	140
b) Zum Nachweis von Molekülverbindungen	147
c) Zur Arzneiformung (Inkomptabilitäten)	153
D. ZUSAMMENFASSUNG DER RESULTATE	164

A. Einleitung

In den Jahren 1927 bis zum Kriegsausbruch 1939 waren im Rahmen der Fédération Internationale Pharmaceutique Bestrebungen im Gange, Methoden von internationaler Geltung zu schaffen. Herr Prof. Dr. R. Eder, als Mitglied und Beauftragter der Kommission, hatte bereits auch für die Schmelzpunktsbestimmung von Arzneistoffen einige Postulate publiziert und weitere Untersuchungen in Aussicht genommen. Vor wichtigeren Problemen musste aber diese Detailfrage zurücktreten, bis sie für die vorliegende Dissertation als selbständige Aufgabe gestellt wurde.

Auf den ersten Blick könnte man urteilen, die Fragestellung biete nicht allzuviel Interesse. Die Einführung von Prüfungsvorschriften mit internationaler Geltung wird immer auf gewisse Schwierigkeiten stossen. Jedem Verfahren haften ja neben Vorzügen auch Mängel an. Die Bewertung dieser Mängel und damit die Einschätzung der betreffenden Methode wird von Land zu Land variieren. Dies trifft besonders für die Schmelzpunktsbestimmung zu. Schon die diversen Pharmakopoen gehen bei der Messung des Schmelzpunktes verschieden vor. Die umfangreiche Literatur (von uns nur teilweise referiert) enthält eine Unzahl von Notizen über neue und abgeänderte Bestimmungsapparate bzw. Vorschriften und Hinweise auf diese oder jene zu berücksichtigenden Faktoren, denen mehr oder weniger Gewicht beigemessen wird. Man wäre versucht, die Parallele mit gewissen Krankheiten zu ziehen, bei denen gerade die Fülle der vorgeschlagenen Heilmittel beweist, dass eben keines souveräne Geltung besitzt. Wollte man sich lediglich auf die Ueberprüfung dieser vielen Apparaturen und Methoden beschränken, so geriete man ins Uferlose. Besonders ist das der Fall, wenn man als Untersuchungsmaterialien die Fette und andere nicht pulverisierbare Stoffgemische mit einbeziehen wollte (vgl. *Brit. Ph.* 1932 und *U.S.P. XII*). Bei diesen schlecht kristallisierenden, komplizierten Mischungen von qualitativ und quantitativ nicht scharf abgegrenzter Zusammensetzung ist es reine Konvention, wie der Schmelzpunkt festzulegen sei. Wir haben uns daher auf einheitliche

organische Körper allein oder in einwandfrei definiertem Gemisch beschränkt.

Die grössten Schwierigkeiten bei der vorliegenden Arbeit bestanden eigentlich — angesichts der so umfangreichen Literatur — in der Wahl von Apparatur und Methodik und in der Untersuchung und Abwägung der verschiedenartigen mitbestimmenden Faktoren, ohne unser Ziel aus den Augen zu verlieren. Dieses Ziel war die Verwendbarkeit als Pharmakopoemethode, also hauptsächlich zur Identitäts- und Reinheitsprüfung von handelsüblichen Arzneimitteln. Man könnte zunächst glauben, die Genauigkeit und Brauchbarkeit einer Bestimmung stehe und falle mit den technischen apparativen Verfeinerungen; Hilfsmittel wie Thermostat, Thermoelement, Mikroskop und Polarisationsrichtung müssten also unbedingt bereitstehen. Diese Meinung ist auch schon mehrfach vertreten worden. Hier müssen wir zunächst daran denken, dass unsere Prüfungsmethode möglichst universell sein soll und dass der Wert der genannten Verbesserungen sehr von der Eigenart der Substanz abhängt. Der Thermostat ist nur für weitgehend stabile und (beim Erstarrungsversuch) gut kristallisierende Substanzen am Platze. Gegen das Thermoelement sind Einwände erhoben worden, die dasselbe im Vergleich zum Normalthermometer — mindestens zur Schmelzpunktsbestimmung organischer Körper — ohne grosse Vorteile lassen. Das Mikroskop mit polarisiertem Licht ist für wissenschaftliche Forschungen, also z. B. zur Untersuchung von Reinpräparaten, unerlässlich. Dennoch erscheint es für Pharmakopozwecke nicht als das Instrument idealer Eignung. Erstens enthüllt es bei den vorzunehmenden Prüfungen in störender Weise fast zu viel von den Eigenschaften gerade der vorliegenden Probe, z. B. Uebergang in andere Modifikationen, mannigfache Sublimationserscheinungen usw. Zweitens erfordert es sehr viel Uebung für den, der nicht gerade auf diesem Gebiete spezialisiert ist. Zu gross oder zu klein gewählte Substanzpartikel, ein wenig verbogene, schlecht aufliegende Deckgläschen, elektrische Aufladung derselben nach dem Reinigen (daher Entladen über einer Flamme!) verursachen leicht Fehler bis zu mehreren Graden, um nur einige Punkte anzudeuten. Drittens erscheint uns die zur mikroskopischen Beobachtung des Schmelzpunktes herausgegriffene Probe zu gering, um darnach eine ganze Lieferung zu beurteilen. Handelsmuster sind eben anders zu untersuchen als Reinpräparate. So kommen wir, auch ganz abgesehen vom Kostenstandpunkt, schliesslich wieder zu der weitverbreiteten Schmelzpunktsbestimmung in der Kapillare zurück. Wir müssen sie nach unseren Untersuchungen als halbkonventionelle Methode ansehen, die eher etwas zu hohe

Werte ergibt. Unser Ziel ist aber die Festsetzung der Schmelzgrenzen für Pharmakopozwecke und eigentlich nicht die möglichst exakte Messung der wahren Höhe von Schmelzpunkten. Die Methoden, die dies gestatten, sind für viele thermolabile Körper ausgeschlossen. Dennoch liefert die Kapillarmethode hier noch gut reproduzierbare Werte, wenn der Einfluss aller Faktoren berücksichtigt wird. Damit stellen wir auch von selbst den Anschluss an die korrigierten Schmelzpunktsdaten der chemischen Literatur her, welcher in verschiedenen Pharmakopoen infolge der unsicheren Fadenkorrektur erstaunlicherweise noch immer fehlt (siehe p. 80).

Auf diese Vorarbeiten gestützt, konnten wir die Untersuchungen leicht auf Mischungen ausdehnen, die gerade für pharmazeutische Interessen später noch ein ergiebiges Feld bieten werden. Der Schmelzpunkt — in erweitertem Sinne — hat eben nicht nur die Bedeutung einer leicht zu messenden, sonst aber untergeordneten physikalischen Grösse. Dazu ist der Uebergang ganzer Systeme von einem Aggregatzustand in den anderen zu wichtig. Bei der Identitäts- und Reinheitsprüfung einheitlicher Körper bemerkt man bald, dass diese Grenzfälle Studien über die Schmelzerscheinungen an Gemischen geradezu voraussetzen. Zwischen Schmelzen und Lösungen bestehen enge Zusammenhänge. Im Besitz einer brauchbaren Methode vermag man dann teils Nutzen für die Analyse zu ziehen, teils die Uebergänge von einem Aggregatzustand in den anderen zu lenken oder bei gegebenen Verhältnissen wenigstens z. T. vorauszusehen. Für die praktische Handhabung kann es nicht gleichgültig sein, ob man verflüssigte oder erstarrte Massen vor sich hat.

Vom Schmelzvorgang als zentralem Standpunkt aus können eine Menge scheinbar ganz verschiedener Einzelheiten überblickt und zusammengefasst werden. Diesen Zusammenhängen im Anschluss an die einmal ausgearbeitete Methodik nachzugehen, führte bei der praktischen Auswertung (p. 100 etc.) zu den reizvollsten Seiten des Problems.

B. Theoretischer Teil

I. Vorgänge beim Schmelzen und Erstarren von reinen, einheitlichen Körpern

Unter einem reinen Körper kurzweg verstehen wir einen solchen, dessen chemische Konstitution, Konfiguration und Modifikation innerhalb der Probe einheitlich dieselbe sei und während des Erhitzungsvorgangs auf den Schmelzpunkt (F) auch bleibe. Der Ausdruck „Körper“ wird im Sinne *Hüttigs*¹ verwendet, der vorschlägt, diesen Begriff unter Einschliessung der Gestaltungseigenschaften über den chemischen Begriff des „Stoffes“ zu stellen. Am F nimmt die kinetische Energie der Teilchen sprunghaft um den Betrag der Schmelzwärme zu. Betrachtet man den Erstarrungspunkt (E), so findet man ebenso eine Abnahme der kinetischen Energie um einen identischen Betrag, die Erstarrungswärme. Ein fester Körper setzt den Scherkräften Widerstand entgegen, ein flüssiger nicht². Gleich anfangs wollen wir festhalten, dass die Begriffe „fest“ und „kristallin“ nicht unter allen Umständen in Parallele gesetzt werden dürfen, wie dies oft noch geschieht. Gläser z. B. sind als unterkühlte Schmelzen mit grosser innerer Reibung und nicht als eigentlich fest anzusehen³. Sie erweichen allmählich beim Erhitzen bis zum unscharfen Verflüssigungspunkt, der oft tiefer liegt als der F der reinen Substanz. Andererseits muss man das Gebiet der flüssigen Kristalle berücksichtigen. Nach *Vorländer*^{4 5} bilden langgestreckte, gerade Ketten, z. B. der in p-Stellung mit längeren Substituenten versehene Benzolkern, die günstigste Gestalt für kristallin-flüssige Formen. Beispiele sind p-Substitutionsprodukte der Zimtsäure, aber auch Alkalisalze der Benzoessäure⁶. Die Ausdrücke

¹ *Hüttig*: Kolloid-Z. **97**, 281 (1941) und **98**, 6 (1942).

² *Born*: J. Chem. Physics. **7**, 591 (1939).

³ *Leitmeier*: Z.analyt.Ch. **81**, 209 (1913).

⁴ *Vorländer*: Z. analyt. Ch. **105**, 211 (1923).

⁵ *Stoermer, Wodarg*: Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 2323 (1928).

⁶ *Vorländer*: Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 3125 (1910).

„flüssiger Kristall“ und „kristalline Flüssigkeit“ werden meist beide für denselben Sonderfall gebraucht und dürfen nicht verwechselt werden mit dem Begriff einer Flüssigkeit (Schmelze) nahe an ihrem F, die nach den Beugungsbildern des Röntgenlichtes noch (oder schon) örtliche Bereiche kristalliner Ordnung aufweist.

Bereits vor Erreichung des F setzen aber Veränderungen ein, wie besonders eindrücklich die Lawinenforschung am Studium des Eiskristalles gezeigt hat. *Schäfer*⁷ hebt hervor, dass der ideale Festkörper, streng genommen, nur am absoluten Nullpunkt existenzfähig ist. Später geht die grössere Beweglichkeit der Einzelmoleküle parallel mit steigender Störung der Ordnung. *Tammann*⁸, der Verfasser zahlreicher Arbeiten auf diesem Gebiete, beobachtete, dass Metalle und organische Körper bis sehr weit unter ihrem F zusammenbacken, ein darin laufender Rührer also stehen bleibt. Daraus suchte Tammann eine empirische Formel $T/F = k$ abzuleiten. T ist die Temperatur beim Beginn des Backens, F die Schmelztemperatur und k eine Konstante, die für grosse Körperklassen annähernd dieselbe bleibt. Sie beträgt für viele C-Verbindungen ca. 0,9, ist z. B. für Kampfer aber viel kleiner. Das „Zusammenbacken“ von Pulvern beim Stehen an Zimmertemperatur rührt nach *Tammann* dagegen oft von Spuren von Mutterlauge her, die Brücken zwischen den einzelnen Kristallen bilden. Auch Sublimationserscheinungen mögen hierbei eine Rolle spielen.

Störend kann es wirken, wenn Pulver beim Sterilisieren zusammenbacken. Nach *Davis*⁹ verbackt z. B. auch gut getrocknetes Sulfanilamid bei 150°, was er durch Zugabe indifferenter Pulver (Zinkoxyd, Kaolin etc.) verhindern kann. Im Autoklaven, bei tieferer Temperatur, genügt dagegen als Vorsichtsmassregel gute Füllung der Gläser.

Auch an Metallen und Legierungen werden in festem Zustand Umwandlungen konstatiert¹⁰. Spezifische Wärme und Ausdehnungskoeffizient weisen durch auffälligen Verlauf auf Vorschmelzerscheinungen hin¹¹.

*Koflers*¹² zahlreiche Beobachtungen ergeben als Regel, dass nur wenige Körper vor dem Schmelzen ganz unverändert bleiben. Ab-

⁷ **Schäfer:** Die Chemie **56**, 99 (1943).

⁸ **Tammann:** Z.anorgan.Chem. **157**, 321 (1926).

⁹ **Davis:** Pharm.J. vom 3. IV. 1943.

¹⁰ **Hollard:** Bull. Soc. Encour. Ind. nat **135**, 593 (1936) ref. in C. **1937**, I 2104.

¹¹ **Frank:** Naturwiss. **26**, 687 und 697, (1938).

¹² **Kofler:** z. B. Arch.Pharm. **270**, 293 (1932); **278**, 350 und 423 (1940).

gesehen von kristallinen und tröpfchenförmigen Sublimaten beobachtet *Kofler* ruckartige Bewegungen in der Substanz und Wandern von vakuolenartigen Gebilden.

Der Platzwechsel der Moleküle beginnt also schon unterhalb des Schmelzpunktes¹³ Die Annahme eines solchen Platzwechsels infolge der immer grösser werdenden Schwingungen der Teilchen erscheint einleuchtend. Andernfalls könnte man sich nur schwer vorstellen, wie ein zweiter Körper den F des ersten herabsetzen, d. h. mit seinen Molekülen in das Gitter des ersten eindringen und es zerstören könnte. *Garre*¹⁴ konstatiert beim Erhitzen fester, kristalliner organischer Stoffe neben der oft beobachteten Umwandlung in andere Modifikationen auch Reaktion von Gemischen. Dass schon tief unter dem F die Viskosität einer unterkühlten Schmelze geringer wird, beweisen *Tammanns*¹⁵ Fallversuche mit kleinen Kugeln.

Ueber die Vorgänge beim Schmelzen existiert eine sehr umfangreiche Literatur (siehe z. B. *Born*¹⁶), und aus den Beschreibungen und Theorien werden zahlreiche teils allgemein, teils nur in gewissen Fällen gültige^{17, 18} Definitionen für den F ableitet. *Lindemann*¹⁹ nahm an, dass das Kristallgitter überall gleichzeitig zusammenbreche. Die Schwingungen der Atome um ihre Ruhelage werden kommensurabel mit ihren Abständen. Gegen diese Auffassung wenden sich in neuerer Zeit zahlreiche Autoren. *Tammann*²⁰ spricht von einer Auflösung des Kristalls in der eigenen Schmelze. Andere schwache Stellen im Gitter sind Fremdmoleküle, wenn auch in geringerer Zahl^{21, 22, 23}, verletzte Begrenzungsflächen¹⁹ und lose gebundene Bausteine an Ecken und Kanten²⁴. Aber auch am völlig einheitlichen, intakten Kristall sind nicht alle Flächen gleich empfindlich auf Temperaturerhöhungen. Nach *Stranski*²⁴ wären die

¹³ *Stranski*: Z. Physik **119**, 22 (1942).

¹⁴ *Garre*: Z. anorgan. Chem. **164**, 81 (1927).

¹⁵ *Tammann*: Z. physikal. Chem. **28**, 22 (1899).

¹⁶ *Born*: J. Chem. Physics **7**, 591 (1939).

¹⁷ *Hill*: Physic. Rev. (2) **49**, 406 (1936).

¹⁸ *Widder*: Physikal. Z. **26**, 618 (1925), ref. in C **1926** I 566.

¹⁹ *Lindemann*: Z. physikal. Chem. **68**, 205 (1910).

²⁰ *Tammann*: Aggregatzustände. Leipzig 1922.

²¹ *Volmer*: Z. physikal. Chem. B **35**, 467 (1937).

²² *Clar*: Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1576 (1929).

²³ *Le Blanc*: Z. Elektrochem. angew. physikal. Chem. **40**, 44 (1934), ref. in C **1934** I 1291.

²⁴ *Stranski*: Naturwiss. **29**, 743 (1941), **30**, 425 (1942).

Flächen mit grosser Netzdichte resistenter, da hier die Ausdehnung des Schwingungsvolumens auf grössere Schwierigkeiten stösst. Solche Flächen würden dann von der eigenen Schmelze nur sehr unvollkommen benetzt, während die schwach besetzten Flächen wahrscheinlich schon unterhalb des F eine quasiflüssige Schicht ausbilden. Bei dieser Betrachtungsweise können theoretisch auch lokale Ueberhitzungen von Kristallen möglich sein. Sie wurden bei besonders reinen Ga-Kristallen mit intakten Wachstumsflächen für ca. 1 Stunde in der Höhe von $0,1^0$ wahrscheinlich gemacht²⁵. Auch Einkristalldrähte von Sn, bei denen das Schmelzen an der Oberfläche beginnt, konnten im Innern bis zu 2^0 überhitzt werden²⁵. Bei nicht besonders verfeinerten Versuchen fällt freilich eine Ueberhitzung ausser Betracht, und viele Autoren halten sie auch theoretisch für nicht verfechtbar. Nach *Tammann*²⁶ kann praktisch ein Kristall in der Schmelze umso länger und höher erhitzt werden, je kleiner seine maximale Kristallisationsgeschwindigkeit ist. Nie aber wird er dabei als solcher erhalten bleiben; er verflüssigt sich. In der Nähe des F sind Schmelz- und Kristallisationsgeschwindigkeit einander gleich.

Das Schmelzen wird jetzt meist als Oberflächenvorgang angesehen. In verletzte und mit Fremdmolekülen durchsetzte Begrenzungsflächen werden Lücken gerissen, und sie rollen schichtenweise ab²⁷. Weniger stark gebundene Oberflächenmoleküle gehen zuerst verloren. Das Schmelzen eines Kristalls bedeutet Trennung der ungerichteten Bindungen²⁸, einen Zerressungsvorgang unter dem Einfluss von Wärmebewegungen der Atome²⁹, Entschichtung in der Richtung eines gegen die Wärme besonders empfindlichen Ebenensystems, wobei dünne Schichten übereinandergleiten³⁰.

In der Schmelze bleiben Bruchstücke des Gitters noch eine Weile bestehen, so dass eine Flüssigkeit nahe am F einen geordneteren Zustand aufweist als eine höher erhitzte³¹. Nach *Kremann*³², *Fürth*³³ und anderen Autoren sind Flüssigkeiten nicht strukturlos.

²⁵ **Haykin**: Acad. Sci. URSS **23**, (N. S. 7) 31 (1939), ref. in C **1940** II 3310.

²⁶ **Tammann**: Zitat Nr. 20, p. 278.

²⁷ **Bloch**: Z. physikal. Chem. B. **12**, 415 (1931).

²⁸ **Ramanathan**: Proc. Indian Assoc. Cult. of Science **9**, 179 (1925), ref. in C **1926** II 2030.

²⁹ **Fürth**: Nature, London, **145**, 714 (1940).

³⁰ **Stutzer**: J. Physical Chem. **9**, 359 (1937).

³¹ **Ornstein**: Kon. Akad. Wetensch. Amst. **35**, 1209 (1932), ref. in C **1933** II 4.

³² **Kremann**: Oesterr. Chemiker-Z. **40**, 226 (1937).

³³ **Fürth**: Kon. Akad. Westensch. **42**, 107 (1939), ref. in C **1940** II 869; siehe auch Umschau **1943**, Nr. 6, 84.

Die mit sinkender Temperatur steigenden zwischenmolekularen Kräfte äussern sich zunächst in einem Orientierungseffekt, dann in Bildung von Schwärmen, später in Solvation und endlich, je nach dem System, im Auftreten von stöchiometrischen Verbindungen bzw. von wohldefinierten assoziierten Komplexen. Das Gleichgewicht zwischen dem noch relativ geordneten und dem völlig ungeordneten Zustand einer Flüssigkeit (Schmelze) ist temperaturabhängig³⁴. Eine frische Schmelze besitzt noch quasi-kristalline Struktur, durchsetzt von Löchern bestimmter Lebensdauer von der Grössenordnung eines oder mehrerer Moleküle³⁵. Zahl und Grösse der Löcher sollen abhängig sein vom Druck und von der Temperatur, und die Verdampfung wäre dann eine völlige Zerstörung des quasi-kristallinen Flüssigkeitssystems durch die Löcher. *Nikitin*³⁵ nimmt an, dass die Moleküle sich in der Lösung zu Komplexen assoziieren, deren Grösse mit der Konzentration der Lösung steigt. Diese Konzentration soll umgekehrt proportional sein zur Grösse der mit der Schmelze in Berührung befindlichen Kristalle. Wenn die Bruchstücke des Gitters in der Schmelze noch eine gewisse Lebenszeit haben³⁴, so erklärt sich daraus auch, dass nach höherem Erhitzen eine desto tiefere Unterkühlung möglich sein kann³⁶.

Das Schmelzen ist also mit einer Vor- und Nachgeschichte verbunden. Der F besteht somit aus einem Zustandsintervall, das über Auflockern und Erweichen bestimmter Stellen bis zur frischen Schmelze mit quasi-kristalliner Struktur verläuft³⁷. Zuletzt erfolgt der Uebergang kristallin-flüssig zu amorph-flüssig³⁸. Im Prinzip ist der feste Zustand mit dem flüssigen durch kontinuierliche Uebergänge verknüpft.

Umgekehrt baut sich ein Kristall aus seiner Schmelze so auf, dass bei geringer Unterkühlung, z. B. bei Salol um 0,5°, erst ein kugelförmiges Gebilde ohne ausgeprägte Ecken und Kanten entsteht³⁹. An ihm ist quasi jede überhaupt mögliche Begrenzungsfläche angedeutet. Bei Unterkühlung von 1 — 5° unter den F erhält man zunächst grössere, flächenreiche Kristalle⁴⁰. Bei steigender Unterkühlung (Ueberkaltung) differenziert sich die Wachstumsgeschwindigkeit und damit die Kristallform; der Kristall wird flächen-

³⁴ **Brandsma**: *Gieterij* 17, 4 (1943), ref. in C 1943 II 2135.

³⁵ **Nikitin**: *J. Russ. phys.-chem. Ges.* 62, 915 (1930), ref. in C 1931 I 10.

³⁶ **Webster**: *Proc. Roy. Soc. London A* 140, 653 (1933).

³⁷ **Frenkel**: *Trans. Faraday Soc.* 33, 58 (1936), ref. in C 1937 I 4190.

³⁸ **Walter**: *Ber. dtsh. chem. Ges.* 58, 2303 (1925).

³⁹ **Nacken**: *N. Jahrb. f. Mineral.* 1915 II 133, 1917 191.

⁴⁰ **Tammann**: *Aggregatzustände*, Leipzig 1922, p. 266.

ärmer. Dass dabei an der Grenzfläche Kristall/Flüssigkeit die Temperatur des Schmelzpunktes wieder erreicht werde, ist nur eine Näherung⁴¹, was auch *Pollatschek*⁴² durch thermoelektrische Messungen an Salol-Schmelzen bestätigte. In unterkühlten, geimpften Salol-Schmelzen läuft die Kristallisation unter Rotation radial vom Punkt der Impfung weg⁴³.

Kolloidchemisch ist das Schmelzen mit einer Peptisation, das Auskristallisieren mit einer Koagulation der Elementarkriställchen (Kristallkeime) verglichen werden⁴⁴.

Nach *Tammann*²⁰ ist der Uebergang von der geordneten zur ungeordneten Molekülanordnung viel leichter als umgekehrt. Dieser Autor betont, dass man bei Ausschluss aller Keime (auch artfremder, die eventuell doch als Kristallisationszentrum dienen, vgl. Impfmethode *Weygand*⁴⁵) theoretisch jeden Stoff als Glas erhalten könne. Tatsächlich erzielte *Meyer*⁴⁶ nach dem Abfiltrieren der Keime durch Glasfilter von $1,5\mu$ mittlerer Porengrösse unterkühlte Schmelzen von Salol, Thymol usw., die trotz Schütteln erst bei der Temperatur der flüssigen Luft erstarrten.

II. Vorgänge beim Schmelzen und Erstarren von Gemischen

In praxi hat es der Apotheker mit Substanzen von mehr oder weniger hohem handelsüblichen Reinheitsgrad zu tun und sollte daher mit der Theorie der Schmelzkurven vertraut sein. Diese wurden zuerst an Metallen bzw. Legierungen studiert und entwickelt und später auf organische Komponenten übertragen. (Geschichtliches s. bei *Roozeboom*⁴⁷.) Hier bereitet die thermische Analyse wegen der schlechten Wärmeleitung, dem manchmal kleinen Kristallisiervermögen und der deshalb hartnäckigen Unter-

⁴¹ **Masing:** Wissenschaftl. Veröff. Siemens-Konzern **8**, 144 (1929), ref. in C 1930 I 1425.

⁴² **Pollatschek:** Z. physikal. Chem. A **142**, 289 (1929).

⁴³ **Schubnikow:** Z. Kryst. Mineral. **67**, 329, ref. in C 1928 I 3027.

⁴⁴ **Balarew:** Kolloid-Z. **99**, 157 (1942).

⁴⁵ **Weygand:** Z. anorgan. Chem. **224**, 265 (1935).

⁴⁶ **Meyer:** Z. anorgan. Chem. **217**, 257 (1934).

222, 382 (1935).

224, 305 (1935).

⁴⁷ **Roozeboom:** Die heterogenen Gleichgewichte vom Standpunkt der Phasenlehre, Brschw. 1918.

kühlung gewisse Schwierigkeiten. Auch die Temperaturempfindlichkeit vieler Kohlenstoffverbindungen wirkt sich störend aus.

Besonders die Theorie der binären Gemische beim Druck von einer Atmosphäre ist weitgehend ausgebaut. Bekanntlich haben die barometrischen Schwankungen keinen ins Gewicht fallenden Einfluss auf den Schmelzpunkt. Er kann nach der Interpolationsformel von *Tammann*⁴⁸ berechnet werden:

$$t = t_1 + a \cdot p - b \cdot p^2$$

Bis zum Druck von 3000 kg stimmen berechneter und empirischer F gut überein.

- t_1 = Schmelztemperatur bei Atmosphärendruck
- p = angesetzter Druck
- t = zugehörige Schmelztemperatur
- a, b = Konstanten.

Zur graphischen Darstellung der Schmelzkurven wird auf der Ordinate die Schmelztemperatur in absoluten (T^0) oder Celsiusgraden (C^0) und auf der Abszisse die Konzentration der betreffenden Komponente in Mol% (bezogen aufs Ganze = 1 oder = 100 Mol) oder in Gewichts% aufgetragen. Dieses Diagramm ist dann ein Schnitt durch das vollständige Temperatur/Konzentrations/-Drucksystem bei gewöhnlichem Druck. Die Umrechnung von Mol% in Gewichts% erfolgt nach Formeln⁴⁹ und Tabellen oder nomographisch mit Hilfe von ähnlichen Dreiecken⁵⁰.

Der Ordinatenwert ist etwas von der Methode abhängig. Nach der klassischen Methode der thermischen Analyse taucht man in die schmelzende (erstarrende) Masse ein Thermometer, wobei bekanntlich die Temperatur während einiger Zeit stationär bleibt. Diese Zeit hängt ab von der Menge des seinen Aggregatzustand ändernden Körpers, der pro Zeiteinheit zu (ab)-geführten Wärmemenge und der Grösse der Schmelzwärme. Die Knicke in der experimentell aufgenommenen Zeit/Temperaturkurve sind also mehr oder weniger deutlich. Wiederholung des Versuches bei verschiedenen Konzentrationen ergibt so eine Erstarrungskurve. Sie sollte mit der Liquiduskurve identisch sein, d. h. den Haltepunkten auf der Zeit/Temperaturkurve beim Erhitzen oder auch den Punkten, bei denen die jeweiligen Mischungen eben klar geschmolzen sind.

⁴⁸ **Block:** Ueber die Schmelzkurven einiger Stoffe. Diss. Göttingen, 1912.

⁴⁹ **Küster-Thiel:** Logarithmische Rechentafeln 1941, p. 210.

⁵⁰ **Silverman:** Ind. Eng. Chem. 34, 682.

Sorgfältige Messungen verschiedener Autoren ergeben gute, aber nicht vollständige Übereinstimmung. Als Beispiel sei das aus thermostabilen, in guter Reinheit zu erhaltenden Körpern Benzoesäure und Naphthalin bestehende System angeführt, das von *Puschin*⁵¹ nach der Abkühlungsmethode, von *Bernoulli*⁵² in Form von Erhitzungskurven bearbeitet wurde (p. 92). Die Abkühlungskurve liefert um ca. $1 - 1\frac{1}{2}^{\circ}$ tiefere Werte. Einige Autoren, besonders *Kremann*⁵³ in seinen zahlreichen Publikationen, geben als Liquiduskurve (Gleichgewichtstemperaturen) Mittelwerte zwischen den gefundenen Schmelz- und Erstarrungstemperaturen an. In der Kapillare und am Schmelzmikroskop gefundene Werte für die Liquiduskurve lassen sich nicht streng mit den nach der klassischen Methode gewonnenen vergleichen. Es ist daher stets zu eruieren, nach welcher Methode der Autor seine Messungen durchführte.

Es ist auch zu berücksichtigen, dass zwischen Liquidus- und Lösungskurve prinzipiell kein Unterschied besteht⁵⁴. Die Lösungskurve gibt die Temperaturen an, bei denen Flüssigkeiten der jeweiligen Konzentration eben mit einem Bodenkörper gesättigt sind bzw. beginnen sollten, ihn auszuschcheiden. Ob man von Schmelz- bzw. Erstarrungs- oder Lösungskurven sprechen will, hängt hauptsächlich von den Schmelzpunkten der Komponenten ab. Sind beide bei gewöhnlicher Temperatur fest, so wird man die erste, sonst die zweite Ausdrucksform bevorzugen.

Die Liquiduskurve trennt das Feld L (siehe Fig. 1), wo alles flüssig ist, von Zwischengebieten Z, in denen je nach dem System feste und flüssige Anteile nebeneinander im Gleichgewicht sind. Im Felde S ist jeweils alles erstarrt, sei es als Konglomerat oder in Form von Mischkristallen.

Die Soliduskurve gibt die Zusammensetzung des Bodenkörpers an, der bei einer bestimmten Temperatur mit der Schmelze im Gleichgewicht steht. Sie hat besonders für Systeme mit Mischkristallbildung Interesse. Der Ausdruck „Kurve der letzten Erstarrung“ für die Soliduskurve scheint uns nicht sehr glücklich, da bei Typus I Verwechslung mit der eutektischen Geraden eintreten könnte, wo alles erstarrt.

Ausgehend von der eutektischen Geraden sind bei Arbeiten nach der klassischen Erstarrungsmethode häufig noch in Richtung der

⁵¹ *Puschin*: Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2864 (1925).

⁵² *Bernoulli*: Helv. Chim. Acta **13**, 511 (1930).

⁵³ *Kremann*: Mh. Chem. **25**, 1215 (1904), **39**, 777 (1918).

⁵⁴ *Ulich*: Chemische Thermodynamik, Dresden 1930.

Ordinate die Erstarrungszeiten bei eutektischer Temperatur aufgetragen. Sie sind am grössten bei einer Mischung, deren Konzentration der eutektischen entspricht, was bei Bestimmung der Lage des Eutektikums behilflich ist.

Der Ausdruck „Sinterpunktkurve“ wurde von *Stock*⁵⁵ geprägt. Beim Arbeiten in der Kapillare wird der Beginn des Schmelzens nicht bei der eutektischen, sondern erst bei einer höheren Temperatur bemerkt. Es muss hiefür ein bestimmter Anteil bereits verflüssigt sein, der sich bei Kenntnis der Schmelzkurve aus dem „Hebelgesetz“ („Schwerpunktsbeziehung“) berechnet. Der flüssige Anteil ist umso geringer, je mehr sich die Konzentration des Gemisches 100% einer Komponente nähert. Daher steigt die Sinterpunktkurve gegen den F der reinen Komponente zu an. *Rheinboldt*⁵⁶ und *Kirchheim*⁵⁷ bezeichneten später die bei ihrer modifizierten Aufbau-Schmelzmethode beobachtete Sinterpunktkurve als „Taupunktkurve“.

Bei drei Komponenten benützt man zur Darstellung die Projektion der Solidus- bzw. Liquidusflächen auf ein gleichseitiges Dreieck. Jede Seite entspricht einem binären System, das gewöhnlich noch nach aussen umgeklappt gezeichnet wird. Man kann ebenfalls die möglichen Fälle entwickeln und räumliche Figuren bzw. deren Projektion auf das Dreieck ableiten. Bei vier Komponenten (Gesamtmenge = 1 Mol) wird die Projektion auf ein Quadrat verwendet⁵⁸. Für Systeme mit noch mehr Komponenten sind verschiedene Verfahren vorgeschlagen, z. B. von *Kathrein*⁵⁹, *Fischer*⁶⁰ und *Afonski*⁶¹, der mit regelmässigen Vielecken arbeitet.

Betrachten wir zunächst den Grenzfall, dass zwei nicht miteinander reagierende Stoffe weder in flüssigem, noch in festem Zustand miteinander mischbar sind, z. B. die Substanz und das Glas der Kapillare oder ein zugesetztes, indifferentes Pulver, z. B. Talk in Tablettenmischungen. Dann wird jeder Stoff für sich bei dem ihm eigenen F schmelzen, ohne den anderen zu beeinflussen. Sind beide Schmelzpunkte realisierbar, so erhält man im Schmelzdiagramm zwei parallele Gerade. Annähernd wurde dieser Fall be-

⁵⁵ *Stock*: Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2059 (1909), **74**, 1049 (1941).

⁵⁶ *Rheinboldt*: Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 756 (1941).

⁵⁷ *Kirchheim*: Untersuchungen über das Auftau-Schmelzdiagramm, Diss. Bonn 1927.

⁵⁸ *Flatt*: Helv. Chim. Acta **27**, 1600 (1944).

⁵⁹ *Kathrein*: Zitrbl. Min., Geol., Pal. A **1932**, 244.

⁶⁰ *Fischer*: Ann. Phys. (5), **21**, 426 (1934).

⁶¹ *Afonski*: Metallurgist **12**, Nr. 4, 49 (1937), ref. in C **1938** I 811.

reits beschrieben. So ist nach *van Dorp*⁶² die Löslichkeit des Harnstoffs in Nitrobenzol beim F des letzteren so gering, dass man selbst am Beckmannthermometer keine F-Erniedrigung feststellt. Nach *Rheinboldt*⁶³ verhalten sich 2,4-Dinitrotoluol mit Harnstoff und nach *Nijveld*⁶⁴ das System Diphenylamin/Harnstoff ebenso.

Bei sehr feiner Durchdringung der beiden Körper muss man eventuell noch mit den Oberflächenkräften rechnen, die nach Schätzungen von *Rakowski*⁶⁵ bis in eine Entfernung von ca. 10 000 Moleküldurchmessern wirken. Liess dieser Autor⁶⁶ an Stärke bis 33% Wasser aus der Gasphase adsorbieren, dann konstatierte er bis — 180° kein Gefrieren. *Kubelka*⁶⁷ stellte Aufsaugungen von Schmelzen in inerten, porösen Stoffen her und ermittelte auf indirektem Wege z. B. für Benzol und Jod Erniedrigungen des F bis um 100°. Aehnliche Versuche unternahm *Loisy*⁶⁸ mit Bimsstein- oder Schamottepulver bestimmter Korngrösse und Porosität und Wasser bzw. Benzol. Auch er fand eine (inkonstante) F-Erniedrigung, aber nur von 0,4 — 2°. Dem Einfluss der Kapillarkräfte auf den F der reinen Flüssigkeit sucht er rechnerisch näherzukommen⁶⁹. *Patrick*⁷⁰ untersuchte Schmelzpunkte von an Silikagel adsorbierten Flüssigkeiten. Er konstatierte im Kalorimeter einen Sprung im Verlauf der spezifischen Wärme, der 10—40° unter dem F der an das Silikagel adsorbierten Flüssigkeit liegt.

Theoretisch können — in Erweiterung der von *Rheinboldt*⁵⁶ und *Kirchseisen*⁵⁷ wiedergegebenen Systematik — folgende Möglichkeiten im Konzentrations-Temperaturdiagramm unterschieden werden:

1. Zwei Stoffe sind in flüssigem Zustand unbegrenzt mischbar, in festem Zustand ineinander vollkommen unlöslich, so dass die Soliduskurve mit den Ordinaten zusammenfällt.

⁶² **Van Dorp**: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **56**, 983 (1937).

⁶³ **Rheinboldt**: J. prakt. Chem. **112**, 187 (1926).

⁶⁴ **Nijveld**: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **53**, 430 (1934).

⁶⁵ **Rakowski**: Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **5**, 1273 (1935), ref. in C **1937** I 36.

⁶⁶ **Rakowski**: Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **5**, 1441 (1935), ref. in C **1937** I 3119.

⁶⁷ **Kubelka**: Z. Elektrochem. angew. phys. Chem. **38**, 611 (1932), ref. in C **1932** II 1599.

⁶⁸ **Loisy**: Bull. Soc. chim. France M **8**, 596 (1941).

⁶⁹ **Loisy**: Bull. Soc. chim. France M **8**, 587 (1941).

⁷⁰ **Patrick**: J. Physic. Chem. **42**, 369 (1938).

42, 381 (1938).

a) Keine Bildung von Verbindungen:

Die meisten der von uns ausgemessenen Systeme gehören diesem Typus an, vgl. z. B. die Diagramme 19, 20, 21.

Es sind drei scharfe Schmelzpunkte wahrnehmbar: je einer bei der betreffenden reinen Substanz und das Eutektikum. Die Auftau-(Sinterpunkts)-Kurve verläuft geradlinig. Wir zeichnen sie in unserem Diagramm gestrichelt ein, da wir bei unseren Untersuchungen hauptsächlich die Methode nach *Rheinboldt*⁶³ zugrundelegten.

Dieser Typ ist ungemein häufig, vielleicht deshalb, weil Feinheiten im Diagramm (siehe später) leicht übersehen werden. Die experimentell bestimmten Kurven fallen eben oft nicht eindeutig glatt aus (Beispiele solcher Bilder siehe bei ⁷², ⁷³, ⁷⁴), und man kann dann unter Umständen im Zweifel sein, ob die Knicke durch das System oder durch Messfehler bedingt wurden. Bei *Timmermans*⁷⁵, der schon bis 1936 ca. 1500—2000 binäre Mischungen aus der Literatur zitieren konnte, begegnen wir diesem Typ sehr oft. Auch vom pharmazeutischen Gesichtspunkt aus wurden Systeme, die nach diesem Schema schmelzen, schon bearbeitet, z. B. von *Hrynakowski*⁷⁶ (Bromural/Salol, Veronal/Phenazetin und viele andere, vgl. auch p. 100 ff.) oder von *Meijer*⁷⁷, der zugleich ein System aufzustellen versuchte, welcher Typ wahrscheinlich sei.

b) Bildung einer homogen schmelzenden Verbindung:

Es sind fünf scharfe Schmelzpunkte festzustellen: zwei für die reinen Substanzen, zwei für die Eutektika und einer für die Verbindung. Die Auftaukurve zeigt zwei Horizontale mit dazwischenliegender Spitze, die auf das Maximum der F-Kurve hinweist. Wenn als Idealfall die Verbindung beim Schmelzen gar nicht dissoziiert, also zwei Äste der Schmelzkurve aneinanderstossen und somit das Diagramm als aus zwei Diagrammen des Typus 1 a bestehend aufgefasst werden kann, dann bildet das Maximum einen Knick. Sonst entsteht ein mehr oder weniger abgeflachter Dom (höchster Punkt = Dystektikum).

⁷¹ **Ruer:** Metallographie in element. Darstellung, Leipzig 1907.

⁷² **Schonle:** J. Amer. Chem. Soc. **56**, 2489 (1934).

⁷³ **Nobili:** Boll. chim. farm. **1933** 361.

⁷⁴ **Sandquist:** Arch. Pharm. **265**, 705 (1927).

⁷⁵ **Timmermans:** Les solutions concentrées, Paris 1936.

⁷⁶ **Hrynakowski:** Arch. Pharm. **273**, 163 (1935), **273**, 418 (1935).

⁷⁷ **Meyer:** Pharm. Weekbl. **72**, 922 (1935).

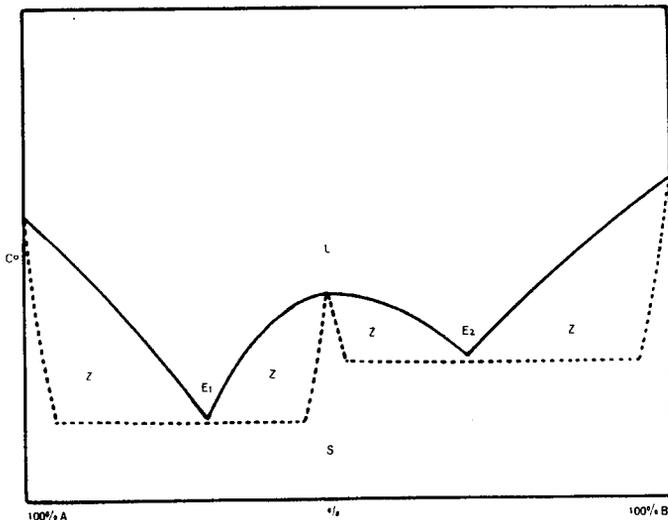


Fig. 1 Typus 1 b

Ob die Molekülverbindung höher oder tiefer schmilzt als ihre Komponenten, hängt in komplizierter Weise von den innermolekularen Kräften ab. Je grösser die Höhe und je geringer die Breite des Maximums, umso beständiger ist die Verbindung⁷⁸, z. B. das von uns untersuchte Physostigminum salicylicum. Im seltenen Extrem des Dissoziationstypus sinkt das Minimum zu einer Geraden zusammen (Beispiele: β -Naphthol/Tetryl⁷⁸, oder m-Oxy-Benzaldehyd/Pikrinsäure⁵⁶).

Bei Bildung mehrerer Verbindungen (z. B. Harnstoff/Phenol) wird die Schmelzkurve 1 a entsprechend öfter durchlaufen. Oft zitierte, pharmazeutisch interessante Beispiele von Molekülverbindungen finden sich bei *Regenbogen*⁷⁹. Salipyrin, Compral, Hypnal, Trigemin und viele andere Arzneikombinationen sind als Molekülverbindungen erkannt^{77, 80}.

⁷⁸ Chiro Shinomiya: Bull. Chem. Soc. Japan **15**, 92 (1940).

⁷⁹ Regenbogen: Pharm. Weckbl. **55**, 1126 (1918).

⁸⁰ Pfeiffer: Z. physiolog. Chem. **146**, 98 (1925), Pharm. Z. **71**, 294 (1926).

c) Bildung einer inhomogen schmelzenden Verbindung:

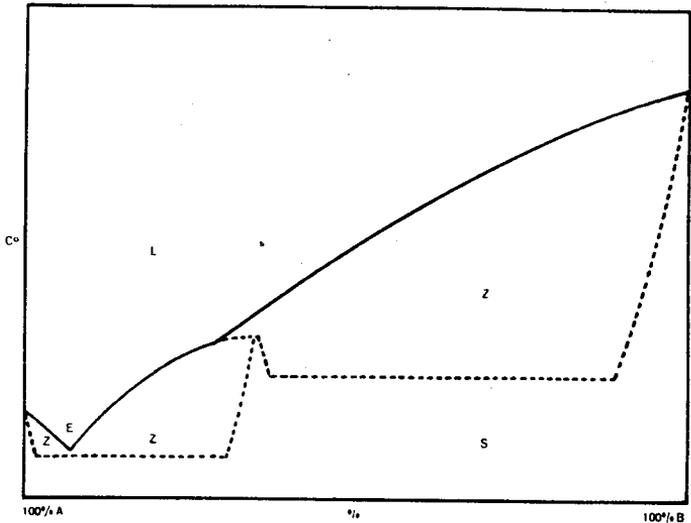


Fig. 2 Typus 1 c

Drei scharfe Schmelzpunkte sind anzutreffen. Die Liquiduskurve zeigt einen Knick (Semitektikum), der im Versuch leicht verwischt und übersehen wird (Verwechslung mit 1 a, besonders, wenn keine Sinterpunktskurve aufgenommen wurde). Das Maximum liegt verdeckt. Die Auftaukurve besteht aus zwei verschiedenen hoch angeordneten Horizontalen, entsprechend dem ausgebildeten und dem verdeckten Eutektikum und einer Spitze, die auf das nicht realisierbare Maximum hinweist.

Bekannte pharmazeutische Beispiele sind das Veramon⁷⁷, das Cibalgin⁷⁷ und das System Koffein/Salizylsäure⁸¹, wichtig für die Koffein-Doppelsalze.

Es ist therapeutisch nicht gleichgültig, ob man die Komponenten getrennt oder in Form der Verbindung verabreicht. Den Ausführungen Bings⁸² über die Therapie der neuritischen und polyneuritischen Schmerzen entnehmen wir, dass bei (durch Schmelzen erreichter) Verbindung von Analgetikum und Hypnotikum die schmerzlindernde Wirkung potenziert, die schlafmachende dagegen abgeschwächt wird (Vgl. auch p. 147).

⁸¹ Regenbogen: Pharm. Weekbl. 61, 34 (1924).

⁸² Bing: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Basel 1945, p. 87.

2. Zwei Stoffe haben in flüssigem Zustand eine Mischungslücke (begrenzte Mischbarkeit) und sind in festem Zustand ineinander vollkommen unlöslich.

a) Keine Bildung von Verbindungen:

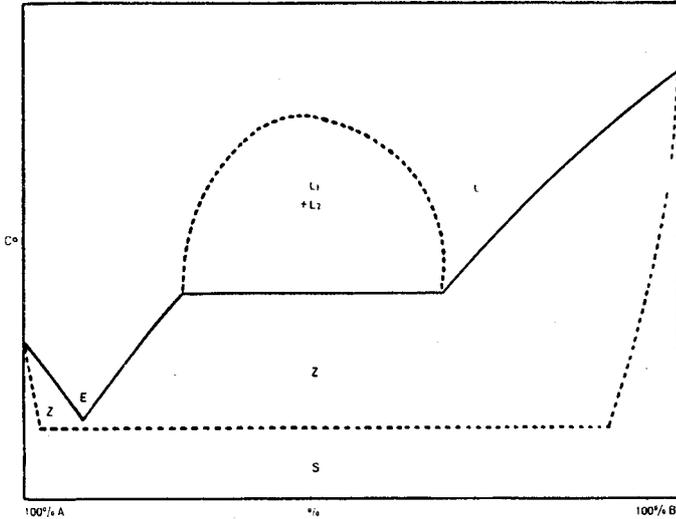


Fig. 3 Typus 2 a

Neben drei scharfen Schmelzpunkten findet sich eine Schmelzkurve wie bei 1a, nur ist sie ein Stück weit durch eine Gerade unterbrochen, die sich im extremsten Falle der Nichtmischbarkeit fast über das ganze Konzentrationsgebiet ausdehnen kann. Es liegen zwei geschmolzene Schichten vor, die sich erst bei einer höheren Temperatur mischen. (Beispiel: Phenazetin/Harnstoff). Diese Temperaturen werden gewöhnlich als gestrichelte Linie über der Geraden angedeutet. Ist, wie oft bei organischen Verbindungen, das spezifische Gewicht der beiden Schichten nicht sehr verschieden, so kann die scharfe Trennung der zwei Flüssigkeiten unterbleiben, und man beobachtet nur eine trübe Schmelze. Diese ist von einer Schmelze, die durch feste Teilchen getrübt wird, ohne Polarisierungseinrichtung schwer zu unterscheiden.

Bildet das Wasser eine Komponente, dann ist für die Mischungslücke die Bezeichnung Intertektikum gebräuchlich⁸³, wobei im

⁸³ Comm. Nederl. Ph. V., Deel I, p. 232.

übrigen das Diagramm einem anderen Typ angehören kann. Interjektika entstehen z. B. mit Wasser und Phenol, resp. Azetanilid, Benzoesäure⁸³ sowie Kodein⁸⁴. Man kann diese Stoffe somit unter warmem Wasser zum Schmelzen bringen.

b) Bildung einer Verbindung, die innerhalb der Mischungslücke fällt:

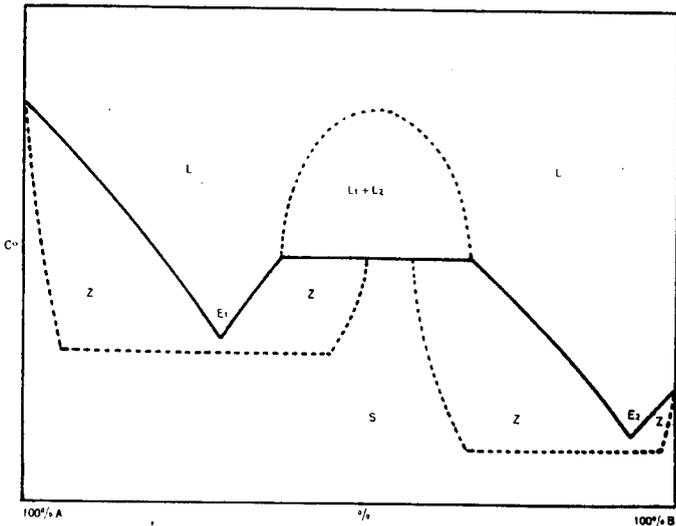


Fig. 4 Typus 2 b

Es sind vier scharfe Schmelzpunkte vorhanden. Die Auftaukurve ist analog wie bei 1 b, jedoch mit verdeckter Spitze. In diesem Falle wird das Maximum der Liquiduskurve durch die Horizontale der Mischungslücke abgeschnitten.

Ist das zweite Eutektikum wenig ausgeprägt, so kann leicht Verwechslung mit Typ 2 a eintreten. Man sieht, wie die Auftaukurve in höchst erwünschter Weise das Diagramm präzisiert und wie bei ihrer Nichtberücksichtigung der Typ leichter falsch ge- deutet werden kann.

c) Bildung einer Verbindung, die ausserhalb der Mischungslücke fällt:

Es treten vier bis fünf scharfe F auf. Das Diagramm liegt wie bei 1b und 1c, nur ist die Liquiduskurve ein Stück weit durch eine Horizontale unterbrochen. Selbstverständlich können auch meh-

rere, homogen und inhomogen schmelzende Verbindungen erscheinen.

Bekanntlich ist nur an den bisher besprochenen Systemen, deren Komponenten sich beim Erstarren quantitativ entmischen, eine Molekulargewichtsbestimmung durch Kryoskopie ausführbar. Ebenso beim Umkristallisieren ist die Ausscheidung der reinen Komponente Voraussetzung. *Tammann* und *Block*^{84, 86} lassen die zu reinigende Substanz dicht unter dem F in langen Kapillaren kristallisieren und entfernen die Restschmelze mit den nicht isomorphen Beimengungen, vgl. auch das Differential-Kryometer von *Swietoslawski*⁸⁷.

3. Zwei Stoffe bilden keine Verbindung, sind in flüssigem Zustand unbegrenzt mischbar und zeigen in festem Zustande Mischkristallbildung. (Feste Lösung nach *van't Hoff*.)

Es entstehen dann die fünf von *Roozeboom* abgeleiteten Typen⁸⁸, nebst dem von *Ruer*⁸⁹ modifizierten Typ Ia. Es ist schwer, diese Typen mit organischen Beispielen zu belegen. Am ehesten gelingt es noch mit der Auftau-Schmelzmethode, da die Auftaukurve ungefähr mit der Soliduskurve zusammenfällt. Bei Metallegierungen kann man die Soliduskurven anhand von geätzten Schlifften verfolgen, deren Struktur Aufschluss über die Zusammensetzung gibt. Dies kann auf organische Mischkristalle oder Gemenge nicht übertragen werden. Nach *Brüll*⁹⁰ entstehen beim Erstarren Schichtkristalle statt homogener Mischkristalle. Die vollständige Homogenisierung würde Monate bis Jahre dauern. In den äusseren Schichten reichert sich die niedriger schmelzende Komponente an, weshalb der Schmelzbeginn gegenüber dem eines homogenen Kristalls gleicher Zusammensetzung zu niedrig ausfällt. Die Bildung der Schichtkristalle hängt von der Erstarrungstemperatur ab, ferner sehr vom Stoffpaar und von Beimengungen. *Brüll* hält deshalb alle in der Literatur angegebenen Soliduskurven von organischen Zweistoffsystemen mit Mischkristallbildung für unrichtig.

*Grimm*⁹¹ beobachtet in manchen Fällen an Gemischen durch innige Verreibung zwei Auftaupunkte. Der eine entspricht dem F

⁸⁴ *Comin. Nederl. Ph. V.*, Deel II, p. 347.

⁸⁶ *Block*: *Z. physikal. Chem.* **78**, 385 (1912).

⁸⁷ *Swietoslawski*: *J. Physic. Chem.* **47**, 590 (1943).

⁸⁸ *Roozeboom*: *Z. physikal. Chem.* **30**, 385 (1899).

⁸⁹ *Ruer*: *Z. physikal. Chem.* **59**, 4 (1907).

⁹⁰ *Brüll*: *Naturwiss.* **22**, 436 (1934).

⁹¹ *Grimm*: *Z. physikal. Chem. B* **14**, 169 (1931).

der niedriger schmelzenden Komponente, der andere dem Erreichen der Soliduskurve. Pfeiffer⁹² stellte 1928 fest, dass Mischkristalle bei Arzneimittelkombinationen seines Wissens noch nicht gefunden worden seien.

Es wird daher bei Unkenntnis der Soliduskurve oft schwer fallen, ein System dem richtigen Typ unterzuordnen. Wir sehen hier wieder, welche Bedeutung speziell dem Anfang des Schmelzens zukommt.

a) Roozebooms Typ I:

Die Mischkristalle haben bei allen Temperaturen eine andere Zusammensetzung, als die mit ihnen im Gleichgewicht befindliche Schmelze. Liquidus- und Soliduskurven steigen oder fallen kontinuierlich. Praktisch kann das Kristallisationsintervall zwischen ihnen klein sein, so dass der ausfallende Kristall fast gleich wie die Schmelze zusammengesetzt ist.

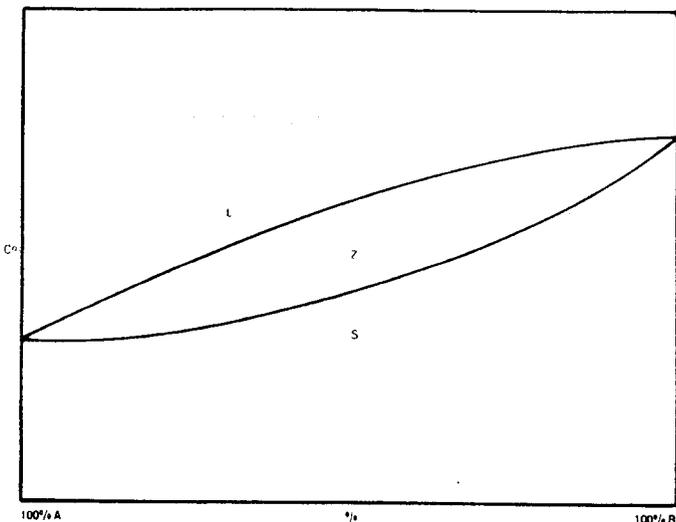


Fig. 5 Typus 3 a = Roozeboom's Typ. 1

Ein oft ausgemessenes, pharmazeutisch interessantes Beispiel dieses Typs ist das Paar Naphthalin/ β -Naphthol⁹¹, vgl. p. 130. β -Naphthol setzt den F des Naphthalins herauf.

Haben die ausgeschiedenen Kristalle bei einer bestimmten Konzentration die Zusammensetzung der Schmelze, dann entstehen:

^{91a} **Adriani:** Z. physikal. Chem. 33, 453 (1900).

⁹² **Pfeiffer:** Z. physikal. Chem. 137, 107 (1928).

b) Ruers Typ I a:

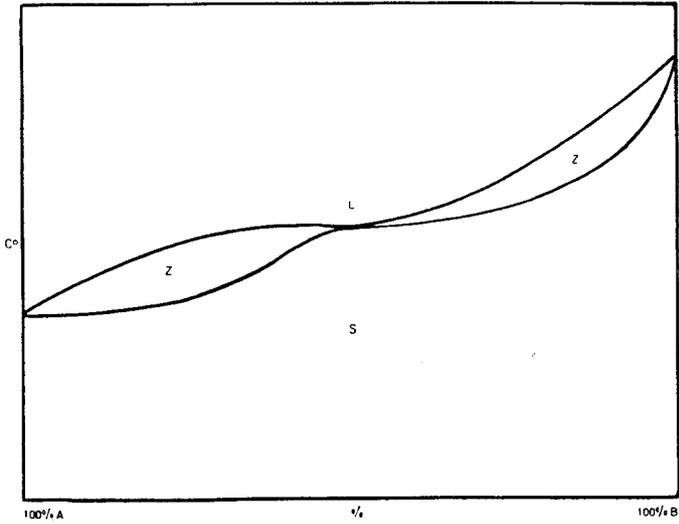


Fig. 6 Typus 3 b = Ruer's Typ I a

Die Kurven haben je eine horizontale Wendetangente.

c) Roozebooms Typ II:

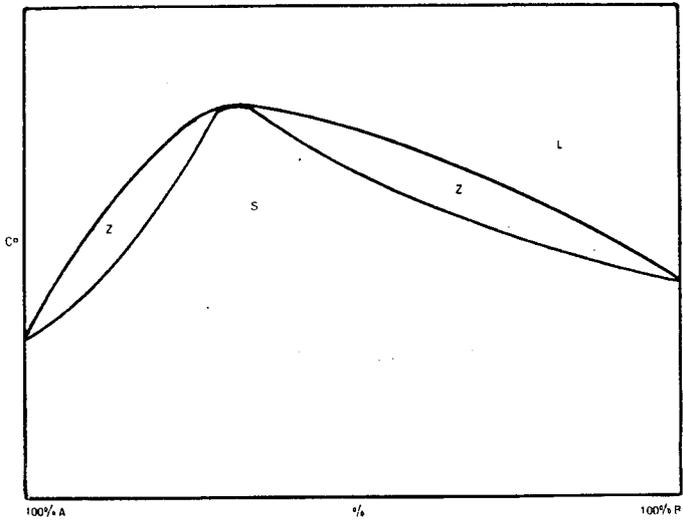


Fig. 7 Typus 3 c = Roozeboom's Typus II

Die Kurven haben je ein Maximum. Bei Metallen nicht bekannt, scheint dieser Typ selten zu sein. Als Beispiel wird von der ganzen Literatur *Adrianis*^{91a} r- und l-Carvoxim übernommen.

d) Roozebooms Typ III:

Roozebooms Typ III besitzt analog in beiden Kurven je ein Minimum.

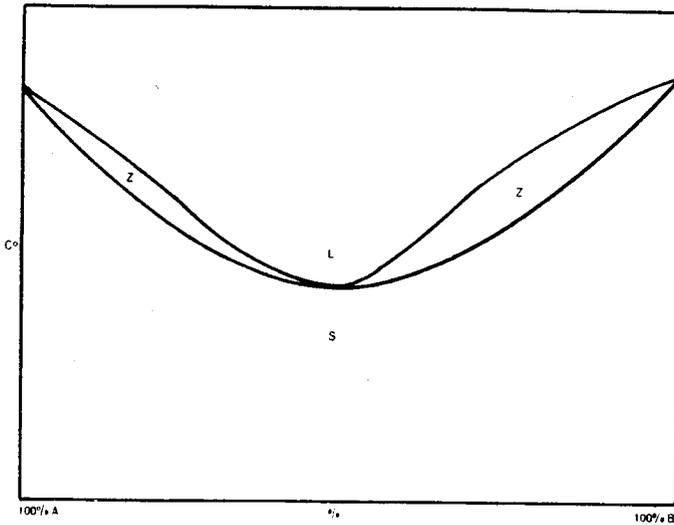


Fig. 8 Typus 3 d = Roozeboom's Typus III

Besteht eine Mischungslücke in der festen Lösung, dann leiten sich ab:

e) Roozebooms Typ IV:

Oberhalb einer bestimmten Temperatur sind B-reiche, unterhalb derselben A-reiche Mischkristalle beständig. Dadurch entsteht in der Liquiduskurve ein Knick, ähnlich wie er in Typ 1 c durch ein verdecktes Maximum verursacht wird.

Theoretisch lässt sich ableiten, dass die Kurven nur dort einen Knick aufweisen können, wo sich zwei Aeste schneiden. Das Dreiphasengleichgewicht heisst Peritektikum.

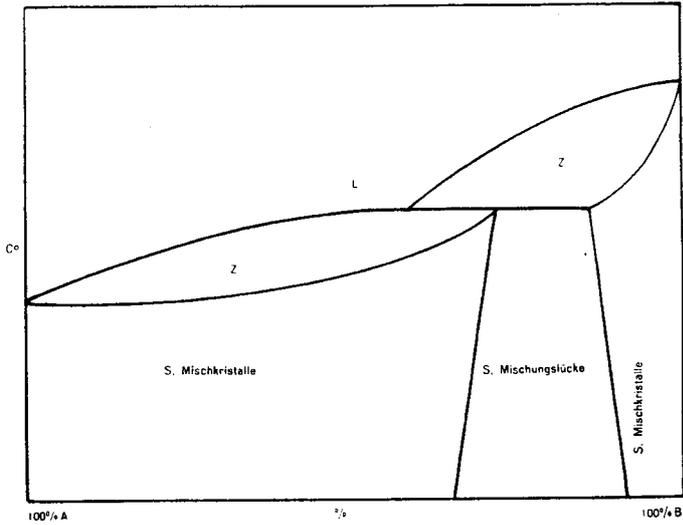


Fig. 9 Typus 3e = Roozeboom's Typ IV

f) Roozebooms Typ V:

Roozebooms Typ V ist der häufigste; er leitet sich aus Typ 1 a ab, wobei die Mischungslücke in festem Zustand $< 100\%$ wird.

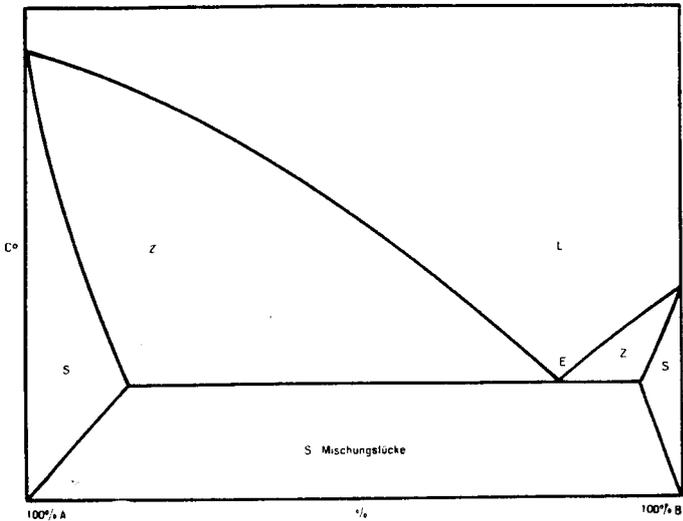


Fig. 10 Typus 3f = Roozeboom's Typ V

Ein Typ mit Mischkristallbildung fällt dem Chemiker bei den gewöhnlichen Schmelzpunktsbestimmungen nur dann auf, wenn der F durch die Verunreinigung hinaufgesetzt wird. So stellt *Kunio Okahara*^{92a} das Ansteigen des F von Ficusin (Psoralen) bei Verunreinigung mit Dihydroficusin fest. Beispiele aus der Thiophenreihe bringt *Steinkopf*⁹³, solche von methylierten Naphthalinen *Ruzicka*⁹⁴. Weitere Beispiele siehe bei *Meyer*⁹⁵. 3-Brom-5-iod-4-aminobenzophenon (F = 146⁰) und 3,5-Dibrom-4-aminobenzophenon (F = 145,9⁰) geben, wahrscheinlich infolge Bildung einer kontinuierlichen Mischkristallreihe, höchstens 1^o F-Depression⁹⁶

Rozzebooms Typen können selbstverständlich dadurch modifiziert sein, dass die Komponenten stabile oder instabile Verbindungen miteinander eingehen oder dass auch im flüssigen Zustand eine Mischungslücke besteht. Ferner fällt, besonders bei der thermischen Analyse am Heizmikroskop, die Polymorphie vieler Verbindungen in Betracht. Es kann dann eine Substanz in verschiedenen hoch schmelzenden Formen auftreten, deren jede Schmelzkurve mit einem ebenfalls polymorphen Partner liefert. (Barbitursäurederivate nach *Brandstätter*⁹⁷, siehe auch *Kofler*⁹⁸). Die Kurven haben stabile und instabile Bezirke und bereichern so das Bild in einer Weise, die oft nicht leicht zu deuten ist. Bei den makroskopischen Methoden gehen die so entstandenen instabilen Kurvenstücke und die Knickpunkte auf der stabilen F-Kurve oft, aber nicht immer (z. B. ⁹⁹, ¹⁰⁰), ganz verloren.

Welches System zwei Komponenten beim Aufschmelzen miteinander bilden werden, lässt sich schwer voraussagen, da man bei organischen Verbindungen noch zu wenig in den Bau des Kristallgitters eingedrungen ist. Nach *Timmermanns*¹⁰¹ zeigt Eutektikum oder Mischkristallbildung, dass die beiden untersuchten Kör-

^{92a} **Kunio Okahara:** Bull. Chem. Soc. Japan **11**, 389 (1936).

13, 653 (1938).

⁹³ **Steinkopf:** Ann. Chem. **532**, 250 (1937).

⁹⁴ **Ruzicka:** Helv. Chim. Acta **16**, 314 (1933).

⁹⁵ **Meyer:** Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen. Wien 1938, p. 65 und 66.

⁹⁶ **Gibby:** J. Chem. Soc. London **1931**, 2151

⁹⁷ **Brandstätter:** Z. physikal. Chem. A **191**, 227 (1942).

⁹⁸ **Kofler:** Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1649 (1942).

⁹⁹ **Kreman:** Mh. Chem. **39**, 441 (1918).

¹⁰⁰ **Puschin:** Ann. Chem. **532**, 294 (1937).

¹⁰¹ **Timmermanns:** Bull. Soc. chim. Belgique **48**, 33 (1939).

per eine ähnliche Konfiguration besitzen. Verbindungsbildung lässt auf antagonistische Konfiguration schliessen. So beobachtet z. B. *Kofler*¹⁰² zwei Modifikationen von β -Naphthol mit dem gleichen F. Form I entsteht aus der Schmelze, die beständige Form II aus Lösungen. *Kofler* gibt an, dass in der Literatur oft die goniometrisch bestimmte, instabile Form aufgeführt und dazu der F der beim Erhitzen entstandenen, stabilen Form eingesetzt werde. So bestehen nach *Doser*¹⁰³ die Handelsformen von Pantokain, Bromural und Theopyllin aus der instabilen Form. *Kofler*, der bei anderen Autoren gelegentlich Kritik begegnet¹⁰⁴, sowie verschiedene nach den Methoden *Koflers* arbeitende Beobachter beschreiben sehr zahlreiche polymorphe Arzneimittel, z. B. Nipagin¹⁰⁵, Kodein¹⁰⁶, Sulfosalizylsäuren^{107, 108} etc. Ueber die Polymorphie von Azetamid und Guajakol vgl. ⁹⁹ und ¹⁰⁰. Ob die stabile oder die instabile Form erscheint, ist von verschiedenen Umständen abhängig. So können minimale Spuren irgend eines Fremdstoffes das Auftreten einer bestimmten Modifikation auch in stark überhitzter Schmelze begünstigen¹⁰⁹.

Die Einteilung der Systeme aus drei schmelzenden Komponenten ist ebenfalls schon unternommen worden, besonders von *Hrynakowski*¹⁸⁵.

III. Theoretische Definition des Schmelzpunktes von reinen, einheitlichen Körpern

Man kann auf sehr verschiedene Arten definieren, was eigentlich unter dem F zu verstehen sei. Die vielen praktischen Definitionen, die alle eine mehr oder weniger ausführliche Schilderung der sinnlich wahrnehmbaren Veränderungen während des Schmelzens bei bestimmter Arbeitsweise beinhalten, sollen im nächsten Kapitel behandelt werden. Manche Lehr- und Handbücher (z. B. ^{110, 111}) begnügen sich einfach mit einer wenig aussagenden Um-

¹⁰² *Kofler*: Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 998 (1942).

¹⁰³ *Doser*: Arch. Pharm. **281**, 251 (1943).

¹⁰⁴ *Neuhaus*: Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 531 (1943).

¹⁰⁵ *Kofler*: Mikrochemie **9**, 44 (1931).

¹⁰⁶ *Kofler*: Arch. Pharm. **272**, 537 (1934).

¹⁰⁷ *Reimers*: Dansk Tidsskr. Farm. **15**, 117 (1941).

¹⁰⁸ *Fischer*: Pharm. Z. **81**, 243 (1936).

¹⁰⁹ *Kofler*: Mikrochemie **24**, 43 (1938).

¹¹⁰ Handbuch der Lebensmittelchemie, Berlin 1933, Bd. II/1, p. 88.

¹¹¹ *Houben*: Die Methoden der organischen Chemie. Leipzig 1925, Bd. I, p. 773.

schreibung, wie: „Der F ist diejenige Temperatur, bei der die Substanz vom festen in den flüssigen Aggregatzustand übergeht.“

Theoretisch ist der F als bestimmter Punkt im Temperatur-Konzentrations-Druck-System festgesetzt. Bei mehreren Modifikationen eines Stoffes existiert natürlich für jede derselben ein solcher Punkt. Liegt nur ein Körper bestimmter Modifikation vor, so bleibt die Konzentration beiseite. Am F sind die flüssige und die feste Phase eines Körpers miteinander im Gleichgewicht¹¹². Also ist der F der Schnittpunkt der Dampfdruckkurve der festen und flüssigen Phase (*Leitmeier*³). So betrachtet, könnte man den F beim invarianten Punkt vermuten. Bei der experimentellen Bestimmung würde es aber erhebliche technische Schwierigkeiten bieten, das so definierte System (nur feste, flüssige und dampfförmige Phase eines Körpers unter Ausschluss der Atmosphäre) zu realisieren. Deshalb definiert man den F meist als den Punkt, an dem die feste Phase = Kristalle und die flüssige Phase = Schmelze im Gleichgewicht stehen, während sich darüber trockene Luft von 1 Atm. Druck = 1 kg/cm² befindet^{113, 114}. Bekanntlich ändert sich der F nur langsam mit steigendem Druck. Die oft kleinen Dampfdrucke der Substanz gehen als Partialdrucke in das Gleichgewicht ein. Manche Stoffe, wie Hexachloräthan, haben freilich am F schon einen erheblichen Dampfdruck¹¹⁵. Es ist wichtig, auch den Ausschluss von Feuchtigkeit im schmelzenden Körper und in der Luft zu betonen, da Spuren davon schon eine wesentliche Rolle spielen können. So setzen nach *Konek*¹¹⁶ einige Zehntelprozent Wasser den F der wasserfreien Oxalsäure um 80—90° herab. Die Sättigung der Schmelze mit trockener Luft spielt nach *Foote*¹¹⁷ eine kleine Rolle.

Der so definierte F trifft mit dem Tripelpunkt im Temperatur-Konzentrations-Drucksystem nicht genau zusammen, sondern ist in der Regel um ca. 0,02° höher, bei Wasser etwas tiefer. Dort liegt der Tripelpunkt bei $C^0 = +0,007^0$ und 4,6 mm Druck¹¹⁸. Bei den für uns in Betracht kommenden Messungen fällt eine Differenz dieser Grössenordnung allerdings ausser Betracht.

¹¹² Chemiker Taschenbuch, Berlin 1937, III. Teil, p. 255.

¹¹³ International Critical Tables, New York 1928, Bd. IV, p. 6.

¹¹⁴ **Tammann**: Zitat 20, p. 81.

¹¹⁵ **Parijs**: Z. anorgan. Chem. **226**, 425 (1936).

¹¹⁶ **Konek**: Ber. dtsh. chem. Ges. **51**, 397 (1918).

¹¹⁷ **Foote**: Am. J. Science Silliman **11**, 42, ref. in C. **1926** I 1773.

¹¹⁸ Chemisches Taschenbuch, Berlin 1937, III. Teil.

IV. Praktische Definition des Schmelzpunktes von einheitlichen Substanzen handelsüblicher Reinheit

Obleich viele Autoren die Vorgänge am F als an und für sich kontinuierlich ansehen (z. B. ¹¹⁹), zeigen doch zahlreiche Eigenschaften an dieser Stelle einen Sprung. Es verschwindet (ausgenommen im Spezialfall der flüssigen Kristalle) die optische Anisotropie. Wärme-(Energie-)Inhalt, Viskosität, Volumen, Löslichkeit fremder Stoffe, elektrische Leitfähigkeit und magnetische Permeabilität (für manche Metalle brauchbar), sowie besonders die Durchlässigkeit dem Lichte gegenüber (Untersuchungen mit der Photozelle siehe *Williams* ¹²⁰) ändern sprunghaft. Dagegen ändern sich z. B. das thermodynamische Potential und die elektromotorische Kraft von Umwandlungselementen kontinuierlich ¹²¹.

Daraus liessen sich beliebig viele praktische Definitionen ableiten. Bevor das Schmelzmikroskop gebräuchlicher wurde, überwog für organische Verbindungen bei Chemikern weitaus die Bestimmung in der Kapillare. Die meisten praktischen Definitionen des F beziehen sich also auf diese Methode. Bei unseren Untersuchungen bestätigte es sich, dass man hiebei den F, auch bei reinsten Mustern, stets in Form eines Intervalls beobachtet. Wenn also manche Lehrbücher, z. B. *Blüh* ¹²², sagen: „Im Augenblick des Schmelzens der Substanz im Röhrchen wird die Temperatur abgelesen“, so erscheint uns dies nicht als ganz genau. Das Schmelzen ist in der Kapillare stets ein Zeitphänomen und erfolgt nur dann scheinbar innerhalb eines Augenblickes, wenn man mit sehr wenig Substanz und viel zu hoher Aufheizgeschwindigkeit ohne Lupe arbeitet.

Selbstverständlich muss das F-Intervall ein zeitliches Intervall sein: Die Zufuhr der F-Wärme beansprucht Zeit und zwar umso mehr, je grösser die Substanzmenge, je höher die F-Wärme und je geringer der Wärmefluss. Manche Substanzen schmelzen rasch, andere träger. Das Temperaturintervall beim Schmelzen wird meist zurückgeführt:

1. auf die Verunreinigung der Substanz,
2. auf das Ansteigen der Badtemperatur während des zeitlich ablaufenden F-Vorganges.

¹¹⁹ **Simon**: Trans. Faraday Soc. 33, 65 (1936), ref. in C 1937 I 4190.

¹²⁰ **Williams**: Physic. Rev. (2) 56, 844 (1939), ref. in C 1941 II 1769.

¹²¹ **Tammann**: Aggregatzustände, Leipzig 1922, p. 35.

¹²² **Blüh**: Einführung in die Physik. Berlin, 1937, p. 150.

Vergegenwärtigen wir uns aber die Erkenntnisse über die Vorgänge beim Schmelzen, so scheint uns eine dritte Ursache des Intervalls bei der Substanz selbst zu liegen, deren Veränderungen bei sorgfältigem Arbeiten auch in der Kapillare sichtbar werden. Zur Definition der handelsüblichen Reinheit muss also ein bestimmtes Intervall erlaubt sein. *Lehmann*¹²³ unterscheidet Sintern (= scheinbares Schwitzen), Zusammenfließen und Klarschmelzen. *Ph. H. V.* nennt als erstes Anzeichen das Schwitzen (Tröpfchenbildung). *Weygand*¹²⁴ bemerkt vor dem Sintern und Zusammenbacken noch ein Schwinden. Die Tröpfchenbildung hebt er nicht hervor, verweist hingegen auf die ruckartige, scharf zu reproduzierende Meniskusbildung über noch anwesenden festen Teilen.

Das Auftreten von sichtbarer Flüssigkeit scheint uns bereits einer späteren Phase des Schmelzprozesses bei einer reinen Substanz anzugehören. *Francis*¹²⁵, der mit einem eigens konstruierten Apparat eingehende Untersuchungen angestellt hat, hält den Punkt des Schmelzvorganges fest, bei dem Flüssigkeit über der Oberfläche der ungeschmolzenen Substanz zu erscheinen beginnt. Bei dieser Temperatur konnte er jeweils auch den Rest der (reinen) Substanz zum Schmelzen bringen.

Manche Autoren stellen auf den Beginn, andere auf das Fortschreiten und wieder andere auf das Ende des Schmelzprozesses ab. So beobachtet z. B. *Reissert*¹²⁶ stets den Beginn des Schmelzens, der der wahren Schmelztemperatur am nächsten liege. Er verwirft alle Methoden, die den Punkt der fortgeschrittenen oder völligen Verflüssigung anzeigen, z. B. solche mit elektrischem Läuetsignal^{127, 128, 129, 130}. Diese Apparate beruhen darauf, dass beim Erweichen der Substanz entweder durch Erhöhung der Leitfähigkeit oder durch Sinken eines Hebelarmes ein Stromkreis geschlossen wird. *Küster*¹³¹ hält bei seitlicher Beleuchtung das erste Verschwinden der Totalreflexion für massgebend. *Nederl. Ph. V.*¹³² notiert die Temperatur, wo die Substanz gegen die Wand des Röhr-

¹²³ *Lehmann*: Chemiker Ztg. **37**, 1447 (1913).

¹²⁴ *Weygand*: Organisch-chemische Experimentierkunst. Leipzig, 1938, p. 664.

¹²⁵ *Francis*: J. Chem. Soc. London, **1936**, 137.

¹²⁶ *Reissert*: Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2241 (1890).

¹²⁷ *Landolt*: Z. physikal. Chem. **4**, 364 (1889).

¹²⁸ *Dubosc*: Jahresber. d. Pharm. **60**, 96 (1925).

¹²⁹ *Mc. Mullin*: J. Amer. Chem. Soc. **48**, 439 (1926).

¹³⁰ *Wich*: Jahresber. d. Pharm. **63**, 76 (1928).

¹³¹ *Küster*: Z. physikal. Chem. **50**, 65 (1905).

¹³² p. 7.

chens anfängt zu schmelzen, wobei nicht genauer umschrieben wird, worin die zu beobachtenden Erscheinungen bestehen.

*Ph. Hung. IV.*¹³³ hat *Winklers* Aufschmelzmethode¹³⁴ übernommen und liest den F dann ab, wenn die an der Kapillare angeschmolzene Substanz anfängt abzugleiten und sich am Boden des Röhrchen als Flüssigkeit zu sammeln. *F. Port. 1935*¹³⁵ beobachtet den Moment, wo die Substanz anfängt, hyalin zu werden und sich zu verflüssigen.

Ein fortgeschrittenes Stadium des Schmelzens sieht *Lehmann*¹³⁶ als den F an. Die feinen Tautröpfchen fließen zu einer winzigen Flüssigkeitssäule zusammen, die deutlich einen Meniskus bildet, ohne dass jedoch die gesamte Substanz geschmolzen wäre. *F. Espan. VIII.*¹³⁷ spricht von der Temperatur oder dem Intervall, wo die Substanz sich verflüssigt oder transparent wird, *Brit. Ph. 1932*¹³⁸ ebenso vom Transparentwerden und deutlicher Meniskusbildung.

*DAB VI*¹³⁹, *Svenska F. 1925*¹⁴⁰ und zahlreiche, besonders deutsche Autoren und Lehrbücher legen das Gewicht auf die Endphasen des Schmelzprozesses. Merkwürdigerweise schreibt *Berl*¹⁴¹: „Als F wurde der Stand des Thermometers angesehen, wenn im Schmelzröhrchen nach erfolgtem Klären der Substanz ein Meniskus sich ausbildete.“ Uns scheint die Meniskusbildung vor dem Klären zu erfolgen. *DAB VI* und *Svenska F. 1925* nennen den F die Temperatur, bei der die undurchsichtige Substanz durchsichtig wird und zu durchsichtigen Tröpfchen zusammenfließt. *Gattermann*¹⁴² und *Meyer*¹⁴³ erwähnen ausdrücklich die klare Verflüssigung der vorerst zusammengeflossenen Probe, und auch *Kohlrausch*¹⁴⁴ sagt: „Der starre Zustand wird sich von dem flüssigen meist durch eine Trübung unterscheiden.“

¹³³ p. 16.

¹³⁴ **Winkler**: Arch. Pharm. **266**, 45 (1928).

¹³⁵ p. XXXVI.

¹³⁶ **Lehmann**: Chem. Z. **38**, 114 und 388 (1914).

¹³⁷ p. 964.

¹³⁸ p. 527.

¹³⁹ p. XLI.

¹⁴⁰ p. 4.

¹⁴¹ **Berl**: Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 711 (1927).

¹⁴² **Gattermann**: Die Praxis des organischen Chemikers. Berlin 1936, p. 43.

¹⁴³ Zitat 95, p. 63.

¹⁴⁴ **Kohlrausch**: Lehrbuch der praktischen Physik. Berlin 1930, p. 162.

Die Definition des F als Intervall scheint die korrekteste zu sein, Ihr schliessen sich fünf Pharmakopoen an. Beginn und Ende werden, etwas verschieden, wie folgt beschrieben:

Pharmakopoe:	Beginn:	Ende des Schmelzens:
1. Ph. H. V.	Beginn der Tröpfchenbildung	Zusammenfliessen
2. Ph. Belg. IV. 1. Suppl. ¹⁴⁵	Beginn der Tröpfchenbildung	Zusammenfliessen
3. USP XII ¹²²	Definitives Zusammenfallen an irgendeinem Punkte gegen die Seitenwände der Kapillare	Völlige Verflüssigung
4. Codex Gall. VI ¹²³	Erweichen	Völliges Schmelzen
5. Ph. Dan. VIII ¹²⁴	Zusammensintern	Völlige Verflüssigung

Wenn die Methode überall die gleiche wäre und Differenzen in der Auffassung nur bei der Definition des F beständen, dann könnte man die Definitionen der Pharmakopoen etwa durch folgendes Schema veranschaulichen:

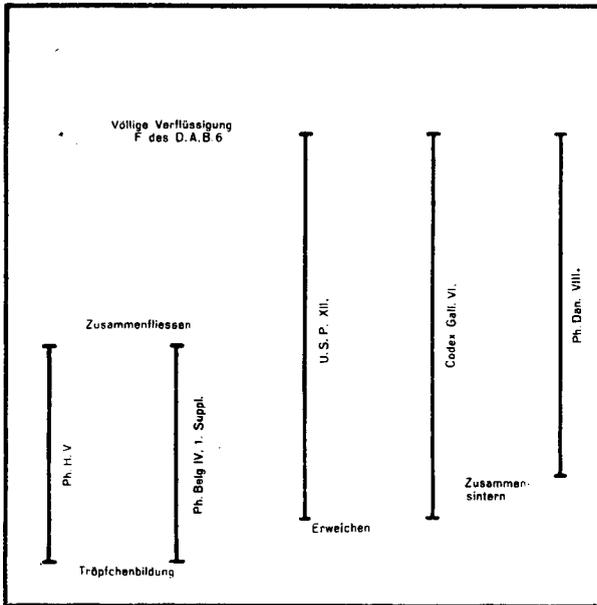


Fig. 11 Schmelzintervalle einiger Pharmakopöen

¹⁴⁵ p. 171.

Der Ueberblick zeigt uns, dass nicht alle Definitionen des F gleich treffend sind. Wir haben auch beobachtet, dass man nicht mit allen genannten Kriterien des Schmelzprozesses gleichviel anfangen kann; ihr Wert ist verschieden.

V. Rechnerische Betrachtung von Schmelzkurven

Berechnungen der Schmelzvorgänge bei Zweistoffsystemen anhand verschiedener Formeln sind häufig angestellt worden. Wir verweisen nur kurz auf einige Beispiele aus der neueren Literatur: *Posthumus*¹⁴⁶, *Moerman*¹⁴⁷, *Newton*¹⁴⁸, *Hückel*¹⁴⁹, *Achumow*¹⁵⁰, *Lassette*¹⁵¹, *Kremann*¹⁵², *Müller*¹⁵³, *Castiglioni*¹⁵⁴, *Fredenhagen*¹⁵⁵, *Krawtschenko*¹⁵⁶, *Schischkin*¹⁵⁷, *Schatzmann*¹⁵⁸, *Prigogine*¹⁵⁹ und andere. Gleichungen allgemeinen Charakters für konzentrierte Lösungen wurden schon von älteren Autoren wie *Schröder*, *van Laar*, *Le Chatelier* und *Dahms* gegeben, vgl. z. B. *Roozeboom*¹⁶⁰, *Washburn*¹⁶¹ usw. Zugrunde liegen Differentialgleichungen, die nur auf den zwei Hauptsätzen der Thermodynamik basieren und keinerlei Annahmen in bezug auf die Natur des gelösten Stoffes und auf Konzentration, Assoziation, Solvation, Dissoziation usw. machen. Setzt man ideale Lösungen voraus, so dass also Lösungsmittel und gelöster Stoff möglichst wenig Einfluss aufeinander haben und eine Anzahl physikalischer Größen beim Mi-

-
- ¹⁴⁶ **Posthumus:** Rec. Trav. chim. Pays-Bas 49, 885 (1930).
¹⁴⁷ **Moerman:** Rec. Trav. chim. Pays-Bas 52, 601 (1933).
¹⁴⁸ **Newton:** Science 79, 321 (1934).
¹⁴⁹ **Hückel:** Z. Elektrochem. angew. physikal. Chem. 42, 753 (1936), ref. in C 1937 I 32.
¹⁵⁰ **Achumow:** Chem. J. Ser. A. allg. Chem. 6, 559 (1936), ref. in C 1937 II 918.
¹⁵¹ **Lassette:** J. Amer. Chem. Soc. 59, 1383 (1937).
¹⁵² **Kremann:** Oesterr. Chem. Ztg. 40, 226 (1937).
¹⁵³ **Müller:** Ann. chim. 8, 143 (1937).
¹⁵⁴ **Castiglioni:** Gazz. chim. ital. 67, 244 (1937).
¹⁵⁵ **Fredenhagen:** Z. physikal. Chem. B 40, 51 (1938), Kolloid-Z. 99, 52 (1942).
¹⁵⁶ **Krawtschenko:** J. phys. Chem. 13, 1523 (1939), ref. in C 1942 I 578.
¹⁵⁷ **Schischkin:** C. 1941 II 1707.
¹⁵⁸ **Schatzmann:** C. R. hebdom. Séances Acad. sci. Paris 213, 124 (1941).
¹⁵⁹ **Prigogine:** J. Physique Radium 5, (1944).
¹⁶⁰ Zitat 47, Bd. II, p. 267.
¹⁶¹ **Washburn:** Z. physikal. Chem. 74, 385 und 537 (1910).

schen additive Eigenschaften zeigen, dann müssen für konzentrierte Lösungen noch die van der Waals'schen Kräfte berücksichtigt werden. Sie werden mit der Wirkung eines Binnendruckes verglichen. Nach *Tammann* ist die Zustandsgleichung einer Lösung von gegebener Konzentration und Temperatur dieselbe, wie die des reinen Lösungsmittels, aber bei erhöhtem Druck, vgl. *Eggert*¹⁶². Die van der Waals'schen Kräfte bedingen Zusatzglieder. Unter gewissen Voraussetzungen kann man dann die Differentialformeln integrieren und zu Gleichungen gelangen, die für bestimmte Systeme über den ganzen Konzentrationsbereich gelten, siehe z. B. p. 42. Die Konstanten und Faktoren dieser Gleichungen sind aber meistens ihrem Zahlenwert nach unbekannt.

Demgegenüber gibt es mehr empirische Ableitungsversuche. Grössere Verbreitung hat eine Formel von *Kordes*¹⁶³ gefunden, die die „relative eutektische Schmelzpunkterniedrigung“ in Beziehung zum Molenbruch der Komponenten im Eutektikum setzt:

$$I. \frac{T_B - T_E}{T_B} : \frac{T_A - T_E}{T_A} = a : b$$

T_A = absoluter F der höher schmelzenden Komponente A

T_B = absoluter F der Komponente B

T_E = absolute Temperatur des Eutektikums

a = Molenbruch von A im Eutektikum

b = Molenbruch von B im Eutektikum.

Die Formel dient nur zur Berechnung des Eutektikums. Voraussetzung ist, dass die beiden Komponenten aus der Schmelze rein auskristallisieren und keine Neigung zu Mischkristallen, Solvata-tion, polymorpher Umwandlung, thermischem Zerfall oder Entmischung in flüssigem Zustand zeigen. Dagegen scheint die Polymerisation bzw. Assoziation und die Dissoziation jeder Komponente für sich (Elektrolyte!) keinen schwerwiegenden Einfluss auf die Gültigkeit der Gleichung auszuüben. Sie gilt auch noch für Systeme

¹⁶² *Eggert*: Lehrbuch der physikalischen Chemie. Leipzig 1937, p. 313.

¹⁶³ *Kordes*: Z. anorgan. Chem. **154**, 93 (1926),
167, 97 (1927),
169, 246 (1928),
173, 1 (1928).

mit Molekül-Verbindungen, wenn man sinngemäss die Teilsysteme betrachtet¹⁶⁴.

*Hrynakowski*¹⁶⁵ gibt an, dass, nach obiger Formel berechnet, die Molenbrüche seiner Diagramme besser stimmen, als die eutektischen Temperaturen. Wir haben versucht, dies auch rechnerisch zu begründen, was leicht gelingt, wenn wir nach T_E auflösen und für b seinen Wert $100 - a$ (oder $1 - a$) einsetzen. Wir erhalten

$$T_E = \frac{2a \cdot T_A \cdot T_B - 100 \cdot T_A \cdot T_B}{a (T_A + T_B) - 100 \cdot T_A}$$

Verändern wir nun a um einen kleinen Betrag x , so dass wir mit einer eutektischen Konzentration $a \pm x$ rechnen, dann resultiert

$$T_E = \frac{2a \cdot T_A \cdot T_B - 100 \cdot T_A \cdot T_B + 2x \cdot T_A \cdot T_B}{a (T_A + T_B) - 100 \cdot T_A + x \cdot (T_A + T_B)}$$

Der Zähler wächst um $2x \cdot T_A \cdot T_B$, der Nenner aber nur um $x \cdot (T_A + T_B)$, also einen erheblich kleineren Betrag. Die Versuchsfehler und andere Abweichungen kommen folglich weniger zur Geltung, wenn wir von der empirisch gefundenen eutektischen Temperatur aus die Molprozentage der Komponenten berechnen als umgekehrt.

Hrynakowski bemerkt ferner, dass die Formel besonders gut für stark einseitige Lage der Eutektika stimme. Schreiben wir die Gleichung als

$$T_E = \frac{T_A \cdot T_B (a - b)}{a \cdot T_B - b \cdot T_A}$$

und setzen wir $a \gg b$ voraus, dann tritt das zweite Glied im Zähler und im Nenner gegen das erste stark zurück, so dass schliesslich $T_E \sim T_A$ wird. Eine kleine Abweichung im Werte von a wird sich hier bedeutend weniger auswirken.

*Kordes*¹⁶⁵ hat ferner versucht, praktische Berechnungsmöglichkeiten für alle Systeme mit Eutektikum zu geben, in denen keine

¹⁶⁴ *Kordes*: Z. anorgan. Chem. **168**, 177 (1927).

¹⁶⁵ *Kordes*: Z. physikal. Chem. **158**, 1 (1931),
162, 103 (1932).

Reaktionen in der flüssigen Mischung das Verhältnis von $x_A : x_B$ ändern, wenn dies die Konzentrationen der beiden Komponenten an irgendeinem Punkte des Diagrammes sind. *Kordes* leitet aus einer empirischen Basis folgende allgemein gültige Gleichung ab

$$\text{II. } t_A = T_A \frac{1 - \frac{x_B}{x_A}}{1 - \frac{(x_A)}{x_B} K_x \cdot \log \frac{T_B}{T_A} - 2}$$

t_A = Klarschmelzpunkt bei einem Molenbruch x_A der Komponente A.

t_B = wird durch eine sinngemässe Vertauschung der Indizes erhalten .

K_x ist definitionsgemäss folgender Faktor

$$\text{III. } K_x = \frac{1 + \frac{1}{\log T_B/T_A} \cdot \log \left[\frac{x_A}{x_B} \frac{T_A}{t_A} \left(\frac{x_A}{x_B} - 1 \right) \right]}{\log \frac{T_B}{T_A}}$$

Für verdünnte Systeme mit normaler Schmelzpunkterniedrigung kann K_x aus der molekularen Schmelzwärme L_A von A berechnet werden. Es gilt dann

$$\text{IV. } K_x = \frac{1 + \frac{1}{\log \frac{x_A}{x_B}} \cdot \log \left[\frac{\frac{L_A}{R \cdot T_A} - x_A}{\frac{L_A}{R \cdot T_A} - x_B} \right]}{\log \frac{T_B}{T_A}}$$

Für andere Systeme berechnet sich K_x nach

$$V. K_x = x_A \cdot K_A \cdot 10^{r \cdot x_B^2} + x_B \cdot K_B \cdot 10^{r \cdot x_A^2}$$

r ist ein empirisch zu bestimmender Faktor, der das System kennzeichnet.

K_A und K_B entstehen durch Extrapolation der K_x -Kurve für die Komponenten A und B.

Kordes unterscheidet vier Typen:

1. K_x ist unabhängig von der Konzentration, $r = 0$ und $K_A = K_B$. Diese selten realisierte Möglichkeit schliesst auch den Extremfall völliger Unmischbarkeit in sich, wenn die Entropieänderung des Systems beim Mischen $Q/T = \infty$ wird.

2. K_x ergibt eine Gerade. Dann ist $r = 0$ und

$$Va. K_x = x_A \cdot K_A + x_B \cdot K_B$$

3. K_x ergibt eine zur x -Achse konvexe Linie. r ist negativ, die Mischungswärme positiv.

4. K_x liefert eine zur x -Achse konkave Linie. r ist positiv, die Mischungswärme negativ.

Will man nun ein System berechnen, so muss man nur die Schmelzpunkte und L -Werte der Komponenten sowie einen zuverlässigen Punkt der Liquiduskurve kennen. Man berechnet zunächst nach IV. einige K_x -Werte für sehr verdünnte Lösungen und gewinnt durch graphische Extrapolation die Werte für K_A und K_B . Dann setzt man versuchsweise $r = 0$, berechnet nach Va. einige K_x -Werte und nach II. die entsprechenden t_A -Werte und vergleicht sie mit dem wirklich gefundenen Diagramm. Besteht keine Uebereinstimmung, dann erfährt man aus III., ob das wirkliche K_x über oder unter der Geraden liegt, ob wir also Fall 4 oder 3 vor uns haben. Man wählt nun r einmal so, dass ein etwas zu niedriger, das andere Mal, dass ein etwas zu hoher Wert für t_A resultiert, verbindet diese Punkte im Diagramm t/r durch eine Kurve und findet den für das vorliegende System geltenden Wert durch graphische Interpolation.

Wir sehen also, dass eine — wenn auch etwas zeitraubende — Berechnung ganzer Diagramme auf leicht verständlicher Basis durchaus möglich ist.

Ein anderes Verfahren (Kalorimetrische Analyse) hat *Straub*¹⁶⁶ zunächst für Fette, später für andere Systeme mit nicht rein erhaltlichen Komponenten vorgeschlagen. Er verfolgt kalorimetrisch die Erwärmung einer schmelzenden Substanz und konstruiert aus den Ergebnissen bestimmte Schmelzlinien. Bilden Substanz und Verunreinigung miteinander ein System des Typus 1 a (p. 20), dann haben die Schmelzlinien unter gewissen weiteren, oft aber erfüllten Voraussetzungen Hyperbelform. Die eine Asymptote der Hyperbel verläuft in der Höhe des F der Reinsubstanz, der auf diese Weise extrapoliert werden kann. — Für fest-flüssige Mischungen ohne Mischungswärme transformiert *Straub* seine Schmelzlinien weiterhin zu „Konsistenzlinien“, aus deren Verlauf man für jede Temperatur den prozentuell flüssigen Anteil ablesen kann. Diese Darstellung hat besonders für Fette, Pasten etc., dann aber unserer Meinung nach auch für gewisse inkompatible Gemische Interesse.

Wir erwähnen noch die Vorschläge *Schischokins*¹⁶⁷ und *Wassiljews*¹⁶⁸, eine Reihe von Systemen miteinander zu verknüpfen und so eventuelle Einreihung in einen falschen Typ aufzudecken. *Schischokin* betrachtet Systeme, bei denen die variierte Formel von *Schroeder* gilt:

$$\log N = \frac{-L \cdot f}{4,58} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_A} \right)$$

N = Molenbruch von A bei der absoluten Temperatur T des Kristallisationsanfanges des Gemisches.

L = Schmelzwärme von A.

f = Faktor, abhängig vom „Binnendruck“ des Systems (vgl. p. 141).

4,58 = Gaskonstante mal Uebergangsfaktor des natürlichen Logarithmus.

T_A = absolute Schmelztemperatur der Komponente A.

Daraus ergibt sich die Proportion

$$1/T \sim \log N$$

¹⁶⁶ **Straub**: Rec. Trav. chim. Pays-Bas 52, 275 (1933),

53, 128 (1934),

56, 262 (1937),

59, 893 (1940).

¹⁶⁷ **Schischokin**: Z. anorgan. Chem. 181, 137 (1929).

¹⁶⁸ **Wassiljew**: C. 1936, II 1884.

anders geschrieben

$$N = \chi \cdot e^{-\alpha T}$$

χ und α sind Konstante.

Bildet eine Substanz mit einer Reihe anderer Stoffe Systeme, die dieser Gleichung genügen, so kann man aus den Partnern beliebige Systeme bilden, die wieder dieser Gleichung genügen. Gilt die Gleichung dagegen für das System A/B, nicht aber für A/C, so gilt sie erwartungsgemäss auch nicht für B/C.

Häufig ist versucht worden, aus den Eutektika zahlenmässige Beziehungen abzuleiten¹⁶⁹. Die Vermutung, dass am Eutektikum die Komponenten in ganzzahligem Verhältnis zueinander stünden, bewahrheitet sich nur für eine Reihe metallischer Systeme.

Wassiljew verwendet den Begriff der „eutektischen Moduln“. Bildet eine Reihe von Substanzen



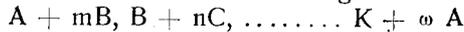
mit den Schmelzpunkten

$$T_A, T_B, T_C, \dots \dots T_K$$

und den Molekulargewichten

$$M_A, M_B, M_C \dots \dots M_K$$

untereinander Eutektika der Zusammensetzung



und den eutektischen Schmelzpunkten

$$t_{AB}, t_{BC} \dots \dots t_{KA}$$

so erhält man einen „eutektischen Zyklus“. Die „eutektischen Moduln“ $\alpha, \beta, \gamma \dots \zeta$ werden definiert als

$$\alpha = \frac{M_K (T_K - t_{KA})}{\omega^2 \cdot M_A (T_A - t_{KA})}$$

und sind oft ~ 1 oder einfache, ganzzahlige Verhältnisse.

$\alpha, \beta, \gamma, \dots \dots \zeta = 1$ gilt bei „Zykelschluss“; er liegt dann vor, wenn Eutektika überall vorhanden sind, wenn die Verbindungen beim Schmelzen sich nicht zersetzen und nicht umschmelzbar sind und wenn keine unter Zersetzung schmelzenden Verbindungen $A_x B_y$ auftreten. Besonders die letzteren werden leicht übersehen und dann durch Fehlen des Zykelschlusses herausgefunden.

Diese kurze Zusammenstellung soll darauf aufmerksam machen, dass eine ganze Reihe praktischer Möglichkeiten zur quantitativen

¹⁶⁹ Stockdale: Trans. Faraday Soc. 32, 1365 (1936), ref. in C 1937 I 2085.

Auswertung von Systemen und zum Nachprüfen ausgemessener Diagramme besteht. Es sind aber zeitraubende Rechenoperationen erforderlich.

VI. Durchführung der Schmelzpunktsbestimmung

1. Allgemeines

Schon öfters, so von *Schamelhout*^{169a}, *Baggesgaard-Rasmussen*¹⁷⁰ und anderen Autoren (z. B. ¹⁷¹) wurden grosse Unterschiede der Schmelzpunkte einzelner Substanzen in den Vorschriften der verschiedenen Pharmakopoen festgestellt und Vereinheitlichung auf Basis einer internationalen Methode gefordert. Besondere Vorkämpfer dieses Gedankens waren *Eder* und *Schoorl*¹⁷². Auch bei Meinungsverschiedenheiten in der Literatur, z. B. zwischen *Okahara*⁹² (vgl. auch ¹⁷³) und *Spät*¹⁷⁴ über den F des Ficusins (Psoralens) sollte man sich zunächst fragen, ob wohl beide Autoren in genau gleicher Weise bei der F-Bestimmung vorgegangen sind. *Okahara* zieht aber aus dem etwas höheren F des Ficusins von *Späth* kurzerhand den Schluss, dass das Präparat des letzteren mit Dihydroficusin verunreinigt gewesen sein müsse!

In normalen Zeiten stehen den Kulturländern die gebräuchlichsten Arzneimittel in etwa gleicher Reinheit zur Verfügung. Somit kann die Definition des F, vor allem aber die Methode seiner Bestimmung, die aufgezeigten Diskrepanzen verursachen. Ein eindrückliches Beispiel ist *Ephedrinum hydrochloricum*. Dessen F wird angegeben:

von der	Ph. Hung. IV	181 — 182° (Aufschmelz-
	Ph. H. V.	212 — 215° methode!)
	Ph. Dan. VIII	212 — 215°
	Codex Gall VI.	213 — 216°
	F. Ital. VI	215 — 217°
	Ergb. DAB 6	ca. 216°
	USP. XII	216 — 220°
	Brit. Ph. 1932	217 — 220°
	Nederl. Ph. V.	217 — 220°

^{169a} *Schamelhout*: J. Pharm. Belgique **6**, 569 (1924).

¹⁷⁰ *Baggesgaard-Rasmussen*: z. B. Arch. Pharmac. og. Chem. **48**, 503 (1941).

¹⁷¹ *Lissievic Draganesco*: J. Pharm. Chim. (8) **25**, (129) 389 (1937).

¹⁷² *Eder*: Bull. de la Fédér. intern. pharm. **8**, 86 (1927).

¹⁷³ *Jois*: J. Ind. Chem. Soc. **10**, 41 (1933), ref. in C 1933 II 77.

¹⁷⁴ *Späth*: Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 73 (1937).

Ein Ueberblick über die Methoden der einzelnen Pharmakopoen findet sich bei *Butz*¹⁷⁵. Es ist dort noch nachzutragen, dass jetzt *F. Ital. VI.* als einzige Pharmakopoe keine Ausführungen über den F enthält, während für die Niederlande die Anweisungen der Pharmakopoe zwar kurz gehalten sind, aber im Kommentar⁸³ ausführlich erläutert werden. Die meisten Pharmakopoen verlieren nicht allzuvielen Worten über die F-Bestimmung. Zahlreiche Einzelheiten werden dem Ausführenden überlassen, und die Schmelzpunkts-Daten sind oft der Literatur entnommen. Dies muss man wohl daraus schliessen, dass in den Pharmakopoen mit nicht ausdrücklich vorgeschriebener und auch nicht durch den Apparat erreichter Fadenkorrektur die höchst gelegenen Schmelzpunkte meist mit dem Literaturwert übereinstimmen. Eine Ausnahme macht *Ph. H. V.*, bei der die experimentell ermittelten Werte ohne Fadenkorrektur eingesetzt sind. Nicht nur bei Fetten und anderen Gemischen, sondern auch bei reinen, einheitlichen Substanzen hängt der F stärker, als man denken sollte, von der Arbeitsweise ab, besonders noch, wenn sie längeres Erhitzen schlecht ertragen. Zunächst sollte man sich also über die Methode einigen oder mindestens wissen, wie eine Methode im Vergleich zur anderen arbeitet. Erst dann kann man daran gehen, allgemein gültige Intervalle für die Reinheitsprüfung aufzustellen und zu überlegen, ob man auch Bruchteile von Graden angeben soll.

Die Eignung organischer Verbindungen zur Bestimmung des F (E) ist verschieden. Manche ertragen mehrfaches Aufschmelzen und Erstarren ohne Verlagerung des F. Von da bis zur stürmischen Zersetzung schon unterhalb des F gibt es aber alle Abstufungen, was bei Angabe der Schmelzpunkte in der Literatur nach unserer Meinung etwas zu wenig hervorgehoben wird. So lässt sich z. B. der mehrfach reproduzierbare F des Naphthalins nicht vergleichen mit dem F eines Alkaloidsalzes. Wohl findet sich gewöhnlich bei Atropinsulfat, das sich schon unterhalb seines F bräunt, ein Vermerk über seine Zersetzung beim Schmelzen. Ein solcher Vermerk fehlt aber bei anderen, etwas hitzebeständigeren Alkaloidsalzen, bei denen die *Ph. H. V.* auch einen F angibt, oder bei Verbindungen wie p-Oxybenzoesäure, deren Aufschmelzen ohne Zersetzung nicht möglich ist. Hier sollte bei Angabe des F-Wertes eine feinere Differenzierung erfolgen.

Die Genauigkeit, mit der sich überhaupt günstigstenfalls der F einer organischen Substanz ermitteln lässt, wird mit 2 Dezimalen

¹⁷⁵ **Butz:** Ueber die Prüfung und Gehaltsbestimmung einiger stickstoffhaltiger Arzneimittel. Diss. Zürich ETH., 1942, p. 20.

angegeben. So nennt *Codex Gall. VI.* für Phenol einen F von 40,85°. Selbst die sorgfältigst ausgeführten Makromethoden liefern aber schon die erste Dezimale nicht mehr mit aller Sicherheit. *Burriel*¹⁷⁶ ermittelte z. B. 1930 den F des Naphthalins bei 80,06°, *De Beule*¹⁷⁷ dagegen kurz nachher bei 80,23°. Es ist nicht anzunehmen, dass dies an der verschiedenen Reinheit der verwendeten Muster liege. Nach *Straub*¹⁷⁸ beträgt die Genauigkeit beim Aufschmelzen von 2—3 g Substanz bei einem Temperaturunterschied zum Bad von 1—2° bis 0,1°.

Ueber die Verhältnisse in der Kapillare liegen die eingehenden Versuche von *Francis*¹²⁵ und seinen Mitarbeitern vor.

Seine Beobachtungen in einem eigenen Apparat differieren unter Einhaltung besonderer Vorsichtsmassregeln untereinander um ca. 0,03°, sind aber meist tiefer als die Literaturwerte. *Tseng*¹⁷⁹ vermerkt, dass man nach der Kapillarmethode bis 2° Differenz bei verschiedenen Apparaten erhalte, verschiedene Beobachter am gleichen Apparat bis 1°. (*Francis*: 0,2—0,3°.) *Francis*, der Substanzen mit einem $F < 100^\circ$ auswählte, unterscheidet neben dem F (= erstem Erscheinen einer Flüssigkeit über der festen Phase) den Resolidifikationspunkt R (= neues Wachstum von in der Schmelze zurückgelassenen Restkristallen) und noch etwas tiefer den E. Die Differenz zwischen F und R darf nach diesem Autor bei den von ihm untersuchten Stoffen 0,6° nicht übersteigen, damit sie noch als rein anzusehen sind.

Das Schmelzmikroskop erfordert besondere Uebung. *Kofler*¹⁸⁰ gibt für die Reproduktion seiner Eutektika $\pm 1^\circ$ an, *Fuchs*¹⁸¹ bis $200^\circ \pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. *Reimers*¹⁸² erreicht bestenfalls $\pm 0,5^\circ$; bei tropfenförmigen Sublimaten herrsche 2—3 mal so grosse Unsicherheit. Dagegen lässt *Reichstein*¹⁸³ im Koflerblock nur eine Fehlergrenze von $\pm 2^\circ$ gelten.

¹⁷⁶ **Burriel**: Bull. Soc. chim. Belgique **39**, 590 (1930), s. auch C. **1931** I 2732.

¹⁷⁷ **de Beule**: Bull. Soc. chim. Belgique **40**, 195 (1931).

¹⁷⁸ **Straub**: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **56**, 263 (1937).

¹⁷⁹ **Tseng**: J. Chinese Chem. Soc. **1933**, 1, 143.

¹⁸⁰ **Kofler**: Angew. Chem. **53**, 434 (1940).

¹⁸¹ **Fuchs**: Microchimica Acta **2**, 317 (1937).

¹⁸² **Reimers**: Dansk Tidsskr. Farm. **17**, 228 (1943).

¹⁸³ **Schindler** und **Reichstein**: Pharm. Acta Helv. **20**, 85 (1945).

2. Ueberblick über die wichtigsten Methoden

A. Direkte Methoden

a) MAKRO-Methoden

Das Instrument für Temperaturmessung (Thermometer verschiedener Art, Thermoelement) taucht direkt in die innerhalb eines Thermostaten schmelzende (erstarrende) Masse ein. Es werden Zeit-Temperaturkurven aufgenommen und Haltepunkte bzw. Knicke registriert. Der Substanzverbrauch beträgt günstigenfalls einige dg, (*Golodetz*¹⁸⁴), gewöhnlich aber mehrere g, (z. B. ^{185, 186}) und bei älteren Autoren bis 20 g. Für den Versuch muss die Substanz mehrfaches Aufschmelzen und Verweilen bei Schmelztemperatur ertragen, was oft nicht zutrifft. Auch muss der Stoff eine gewisse minimale Kristallisationsgeschwindigkeit, nach *Tammann*¹⁸⁷ mindestens 3 bis 4 mm/Minute, entfalten. Andernfalls erfolgt tiefe Unterkühlung, so dass die Schmelzwärme nicht genügt, um die Masse auf die normale Schmelztemperatur zurückzuerwärmen.

Die Unterkühlung wird durch Impfen, eventuell mit dem betreffenden erstarrten Gemisch¹⁸⁸ oder durch — eventuell gekühlte — indifferente Körper (Glasperle¹⁸⁹, Filterpapierstreifen¹⁹⁰), bekämpft. Das Phänomen des glasartigen Erstarrens wurde schon vor 70 Jahren beobachtet^{191, 192}. Dass man nur wenig, nach *Pawlewski*¹⁹³ sogar nur um einige Zehntelsgrade, unterkühlen darf, ist ebenfalls schon lange bekannt¹⁹⁴.

*Skau*¹⁹⁵ bespricht einige Fehler, die der gewöhnlichen Gefrierpunktsmethode nach *Beckmann* bei binären Systemen anhaften.

¹⁸⁴ *Golodetz*: Chem.-Ztg. **26**, 223 (1916).

¹⁸⁵ *Hrynakowski*: Z. physikal. Chem. A **171**, 99 (1934).

¹⁸⁶ *Gubelmann*: Ind. Eng. Chem. **21**, 1239 (1929).

¹⁸⁷ *Tammann*: Zitat 20, p. 82.

¹⁸⁸ *Beets*: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **56**, 773 (1937).

Burnham: J. Chem. Soc. London **1934**, 1357.

¹⁸⁹ *Kenyon*: J. Amer. Chem. Soc. **56**, 1649 (1934).

¹⁹⁰ *Palomaa*: Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1662 (1942).

¹⁹¹ *Meyer*: Ann. Chem. **180**, 151 (1875).

¹⁹² *Kachler*: Ann. Chem. **191**, 146 (1878).

¹⁹³ *Pawlewski*: Anz. Akad. Wiss. Krakau, Mai 1893, ref. bei 'Roloff, Z. physikal. Chem. **17**, 325 (1895).

¹⁹⁴ *Schimmels* Berichte 1910 II 152.

¹⁹⁵ *Skau*: J. Physic. Chem. **37**, 183 (1933).

Das bekanntlich der Unterkühlung folgende Maximum in der Zeit/Temperaturkurve steigt nur bei rasch kristallisierenden Mischungen — also bei Annäherung an die Reinsubstanz — wieder bis fast zum T_F empor. Bei langsam kristallisierenden Gemischen verzögert und verflacht sich das Maximum, weshalb der Erstarrungspunkt zu tief gefunden wird. Das trifft besonders für Mischungen in der Nähe des Eutektikums zu, so dass letzteres um mehrere Grade nach unten abweichen kann. Zudem scheidet sich bei langsam kristallisierenden Schmelzen bis zur Erreichung des Temperaturgipfels mehr feste Phase aus als bei rasch kristallisierenden¹⁹⁶. Wird für diese Konzentrationsänderung keine Korrektur angebracht, dann verlagert sich das Eutektikum auch noch hinsichtlich der Prozentverhältnisse (vgl. p. 96). Es könnten daher viele Abkühlungskurven der Literatur verzerrt sein. — Ueber ähnliche Fehler bei wässrigen Lösungen siehe z. B. *Steiger*¹⁹⁷.

Bei gleicher Substanzmenge und identischer Versuchsanordnung fällt die Schmelzpunktsbestimmung umso genauer aus, je grösser die Schmelz(=Erstarrungs-)wärme ist¹⁹⁸. Man kann dann direkt aus dem Verhältnis der Kristallisierungszeiten auf das Verhältnis der Schmelzwärmen schliessen¹⁹⁹ und sie so bestimmen²⁰⁰. Nach *Skau*²⁰¹ beeinflusst eine Verunreinigung die Erhitzungskurven deutlicher als die Abkühlungskurven. *Ferguson*²⁰² verfolgt das Schmelzen lieber, als die durch Unterkühlung gestörte Abkühlung.

b) HALB-MAKRO-Methoden

In der Kapillare stellt sich der Substanzverbrauch auf höchstens einige mg. Die *Hung. IV.* mit Kapillaren von ca. 5 mm lichter Weite benötigt etwa 2—3 cg Substanz. Andere Autoren, z. B. *Pounder*²⁰³, bevorzugen für ihre thermischen Analysen ca. 0,2 g Substanz in langen, 3 mm weiten Röhrchen. Das Gemeinsame dieser Methoden ist die Befestigung des Thermometers neben und nicht in der Substanz. Daher sinkt die Genauigkeit, im Gegensatz zur Makrobestimmung, bei konstanter Anheizgeschwindigkeit, wenn

¹⁹⁶ *Andrews*: J. Physic. Chem. **29**, 914 (1925).

¹⁹⁷ *Steiger*: Pharm. Acta **20**, 321 (1945).

¹⁹⁸ *Berliner* und *Scheel*: Physikal. Handwörterbuch, Berlin 1924, p. 696.

¹⁹⁹ *Hrynakowski*: Roczniki Chem. **17**, 140 (1937), ref. in C **1937** II 4020.

²⁰⁰ *Stratton*: C. **1922** I 1163.

²⁰¹ *Skau*: Proc. Acad. Arts Sci. **67**, 551 (1933), ref. in C **1933** I 2372.

²⁰² *Ferguson*: J. Physic. Chem. **26**, 549 (1922).

²⁰³ *Pounder*: J. Chem. Soc. London **1934**, 1357.

viel Substanz mit hoher Schmelzwärme vorliegt. Viele Autoren halten die Kapillarmethode für zuverlässig²⁰⁴.

c) MIKRO-Methoden (Schmelzpunktmikroskope)

*Kofler*²⁰⁵ braucht für sein Schmelzmikroskop²⁰⁶ ca. $\frac{1}{2}$ — 1 γ Substanz. Literatur über ältere Modelle von Heizmikroskopen siehe²⁰⁷. Ein bei uns vorhandener Apparat von *Fuchs*¹⁸¹ besitzt ein eingebautes Thermometer. Keramische Rohstoffe können im Erhitzungs-Uebermikroskop untersucht werden²⁰⁸.

Häufig wird die Kapillarmethode als „Mikromethode“ bezeichnet. Wir würden den Ausdruck lieber für Methoden reservieren, die auf der analytischen Waage unwägbare Substanzmengen benötigen.

B. Indirekte Methoden:

Der F kann z. B. dilatometrisch bestimmt werden^{47, 209}. Auch der Sprung der spezifischen Wärme am F lässt sich im Kalorimeter erfassen^{70, 166}. Handelt es sich um Lösungen, so setzt man die Temperatur im Thermostaten als gegeben voraus, lässt die Konzentration sich einstellen und ermittelt sie analytisch an der gesättigten Lösung. So erhält man ebenfalls die Liquiduskurve.

Mehr für die Mineralanalyse scheint vorderhand eine Abschreckungsmethode Interesse zu haben: *Morey*²¹⁰ erwärmt Silikate auf einem Pt-Blech auf eine bekannte Temperatur, schreckt rasch ab und konstatiert glasiges Erstarren, falls die Substanz geschmolzen war.

3. Faktoren bei der Methode, die den Schmelzpunkt beeinflussen

Die Ausführungen beziehen sich hauptsächlich auf die Kapillarmethode und auf leicht pulverisierbare, einheitliche Körper oder Gemische, also nicht z. B. auf Fette.

²⁰⁴ *Steiger*: Bull. Soc. chim. France M 2, 284 (1935).

²⁰⁵ *Kofler*: Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 1096 (1943).

²⁰⁶ *Kofler*: C 1935 II 1224 betr. Oe. P. 141416 v. 17. II. 1934 Mikrochemie 15, 242 (1934); Angew. Chem. 51, 703 (1938); Beihefte Chem. 51, 703 (1938), Beihefte zu „Die Chemie“ Nr. 46 (1942); Jahresh. d. Pharm 66, 69 (1931).

²⁰⁷ *Houben*: Die Methoden der organischen Chemie, Leipzig 1925.

²⁰⁸ *Endell*: Kolloid-Z. 104, 223 (1943).

²⁰⁹ *Ssobolewa*: Z. physikal. Chem. 42, 75 (1903). "

²¹⁰ *Morey*: J. Washington Acad. of Sciences 13, 326, ref. in C 1923 II 761.

a) Allgemeines über die Apparatur

Ein grosser Apparat ist unhandlich und benötigt, wenn man ein flüssiges Bad benützt, zuviel davon. Es muss untersucht werden, ob er zwecks gleichmässiger Erwärmung isoliert und mit Rührwerk versehen werden sollte (vgl. auch die Laboratoriumserfahrungen von *Cohen Henriquez*²¹¹). *Snethlage*²¹² und vor ihm schon andere^{213, 214} befürworten stossweise Handrührung, die geeigneter als eine mechanische sein soll (Arm- und Spiralarührer z. B.²¹⁵). *Brit. Ph.* 1932 und *USP XII* schreiben Handrührer vor, während *Codex Gall. 6* und *Svenska F. 1925* auch Durchmischung mittelst Zirkulation offenlassen. Apparate mit Konvektion existieren in grosser Zahl, so der bekannte Thiele-Apparat²¹⁶, der von *Berl* und *Kullmann*¹⁴¹ allerdings ganz verworfen wird. Diese Autoren erhielten z. B. mit Fluoren (F nach Beilstein = 114 — 115⁰) Werte von 108,5 bis 116,8⁰, je nach der Arbeitsweise, wobei allerdings das Erhitzungstempo nicht angegeben wird. Als Beispiel für einen Apparat mit Konvektion sei noch derjenige von *Bernoulli*²¹⁷ mit kugelförmigem Bau angeführt, mit dem thermische Analysen in recht zufriedenstellender Weise durchgeführt werden konnten.

Bei einem eventuell isolierten Apparat ist auch die Abkühlungszeit in Serienversuchen zu prüfen. Wählt man einen kleinen Apparat, so muss man mit einem Mikrobrenner die Erwärmung richtig lenken können.

Der solideste, sauberste und stets gebrauchsfertige Apparat ist der Schmelzblock; sein Preis stellt sich aber höher als der von Glasapparaturen. Bei letzteren fällt die Bruchgefahr ins Gewicht. So erscheint z. B. der Apparat von *François*²¹⁸ zur Ablesung direkt korrigierter Schmelzpunkte günstig. Er ist aber zu zerbrechlich.

Ueber die Anforderungen an ein Normalthermometer orientiert jedes Lehrbuch der Physik. Die genauesten Vorschriften über die Thermometer erlässt *USP XII*. Auch *Brit. Ph.* 1932, *DAB VI*, *Nederl. Ph. V.*, *Ph. Dan. VIII* und *Ph. H. V.* (ähnlich *Ph. Belg. IV*) fordern bestimmte Thermometer; *DAB VI* und *Nederl. Ph. V.* ohne

²¹¹ *Cohen Henriquez*: Chem. Weekl. 32, 239 (1935), ref in C 1935 II 251.

²¹² *Snethlage*: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 52, 139 (1933).

²¹³ *Kunz-Krause*: Pharm. Ztrh. 42, 45 (1901), 58, 561 (1917).

²¹⁴ *Hibbert*: Analyst 43, 216 (1918).

²¹⁵ *Avery*: J. Ind. Eng. Chem. 20, 570 (1928).

²¹⁶ *Thiele*: Jahresb. d. Pharm. 42, 114 (1907).

²¹⁷ *Bernoulli*: Helv. Chim. Acta 13, 511 (1930).

²¹⁸ *François*: J. Pharm. Chim. 22, 215 (1920).

Angabe der Ausmasse. *USP XII* gestattet daneben ausdrücklich andere Apparate oder Methoden derselben Genauigkeit. Häufig benutzt man das Thermoelement. Nach *Euler*²¹⁹ soll auch dieses viele Fehlerquellen besitzen; die Genauigkeit sei unter 200° bestenfalls $\pm 1 - 1,5\%$ und über 200° $\pm 2\%$. Das Platin-Widerstandsthermometer gilt bis ca. 500° als das genaueste Messinstrument für Temperaturen²²⁰. *Burriel*²²¹ gebraucht Widerstandsthermometer aus Golddraht. Ueber Feder- und Dampfspannungsthermometer orientiert z. B. *Wuest*²²². Eine Eichung elektrisch geheizter Mikroskopische ist auch durch Testsubstanzen möglich, vgl. darüber den Abschnitt „Ablesung“.

Die Handhabung des Apparates soll relativ einfach und ungefährlich sein. Vergisst man z. B. an dem modifizierten Apparat nach *Roth* des *DAB VI.*, durch Drehen eines Glasstöpsels die Kommunikation der erhitzten Innenluft mit der Aussenluft herzustellen, dann kann das unangenehme Folgen haben.

Der Apparat soll die Badflüssigkeit vor Staub und Feuchtigkeit schützen. Auch soll er verhindern, dass z. B. bei Verwendung von Schwefelsäure deren Dämpfe belästigen. Der Luftzug soll besonders vom Thermometer ferngehalten werden, um auch bei hohen Temperaturen einen gleichmässigen Anstieg zu gewährleisten.

Es ist ein Vorteil, wenn die Schmelzpunktsröhrchen während des Erhitzens nach Wunsch eingeführt werden können²²³. So muss die Substanz nicht die ganze Aufwärmungszeit ertragen (z. B. Einführung von Acidum acetylosalicum in das vorgeheizte Bad nach *Ph. H. V.*, vgl. auch²²⁴ über die Methode des *DAB VI.*).

Der Apparat soll eine möglichst präzise Beobachtung und Ablesung gestatten. Daher ist unseres Erachtens eine Lupe unerlässlich. Kugelformen verzerren das Bild der Substanz oder die betreffende Stelle der Thermometerskala.

Endlich soll die Apparatur leicht zu reinigen und zu trocknen sein.

Apparate sind in grosser Zahl konstruiert bzw. bestehende verbessert worden. Doch können wir nicht a priori die Meinung von *Weygand*¹²⁴ teilen, dass alle Modelle dasselbe leisten.

²¹⁹ *Euler*: Arch. Eisenhüttenwesen **9**, 73 (1935), ref. in C 1935 II 2549.

²²⁰ *Hoge*: J. Res. Nat. Bur. Standards **28**, 217 (1942), ref. in C 1943 II 1485.

²²¹ *Burriel*: Bull. Soc. chim. Belgique **39**, 605 (1930).

²²² *Wuest*: Arch. techn. Mess. **145**, T. 77 (1943), ref. in C 1943 II 1826.

²²³ *Speter*: Jahresber. d. Pharm. **60**, 101 (1925).

²²⁴ *Carswell*: J. Amer. Pharm. Ass. **16**, 306 (1927).

b) Das Aufheiz-Bad

Die von den Pharmakopoen geprüften Schmelzpunkte liegen allgemein zwischen ca. 28° (Guaiakol) und über 270° (Theophyllin). Eine zwischen Zimmertemperatur und ca. 300° taugliche Badflüssigkeit ist also vorteilhaft, um das öftere Auswechseln und Reinigen der Apparatur zu vermeiden.

Das Aufheizbad soll eine in sich möglichst gleichmässige Temperatur gewährleisten, also ein gutes Wärmeleitvermögen besitzen. Die bequemen und sauberen Luftbäder finden hauptsächlich beim Schmelzblock Anwendung, wurden aber auch sonst oft vorgeschlagen, z. B. ²²⁵, ²³⁴. Ohne gewisse Vorsichtsmassregeln (Vorheizen, Mischung mit Kaltluft und Durchsaugen in etwas kostspieligen Apparaturen) ²²⁶ können sie grössere Fehler bedingen ²²⁷.

Das Bad soll nach Möglichkeit chemisch indifferent sein. Bis 90° werden Wasser, weiterhin Salzlösungen und bis 150° Glycerin benutzt ²²⁸, ²²⁷. *Winkler* ¹³⁴ gebraucht bis 140° Pentachloräthan. *Schlechter* ²²⁹ empfiehlt 2-Chlor-Diphenyl (F = 34°, K.P. = 267°) und 4-Chlor-Diphenyl (F = 75,5°, K.P. = 282°), sowie höher chlorierte Diphenyle. Die Phosphorsäure findet nach *Snell Foster Dee* ²³⁰ Verwendung. Die automatische Zirkulation im Thiele-Apparat beginnt bei ca. 100°. Ab 213° wandelt sie sich unter Dampfentwicklung in Pyrophosphorsäure um, weshalb sie nach höherem Erhitzen jeweils mit Wasser regeneriert werden muss. Auch greift sie auf die Dauer das Glas an. Organische Verunreinigungen lassen sich, so wie auch bei Schwefelsäure, durch einen Kristall Kaliumnitrat beheben. In den USA. werden häufig Bäder aus fetten Oelen vorgezogen. So schlägt *USP. XII.* Baumwollsamölen und dessen Hydrierungsprodukte vor. Sesamöl dient bis 300°. *Bosart* ²³¹ und *Grauenstein* ²³² mischen das Baumwollsamölen noch mit Bienenwachs, so dass eine Entflammung der entwickelten Dämpfe erst über 300° erfolgt. *Brown* ²³³ empfiehlt Dibutylphthalat (K.P. des n-Dibutylphthalates = 340°), das in den USA. vielseitige technische

²²⁵ **ter Meulen:** Chem. Weekbl. **24**, 36, ref. in C **1927** I 1709.

²²⁶ **Hosking:** J. Soc. Chem. Ind. **45**, T 89, ref. in C **1926** II 69.

²²⁷ Comm. Nederl. Ph. V., Deel I, p. 230 ff.

²²⁸ **Tschelinzeff:** Bull. Soc. chim. France M **6**, 256 (1939).

²²⁹ **Schlechter:** Ind. Eng. Chem. An. Ed. **10**, 392 (1938).

²³⁰ **Snell Foster Dee:** Ind. Eng. Chem. An. Ed. **2**, 287 (1930).

²³¹ **Bosart:** J. Am. Chem. Soc. **31**, 724 (1909).

²³² **Grauenstein:** J. Am. Chem. Soc. **43**, 212 (1921).

²³³ **Brown:** J. Chem. Education **14**, 380 (1937), ref. in C **1938** I 1625.

Anwendung findet. *Kerckow*²³⁴ setzt sich für Paraffinöl ein, da es in seinem Apparat im Untersuchungslabor der I.G.-Farben allein Temperaturgleichheit gewährleiste. Verfärbungen der Oele sind irreversibel. — Ein eutektisches Gemisch von 54,5% KNO_3 und 45,5% NaNO_3 verflüssigt sich bei höheren Temperaturen und ist für hohe Schmelzpunkte nützlich.^{235, 236} *Brit. Ph. 1932* und *USP XII.* nennen für hohe Temperaturen Bäder aus 30 T. K_2SO_4 und 70 T. H_2SO_4 . *Rassfeld*²³⁷ findet über 270° die Dämpfe der Schwefelsäure störend und die Zugluft abkühlend; er bevorzugt daher Metallbäder, z. B. aus Zinn.

Innert des häufigst gebrauchten Temperaturintervalls sollte das Bad möglichst keine lästigen Dämpfe aussstossen. Solche können die Glaswand beschlagen und die Sicht behindern (z. B. Wasser), entflammbar sein (z. B. gewisse Paraffinöle, deren niedrig siedende Fraktionen nicht genügend abdestilliert wurden) oder endlich den F herabsetzen. Nach *Nierenstein*²³⁸ sublimiert Purpurogallin im Paraffinbad, ohne zu schmelzen, schmilzt aber im Schwefelsäurebade unter Zersetzung bei 272 — 75°. Wenn durch 10 — 15 cm lange Kapillaren den Schwefelsäuredämpfen der Zutritt verwehrt wird, dann schmilzt Purpurogallin auch im Schwefelsäurebad nicht. *Lehmann*¹²³ gibt an, dass schon Spuren organischer, flüchtiger Verbindungen in diesem Sinne wirken könnten.

c) Die Heizquelle

Prinzipiell erscheint jede Heizquelle geeignet, die der Grösse der Apparatur angepasst und gut regulierbar ist. Neben dem Mikrobrenner spielt die elektrische Heizung in Form von Tauchsiedern, Kochern und allgemeinen Heizspiralen mit Widerstandsregulierung eine grosse Rolle. Für Messungen am Heizmikroskop ist die elektrische Heizung unerlässlich, für die gewöhnlichen Apparate mit Kapillare aber leider zu teuer.

d) Die Kapillare

Das Schmelzröhrchen ist gewöhnlich gerade. *Winstanley*²³⁹ biegt es für hitzeempfindliche Substanzen ab und taucht es erst am F

²³⁴ *Kerckow*: Chem. Ztg. 53, 219 (1929).

²³⁵ *Schwinger*: Mh. Chem. 34, 977 (1913).

²³⁶ *Gerngross*: Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 739 und 1071 (1924).

²³⁷ *Rassfeld*: J. prakt. Cem. (2) 92, 467 (1915).

²³⁸ *Nierenstein*: Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 3153 (1913).

²³⁹ *Winstanley*: Pharm. J. 125, 147 (1930).

ein. Für sehr hygroskopische Stoffe eignet sich nach *Backer*²⁴⁰ ein H-förmiger Glasapparat mit P_2O_5 in einem Schenkel. *Picard*²⁴¹ benützte 1872 eine oben trichterförmig erweiterte und U-förmig umgebogene Kapillare mit einem zugeschmolzenen Ende. Darin beobachtete er das Emporrutschen der Substanz am F durch die sich ausdehnende Luft. Auf die trichterartige Erweiterung zwecks erleichterter Beschickung wird später noch mehrfach zurückgegriffen, so von *Hager*²⁴² und *Warnecke*²⁴³.

Die Länge muss, falls es sich um nicht zugeschmolzene Röhren handelt, natürlich so sein, dass die Oeffnung das Flüssigkeitsniveau überragt, also ca. 7—10 cm. Die Frage des Eindringens störender Dämpfe des Bades in offene Kapillaren und des Zuschmelzens ist zu prüfen. *Codex Gall. 6* vermerkt für *Acidum acetylosalicum* einen point de fusion instantané von 135° , in zugeschmolzener Kapillare aber von 132° .

Als Wandstärke wird gewöhnlich angegeben: „dünn“. *USP. XII.* nennt als Anhaltspunkt 0,2—0,3 mm und *Ph. Hung. IV* 0,3 mm. So wird der Wärmefluss möglichst nicht behindert.

Die lichte Weite wird gewöhnlich mit ca. 1 mm (*Ph. Hung. IV* 3 mm) angegeben. Die Versuche *Landolts*¹²⁷, der bei 2° Temperatursteigerung pro Minute den F in engeren Kapillaren (0,4—0,8 mm Weite) stets etwas höher fand als in weiteren (1,0—1,5 mm), sind von anderen Autoren, so von *Küster*¹³¹ und *Francis*¹²⁵, widerlegt ,d. h. auf eine zu hohe Aufheizgeschwindigkeit zurückgeführt worden. Eine Einwirkung der lichten Weite kapillarer Räume auf den F des Inhaltes tritt erst bei viel engeren Kapillaren auf (vgl. Kapitel II).

Wichtig erscheint die verwendete Glassorte. Wiederholt ist konstatiert worden, dass Entglasungsprodukte (Alkalikarbonate) den F herabsetzen, bzw. dass kleinere Kristalle in enger Berührung mit einer Wand aus gewöhnlichem Glas bis ca. 10° tiefer schmelzen können (*Schoorl*²⁴⁴). Dieser Gesichtspunkt erscheint für das Schmelzmikroskop besonders interessant. Wir bemühten uns vergeblich, durch unsere gewöhnlichen Bezugsquellen Objektträger bzw. Deckgläschen aus Jenaerglas aufzutreiben. *Harper*²⁴⁵ und vor

²⁴⁰ **Backer:** Jahresber. d. Pharm. **55**, 85 (1920).

²⁴¹ **Picard:** Ber. deutsch. chem. Ges. **8**, 687 (1872), **Riedels Ber.** 1906, p. 18.

²⁴² **Hager:** Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Berlin 1938, Bd. I, p. 11.

²⁴³ **Warnecke:** Dtsch. Apoth. Ztg. **35**, 121 (1920).

²⁴⁴ **Schoorl:** Z. physikal. Chem. Abt. A, **160**, 158 (1932).

²⁴⁵ **Harper:** J. Chem. Soc. London **1941**, 1878.

ihm *Howard Jones*²⁴⁶ sahen eine beträchtliche Erniedrigung der Schmelzpunkte von α -Toxicarol und verwandter Verbindungen in Kapillaren aus weichem Glas, welcher Einfluss erst oberhalb 130° merklich werde. *Weygand*²⁴⁷ macht darauf aufmerksam, dass z. B. bei natürlichen, ziemlich reinen Triglyceriden kleine Verunreinigungen die Ausbildung der stabilen, hochschmelzenden Modifikation verhindern können. Somit vermögen geringe Beimengungen den F einer polymorphen Substanz nicht nur stetig, sondern auch unstetig zu erniedrigen. Auch das Glaskali kann in diesem Sinne wirken. Ein Gemenge von stabiler und metastabiler Form gibt einen unscharfen F¹²⁴. *Dieckmann*²⁴⁸ diskutiert den Einfluss von Spuren von Alkali auf die Keto-Enolisomerie. Gewöhnliches Glas enolisieren die Ketoform sehr rasch, wodurch Herabsetzung des F eintrete. *Tollenaar*²⁴⁹ konnte aus demselben Grunde bei der Aufnahme von Schmelzdiagrammen verschiedener Oxy-Acetone keine Kapillaren aus Alkaliglas gebrauchen. *Georg*²⁵⁰ bestimmte die Schmelzpunkte von Zuckerderivaten mit freier Aldehyd- und Keto-gruppe und fand ebenfalls Depressionen des F. Auskochen mit verdünnter Salzsäure beseitigte den Alkali einfluss; doch wirkten dafür kaum entfernbare Spuren Säure hydrolysierend, z. B. bei Rohrzucker. Damit erhebt sich die Frage der Reinigung des Glases. *Howard Jones*²⁴⁶ findet die Resultate in mit Putzsäure gereinigtem und ungereinigtem Glase nicht merklich verschieden; *Schoort*²⁴⁴ ist anderer Meinung. — Die strenge Auslegung der Vorschriften der *Ph. H. V.* über Geräteglas (S. 35) führt dazu, dass auch für Kapillaren unbedingt alkaliarmes Glas zu verwenden sei. In praxi überwiegt aber der Gebrauch von gewöhnlichem Glas. Es ist festzustellen, wie weit die Glassorte allgemein Einfluss auf den F hat.

Im Schwefelsäurebad wird Befestigung des Schmelzröhrchens am Thermometer mittelst Adhäsion empfohlen. Gummischlingen und Drähte dienen ebenfalls als gewöhnliche Hilfsmittel. Es sind viele teilweise recht kostspielige Haltevorrichtungen für das Schmelzröhrchen angefertigt worden. Einfach ist das Verfahren *Lochtes*²⁵¹, einen Glasstab an das Thermometer zu binden und in der so entstandenen Rille die Kapillare zu befestigen. *Kaelin*²⁵²

²⁴⁶ **Jones:** J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1760 (1941).

²⁴⁷ **Weygand:** Naturwiss. **19**, 660 (1931).

²⁴⁸ **Dieckmann:** Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2204 und 2213 (1916).

²⁴⁹ **Tollenaar:** Z. anorgan. Chem. **229**, 418 (1936).

²⁵⁰ **Georg:** Helv. Chim. Acta **15**, 929 (1932).

²⁵¹ **Lochte:** Ind. Eng. Chem. Analyt. Ed. **2**, 200 (1930).

²⁵² **Kaelin:** Schweiz. Apoth. Ztg. **82**, 405 (1944).

beschreibt einen Halter aus Kupferdraht, der die Anordnung von mehreren Kapillaren zugleich erlaubt.

e) Die Wärme-Isolation

Es ist zu prüfen ob man besonders für hohe Temperaturen den Apparat gegen Zugluft isolieren müsse und ob dies dann nicht die Abkühlung innert nützlicher Frist erschwere. Die Frage der Wärme-Isolation ist eng verknüpft mit der des einfachen oder doppelten Bades. Bekanntlich sollen doppelte Bäder einen gleichmässigeren und von den äusseren Einflüssen ungestörteren Temperaturanstieg gewährleisten. *DAB. VI., Ph. Hung. IV., Ph. Dan. VIII. und Ph. H. V.* (sowie *Ph. Belg. IV.*) arbeiten mit doppelten Bädern, die beide dieselbe Badflüssigkeit enthalten. Analoge Vorschläge macht auch der *Comm. Nederl. Ph. V.* Aeusseres Luftbad mit innerem Flüssigkeitsbad benützen z. B. *Kerckow*²³⁴, *Schwinger*²³⁵ und andere.

f) Die Beleuchtung

Ein doppeltes Flüssigkeitsbad ist durchsichtig, und man arbeitet einfach im diffusen Tageslicht. Dagegen ist eine Isolation meist undurchsichtig. Damit stellt sich die Frage, wie und wo am besten der Zutritt von Licht erfolgt. *Küster*¹³¹ und andere Autoren (z. B.⁵⁷) lassen das Licht schräg von hinten einfallen, um das Aufhören der Totalreflexion wahrzunehmen. Im Schmelzblock ist die Beobachtung bei seitlicher oder bei Beleuchtung von hinten (durchfallendem Licht) möglich. Die nötige Intensität der Beleuchtung muss geprüft werden.

Eine besondere Rolle spielt die Beleuchtung bei Mikro-Molekulargewichtsbestimmungen, wo es auf das Verschwinden der letzten Kristalle ankommt. *Keller* und *Halban*²⁵³ stellen neuerdings fest, dass man hier nur schwer ohne polarisiertes Licht auskomme. Nach *Richter*²⁵⁴ stellt der Mikropolychromar ebenfalls eine wertvolle Hilfe dar, besonders bei Fettkristallen, die in fester und flüssiger Phase nur einen kleinen Brechungsunterschied haben. *Kofler*²⁰⁶ kombiniert das Heizmikroskop mit polarisiertem Licht, während *Fuchs*¹³¹ sich mit seitlichem Auflicht begnügt. Durchfallendes Licht wird am Mikroskop von allen Autoren abgelehnt. *Rimington*²⁵⁵ beschreibt das Schmelzen dunkler Materialien, wobei sich oft wenig

²⁵³ **Keller:** *Helv. Chim. Acta* **27**, 1439 (1944).

²⁵⁴ **Richter:** *Naturwiss.* **21**, 517 (1933).

²⁵⁵ **Rimington:** *Microchimica Acta* 1938, p. 4.

Aenderung im mikroskopischen Aussehen erbege und setzt sich ebenfalls für das polarisierte Licht ein. *Vorländer*²⁵⁶ dagegen findet manche Uebergänge am deutlichsten bei seitlicher Belichtung. Der im Institut vorhandene Apparat von *Fuchs* ist in dieser Hinsicht zu überprüfen.

g) Die Vorbehandlung der Substanz

Die meisten Pharmakopöen lassen die Substanz — es handelt sich um leicht pulverisierbare Körper, nicht um Fette — wenn nichts Spezielles vorgeschrieben ist, 24 Stunden im Exsiccator über Schwefelsäure trocknen. *Brit. Ph. 1932* schreibt ein Trocknen „weit unter dem F“ vor. *F. Espan. VIII.* und *F. Port. 1935* gestatten auch einige Stunden Trocknen auf einem Tonteller oder Fliesspapier im Exsiccator, die letztere Pharmakopöe zudem den Trockenschrank. Manche Substanzen verflüssigen sich aber im Trockenschrank bei tieferer Temperatur als dem F¹¹⁰. Beim etwas gewaltsam anmutenden Aufschmelzen nach *Ph. Hung. IV* kann man annehmen, dass das Wasser entweicht. Zwar ist das aus Kapillaren nur schwer der Fall. So macht *Hagers Ergänzungsband*²⁵⁷ darauf aufmerksam, dass beim gewöhnlichen Anfertigen der Kapillare am Grunde ein Tröpfchen Kondenswasser zurückbleibe, wodurch dann die Trockenmassnahmen illusorisch würden.

*Lehmann*¹²³ schreibt schon Spuren von organischem, noch anhaftenden Kristallisationsmittel oder sogar den Dämpfen der Laborluft einen Einfluss auf den F zu. Er empfiehlt das Trocknen im evakuierten Exsiccator, da die Schwefelsäure hauptsächlich nur Wasser und Alkohol aufnimmt.

Fast alle Pharmakopöen schreiben ferner das Pulvern vor. *U.S.P. XII* lässt sehr fein pulvern. Es ist nicht immer mit Deutlichkeit angegeben, ob das Pulvern vor oder nach dem Trocknen erfolgen soll. Es wäre anzunehmen, vor dem Trocknen, da dann eventuelle Vakuolen mit eingeschlossener Mutterlauge in grösseren Kristallen freigelegt werden und man gleichzeitig auch einer nachträglichen Wiederaufnahme von Wasser während des Pulverns hygroskopischer Substanzen vorbeugt. *F. Espan. VIII* spricht ausdrücklich von einem Pulvern nach dem Trocknen.

Da aller kleinste Teilchen einen etwas höheren Dampfdruck haben als grössere, sollten sie auch bei tieferer Temperatur schmelzen.

²⁵⁶ **Vorländer:** Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 2652 (1925).

²⁵⁷ Ergänzungsband zu **Hager** (Zitat 242), Berlin 1944.

*Pawlow*²⁵⁸ glaubte beobachtet zu haben, dass bei Temperaturen knapp unter dem F zuerst die feinsten Teilchen schmelzen, wodurch an der Wand eine Art „Nebelphänomen“ sich herausbilde. Andere Autoren, so *Meissner*²⁵⁹, vermochten das vorzeitige Schmelzen feinsten Teilchen nicht zu bestätigen. Der Zerkleinerungsgrad, bei dem ein solcher Einfluss wirklich auftritt, kann durch einfaches Pulvern nicht erreicht werden. *Meissner* konstatiert zwar ebenfalls das „Nebelphänomen“, erklärt es aber als Reflex. Die genauen Umrisse der Teilchen könne man nie erkennen, da man sie nur unter einem Winkel betrachte, der kleiner sei als der Winkel der Totalreflexion.

Es ist festzustellen, ob man mit der gewählten Methode den Schmelzvorgang an feinerem oder an gröberem Pulver besser beobachten kann.

h) Die Beschickung der Kapillare

Durch das Pulvern werden manche, aber nicht alle Substanzen oft für längere Zeit elektrisch aufgeladen und haften hartnäckig an der Wand des Schmelzröhrchens. Fallenlassen des letzteren durch ein langes Glasrohr auf eine harte Unterlage (Steingut etc.), kreisförmiges Rütteln in einer Eprouvette, Erschüttern durch Bestreichen mit einer Feile oder Feststampfen (Glasfaden, Draht) befördert die Substanz auf den Grund der Kapillare. Als Schichthöhe wird angegeben: von *U.S.P. XII* 2,5 — 3,5 mm nach dem Zusammenrütteln, vom *Codex Gall. 6* mindestens 3 mm, von *F. Espan. VIII* 1 — 4 mm, von *F. Port. 1935* 2 — 4 mm, vom *D.A.B. 6* 2 — 3 mm nach dem Zusammenrütteln, von *Ph. H. V.* und *Ph. Dan. VIII* 3 mm.

Die Schichthöhe muss jedenfalls so bemessen sein, dass der Schmelzvorgang gut sichtbar wird, aber nicht zu gross, weil sonst infolge trägen Schmelzens einer reichlichen Substanzmenge der F zu hoch ausfiele. Das Feststampfen soll u. a. möglichst die Bildung einer Dampfhülle verhindern, die als schlechter Wärmeleiter das Schmelzen verzögere. Letztere Ansicht stammt von *Lehmann*¹²³.

Es ist festzustellen, ob und wie weit das Feststampfen sich empfiehlt und ob oben festhaftende Teilchen die Beobachtung erleichtern.

²⁵⁸ *Pawlow*: Z. physikal. Chem. **65**, 1, 24 und 545 (1909),
68, 316 (1910),
74, 562 (1910).

²⁵⁹ *Meissner*: Z. anorgan. Chem. **110**, 169 (1919).

i) Das Aufheizen

Fast alle Pharmakopöen lassen von ca. 10^0 unter dem F an ca. 2^0 (*Svenska Farm. 1925* 1— 2^0) pro Minute erhitzen, so wie es *Landolt 1889*¹²⁷ beschrieb. *Brit. Ph. 1932* führt die Substanz-Kapillare erst ca. 10^0 unterhalb des F ein. *U.S.P. XII* stellt das Anbringen der Kapillare erst ca. 30^0 unter dem F frei. Am F selbst muss die Aufheizgeschwindigkeit ca. $\frac{1}{2}^0$ pro Minute betragen.

In der Literatur wird öfters angeführt, dass die Aufheizgeschwindigkeit von ca. 2^0 pro Minute am F grundsätzlich zu hoch ist, so von *Küster*¹³¹, der „aus Zeitersparnis“ seine Kapillaren in schon vorgewärmte Bäder einlegte, *Francis*¹²⁵ und anderen. Die Temperatur wird am F um ca. $1/10^0$ pro Minute oder noch weniger gesteigert. *Kircheisen*⁵⁷ hält bei Aufnahme ihrer Schmelzkurven $\frac{1}{2}^0$ — $\frac{1}{3}^0$ Temperaturerhöhung pro Minute ein. Bei steigendem Erhitzen zeigt das Thermometer einen Gang¹¹⁰. *Kofler* erwärmt am Schmelzmikroskop um ca. 4^0 pro Minute.

Das Heizen mit einem Brenner kann auf verschiedene Art erfolgen: leuchtende oder nicht leuchtende Flamme, grössere oder kleinere Entfernung des Brenners vom Apparat bei höher oder tiefer gestellter Flamme, eventuelle Zwischenschaltung eines Drahtnetzes, Heizung senkrecht von unten oder mehr tangential, um die Zirkulation in Gang zu setzen (*Friedrichs*²⁶⁰), Fächeln oder Fixieren usw. Diese Arbeitsweisen sind auf ihre Eignung zu überprüfen.

k) Die Ablesung

Sie hängt natürlich mit der Art der Wärmemessung zusammen. Zur Identitäts- und Reinheitsprüfung kann man nach *Stollé*²⁶¹, *Schamelhout*²⁶² und anderen Verfassern ohne Temperaturmessung auskommen. In einem gleichmässig erwärmten Milieu müssen dann der zu untersuchende Körper, ein Muster sicherer Reinheit und das Gemisch beider im gleichen Intervall schmelzen. Oefters ist auch das Eichen der Apparat bzw. des Thermometers mittelst bekannter Reinsubstanzen empfohlen worden (*Vorländer*²⁵⁶, *Shin-ichiro Fujise*²⁶³). Das Verfahren hätte den Vorteil, dass man sich um eine eventuelle Fadenkorrektur nicht mehr zu kümmern brauchte.

²⁶⁰ **Friedrichs:** Z. angew. Chem. **34**, 61 (1921).

²⁶¹ **Stollé:** Jahresb. d. Pharm. **49**, 85 (1914).

²⁶² **Schamelhout:** J. Pharm. Chim. (7) **30**, 177 (1924).
J. Pharm. Belgique **6**, 917 (1924).

²⁶³ **Shin-ichiro-Fujise:** C **1941** I 3552.

*Dolique*²⁶⁴ bestimmt gleichzeitig Schmelzpunkte verschiedener Höhe an einem in mm eingeteilten, gleichmässig erwärmten Kupferstab mit feststellbarem Temperaturabfall. Verunreinigungen liefern eine Schmelzzone.

Meistens wird mit dem Thermometer gearbeitet. Die Ablesung ist im Steigen zuverlässiger als im Sinken. Es ist auf den Parallaxenfehler zu achten, der besonders bei langen Normalthermometern, z. B. dem der *Ph. H. V.*, bei höheren Temperaturen stören kann. *Adams*²⁶⁵ konstruierte eine Ableselupe für Buretten und Thermometer zur Vermeidung dieses Fehlers. *Blank*²⁶⁶ beobachtet mit Hilfe zweier total reflektierender Prismen, *Speroni*²⁶⁷ mit zwei Spiegeln gleichzeitig Kapillare und Thermometer.

1) Die Korrektur

Sehr wichtig ist die für neuere Veröffentlichungen selbstverständliche Fadenkorrektur. Sie kann auf drei Arten erfolgen:

1. Durch eine Versuchsanordnung, die den ganzen Quecksilberfaden möglichst auf die Temperatur der schmelzenden Substanz bringt. Z. B. stützte sich *Junge*²⁶⁸ noch 1929 auf die Behauptung, dass die Mehrzahl der F-angaben in der Literatur unkorrigierte seien, weshalb er einen Apparat mit Zirkulation und völlig eintauchendem Thermometer beschrieb. Es gibt viele andere Konstruktionen, vgl. darüber die Lehr- und Handbücher. Für verkürzte Thermometer, z. B. pro 100° nur 5 cm lange²⁶⁹, wird der Apparat natürlich bedeutend handlicher. Es ist festzustellen, wie weit sich eine hohe Flüssigkeitssäule von geringem Durchmesser ohne Rührwerk gleichmässig durchwärmt und ob die allfälligen Differenzen für die Korrektur eine Rolle spielen. *Brit. Ph. 1932, D.A.B. 6* und *Ph. Hung. IV* erreichen eine teilweise Korrektur durch Verwendung hoher Mikrobecher bzw. langhalsiger Rundkolben, die bis zu einer vorgeschriebenen Höhe mit Badflüssigkeit gefüllt werden.

2. Berechnete Korrektur: Eine Formel wurde von *Kopp* aufgestellt, mit Abänderung der Konstanten von *Holzmann* und *Thorpe*²⁷⁰:

²⁶⁴ *Dolique*: J. Pharm. Chim. (8) 22, 441 (1935).

²⁶⁵ *Adams*: J. Opt. Soc. America 12, 375, ref. in C 1926 II 268.

²⁶⁶ *Blank*: J. Chem. Educ. 9, 1975 (1932), ref. in C 1933, I 88.

²⁶⁷ *Speroni*: Ann. Chim. applicata 23, 432 (1933), ref. in C 1934 I 732.

²⁶⁸ *Junge*: Chemiker-Ztg. 53, 996 (1929).

²⁶⁹ *Chao-Lun-Tseng*: J. Chin. Chem. Soc. 1, 143 (1933), Sci. Quart. nat. Univ. Peking 4, 283 (1934), ref. in C 1934 II 3011.

²⁷⁰ *Riedels* Berichte 1906, p. 16.

Korrektur in Graden = $k \cdot N (T - t)$

k = scheinbarer Ausdehnungskoeffizient des Hg im Glase, etwas abhängig von der Glassorte. Für die gebräuchlichen Thermometergläser ist $k = 0,00015$ (*U.S.P. XII*) bzw. $1/6300$, $0,00016$ (*Ned. Ph. V.*).

N = Zahl der herausragenden Grade.

T = Endtemperatur des Schmelzens.

t = mittlere Temperatur des herausragenden Fadens.

Den grössten Unsicherheitsfaktor bringt t mit sich. Man ist gezwungen, dafür die an einem Hilfsthermometer abgelesene Temperatur einzusetzen, das in der Mitte des herausragenden Fadens angebracht wird. Natürlich misst man so bestenfalls die Temperatur der Glashülse des Normalthermometers und bei schlechtem Kontakt, Luftzug etc. nicht einmal diese, womit die berechnete Korrektur ein wenig zu hoch ausfällt.

3. Ermittlung einer Eichkurve für die betr. Apparatur mit einer Reihe reiner Standardsubstanzen: siehe p. 59.

Codex Gall. 6, *F. Espan. VIII*, *F. Port. 1935* und *Svenska F. 1925* erwähnen nichts von einer Fadenkorrektur. Diese Pharmakopöen scheinen eine Korrektur aber stillschweigend vorauszusetzen; denn die höchsten von ihnen angegebenen Schmelzpunkte stimmen meist mit den korrigierten Daten der Literatur ziemlich überein.

Die Apparate der *Ph. H. V.* (zugleich der *Ph. Belg. IV*) und der *Ph. Dan. VIII* lassen eine direkte oder berechnete Korrektur durch ihre Form nicht zu. Eine Eichkurve für solche Apparate lässt sich aufstellen, wenn die Dimensionen der Apparatur und des Thermometers vollständig vorgeschrieben, die Eintauchtiefe bekannt und die Handhabung (z. B. Geschwindigkeit des Aufheizens) immer die gleiche sind. Beim Apparat der *Ph. H. V.* ist z. B. die Länge des Halses nicht vorgeschrieben; doch ist dieser so lang, dass meist der ganze Hg-Faden sich innerhalb des Apparates bei etwas erhöhter Temperatur befindet. *Liem*²⁷¹ versuchte die Ablesungen nach *Ph. H. V.* direkt zu korrigieren. Hiezu brachte er neben das Hauptthermometer anstelle des Schmelzröhrchens je ein verkürztes, geeichtes Anschütz-Thermometer, dessen Skala sich jeweils völlig im Flüssigkeitsbade befand. Es ist leicht zu berechnen, dass das innere Flüssigkeitsniveau (ohne Berücksichtigung der Ausdehnung beim Erhitzen) nur ca. 3,4 cm hoch stehen darf, wobei das Hauptthermometer ca. 2,4 cm tief hineinragt. Weiter durfte auch der jeweilige

²⁷¹ **Liem:** Ueber die Reinheitsprüfung offizineller Alkaloide. Diss. ETH. Zürich, 1929, p. 20.

Faden des Anschütz-Thermometers nicht reichen. *Liem* erhielt so fünf direkt korrigierte Werte, zwischen denen interpoliert wird. Korrigierte F-Werte sind sehr erwünscht; denn es erscheint nicht ganz ungefährlich, sich wie die *Ph. H. V.* durch einen eigenen Apparat von den Werten der Literatur zu distanzieren. So durchgeführte Messungen lassen sich eben nicht genau mit denen anderer Länder bzw. der Industrie vergleichen. Die schlussendlich gefundenen Schmelzpunkte, besonders für neu einzuführende Substanzen, beruhen dann auf den Arbeiten nur weniger Beobachter, die gerade an diesem Apparat arbeiteten. Wir werden später sehen, dass auch die Korrektur nach *Liem* nicht ganz einwandfreie Zahlen ergibt.

4. Anforderungen an Apparatur und Verfahren zur Erzielung einer brauchbaren F-Bestimmung.

Der Schmelzpunktsapparat für ein Apothekenlaboratorium sei nicht zu kompliziert und zu teuer, stabil, handlich, sauber und geeignet für Reihenversuche. Das Verfahren soll von einem sorgfältigen Beobachter ohne lange Einarbeitung beherrschbar sein. Es soll nicht zuviel Material und zuviel Zeit beanspruchen.

C. Praktischer Teil

I. Aufgabestellung und Arbeitsplan

Das Ergebnis unserer theoretischen Studien war ein dreifaches.

a) Wir fanden in der Literatur so zahlreiche Angaben über die Methodik und über Verbesserungen und Neukonstruktionen von Schmelzpunktsapparaturen, dass wir nur sichten konnten, auf eine lückenlose Zusammenstellung aber a priori verzichten mussten.

b) Die Meinungen darüber, was überhaupt als F abzulesen sei, weichen je nach dem Beobachtungsvermögen des Autors und nach der Arbeitsweise etwas voneinander ab.

c) Der F der Reinsubstanz stellt einen praktisch nur sehr selten verwirklichten Grenzfall dar. Ein gedeihliches Studium kann daher nur von Betrachtungen an Schmelzgemischen ausgehen.

Dementsprechend entschieden wir uns für folgendes Arbeitsprogramm:

1. Die Apparaturen der verschiedenen Pharmakopöen sowie weitere für pharmazeutische Zwecke brauchbare Schmelzpunktsapparate waren zu überprüfen und der Einfluss der im theoretischen Teil aufgezählten Faktoren abzuklären.

2. Die sinnlichen Wahrnehmungen beim Schmelzvorgang sollten möglichst genau beschrieben werden. Dabei war scharf zu unterscheiden, in welcher Art die Erscheinungen teils durch das Schmelzen selbst verursacht sind, teils durch die Eigenart der gewählten Apparatur und Methodik zustandekommen.

3. Auf Grund dieser Vorversuche mussten wir eine möglichst universelle Apparatur und Arbeitsweise wählen, die unerwünschte Einflüsse nach Möglichkeit ausschaltet und für pharmazeutische Zwecke brauchbar ist. Bei der F-Bestimmung pharmakopoegemäßer Substanzen handelt es sich um kleine, aber nicht zu geringe Durchschnittsproben von oft teuren und hitzeempfindlichen Stoffen. Hierauf soll das Verfahren Rücksicht nehmen und zugleich nicht zu kostspielig oder zu zeitraubend und leicht zu handhaben sein.

4. Wir fragten uns, angeregt durch die Arbeiten von *Rheinboldt* und *Kofler*, ob die vorgeschlagene Methode auch zur Aufnahme von Schmelzkurven bei Gemischen brauchbar sei. Diese Schmelz-

gemische wurden bisher meist mehr vom chemischen Gesichtspunkt aus betrachtet, haben aber ebenso hohes pharmazeutisches Interesse. Die Identitäts- und Reinheitsprüfung durch den F ist allen Pharmakopöen geläufig. Aber auch für gewisse Gehaltsbestimmungen wäre der F brauchbar, während die Mikro-Molekulargewichtsbestimmung mehr den synthetischen Chemiker interessiert. Dagegen sind drei weitere Anwendungsmöglichkeiten, nämlich das Schmelzen als Lösungsvorgang, der Nachweis von Doppelverbindungen und das Studium der Inkomptabilitäten für pharmazeutische Fragen sehr wichtig. Wir stellten uns daher die Aufgabe, diese Kapitel mit der einmal gewählten Methodik einzeln durchzuarbeiten und weitere Ausbaumöglichkeiten aufzuzeigen.

II. Ueberprüfung einiger Verfahren und Apparaturen zur Schmelzpunktsbestimmung

1. Verwendete Apparaturen

a) Doppeltes Flüssigkeitsbad, keine Fadenkorrektur

I. Apparat der *Ph. H. V.*

Ia. Apparat der *Ph. Dan. VIII*, siehe diese, nach *Friedrichs*²⁶⁰. Er arbeitet im Prinzip gleich wie das Modell der *Ph. H. V.*, ist aber zwecks besserer Lupen-Beobachtung abgeplattet. Seitliche Ansätze gestatten das beliebige Einführen der Kapillaren. Man könnte diese Ansätze bis zum Innenteil verlängern; dies würde eine Erhöhung des Niveaus im Aussenteil und damit eine ähnliche direkte Fadenkorrektur gestatten, wie sie der Apparat des *D.A.B. 6* vorsieht.

b) Doppeltes Flüssigkeitsbad, vollständige oder angenäherte direkte Fadenkorrektur

II. Etwas modifiziertes Modell nach *Graebe-Schoorl*²⁷², bestehend aus einem birnenförmigen Kolben und Innenteil (Fig. 12). Letzterer ist mit einem Pt-Netz zum Aufstützen des Thermometers und vier für die Einführung zugeschmolzener Kapillaren bestimmten Löchern ausgerüstet. Der lange Hals gestattet direkte Fadenkorrektur auch dann, wenn nur ein langes Normalthermometer pro Betrieb vorhanden ist. Oben sorgen Löcher für den Druckausgleich mit der Aussenluft.

²⁷² Comm. Nederl. Ph. V., Deel I, p. 236.

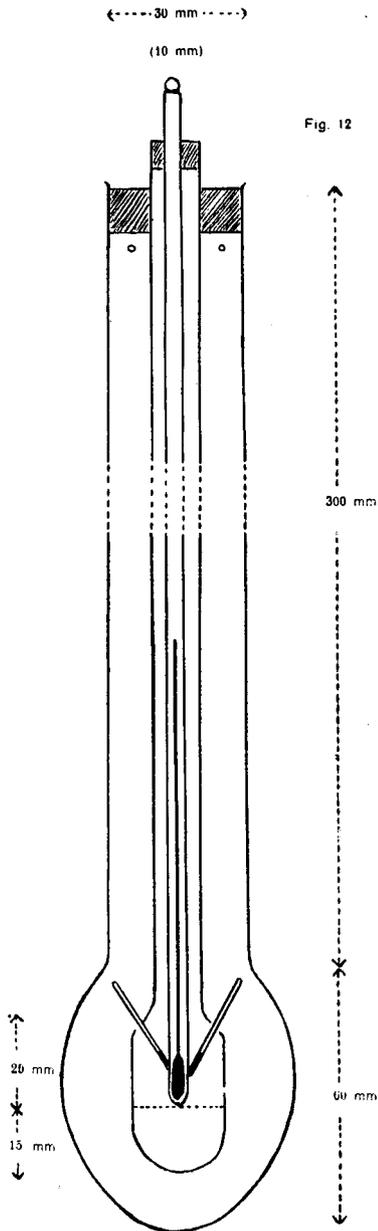


Fig. 12 Modifizierter Schmelzpunktapparat nach Graebe-Schoorl

IIa. Der Apparat des *D.A.B. 6*²⁷³ befolgt das gleiche Prinzip; nur ist die offene Kapillare am Thermometer befestigt und das Niveau im abgeschlossenen Innenteil entsprechend niedriger.

c) Einfaches Flüssigkeitsbad, für niedere Temperaturen eventuell direkte, für höhere berechnete Fadenkorrektur

III. Röhrenapparate der *U.S.P. XII* und der *Brit. Ph. 1932*.

Durchmesser: *U.S.P. XII* und

Brit. Ph. 1932 30 — 40 mm

Länge: *U.S.P. XII* ca. 100 mm

Brit. Ph. 1932 100 — 200 mm

Wir verwendeten bis 20 cm lange Röhren.

IV. Modifizierte Apparatur nach *Reimers*²⁷⁴ mit berechneter Fadenkorrektur, siehe Kapitel II, Abschnitt 3.

d) Luftbad mit direkter, berechneter oder an Eichsubstanzen ermittelter Fadenkorrektur

V. Schmelzmikroskop System *Fuchs*¹⁸¹.

Das kreisförmig angeordnete Thermometer liefert direkt korrigierte Schmelzpunkte bei Beobachtung in seitlichem Auflicht.

VI. Schmelzblock Maquenne, System Culatti, mit Lupenbeobachtung.

Die Bohrung für das Thermometer ist ca. 6 mm, diejenigen für die Kapillaren ca. 1,5 mm weit. Es kann nur ein kleineres Thermometer mit unsicherer Abschätzung der Zehntelsgrade eingeführt werden. Die Beleuchtung ist wahlweise von beiden Seiten und (oder) von hinten einzuschalten. Am herausragenden Faden wird die Eichkurve mit Hilfsthermometer oder mit den Schmelzpunkten der Eichsubstanzen ermittelt.

2. Vergleichende Ueberprüfung verschiedener Einflüsse bei der Schmelzpunktsbestimmung

a) Allgemeines über die Apparatur

Unter den Glasapparaten I — IV war Nr. II der grösste. Zur Beschickung bis ca. 7,5 cm Höhe im Hals (= ca. 87° der Thermometerskala) benötigte er etwa 140 ccm Badflüssigkeit, bis ca. 17 cm Halshöhe (= ca. 180° der Thermometerskala) 200 ccm. Die Ausdehnung machte bei 210° heissem Paraffinöl ca. 25 Gradteile aus.

²⁷³ Komm. DAB 6, Bd. I, p. 47.

²⁷⁴ **Reimers:** Dansk Tidsskr. Farm. 17, Heft II (1943).

Wie zu erwarten, war ein solcher Apparat im Gebrauch schwerfälliger, d. h. er brauchte lange zum Erhitzen oder zum Abkühlen. Infolge seiner grossen Oberfläche reagierte er bei höheren Temperaturen auf jeden Luftzug. Wir hielten Zugluft durch ein einfaches Kartongehäuse ab, isolierten den Hals mit Asbestpapier und konnten dann mit dem Mikrobrenner eine befriedigende Regulierung erzielen (Temperatursteigerung = 0,2—0,4° pro Minute). Ueber ca. 200° zeigten sich bei allen Apparaten, ausser bei V., Schwierigkeiten in der Temperaturregulierung, besonders, wenn ein Schutz durch Asbestmäntel fehlte. Allgemein lässt sich sagen, dass man mit den Modellen der verschiedenen Pharmakopöen Schmelzpunkte in mittlerer Höhe (ca. 60°—ca. 180°) leichter und genauer bestimmen kann als höhere.

Was die Form anbelangt, so stört bei I. speziell die kugelige Ausblasung am oberen Ende. Da *Ph. H. V.* die Fixation des Thermometers genau vorschreibt, wird immer eine bestimmte Stelle der Skala durch diese Kugel verzerrt, und dort abgelesene Schmelzpunkte fallen unausweichlich unsicher aus.

Als störend bei II. erwies sich eine Luftblase, die besonders bei dickflüssigen Bädern hartnäckig unter dem Pt-Netz haftete.

Sehr unangenehm machten sich über ca. 150° die Schwefelsäuredämpfe bei nicht gedeckten Apparaten und auch bei I. und II. bemerkbar, sobald man zwecks Auswechslung der sonst unerreichbaren Kapillaren das Thermometer bzw. den Mittelteil herausziehen musste. Die Vorteile beliebiger Einführung der Kapillaren sind erleichtend.

Wir stellten zunächst Reihenversuche an, um uns prinzipiell für das doppelte oder einfache Bad und für Konvektion oder Rühren entscheiden zu können.

Bei jeder ähnlichen Versuchsanordnung wird selbstverständlich neben der Innentemperatur auch die des Bades bestimmt. Es befremdet, dass dies bei den Schmelzpunktsapparaten unterlassen wird. Wir führten bei Apparat II. ein Anschützthermometer an einem Pt-Draht ins äussere Bad ein, wobei der Mittelteil etwas exzentrisch angebracht werden musste. Die Kugel des Anschützthermometers befand sich bei

Versuchsreihe a) in gleicher Höhe wie die Kugel des Innenthermometers, möglichst nahe am Innenteil,

Versuchsreihe b) direkt über dem Loch, das zur Aufnahme der Kapillare bestimmt ist,

Versuchsreihe c) ganz oben im Halse, ca. 1—2 cm eintauchend.

Die Temperatur wurde im Innenteil möglichst um ca. 2° pro Minute erhöht.

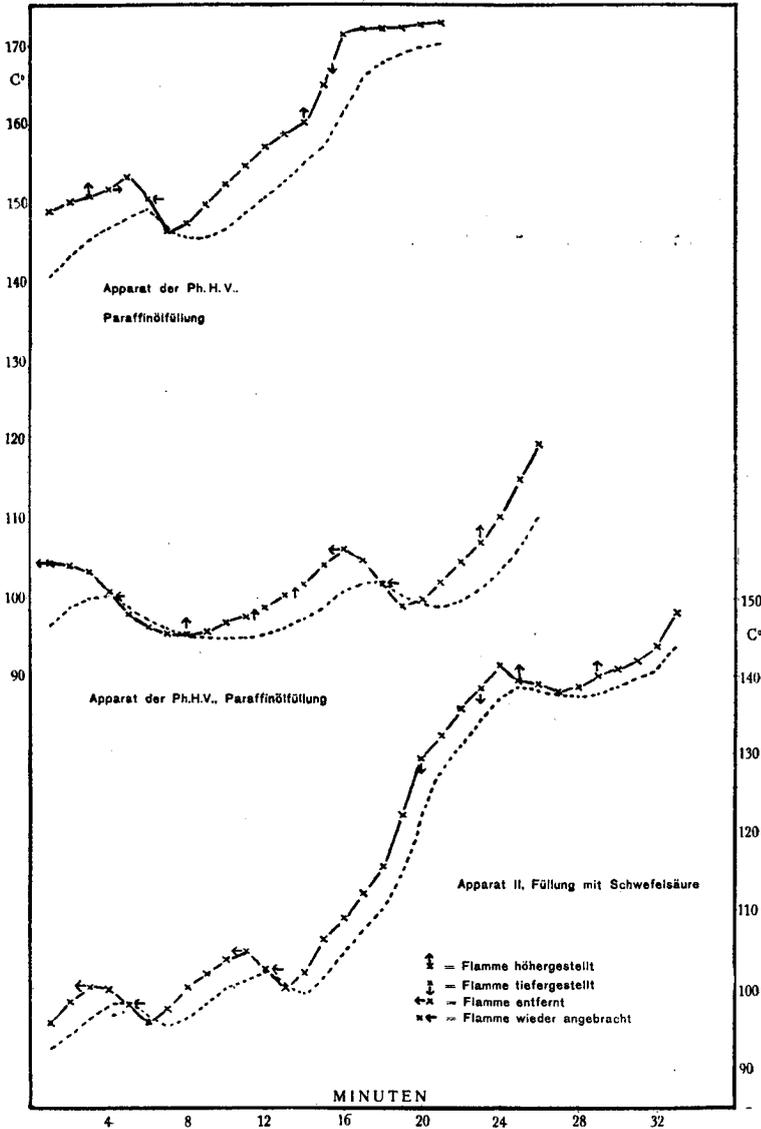


Fig. 13 Temperaturverlauf im äusseren und inneren Bad

Etwas abgeändert, wiederholten wir den Versuch am Apparat der *Ph. H. V.* Durch einen für diesen Zweck seitlich aufgeschmolzenen Ansatz führten wir ein Hilfsthermometer durch das äussere Bad bis an die Glaswand des Innenteils heran. Vergleicht man nun den Gang der Temperaturen im inneren und im äusseren Bad (siehe Fig. 13), so findet man erwartungsgemäss, dass die Innentemperatur bis um mehrere Minuten nachhinkt. Bei Heizung von aussen konstatiert man einen nach innen gerichteten, trägen Wärmefluss, ohne dass aber Unregelmässigkeiten der äusseren Erwärmung ausgeglichen würden. Entfernt man die Flamme, so kehrt sich diese Strömung nicht augenblicklich um. In den inneren Schichten steigt vielmehr die Temperatur noch an, während die Abkühlung von aussen her fortschreitet. So kann man schliesslich innen eine höhere Temperatur konstatieren als aussen. Die Glaswand des Innenteils ist lediglich ein Hindernis für die Erwärmung. Bei Apparat II strömt die warme Badflüssigkeit durch die Löcher herein (Versuchsreihe b), weshalb sich der Schmelzprozess von oben in der Kapillare fortpflanzt. Es ist daher nicht gleichgültig, wie weit die Kapillare in den Innenteil hineinragt (über den Apparat der *Ph. Dan. VIII* siehe ²⁷⁴). Auch kann beim Einführen knapp unter dem F die Substanz bei der Passage des heisseren Aussenbades schmelzen. Der Gang der Innentemperatur geht also nur dann dem der Aussentemperatur parallel, wenn man die Flamme längere Zeit nicht regulieren musste. Jede Regulierung wirkt sich nicht nur wesentlich (etwa um 2 Minuten) verspätet im Innenteil aus, sondern kann auch in ihrer Intensität vorerst gar nicht abgeschätzt werden. Je nach der Wärmekapazität des Aussenbades und dem Temperaturvorsprung kann die Innentemperatur in einem unerwünschten Punkte zu rapidem Steigen gebracht werden, wogegen man im Moment machtlos ist. Oder die Innentemperatur kann vor dem Ende des Schmelzens fallen. Man wird versucht, aussen zu rasch nachzuheizen, was sich in 1—2 Minuten rächt. Speziell Entfernen der Flamme bei eben einsetzendem Schmelzen, um die Temperatursteigerung abzubremesen, fruchtet innert nützlicher Frist gar nichts, da die Umkehr des trägen Wärmeflusses zu lange dauert. Folgender Versuch zeigt die Trägheit, mit der doppelte Bäder auf Temperaturveränderung reagieren: Wir stellten am Apparat der *Ph. H. V.* eine Steigerung von ca. 2° pro Minute ein. Entfernte man die Flamme, so stieg die Temperatur im Innenteil noch etwas weiter. Sobald sie zu fallen begann, wurde die gleich grosse Flamme in gleicher Entfernung wieder darunter gebracht und die Zeit bestimmt, bis sich die ursprüngliche Erhöhung von ca. 2° pro Minute regenerierte. Das konnte

bei 110° Innen- und 20° Zimmertemperatur bei einem Fallen bis 105,5° bis 10 Minuten ausmachen. Die Temperatur nach Entfernen der Flamme steigt natürlich umso weniger und fällt umso länger, je grösser die Differenz zur Zimmertemperatur wird.

Eine Temperatursteigerung von höchstens 2° pro Minute lässt sich mit doppelten Bädern gut erzielen; aber um wieviel unter 2° dieser Gang liegen wird, hat man nur beschränkt in der Hand. Da der F von der Aufheizgeschwindigkeit abhängt und wir die Feinheiten nur bei vorsichtiger Temperaturerhöhung wahrnehmen können, so ist der Spielraum von höchstens 2° pro Minute nach unten zu gross; ihn aber zu beschränken, hält bei doppelten Bädern sehr schwer.

Aus diesen Gründen entschieden wir uns für das einfache Bad, mit dem wir weiterhin gute Erfahrungen machten. Apparat III ist, mit Schwefelsäure gefüllt, ohne Deckel sehr unangenehm, weshalb wir Apparat IV bevorzugten. Ein analoger Versuch wie oben bei 111° Innen- und 20° Zimmertemperatur ergab Steigen während ca. 30'' auf 112°, dann bei wieder untergestellter Flamme Fallen während 1 Minute auf 110°. Nach weiteren 45'' hatte sich die vorgängige Steigerung von 2° pro Minute wieder eingestellt. Der Sinn des doppelten Bades ist eigentlich der Schutz des inneren gegen Temperaturschwankungen. In dieser Eigenschaft ist das äussere Bad bei tiefen Temperaturen eher störend und kann bei höheren durch anderen Schutz, z. B. Asbestpapier, ersetzt werden. Tatsächlich erreichten wir an so isolierten Apparaten glattere Steigungskurven.

Versuchsreihe c) (p. 67) ergab bereits einen gewissen Einblick in das Problem Rühren und Konvektion. Die Zirkulation in Apparat II ist lebhaft. Bei einer Aufheizgeschwindigkeit von ca. 2° pro Minute betrug die Differenz zwischen dem Innenteil und den oberen äusseren Schichten im Hals bei Schwefelsäure nur ca. 2—4°, bei Paraffinöl etwas mehr. Uebrigens hängt diese Differenz vom Stadium des Versuches ab. Am Anfang steigen die erhitzten Schichten im Hals empor, und es dauert eine Weile, bis sich die Steigerung auf den Innenteil überträgt. Später gleicht sich der Unterschied einigermassen aus.

Im mit Paraffinöl beschickten Apparat der *Ph. H. V.* beobachtet man mit der Lupe, wie die oberen Schichten des Schmelzgutes sich zuerst erweichen. Auch im ungerührten einfachen Bad sind die obersten Paraffinölschichten ziemlich wärmer; beginnt man mit dem Rühren, so steigt die Temperatur daher zuerst rasch.

Zur Sichtbarmachung der Konvektion dienten suspendierte, gegen die Badflüssigkeit chemisch indifferente Partikel. Der von *Bertl*¹⁴¹

vorgeschlagene Kohlestaub war für Paraffinöl einigermassen geeignet, obwohl etwas zu schwer und daher auf die Dauer absinkend. Heisse Schwefelsäure oxydiert bekanntlich die Kohle. Hier eigneten sich kurze Glaswollfitter, die für Paraffinöl viel zu schwer waren.

Jedes Flüssigkeitsbad zeigt beim Aufheizen eine gewisse freiwillige Zirkulation. Diese hängt von der Form der Apparatur, der Viskosität des Bades, der Grösse der Ausdehnung und der Art des Aufheizens ab.

Heizt man ein einfaches, kugelförmiges Bad sehr langsam auf, dann steigt die erwärmte Flüssigkeit längs der Wand empor. Sie sinkt bei exzentrischer Heizung an der der Flamme abgewendeten Seite, sonst gegen die Mitte zu wieder hinab. Heizt man tangential, so rotiert die Badflüssigkeit oben; unten bleibt sie ziemlich unbeweglich liegen und erwärmt sich schwächer. So wurden z. B. bei Schwefelsäure oben 80° gemessen, unten gleichzeitig 70°. Heizt man etwas stärker — und dies ist immer nötig, um den praktisch gewünschten Temperaturanstieg zu sichern — dann entstehen gewöhnlichen und turbulente Strömungen von sehr verwickeltem Verlauf. Ein einfaches, kugelförmiges Bad ist also ungeeignet. Aber auch Rühren sichert nicht eine genügend gleichmässige Durchwärmung, da kein gebräuchlicher Rührer der mit Thermometer versehenen Kugelform völlig gerecht wird.

Auch im Innenteil des Apparates der *Ph. H. V.* läuft die Strömung längs der Wände nach oben und in der Mitte hinab, ebenso in einem sehr langsam erwärmten, einfachen, becherförmigen Bad. Zum rohen Vergleich der Zirkulationsgeschwindigkeit kann man beobachten, in welcher Zeit etwa gleichgrosse Partikel gewisse Strecken durchsteigen bzw. durchfallen, wenn man pro Minute möglichst genau um 2° aufheizt. Man findet dann in Schwefelsäure bei 100° etwa doppelt, bei 200° etwa fünf mal so rasche Strömung als bei 50°. Auch in Paraffinöl nimmt die Konvektion infolge abnehmender Viskosität mit der Temperatur rasch zu.

Verwickelter ist die Strömung im gefüllten Hals eines Apparates mit Innenteil, z. B. in Apparat II. Im Hals strömt die Flüssigkeit lebhaft, oft in Spiralen, empor, aber nicht nur aussen, und das Absinken erfolgt nicht nur im Innenteil. Exzentrische Lage des letzteren drängt den Auftrieb nach der Seite, wo mehr Platz herrscht. Auch eine geringe Dezentrierung der Flamme kompliziert das Bild.

Versuchsweise wurde ein Schraubenrührer im Hals von Apparat II angebracht. Er erwies sich aber als ungeeignet. Dieser mechanische Rührer wirkte, unbekümmert um den Rotationssinn, durch

starke Abkühlung, auch unter Asbestschutz. Die Temperatur war im Hals bis um 35° gegenüber der Innentemperatur herabgesetzt. Nach Aufhören der Rührung sah man die warme Badflüssigkeit nach oben schießen, wodurch die Temperaturdifferenz rasch wieder ausgeglichen wurde.

Die Konvektion würde also für ein doppeltes Bad genügen; hat man sich aber für das einfache entschieden, so kommt man ohne eine Vorrichtung, wie z. B. den Rührer, nicht aus. Man wird zweckmässig die Becherform mit stossweiser Handrührung wählen, da ein mechanischer Rührer stärker abkühlt, als vorerst zu vermuten wäre. Die stossweise Handrührung bei Apparat IV ermüdet auch nach Stunden nicht und kann durch ihre Intensität mit zur Temperaturregulierung dienen. Normalerweise wird man den Rührer ca. 1 — 2 mal pro Sekunde bewegen.

Die Becherform hat den weiteren Vorteil, dass sie leicht zu reinigen ist und Lupenbeobachtung ohne Verzerrung erlaubt.

Eine gewöhnliche Lupe mit ca. 5facher Vergrößerung ist unerlässlich. Sie kann durch einen Asbestring vor der Hitze geschützt werden.

Bei Abkühlungsversuchen braucht Apparat V z. B. bei 20° 30 Minuten von 190° auf 90° mit aufgelegter Glasplatte. Nimmt man diese zwecks rascherer Kühlung ab, so riskiert man, dass der Hg-Faden im scharfen Knie des Thermometers reisst.

Der auseinander genommene Apparat VI benötigt bei 20° 15 Minuten zur Abkühlung von 276° auf 120°.

Apparat IV kühlt sich bei 24° in 20 Minuten von 195° auf 80° ab; mit Rühren geht es bedeutend schneller.

Bei Apparat V sind zu dünne Deckgläser zu vermeiden, die sich während des Erhitzens verziehen und zu hohe Schmelzpunkte verursachen²⁷⁵. Wir haben dies ebenfalls beobachtet.

b) Das Aufheizbad

Wir beschränkten uns möglichst auf universell brauchbare Badflüssigkeiten.

Paraffinöl wird im Gebrauch irreversibel verfärbt und hochviskos. Schwefelsäure ist besonders unangenehm wegen der hygroskopischen Eigenschaften, wodurch der Siedepunkt und das spezifische Gewicht fallen. Das aufgenommene Wasser entweicht beim Erhitzen teilweise wieder und beschlägt besonders bei Apparatur IV das aufragende Rohr. Man behilft sich dann durch Bestreichen mit etwas Spiritus Saponis. Bei Wasserbädern kann die Dampf-

²⁷⁵ Kofler: Mikrochemie 9, 38 (1931).

bildung durch Ueberschichten mit Paraffinöl herabgemindert werden.

Dibutylphthalat ist bei uns kein gangbarer Handelsartikel und musste in unserem Labor dargestellt werden. Es erwies sich als angenehme, nicht feuergefährliche Badflüssigkeit, die bei höheren Temperaturen gelblich, aber nicht viskoser wurde.

Am Apparat VI prüften wir die Verhältnisse im Luftbad. Es können 2—3 Röhrchen zugleich eingeführt werden. Versieht man eines mit wesentlich dickerem Boden oder fixiert man es ca. $\frac{1}{2}$ mm über dem Metallboden des Blockes, dann beobachtet man darin bei hohen Schmelzpunkten, also z. B. Anthrazen, einen um ca. 1° zu hohen Wert (Aufheizgeschwindigkeit ca. 1° pro Minute). Dagegen macht es innerhalb der Fehlergrenzen nichts aus, ob man in der Bohrung die Thermometerkugel näher oder weiter von der Kapillare entfernt anbringt, solange sie nur ebenfalls am Boden aufrucht. Bei langsamem Aufheizen lässt sich der Schmelzbeginn gut von unten her verfolgen. Es bildet sich, besonders bei engem Lumen, über einem Teil der Schmelze ein Hohlraum. Darüber kann die Substanz noch lange halbgeschmolzen, unten bereits geklärt, verharren. Wenn man die völlige Klarheit als Ende des Schmelzens betrachtet, dann können hier Zweifel entstehen, besonders noch bei dickem Boden.

c) Die Heizquelle

Der Mikrobrenner war in Kork und Klammer eingespannt, so dass eine oben etwas leuchtende Flamme entstand. Ein Glimmeraufsatz schützte sie vor Luftzug. Die Flammenhöhe regulierten wir mit einem Quetschhahn, den wir mit einer runden, willkürlich eingeteilten Scheibe ausstatteten. Am Schraubkopf des Quetschhahnes erlaubte ein Zeiger, auch die geringste Aenderung in der Einstellung zu registrieren und zu reproduzieren. Da der Gasdruck über längere Zeiten konstant bleibt, konnten wir einer bestimmten Zeigerstellung eine bestimmte Aufheizgeschwindigkeit zuordnen. Bei wenig Badflüssigkeit (ca. 40 cc) hatte die Drehung des Hahnes um Bruchteile eines mm oft schon den gewünschten Erfolg.

d) Die Kapillare

Für einheitliche Substanzen dienten uns die gebräuchlichen Kapillaren aus gewöhnlichem oder Jenaerglas von ca. 0,5—1,5 mm lichter Weite, 0,2—0,4 mm Wandstärke und 70—80 mm Länge. Grosslumigere Kapillaren von ca. 2—3 mm lichter Weite mit Glasfadenrührung kamen für Gemische in Anwendung. Zu eng im Vergleich zum Glasfaden durfte das Schmelzröhrchen nicht

sein, sonst kroch die entstehende Schmelze kapillar empor und erstarrte über dem Niveau des Bades.

Innerhalb der Fehlergrenzen unserer Methode konnten wir keinen Einfluss von Weite und der üblichen Wandstärke auf die Höhe des Schmelzpunktes konstatieren.

Die vom Glasbläser gelieferten Kapillaren sind in ihren Dimensionen sehr ungleich. Besondere Aufmerksamkeit beansprucht der Boden, indem oft eine haarfeine, nur bei genauer Lupenbeobachtung sichtbare Spalte zurückbleibt. Hier gelangen Spuren der Badflüssigkeit zur Substanz und täuschen ein grösseres Schmelzintervall vor. Wohl sieht man bei grober Spalte Luftblasen hervorperlen; bei sehr feiner Spalte bleibt es aber bei einem Feuchtwerden der Substanz längs des Bodens knapp unter dem F. Vorzeitige Schmelzerscheinungen nur am Boden der Kapillare sind bei Bestimmung im Flüssigkeitsbad immer verdächtig. Natürlich kann man sie ohne Lupe übersehen.

Anhand einer Anzahl pharmakopöereiner Körper und der Eichsubstanzen (siehe Kap. III) prüften wir den Unterschied zwischen offenen und geschmolzenen Röhrchen. Schön nachzuweisen ist der Einfluss der Schwefelsäure-Dämpfe bei hohen Temperaturen, z. B. an Anthrazen. Im Apparat der *Ph. H. V.* färbte es sich intensiv gelb, speziell im oberen Teil der Kapillare, auch wenn diese erst bei 185° eingeführt wurde. Dagegen war das Material in zugeschmolzenen Röhrchen nach dem Wiedererstarren nur blassgelb. Der F selbst war innerhalb der Fehlergrenzen, für diese Temperatur ca. $\pm 0,6^{\circ}$, derselbe, da ja geringe Verunreinigungen hauptsächlich den Anfang, nicht aber das Ende des Schmelzprozesses berühren.

Beim Zuschmelzen der Kapillaren gelangt bei aller Sorgfalt unvermeidbar etwas verbrannte Substanz bzw. deren Gase zur Reinsubstanz. So findet man bei geschlossenen Röhrchen meist ein etwas früheres Schmelzen um $0,1 - 0,4^{\circ}$, also innerhalb der Fehlergrenzen von Apparat IV. Gut lässt sich die Erscheinung an offenen und geschlossenen Kapillaren betrachten, die man zugleich in Apparat IV oder VI einführt. Man beobachtet dann, wie die Stadien des Schmelzens im geschlossenen Röhrchen zeitlich ein wenig früher durchlaufen werden. Bei Koffein (Jenaerglas) betrug z. B. die Differenz höchstens 30 Sekunden = $0,2^{\circ}$, bei Ephedrinum ca. $1\frac{1}{2} - 2\frac{1}{2}$ Minuten = $0,7^{\circ}$ bzw. $0,6^{\circ}$. Der Vorsprung im geschlossenen Röhrchen hängt natürlich in komplizierter Weise von der Substanz ab, wieviel oben am Glase haftet und verbrennt und was für Verbrennungsprodukte entstehen.

Auch kleine Temperaturdifferenzen innerhalb des Bades sind so zu demonstrieren. So kann in gleichen Röhrchen eine Substanz 2 mm von der Thermometerkugel entfernt trotz intensiven Rührens scheinbar um ca. 0,1° tiefer schmelzen, als eine gleichzeitig das Thermometer berührende Probe. Bei einer Aufheizgeschwindigkeit von ca. 2° pro Minute gewahrt man natürlich praktisch keinen Unterschied. Jedenfalls ist es wichtig, dass das Röhrchen das Thermometer wirklich berührt.

Besonders eingehend betrachteten wir den Einfluss der Glasorte. Wir kamen zum Resultat, dass allgemein in gewöhnlichem Glase bei Temperaturen von ca. über 100° die allerersten Schmelzererscheinungen an der Wand (punkt- oder hauchförmige Spiegelungen, Vergrößerung derselben) bis mehrere Grade früher einsetzen als in Jenaerglas. Der Schmelzbeginn ist unschärfer. Oft war die Spiegelung an Jenaerglas überhaupt viel geringer, was von der Substanz abhing. Besonders deutlich war der Einfluss des Glases auf eine Anzahl Körper mit sauren Gruppen, wie Benzoesäure, Salizylsäure, Luminal, Atophan, Ephedrinum hydrochloricum oder auf alkaliempfindliche Muster wie Aspirin, Mannit etc. Indifferente Körper, wie Naphthalin, oder solche von niederem F, wie Urethan, können in beiden Glassorten geschmolzen werden, sind aber in der Minderzahl. Bei Identitätsprüfungen mag die gewöhnliche Kapillare angehen; aber für Reinheitsprüfungen ist das Jenaerglas vorteilhafter.

Das Reinigen des Glases mit Putzsäure muss vor dem Ausziehen erfolgen, da fertige Kapillaren schwierig zu trocknen sind. Geringe organische Verunreinigungen, wie Staub, verbrennen. Für unsere Methode bemerkten wir keinen Unterschied zwischen speziell gereinigtem Glas und Glas von normaler Reinheit.

Die Befestigung am Thermometer durch Adhäsion fanden wir äusserst ungenügend. Gummischlingen verbrannten und verschmieren das Bad, und Drähte brachen sehr bald. Für Apparat und Methode der *Ph. H. V.* ist der Halter von *Kaelin*²⁵² brauchbar. Wir verwendeten in Anlehnung an *Lochte*²⁵¹ auch einen Glasstab, den wir unten mit Fuss zum Aufrufen der Kapillare und mit einer Pt-Spirale versahen. So konnte im Modell der *Ph. H. V.* die Kapillare bei gewünschter Temperatur ins Bad gestossen werden, ohne das Thermometer herauszunehmen. Auch bei Apparat II und III mussten Pt-Spiralen die dem Auftrieb stark unterworfenen Röhrchen festhalten. Bei II wurde auch dann noch die Kapillare oft vom Thermometer weggedrängt und geriet in die durch die Löcher einströmende, wärmere Flüssigkeit.

e) Die Wärme-Isolation

Wir sahen bereits (p. 70), dass für einfache Bäder eine Wärme-Isolation empfehlenswert ist. Die becherförmigen Apparate III und IV lassen sich bequem durch Asbestpapier schützen. Rechts seitlich und vorne sorgen Ausschnitte für richtigen Lichteinfall und Beobachtungsmöglichkeit.

f) Die Beleuchtung

In der Kapillare konnten wir am besten bei guter, gegen den Beobachter abgeblendeter, einseitiger Beleuchtung arbeiten. Beidseitige, wie z. B. bei Apparat VI, fanden wir zu grell. War auch durchfallendes Licht erwünscht, so schoben wir die Kapillare einfach vor das spiegelnde Hg-Reservoir. Bei diffusem Licht von allen Seiten leidet die Verfolgung der Wanderscheinungen; das Tageslicht wird also zweckmässig durch die Wärme-Isolation mit Asbest abgehalten.

Mit der seitlichen Beleuchtung beim Schmelzmikroskop machten wir keine guten Erfahrungen. Es hängt ganz von der Viskosität der Schmelze ab, ob am F ein scharfes Zusammenlaufen zu Tropfen erfolgt. So bewahren z. B. bei Istizin die kleinen Prismen auch nach dem Schmelzen eine Weile ihre Form. Die Substanz gewinnt ganz unmerklich ein wabenartiges Aussehen, ohne dass man einen deutlichen F registrieren könnte. Wir halten polarisiertes Licht beim Schmelzmikroskop für bedeutend vorteilhafter.

g) Die Vorbehandlung der Substanz

Es gibt viele nicht hygroskopische Substanzen, deren F auch ohne Trocknen richtig ausfiel. Das Trocknen im Schwefelsäure-Vakuumsikkator (falls man mit organischen Lösungsmitteln rechnen muss, eventuell noch beschickt mit fester Kalilauge und Paraffinschnitzeln) ist also nicht immer nötig, aber vorsichtshalber empfehlenswert.

Zur Prüfung des Einflusses organischer Dämpfe aus der Laborluft liessen wir Benzophenon in einem Exsikkator mit Menthol und Guaiakol $1\frac{1}{2}$ Tage und β -Naphthol ebenso in einer Naphthalin-atmosphäre mehrere Monate lang stehen, ohne dass sich der F änderte. Ein eventuelles früheres Auftreten der ersten Schmelzerscheinungen fiel noch in die Fehlergrenzen. Ähnliche Erfahrungen machten wir mit einer Kampferatmosphäre.

Zu weit getriebenes Pulvern liess die beim Schmelzprozess (siehe Kap. III) beschriebenen Schatten entsprechend zurücktreten, weshalb wir nicht wie *U.S.P. XII* sehr fein zerkleinern möchten.

h) Die Beschickung der Kapillare

Die Substanz wurde nicht stark festgestampft, wieder um die Schatten und Volumenveränderungen beim Schwinden besser zu beobachten. Bei einheitlichen Proben genügt eine Schicht von 1—2 mm Höhe = ca. 0,5—1 mg. Für Gemische ist mindestens 3 mm erforderlich.

Die Dosierung des Schmelzgutes am Mikroskop erfordert Routine. Zu viel oder zu wenig Masse von unrichtiger Korngrösse kann den F um mehrere Grade täuschen, meist erhöhen. Hier scheint uns die Theorie plausibler, dass grössere, nur an wenigen Stellen auf der Unterlage ruhende Splitter durch eine Dampfhülle vor dem Schmelzen bis etwas über den F geschützt sind, besonders noch, wenn sich die Deckgläser verziehen (p. 72). Am besten übt man an gut bekannten Substanzen die zu schmelzende Menge ein.

Eine Reihe von Versuchen führten wir nach *Reissert*¹²⁶ in bis auf wenige Kristalle wieder entleerten Röhrchen durch. Wir erhielten aber unsichere Resultate, auch bei Verwendung von Jenaerglas. Manche Stoffe, wie z. B. Menthol, unterscheiden sich knapp vor dem F in ihrer Lichtbrechung sehr wenig von der des Glases und werden daher fast unsichtbar. Besonders weiter oben haftende Teilchen sind nicht massgebend, da sie bei den meisten Apparaturen in wärmere Schichten hineinragen.

i) Das Aufheizen

Die Heizung beim Flüssigkeitsbad soll so angebracht sein, dass nicht allzu exzentrische Strömungen durch Rühren auszugleichen sind. Bei exzentrischer Heizung stagniert die Strömung auf der der Flamme abgewandten Seite. Man stellt also die Glasflamme konzentrisch ein. Fächeln mit der Flamme ist zwecklos und der gleichmässigen Erwärmung abträglich. Auch ein Drahtnetz ist unnötig, und die Entfernung der Flamme vom Boden des Apparates soll wegen dem Luftzug nicht zu gross sein. Die Aufheizgeschwindigkeit von ca. 2° pro Minute in der Nähe des F ist zu rasch. Man erhält so leicht im Apparat der *Ph. H. V.* um $\frac{1}{2}$ —1° zu hohe Schmelzpunkte. Vom Einsetzen der ersten Schmelzerscheinungen an (Vergrößerung des Beschlages und des Kornes) sollte man, wie *U.S.P. XII* es vorschreibt, die Temperatur um höchstens $\frac{1}{2}$ ° pro Minute steigern. Zu achten ist auf die vielen thermolabilen Substanzen, die wir roh in zwei Gruppen einteilen möchten. Die einen, wie *Ephedrinum hydrochloricum*, zersetzen sich erst beim Auftreten der ersten Schmelzerscheinungen. Man kann sie unbeschadet

während des ganzen Aufwärmeprozesses im Apparat belassen. Zum Studium genügt ein Schmelzversuch. Zu beachten ist, dass durch dieses Zusammenfallen von Schmelzen und rascher Zersetzung ein kleines Schmelzintervall vorgetäuscht werden kann.

Viele andere Körper, wie Atropinum sulfuricum, zersetzen und bräunen sich schon merklich in einem gewissen Intervall unter ihrem F. (Nebenbei bemerkt, muss Atropinsulfat bei ca. 135° getrocknet werden^{276, 277}.) Solche Substanzen schmelzen dann umso tiefer, je länger sie der schädigenden Temperatur ausgesetzt waren. Hier werden zweckmässig bei einem ersten Versuch die Vorerscheinungen als Reinheitskriterium studiert und an einer zweiten Probe, die man knapp unter dem F einführt, dieser selbst.

Apparat V benötigt tatsächlich ein Aufheizen von ca. 4° pro Minute, um richtige Werte zu liefern. Bei Apparat VI empfiehlt es sich, nicht unter ca. 1° pro Minute zu gehen, da man sonst die erwähnten Störungen erhält.

k) Die Ablesung

Besonders bei Apparat V ist auf den Parallaxenfehler zu achten. Man hat keinerlei Anhaltspunkt, ob man senkrecht oder schräg auf die kleine Thermometereinteilung herabblickt. Die abzulesende Temperatur muss genau ins Zentrum der Ableselupe fallen, sonst resultieren Ablesefehler von bis zu $\pm 1^\circ$.

Bei senkrechtem Thermometer kann man den Parallaxenfehler durch eine waagrechte Kartonscheibe ausschalten. Für Serienversuche mit hohen Temperaturen ist beim langen Normalthermometer das öftere Ablesen ermüdend. Es empfiehlt sich dann das schräge Anbringen von zwei gewöhnlichen Taschenspiegeln über der Schmelztemperatur und über dem Deckel des Apparates mit dazwischengeschalteter grosser Lupe. Der untere Spiegel erlaubt die Beobachtung der Kartonscheibe und der Skala nicht weit entfernt vom Schmelzgut.

Sinkende Temperaturen scheiden, weil ungenau, für die Ablesung aus.

l) Die Korrektur

Bei unseren Ablesungen wurde die Korrektur für das Normalthermometer und die berechnete Fadenkorrektur angebracht, mit

²⁷⁶ Page: Quart. J. Pharmac. Pharmacol. 7, 361 (1934).

²⁷⁷ Brit. Ph. 1932, 3rd Add. 1931, p. 5.

der wir ziemlich gute Erfahrungen machten. Natürlich wird letztere Korrektur mit der Grösse der Differenz zum Hilfsthermometer umso schwankender. So ist z. B. (p. 61)

T	t	N	Korrektur
100°	25°	120°	1,3°
100°	35°	120°	1,2°
200°	40°	220°	5,3°
200°	50°	220°	5,0°

Nach längerem Arbeiten durchwärmt sich die ganze Apparatur inklusive Thermometer, und das Hilfsthermometer kann sehr wohl bei gleichem F um 10° mehr zeigen. Für eine Eichkurve ist wohl die Ablesung im erwärmten Apparat die richtige.

*Liams*²⁷¹ fünf Korrekturpunkte für das Modell der *Ph. H. V.* ergeben eine um 0,5—1° unsichere Ablesung, wenn man als Eichkurve die korrigierte Temperatur gegen die unkorrigierte aufträgt (1° = 1 mm). Wir ziehen daher die Darstellung Korrektur gegen unkorrigierte Temperatur vor. Wendet man diese Korrektur auf die von *Ph. H. V.* vorgeschriebenen Schmelzintervalle an, dann kommt man teilweise zu interessanten Resultaten (s. Tab. 1).

Diese Tabelle zeigt uns:

1. Die Festsetzung unkorrigierter und daher nicht direkt vergleichbarer Schmelzpunkte birgt gewisse Gefahren. Nach *Liem* korrigiert, liegt die obere Limite der *Ph. H. V.* auch in vielen anderen Fällen um ca. 1° höher als die obere Grenze anderer Pharmakopöen bzw. der Literatur. Wenn man nicht die Korrektur selbst anzweifeln will, muss man diese Erscheinung auf das Konto der zu grossen Aufheizgeschwindigkeit setzen.

Tabelle 1. Schmelzpunkte einiger pharmakopoegegemässer Substanzen

Substanz:	Ph. H. V. unkorr.	Ph. H. V. Korrig. n. Liem	Ph. Belg. IV.	Ph. Dan. VIII.	Nederl. Ph. V.	Brit. Ph. 1932	U.S.P. XII.	Intern. Critical Tables 1926	Eigene Beob.	Andere Angaben
Acidum picricum	121,5°- 122,5	123,0°- 124,0°	gegen 122°	121° 123°		121°- 123°	121°- 123°	121,8°		122,5° L. B.
Allobar- bitalum	170°- 172°	173,7° 176,8°		169°- 171°				171°		169°-70° CIBA; 173°
Anilhebrinum	113°- 115°	114,1°- 116,2°	113°- 114°	113°- 115°	113°- 114°		113°- 115°	114,2°	114°	115°-116° L. B.
Camphora	175°- 179°	178,9°- 183,1°	175°	175°- 179°	175°- 177°	174°- 177°	175°- 179°	179°	178,5°	180°-181° L. B.
Codeinum	153°- 156°	155,8°- 159°		153°- 155°	156°- 157°	155°- 156°	154°- 156°	155°	155,5° zersetzt	
Coffeinum	229,5°- 232°	236,2°- 238,9°	gegen 230°	233°- 235°	236°	235°- 237°	235°- 237°	237°	236°	
Naphtholum	120,5°- 123°	121,9°- 124,5°	122°	120°- 122°	121°- 122°	120°- 122°	120°- 122°	122°	122°	122° L. B.*
Phenacetinum	133°- 135°	135°- 137°	134°- 135°	133°- 135°	134°- 135°	134°- 136°	134°- 136°	135°	135°	
Pheno- barbitalum	173°- 175,5°	176,8°- 179,5°	172°- 174°	172°- 174°	174°- 176°	173°- 177°	174°- 178°	173°	173°	173° Luminal 176°-176,5° Phenobarbital
Resorcinum	110°- 112°	110,9°- 113°	111°- 112°	109°- 111°	110°- 112°	110°- 111°	109°- 111°	110°	110°	110,2°-110,5° (278)
Saccharinum	220°- 224,5°	226,3°- 231°	gegen 223°	222°- 226°	223°- 226°	nicht unter 226°	nicht unter 222°	228° zers.	224,5° zers.	

* L. B. = Landolt-Börnstein, 1926

Die obigen Substanzen zeigen aber eher noch grössere Diskrepanzen und zwar z. T. bei sehr gut untersuchten Stoffen (Resorzin, β -Naphthol). Wenn direkt mit anderen Daten vergleichbar, wären diese Abweichungen sofort aufgefallen, und man hätte ihnen bei der Festlegung der Schmelzpunkte nachgehen können. Es ist nicht anzunehmen, dass die nach *Ph. H. V.* offizinellen Produkte noch höhere Reinheit besitzen als die besten Literaturpräparate. Vielmehr muss der Unterschied durch Mängel der Methode entstanden sein.

2. Es fällt auf, dass *Ph. Belg. IV* mit dem gleichen und *Ph. Dan. VIII* mit gut vergleichbarem Apparat wie *Ph. H. V.* ebenfalls gleiche oder sogar noch etwas höhere Werte geben wie unsere Pharmakopöe. Bei *Ph. Dan. VIII* könnte man die Werte fast für korrigierte ansehen, was wohl mit dem anderen Endpunkt des Schmelzintervalls (völlige Verflüssigung) zusammenhängt.

Korrigiert sind diese Daten meist weitaus die höchsten der Literatur. Tröpfchenbildung sollte erst da auftreten dürfen, wo andere Quellen schon den F registrieren. Wir erhielten für die entsprechenden, pharmakopöekonformen Muster mit Apparat IV bei höchstens 0,5^o Aufheizgeschwindigkeit in der Minute in befriedigender Uebereinstimmung mit der Literatur tiefere Werte. Vielleicht schmelzen die zusammengestellten Stoffe besonders träge und daher bei raschem Erhitzen verzögert; vielleicht spielt auch das Auftreten mehrerer Modifikationen eine Rolle (p. 31), Beispiele: Resorzin (tritt nach *Beilsteins Handbuch* in zwei Formen vom F = 108 — 108,5^o bzw. 110^o auf); Atophan (nach *Ph. H. V.* korrigiert 213,6^o — 215,7^o; stabile Form nach *Kofler*²⁷⁹ F = 218^o, instabile Form F = 208 — 213^o, wie *D.A.B. 6* angibt).

3. Das Aufrunden nicht korrigierter Werte auf ganze und halbe Grade wird natürlich nach Anbringen der Korrektur illusorisch.

4. Von einzelnen Substanzen, besonders beim Schmelzen unter Zersetzung (Kodein, Saccharin), konstatierten wir besonders grosse Abweichungen.

3. Auswertung der Untersuchungs-Resultate für eine modifizierte Schmelzpunktsapparatur nach *Reimers*

Als brauchbare, bequeme und billige Apparatur bewährte sich ein Modell, das wir nach dem Vorschlag von *Reimers*²⁷⁴ etwas

²⁷⁸ *Waljaschko*: C. 1936 I 3680.

²⁷⁹ *Kofler*: Arch. Pharm. 280, 401 (1942), 281 8 (1943).

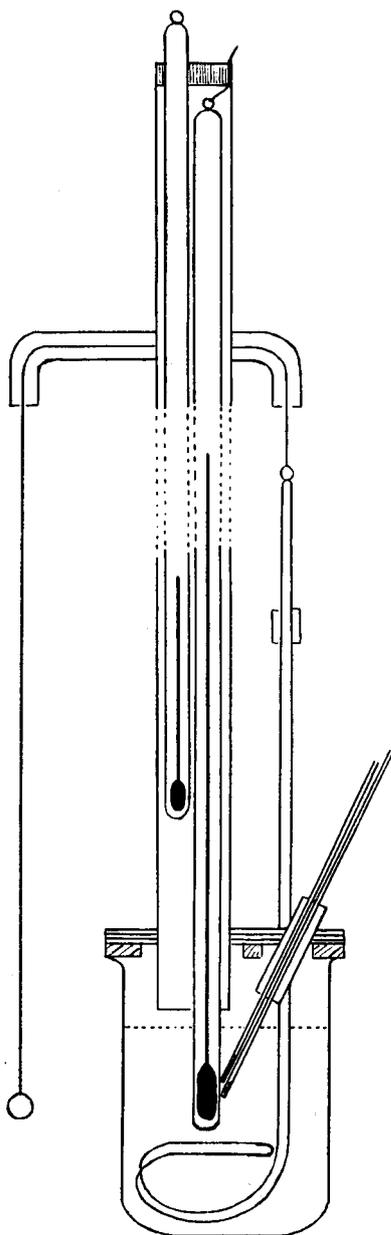


Fig. 14 Modifizierter Schmelzpunktsapparat nach Reimers

modifizierten (Fig. 14). Ein 60 mm langer und 45 mm weiter Mikrobecher, am besten mit umgebogenem Rand, besitzt einen aufgeschliffenen Glasdeckel mit zwei Löchern von 22 und 11 mm Weite und einer Aussparung am Rande für den Rührer. Darüber wird eine mit Wasserglas gegen Schwefelsäuredämpfe imprägnierte Korkscheibe gelegt und mit Draht befestigt, der unter angeschmolzenen Glassporen durchläuft. Durch das grössere Loch führen wir ein Jenaerglasrohr von 15 mm lichter Weite und 400 mm Länge als Schutzmantel für Thermometer und Hilfsthermometer ein. Kontrollversuche ohne Aufsatz ergaben, dass ein solcher Schutz zwar nicht unter allen Umständen nötig, aber für kalte und zugige Arbeitsplätze wünschenswert ist. Ein Korkverschluss am oberen Ende schaltet die Kaminwirkung aus und fixiert mit Hilfe von Kupferdrähten die Thermometer in der gewollten Höhe.

Im zweiten Loch dient ein Glasrohr von 6—8 mm lichter Weite als Führung für zwei weite Kapillaren nebeneinander, die mit einem Kork eingeklemmt werden. Der Glasrührer läuft durch eine Führung und wird an einem durch ein waagrechtes Glasrohr geleiteten Faden mit der linken Hand bequem bedient.

Zur Füllung brauchen wir ca. 40—45 cc Badflüssigkeit und lassen das Thermometer ca. 20—25 mm weit eintauchen. Ein Mantel aus Asbestpapier sorgt für glatteren Temperaturverlauf und zugleich zur Lichtregulierung. Das Licht aus einer kleinen elektrischen Lampe (z. B. Nähmaschinenlampe) fällt durch ein seitliches Fenster von rechts ein. Ein zweites vorderes Fenster dient zur Beobachtung mit vorgeschalteter Lupe.

Die Flamme des Mikrobrenners, reguliert durch einen Quetschhahn mit aufgesetzter Teilung, wird möglichst nahe konzentrisch an den Boden des Apparates herangebracht, um auch hier Luftzug auszuschalten.

Zum geeigneten Zeitpunkt führen wir die zu beobachtenden Kapillaren ein und stellen die Aufheizgeschwindigkeit nach der Stoppuhr.

III. Beobachtungen beim Schmelzvorgang

Zum Studium des Schmelzvorganges verwendeten wir zunächst folgende Eichsubstanzen, die uns vom Bureau international des étalons physico-chimiques, Université de Bruxelles, zur Verfügung gestellt worden waren:

Benzophenon (stabile Form)	F = 47,90°
Naphthalin	F = 80,15°
Benzoessäure	F = 122,45°
Phthalsäureanhydrid	F = 131,62°
d-Mannit	F = 165,98°
Anthrazen	F = 216,18°
Anthrachinon (9, 10)	F = 284,82°

Phthalsäureanhydrid erwies sich a priori als ungeeignet, da es zur Wasseraufnahme und Bildung von Phthalsäure neigt. Für den d-Mannit erhielten wir, in Uebereinstimmung mit anderen Beobachtern an unserem Institut, etwas schwankende Werte. In geschlossenen Röhrchen aus alkaliarmem oder gewöhnlichem Glas fanden wir Schmelzpunkte, die zwischen 165,8° und 166,1° variierten, also den richtigen Wert. Dagegen lagen die Schmelzpunkte im offenen Röhrchen um ca. 1° höher, was man besonders schön sehen konnte, wenn man beide Röhrchen nebeneinander im langsam aufgeheizten Apparat anbrachte. Berücksichtigt man noch, dass die Angaben aus der neueren Literatur²⁸⁰ für den F des Mannits zwischen 166,0° und 168,2° fallen, dann kann man d-Mannit nicht als sehr brauchbare Eichsubstanz betrachten.

Gewisse Zweifel hätte auch das Benzophenon erwecken können, das neben zwei instabilen Formen noch eine metastabile vom F = 26 — 27° aufweist. Lee²⁸¹ konnte trotz aller Sorgfalt nur ein Benzophenon vom F = 47,7° gewinnen und hält die Angabe der *International Critical Tables*²⁸² F = 48,5° für einen Irrtum. Beck und Ebbinghaus²⁸³ teilen eine Beobachtung mit, wonach in einem Reagensglas erstarrte Schmelzen sich bei einer bestimmten Temperatur von der Wandung loslösen bzw. daran wieder einen Kristallbeslag bilden sollen. Diese Erscheinung führen sie auf die Bildung einer anderen Modifikation in festem Zustand zurück und konstatierten sie auch an Benzophenon bei 29°. Wir stellten also Versuche an, ob in unseren Kapillaren bis zum Durchmesser von ca. 4 mm ein ähnliches Phänomen aufträte. Die Vorgänge waren aber nicht typisch. Gut kristallisierende Substanzen ziehen sich besonders beim Abschrecken als Ganzes von der Wand zurück, an der nur dünne Kristallschichten haften bleiben. Es war uns nicht möglich, diese Kontraktionserscheinungen von einem etwa anders-

²⁸⁰ Beilsteins Handbuch der organ. Chemie, IV. Aufl., 2. Ergänzungswerk, Bd. I, p. 607.

²⁸¹ Lee: J. Amer. Chem. Soc. 55, 209 (1933).

²⁸² Zitat 113, Bd. I.

²⁸³ Beck: Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 3870 (1906).

wie verlaufenden Prozess bei Benzophenon zu unterscheiden, jedenfalls nicht bis zu dem für uns in Betracht fallenden Lumen. Den F fanden wir in zahlreichen Versuchen zu 48,0°, so dass Benzophenon für die Kapillarmethode als Eichsubstanz geeignet erscheint.

Die vier übrigen Eichsubstanzen sind glücklich gewählt. Eine alte Angabe²⁸⁴, wonach die Benzoesäure mit geringen Verunreinigungen schon einen stark herabgedrückten F zeige, bezieht sich hauptsächlich auf Nitrobenzoesäuren, die bei der üblichen Synthese nicht hineingelangen. Sonst ist die Benzoesäure leicht rein zu erhalten. Wir konstatierten an guten Studentenpräparaten aus unserem Laboratorium denselben F wie bei der Eichsubstanz. Dass man bei dieser Säure zweckmässig alkaliarmes Glas wählt, haben wir ausgeführt (p. 75). Die molekularen Gefrierpunktserniedrigungen von Benzophenon, Naphthalin und Benzoesäure sind etwa von der gleichen Grössenordnung.

Nachdem wir anhand der Eichsubstanzen festgestellt hatten, welche Phase des möglichst langsam durchlaufenen Schmelzvorganges als der eigentliche F anzusehen sei, studierten wir eine Reihe offizineller Substanzen. Wir wählten solche aus, die in besonders guter Reinheit erhältlich sind und das Erhitzen vertragen.

Bei der von uns eingehaltenen Versuchsordnung und Beleuchtungsart bemerkt man zwischen der helleren Aussenwand und der Substanz eine dunklere Zone, aber nur vor dem ersten Aufschmelzen. Wiedererstarre Substanz zieht sich nicht an allen Stellen von der Glaswand zurück, so dass die Beobachtung der allerersten deutlich wahrnehmbaren Vorzeichen des Schmelzens erschwert wird. Auch bleibt der Meniskus erhalten, und man bemerkt den Schmelzbeginn erst, wenn die Klärung anfängt. Schon deswegen halten wir *Winklers*¹³⁴ Aufschmelzmethode für nachteilig.

Pharmakopöereine Substanzen, aber auch reinste Eichsubstanzen lassen schon mehr oder weniger tief unter dem F einen Anflug erscheinen, der entweder wie ein feiner, matter Hauch (Nebel) sein oder aus ganz vereinzelt Punkten bestehen kann. Diese Spiegelung tritt nicht bei einer scharf definierten Temperatur auf; es sind einige Grade Spielraum möglich. Wahrscheinlich handelt es sich um das von *Pawlow*²⁵⁸ geschilderte „Nebelphänomen“. Wir möchten die Erscheinung mit einem Mantel vergleichen, der besonders in gewöhnlichem Glase manchmal so dicht wird, dass er knapp unter dem F die Substanz verdeckt. Ausser von der Glas-

²⁸⁴ **Beilstein:** Ann. Chem. 132, 318 (1864).

sorte hängen die Spiegelungen noch von der Substanz ab. Kristallarten wie Kampfer, Naphthalin, Benzophenon, Menthol, die auch nach dem Pulvern das Licht noch gut durchlassen, geben keine hauchartigen Beschläge, sondern nur vereinzelte, grobe Berührungspunkte mit der Wand. Andere Stoffe, wie Koffein, Mannit, Benzoesäure, bilden auch in Jenaerglas dichtere Mäntel aus. Im allgemeinen ist das starke Auftreten dieser Spiegelungen schon weit unter dem F ein Zeichen von Verunreinigung, wozu wir auch die Einwirkung des Glasalkalis auf an und für sich reine Stoffe rechnen möchten.

Falls ein feiner Hauch das Primäre ist, erscheinen später darin weisse, dichtere Zentren; traten zuerst Punkte auf, so vermehren und vergrössern sich diese. Manchmal, z. B. bei Antipyrin, können auch schlagartig viele feine Tröpfchen an der Wand erscheinen. Es ist gewöhnlich aber schwer zu sehen, wann die Gebilde noch fest und wann sie bereits flüssig sind. So führten wir z. B. mit Salizylsäure Versuche in einem 8 mm weiten Probierrohr aus Jenaerglas anstelle der Kapillare durch, wobei wir dieselben Beobachtungen noch deutlicher machten. Bei ca. 100° schien der Glanz der Teilchen längs der Wand intensiver zu werden, und bei ca. 147° (am Hauptthermometer) glaubte man mit Sicherheit einen starken Tropfenmantel wahrzunehmen. In Wirklichkeit waren die langen Prismen der Salizylsäure noch erhalten; sie ordneten sich bei Bewegung mit dem eingesteckten Anschutzthermometer parallel zueinander an.

Die von Ph. H. V. als Anfang des Schmelzprozesses definierte „Tröpfchenbildung“ ist also kein eindeutiges Kriterium, schon gar nicht bei Beobachtung mit blossem Auge und diffuser Beleuchtung von allen Seiten.

Interessant ist die mikroskopische Betrachtung von zertrümmerten Kapillaren, die längere Zeit unter dem F gehalten, dann rasch abgekühlt und entleert wurden. Die Veränderungen an der Substanz selbst sind nicht immer augenfällig. Wenn ein leichtes Sintern schon eingetreten ist und die Masse beim Zerdrücken schwach knirscht, dann kann man wahrnehmen, dass die Kristalle heranzuwachsen beginnen. Kleine, auf grösseren Komplexen aufgelagerte Nadelchen können so verschwinden. Solche Umbildungen sind selbstverständlich, da die meisten untersuchten Verbindungen sublimieren. Auch an der Wand bemerkt man bei gut kristallisierenden Körpern, z. B. Koffein, Salizylsäure, dass die dort haftenden Kristalle zum Teil viel grösser sind als im gepulverten Ausgangsmaterial. Es treten auch hauchdünne Beläge von anfangs eckigen, bei etwas höheren Temperaturen unregelmässigen Konturen auf.

Oeffters sieht man grössere Kristalle inmitten eines solchen Hofes. Bei noch etwas höheren Temperaturen findet man entstandene Tröpfchen als unregelmässige Kristallaggregate erstarrt vor. Andere Kristalle sind in derselben Art aneinandergelagert, wie man es von Mikrosublimaten her gewohnt ist.

Wir gehen also wohl mit der Vermutung nicht fehl, dass zum eigentlichen Schmelzvorgang Umbildungen führen, die zum Teil auf Sublimation beruhen und ein Wachsen der Kristalle dort zur Folge haben, wo es ungestört erfolgen kann. An der Wand bringt dies Spiegelungen hervor.

In späteren Stadien vergröbern sich diese Spiegelungen; weisse Punkte werden grösser, und der Hauch bildet Bezirke mit leeren Zwischenräumen. Es sieht so aus, wie wenn der Mantel zum Teil wieder aufgesogen würde oder sich in einzelne dichtere Bezirke zusammenzöge. Diese starke Vergröberung ist ein sicheres Zeichen des einsetzenden Schmelzens.

Die innere Substanzsäule hat sich bis hierher auch schon verändert. Ist das Pulver locker aufgeschichtet und nicht allzufein, so gleicht sein Aussehen anfangs meist dem des trockenen Pulverschnees. Die Kristallsplitter werfen scharfe Schlagschatten. Knapp unter dem F ändert sich das Aussehen der Schatten etwas, was man aber erst nach längerer Uebung wahrnehmen kann. Die Konturen runden sich ein wenig ab, und die Kontraste zwischen Hell und Dunkel verwischen sich. Es tritt eine gröbere, rundliche Körnung hervor. Gleichzeitig bemerkt man mitunter, besonders an schräg aufgeschütteten Flächen, lebhafteren Glanz der Kristalle, die sich wahrscheinlich schon mit dünnen Flüssigkeitshäutchen umgeben.

Bald darauf beginnen viele Substanzen zusammenzusintern. Die Säule lässt sich jetzt, ohne zu zerfallen, aus der Kapillare entfernen. An der Wand bemerkt man grobe, scheinbar fest angepresste Schollen, um die schmale Ränder von Flüssigkeit sichtbar werden. Das Schwinden des Substanzvolumens ist nicht bei allen Substanzen gleich stark ausgeprägt, z. B. bei Benzophenon, Salol gering und hängt auch von der Art der Aufschüttung, von der Stärke der Sublimation (Kampfer) usw., ab. Deshalb möchten wir es nicht unter die allgemeinen Schmelzphänomene aufnehmen.

In zahlreichen Versuchen wurde eine Temperatur festgehalten, wo die Substanzsäule, mehr oder weniger geschwunden, deutlich durchfeuchtet und wie Sulzschnee aussehend, als eine gleichmässige, schwach graue, opake Masse dasteht. Der lebhafte Glanz, die Schatten und die deutliche Körnung sind verlorengegangen. *Kirchsen*⁵⁷ vergleicht den Glanz vor und in diesem Moment mit dem von glasiertem und unglasiertem Porzellan bzw. für gefärbte

Substanzen mit dem von Seide und Sammet der entsprechenden Farbe. An der Wand sind die feinen Spiegelungen verschwunden, ohne dass aber schon grössere Flüssigkeitsmengen sichtbar werden. Die korrigierte Temperatur in diesem Stadium deckt sich mit dem Literatur-F. Wenn wir kurzerhand vom F reden, so beziehen wir uns also auf dieses Stadium des ganzen Prozesses.

Weiter erhitzt, beginnt Schmelze hervorzuquellen und die teilweise mit der Wand in Berührung geratene Masse abzurutschen. Diese leicht eintretende Berührung mit der Wand macht uns unwahrscheinlich, dass eine Dampfhülle infolge ihrer schlechten Wärmeleitfähigkeit den Schmelzprozess verzögere, wie Lehmann¹²³ ausführt (vgl. p. 58).

Bei langsamem Temperaturanstieg erfolgt keine ruckartige Meniskusbildung. Vielmehr erscheint die halbgeschmolzene Masse, je nach ihrer Viskosität, bald wie verzahnt mit der Wand, bald bildet sie grosse, abgleitende Schollen mit unregelmässigen Flüssigkeitssäumen. Langsam entsteht der horizontale Meniskus, wenn genügend Schmelze gebildet ist. Die spezifisch schweren Restkristalle lagern meist am Grunde. Um sie innert nützlicher Frist zu schmelzen, muss der F etwas überschritten werden. Natürlich ist die Geschwindigkeit, mit der ein Stoff seinen Aggregatzustand wechselt, auch substanzgebunden. Schmilzt man z. B. Proben von 0,5 bis 1,5 mg in Kapillaren aus Jenaerglas vom Durchmesser 0,5 bis 1,5 mm und der Wandstärke 0,2—0,3 mm, so findet man die Schmelzzeit umso länger, je weniger man die Temperatur über den oben erwähnten F ansteigen lässt. 1 mg Anaesthesin Hoechst in zugeschmolzenen Kapillaren von 1 mm Durchmesser und 0,3 mm Wandstärke zeigte z. B. einen F von 88,6°. Liess man dann die Temperatur innert 5 Minuten auf 89,2° ansteigen und hielt sie dort konstant, so konnte die Schmelzzeit, vom F an gerechnet, bis auf 11 Minuten ausgedehnt werden (Apparat II, p. 64). Erhöhte man die Temperatur aber gleichmässig bis auf 90°, so dauerte das Schmelzen nur 2 Minuten. Die Ergebnisse mit Phenazetin waren analog, mit Schwankungen von wenigen Zehntelsgraden untereinander, bedingt durch die Fehlergrenze der Methode.

Es folgt daraus, dass der Klar-F kein gut gewähltes Kriterium für eine Substanz ist. Er wird nach der Kapillarmethode immer zu hoch ausfallen, besonders bei gesteigerter Aufheizgeschwindigkeit. Dennoch ist es auch mangelhaft, das Ende des F-Intervalls mit *Ph. H. V.* als den Moment des Zusammenfliessens anzunehmen. Bei Gemischen erfolgt das Zusammenfliessen einfach dann, wenn genügend Schmelze zugegen ist. Das Mengenverhältnis der nötigen Schmelze hängt auch von der Viskosität ab; doch sagt die Fliess-

temperatur wenig aus über die Zusammensetzung der betreffenden Probe. Besonders gilt dies für Mischungen von Stoffen, die ineinander sehr wenig löslich sind. So zeigten Gemische von Phenazetin mit bis ca. 40% getrocknetem Milchzucker den F des Phenazetins, wenn man nur auf das Intervall „Tröpfchenbildung“ bis „Zusammenfließen“ abstellt, siehe p. 105, vgl. auch Migraenin, p. 120. Man sollte sich also stets vergewissern, dass erste Schmelzerscheinungen, F, Zusammenfließen und Klarschmelzpunkt auf engem Intervall beieinanderliegen. Das Klarschmelzen ist bekanntlich verzögert, weil die Kristallreste am Grunde nur mit einer darüberstehenden gesättigten Schmelzschicht in Berührung kommen. Man benützt in Zweifelsfällen also zweckmässig etwas weitere Kapillaren mit Glasfadenrührung, wie sie für Gemische gebräuchlich sind.

Lässt man bei einer gut kristallisierenden Substanz, z. B. Anaesthesin, in Gegenwart von Kristallresten die Temperatur langsam sinken, so bemerkt man von einem gewissen Punkt an ein Wiederanwachsen der Kristalle. Bei dieser Temperatur kann man leicht grosse, gut ausgebildete Kristalle züchten, die in die Schmelze hineinragen. Steigert man nun sehr vorsichtig die Temperatur um Zehntelsgrade, so beobachtet man schliesslich Abrundung und Verwischung der scharfen Ecken, z. B. der Pyramiden als Abschluss von Prismen. Diese Temperatur stimmt wieder recht gut überein mit dem Literatur-F, also mit dem oben beschriebenen Verschwinden der Körnung und der Schatten. Bei weiterer Temperaturerhöhung schmelzen zuerst die grossen Neubildungen, wahrscheinlich weil sie ganz von der Schmelze umspült sind. Erst später folgen die am Boden lagernden Kristallreste, die durch das lange Halten nahe am F auch herangewachsen sind.

IV. Aufnahme von Auftau- und Schmelzkurven in der Kapillare

Der Apparat und die hauptsächlich von *Stock*⁵⁵, *Rheinboldt*⁵⁶ und *Kirchseisen*⁵⁷ entwickelte Methodik sind prinzipiell die gleiche, wie für Reinsubstanzen; nur kommen weitere Kapillaren mit Glasfadenrührung zur Anwendung.

Die Vorbereitung der Substanz muss sich nach den zu schmelzenden Körpern richten. Die meisten Autoren homogenisieren zunächst durch Aufschmelzen, entweder direkt in der Kapillare bzw. im Bestimmungsgefäss^{285, 286}, meist aber in einem separaten Behäl-

²⁸⁵ **Pirsch**: Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 864 (1932).

²⁸⁶ **Schischokin**: Z. anorgan. Chem. **181**, 137 (1929), **185**, 360 (1929).

ter (Reagensglas, Schälchen, z. B. ⁵⁷, ²⁸⁷, mit nachfolgendem Pulverisieren, Natürlich versagt diese Methode bei allen Substanzen, die das Schmelzen nicht unzersetzt ertragen. Bei Bestimmungen am Mikroskop mischt man die Substanz meist nur auf dem Objektträger. Dieses Vorgehen wurde auch für Schmelzröhrchen empfohlen ²⁸⁸.

Nach unseren eigenen Versuchen hat das Aufschmelzen oft gewisse Nachteile. In einer offenen Schale oder beim Ausgiessen macht sich die Sublimation unliebsam bemerkbar und lässt die Komponenten in ungleichmässigem Verhältnis verlorengehen. Wir zogen es daher vor, die Mischung in Glühröhrchen einzuwägen und sie unter Röhren mit einem Glasfaden in ein Paraffinbad zu senken, das wenig über den F der höherschmelzenden Komponente vorgeheizt war. Eine Einwaage von ca. 0,1 — 0,8 g brauchte so, je nach Zusammensetzung, ca. $\frac{1}{2}$ — 2 Minuten vom Moment des Ein-senkens bis zur totalen Verflüssigung.

Bei gut kristallisierenden Stoffen lässt man dann die Masse noch halbflüssig an der Wand des Glühröhrchens herablaufen und lockert sie nach dem Festwerden mit einem kleinen Glasspatel. So blieben nach dem Auskratzen im Röhrchen günstigenfalls nur 2 bis 3 mg Substanz zurück. Am Grunde Auskristallisiertes kann meist nicht ohne Zertrümmern des Röhrchens und Vermischung mit Glaspittern gewonnen werden, auch nicht nach Abschrecken. Viele Gemische erstarren zu honigartiger Konsistenz und eignen sich deshalb schlecht zum Aufschmelzen.

Das zur Verhütung von Entmischungen vorgeschlagene Abschrecken bedingt in offenen Gefässen einen gewissen Zeitverlust, da sich aus der Luft Wasserdampf auf die Substanz niederschlägt und zu erneutem Trocknen zwingt.

Das Verreiben ist dann unmöglich, wenn es starke elektrische Aufladung mit Haften an den Wänden und Verspritzen zur Folge hat (z. B. bei Naphthalin/Benzoesäure, Benzoesäure/Zimtsäure usw.). Die gleich geladenen Teilchen stossen sich ab, so dass hohe Verluste eintreten und eine innige Durchmischung ausbleibt. Stark divergierende Resultate sind die Folge, weshalb man hier unbedingt aufschmelzen muss. Sonst aber haben wir mit sorgfältigen Verreibungen in kleinen Porzellantiegeln mit Glaspistill befriedigende Erfahrungen gemacht. Auf diese Weise kann man gut reproduzierbare Schmelzkurven auch mit zersetzlichen Körpern erhalten. Im Zweifelsfalle vergleicht man mit aufgeschmolzenen Mischungen.

²⁸⁷ Naegeli: *Helv. Chim. Acta* **16**, 980 (1933).

²⁸⁸ Coldwell: *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 3458 (1933).

Wir fanden hier gute Uebereinstimmung mit den Daten von verriebenen Mischungen bzw. Einfügung in die Form der Schmelzkurve. Sogar bei thermolabilen Substanzen, wie Aspirin, in Kombination mit einer relativ stabilen Substanz, wie Azetanilid, sahen wir Uebereinstimmung des Klarschmelzpunktes zwischen verriebenen und aufgeschmolzenen Mischungen (p. 112), aber nur im Anfang des von der stabilen Substanz ausgehenden Kurvenastes bis gegen das Eutektikum. Hier ist die durch Hitze geschädigte Substanz stark durch die andere verdünnt. Dagegen verschob sich der Auftaupunkt nach unten.

Einen Punkt auf der Liquiduskurve sahen wir dann als nach unserer Methode bestimmt an, wenn die Differenz zwischen den verschiedenen Messungen maximal 1° ausmachte. Dennoch geben wir die Mittelwerte in unaufgerundeten Zehntelsgraden an, die also nicht mehr genau sind. Noch ungenauer ist die Auftaukurve bestimmbar. Zur Festlegung eines Punktes sind mindestens drei miteinander gut übereinstimmende Werte erforderlich.

Für die Bestimmung der Auftaupunkte eigneten sich Kapillaren aus gewöhnlichem Glase meist nicht, da die ersten Schmelzerscheinungen, noch deutlicher als bei Reinsubstanzen, verfrüht erscheinen. Dagegen lagen die Endpunkte des Schmelzens innerhalb der Fehlergrenze gleich hoch wie bei Kapillaren aus Jenaerglas. Wir verwendeten daher letztere und betrachteten als Auftaupunkt die ersten stärkeren Spiegelungen an der Wand. Bewusst verzichteten wir meist darauf, den gegen die Reinsubstanz ansteigenden Ast der Sinterpunktskurve zu zeichnen. Eine Interpolation kann hier zu ganz falschen Resultaten führen.

Natürlich müssen wir uns darüber klar sein, dass die Aufnahme von Schmelzkurven in der Kapillare von anderen Voraussetzungen ausgeht, als die Makromethoden und dass sie deshalb etwas abweichende Werte ergeben kann. Werden Kurven der Resultate mehrerer nach verschiedenen Methoden arbeitender Autoren zusammengestellt, so sind Differenzen von ca. 4° und mehr nichts Ungewöhnliches. Um Vergleichsmöglichkeiten zu gewinnen, haben wir zunächst einige Diagramme aus der Literatur nachgemessen. Zur Darstellung trugen wir auf der Abszisse direkt Gewichtsprozente auf, da die Eutektika ohnehin keine ganzzahligen Molverhältnisse darstellen. Die Umrechnung auf Molprozente nahmen wir nur vor, um die Ganzzahligkeit bei Verbindungen zu verifizieren. Die lateinische Nomenklatur verwenden wir für pharmakopöekonforme Produkte, deutsche Bezeichnungen entweder für die Eichsubstanzen (p. 84) oder für nicht in der *Ph. H. V.* figurierende Körper. Original-Markenpräparate — z. B. Aspirin Bayer — wurden mit der geschützten Bezeichnung aufgeführt.

1. Das fast ideale System Benzoesäure (122,2°)/Naphthalin (80,4°)
 (Eichsubstanzen p. 84) vgl. Fig. 15.

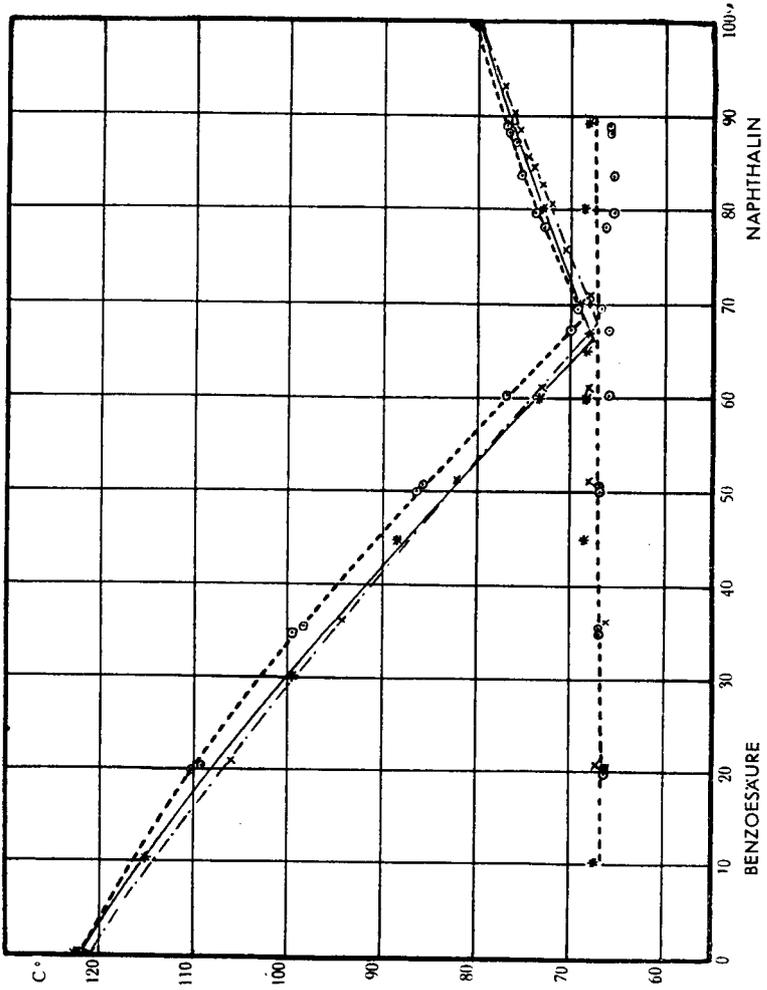


Fig. 15 Diagramm Benzoesäure / Naphthalin

- x Werte von Puschin (51)
- Werte von Bernoulli (52)
- Unsere Werte

Es wurden aufgeschmolzene und dann gepulverte Mischungen geprüft. Dabei fällt auf, dass gegen die Benzoesäure-Seite hin die Abweichung von der Geraden und von den Messungen nach Makromethoden grösser sind, als gegen die Naphthalin-Seite zu. Tiefere Klarschmelzpunkte konnten nicht erhalten werden, obwohl wir das Schmelzen z. T. bis auf 1½ Stunden ausdehnten und dabei Entmischung durch Sublimation riskierten. Wir müssen annehmen, dass sich ein Ueberschuss von Benzoesäure träger löst als umgekehrt. Die grössten Abweichungen gegen die Mittelkurvè aus den Angaben der beiden anderen Autoren betragen ca. 3 — 4°.

Gew. % Naphthalin	Auftaupunkt	Klarschmelzpunkt
0	121,0	122,4
19,9	66,3	110,2
20,3	66,3	109,3
34,8	66,9	99,6
35,4	66,9	98,4
50,0	66,9	86,4
50,7	66,9	85,8
60,2	65,9	76,8
67,2	66,0	70,0
69,5	66,8	69,4
78,1	66,2	72,9
79,6	65,5	73,9
83,6	65,5	75,3
87,1	—	75,9
88,2	65,8	76,7
88,9	65,8	76,9
100	79,9	80,5

2. Das System Zimtsäure (133,9°)/Benzoesäure (Eichsubstanz) vgl. Fig. 16,

wurde von *Kendall*²⁸⁹ nach der Gefrierpunktmethode bearbeitet, wobei die Taupunktskurve noch fehlte. Auch dieses System ist fast ideal. Wir finden nach der Kapillarmethode ziemlich gute Uebereinstimmung mit *Kendall*.

²⁸⁹ *Kendall*: J. Amer. Chem. Soc. 36, 1222 und 1722 (1914).

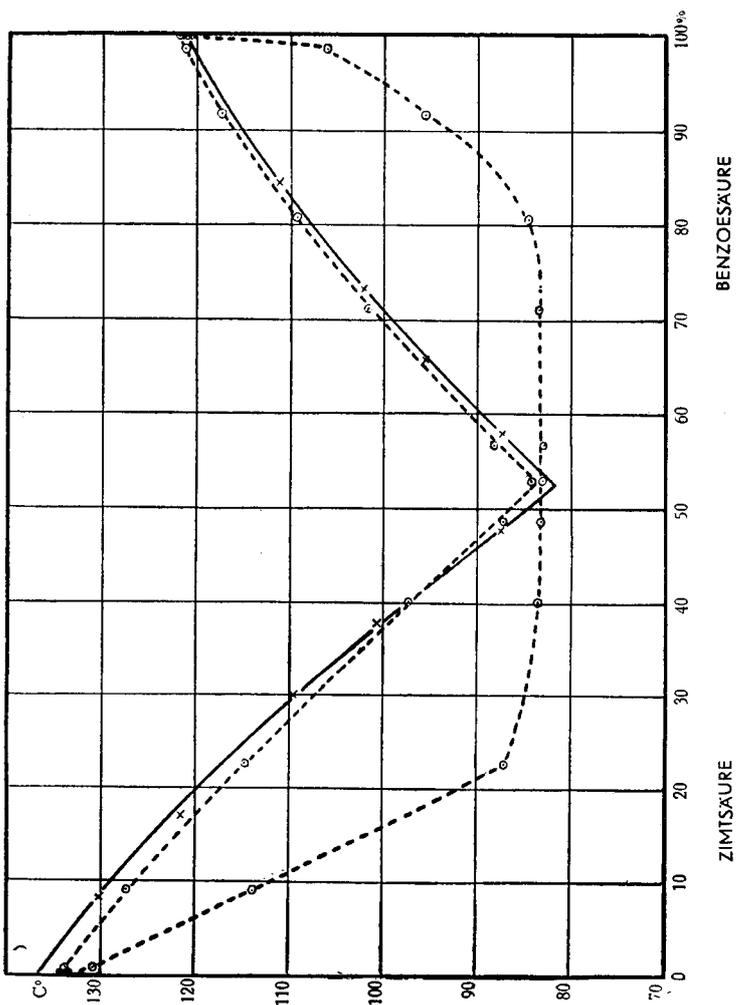


Fig. 16 Diagramm Zimtsäure/Benzoesäure

x Werte von Kendall (289)
 o Unsere Werte

Gew. % Benzoesäure	Auftaupunkt	Klarschmelzpunkt
0	133,6	133,9
0,7	130,8	133,9
9,0	113,8	127,4
22,5	87,0	114,8
40,0	83,5	97,4
48,6	83,3	87,2
52,8	83,0	84,2 scharfer F
56,6	82,8	88,2
71,0	83,3	101,7
80,6	84,5	109,2
91,6	95,5	117,2
98,5	106,0	121,7
100	121,0	122,4

3. Das System Acidum salicylicum (159,1^o)/ Coffeinum (236,0^o)
vgl. Fig. 17,

wurde schon von *Regenbogen* und *Schoorl*²⁹⁰ nach der Methode *Kremann* untersucht. Unsere Mischungen wurden verrieben. Auf den beiden äusseren Aesten herrscht befriedigende Uebereinstimmung. Auffallend ist dagegen die Abweichung im Eutektikum, das von *Regenbogen* und *Schoorl* bei ca. 40% (umgerechnet 38,1%), von uns dagegen bei ca. 35% gefunden wurde. Für die instabile Verbindung messen diese Autoren den Erstarrungspunkt von 135^o und den F von 137^o, während wir 140^o und entsprechend auch etwas höhere Eutektika erhielten. Die Verfasser geben ausdrücklich den Wassergehalt ihres Koffeins in Prozenten an und erwähnen, dass sein F im offenen Schmelzpunktsröhrchen, also in anhydrischem Zustand, bestimmt worden sei. Auch die Angabe von 60,6 Gewichts% Koffein für die Verbindung 1:1 beweist, dass wasserhaltiges Koffein der Berechnung zugrundegelegt wurde. Wir haben daher alle Werte *Regenbogens* auf wasserfreies Koffein/Salizylsäure umgerechnet, um sie mit unseren Messungen vergleichbar zu machen.

²⁹⁰ **Regenbogen:** Pharm. Weekbl. 61, 34 (1924).

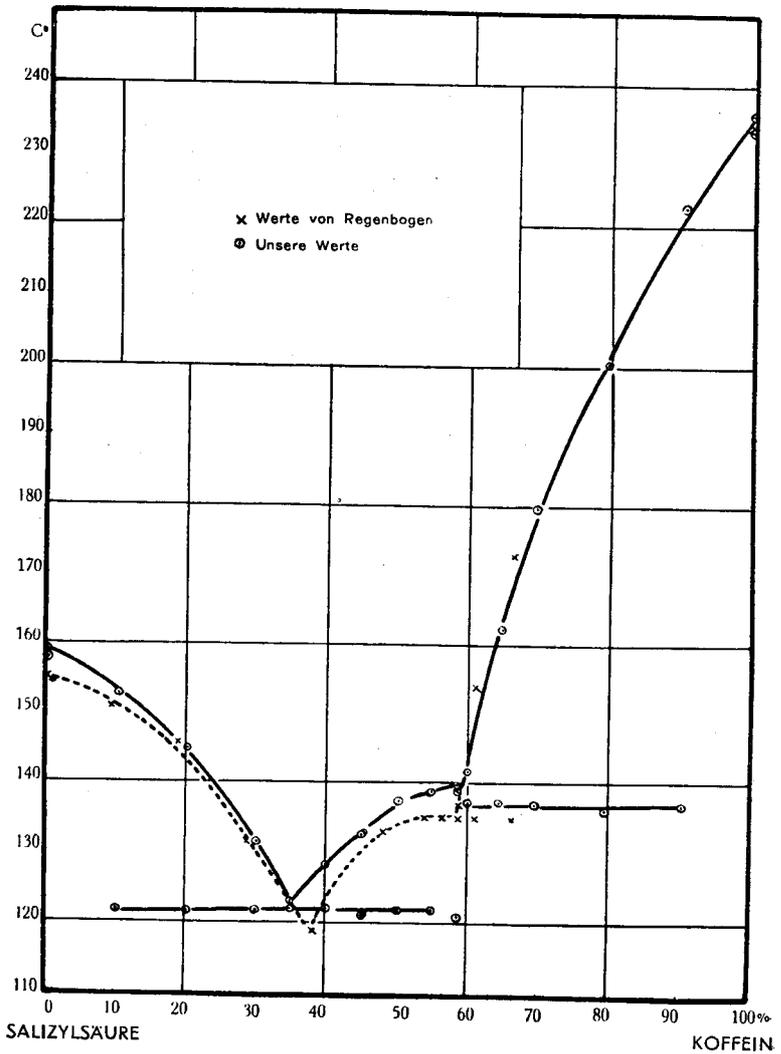


Fig. 17 Diagramm Salizylsäure Koffein

Gew. % Coffeinum	Auffaupunkt	Klarschmelzpunkt
0	157,9	159,5
10,1	121,7	152,9
20,1	121,7	145,0
30,0	121,7	131,6
35,0	122,0	123,1 scharfer F
40,0	121,0	128,4
45,1	121,5	133,3
45,2	122,0	133,5
50,2	122,0	137,6
55,1	122,0	139,1
58,6 (50 Mol-% = 58,4 Gew.%)	121,0 und 138,8	140,0 scharfer F
58,6 (aufgeschmolzen)	138,4	140,0
60,0	137,4	141,8
64,6	137,4	162,2
69,5	137,0	179,8
79,7	136,4	203,7
90,4	137,4	222,9
100	234,0	237,0

4. Das System Acidum salicylicum (159,1°)/Azetamid (80,4°)
vgl. Fig. 18,

ist von *Rheinboldt*⁵⁶ und von *Kremann*⁹⁹ bearbeitet worden. Unsere Mischungen waren aufgeschmolzen. Hier ist die Methode dieselbe wie bei *Rheinboldt*; die Diskrepanzen betragen höchstens 1,5°. Dagegen zeigen sich grössere Abweichungen gegenüber *Kremann* (andersartige Methode!). Ausserdem muss man berücksichtigen, dass der F des Azetamids nicht konstant ist²⁹¹, was auf dem Auftreten verschiedener Modifikationen basiert^{99, 292}.

²⁹¹ **Cherbuliez:** Helv. Chim. Acta **14**, 183 (1931).

²⁹² **Vogels:** Recueil Trav. chim. Pays-Bas **62**, 254 (1943).

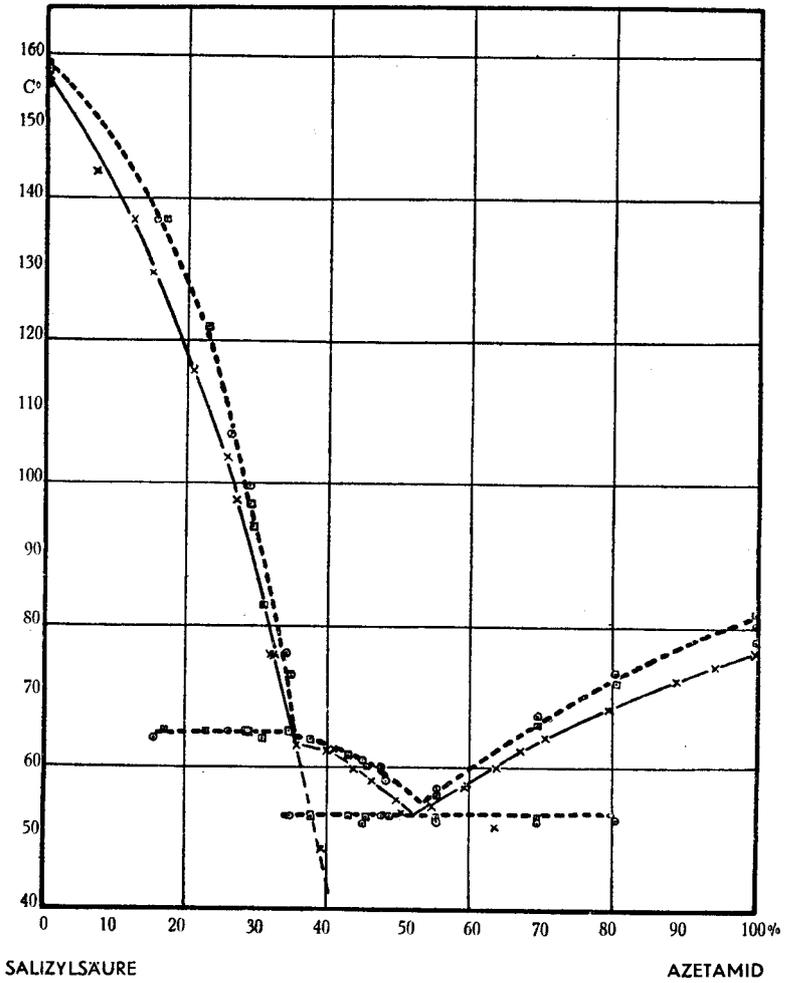


Fig. 18 Diagramm Salizylsäure/Azetamid

- × Werte von Kreman (99)
- Werte von Rheinboldt (56)
- Unsere Werte

Gew. % Azetamid	Auftaupunkt	Klarschmelzpunkt
0	157,9	159,5
15,6	63,9	136,8
26,2	64,9	106,8
28,8	65,0	99,8
34,1	53,2	76,2
34,9	53,1	73,2
45,0	52,0	61,2
47,5	53,0	60,1
48,1	53,2	58,0
55,4	52,0	57,2
69,4	52,3	67,5
80,3	52,6	73,4
100	78,0	80,5

Aus der Gegenüberstellung dieser Messungen ergibt sich:

In der Kapillare nach der Auftau-Schmelzmethode erhält man sehr leicht höhere Werte als nach der Makro-Aufschmelz- und Erstarrungsmethode. Die Messungen untereinander können stärker differieren als bei Reinsubstanzen. Dies ist nicht verwunderlich, da es sich trotz Homogenisierens ja um Lösungs-, also um Zeitphänomene handelt. Praktisch gelingt es nicht immer, innert nützlicher Frist einen träge verlaufenden Lösungsvorgang bei der Sättigungstemperatur zu beenden. Ganz abgesehen von der Zeitökonomie, vertragen auch nur wenige Substanzen ein so protrahiertes Erhitzen. Zudem können die Verluste durch Sublimation, eventuell auch durch Emporkriechen der Schmelze, merklich werden. Man muss sich also damit abfinden, dass in der Kapillare die Sättigungstemperatur etwas mehr überschritten wird, als die Schmelztemperatur beim Schmelzen von Reinsubstanzen. Jedenfalls darf man nicht ohne weiteres Messungen in der Kapillare in Kurven einsetzen, die nach anderen Methoden gewonnen wurden.

Dagegen liefert die Kapillare ein richtiges Bild von der Form der Schmelzkurve mit eventuellen Molekül-Verbindungen. Das Eutektikum selbst kann wegen der erwähnten Verzögerungserscheinungen nicht immer als scharfer F realisiert werden. Viele Autoren haben sich diese Mühe auch nicht genommen, sondern zeichnen das konstruierte Eutektikum ein, während *Rheinboldt*⁵⁶ das Auseinanderklaffen z. B. im Diagramm m-Oxy-Benzaldehyd/Pikrinsäure mit dem unscharfen F der ersteren Komponente erklärt (Schmelzintervall 5°).

V. Praktische Bedeutung und Auswertung der Schmelzpunktsbestimmung

1. Analytische Anwendungen

a) Zur Identitätsprüfung

Der F ist nur eines der vielen physikalischen Kennzeichen eines Stoffes, wie z. B. die molekulare Gefrierpunktserniedrigung, die Kristallklasse usw. Als solches ist er vieldeutig und genügt allein nie zur Identifizierung. Der F wird aber, falls realisierbar, immer angegeben, da er eines der am leichtesten bestimmbareren Kriterien eines organischen Körpers darstellt. An und für sich wäre der F freilich nicht wichtiger als z. B. die Kristallklasse und der wechselnde Kristallhabitus bzw. die Tracht, deren exakte Charakterisierung erheblichere Schwierigkeiten bereitet und deshalb meist noch sehr unvollkommen ist. Die häufig gebrauchten Ausdrücke: „Nadeln“, „Blättchen“, „Platten“ usw. sagen ja höchstens über Habitus und Tracht etwas aus.

Wir haben bereits (p. 65 ff.) die Fehler der üblichen F-Bestimmungen betrachtet. Sammelwerte für den praktischen Gebrauch, wie *Kempf-Kutter*²⁹³, geben daher meist nur Durchschnittswerte von ganzen, seltener halben Graden an. Beweiskräftiger für die Identität ist statt des F der Misch-F, der häufig auch mikroskopisch kontrolliert wird²⁹⁴. Es scheint uns möglich, auch bei der Kapillarmethode diese Methodik noch weiter auszubauen und zur Charakterisierung heranzuziehen.

α) Identität eines Körpers in Gegenwart praktisch indifferenter Stoffe

Theoretisch wurde dieser Fall schon auf p. 18 gestreift. Auch in praxi hat er aber Bedeutung, besonders für gewisse Pulver und Tabletten. Wir haben einige Hilfsmittel der Arzneiformung, nämlich Talcum, Bolus alba, Amylum Tritici und Saccharum Lactis, geprüft und gefunden, dass sie unter gewissen Umständen eine F-Bestimmung nicht verunmöglichen. Es müssen dazu hauptsächlich folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Das im Exsiccator scharf, am besten über Phosphorpentoxyd getrocknete Hilfsmittel muss bei der Schmelztemperatur des beigefügten Wirkstoffes unzersetzt bleiben.

²⁹³ **Kempf-Kutter:** Schmelzpunktstabellen zur organischen Molekularanalyse, Braunschweig 1928.

²⁹⁴ **Fischer:** Pharm. Ztrh. 85, 8 (1944).

2. Das getrocknete Hilfsmittel darf bei der erwähnten Schmelztemperatur kein Wasser mehr abgeben. Grössere Mengen entwichenes Wasser kondensieren sich im herausragenden Teil des Schmelzröhrchens.

Um dies zu entscheiden, wurde erst das Verhalten der betreffenden Hilfsmittel für sich in Jenaer Kapillaren untersucht.

Saccharum Lactis: Bis ca. 195° keine Veränderung sichtbar, dann leichte Bräunung, die sich unter Schwinden des Volumens bis zur Verflüssigung unter starker Zersetzung bei ca. 209° steigert.

Amylum Triticici: Bis über 200° keine Veränderung sichtbar.

Bolus alba: Bis über 200° keine Veränderung sichtbar.

Talcum: Bis über 200° keine Veränderung sichtbar.

Acidum boricum erfüllt Forderung 2 nicht. Von ca. 126° an bemerkt man an der Kapillarwand die ersten Spiegelungen, ab ca. 176° rasche Verstärkung und bei ca. 177° klare Verflüssigung im abgegebenen, z. T. oben kondensierten Wasser.

Zur Prüfung des Schmelzvorganges und Bestimmung des F in Gegenwart indifferenten Stoffe stellten wir Verreibungen von ca. 20, 40, 60 und 80% des betreffenden Körpers mit dem Hilfsmittel her. Vom Auftreten der ersten deutlichen Spiegelung an — undeutliche Spiegelungen setzten wie auch bei Reinsubstanzen schon früher ein — steigerten wir die Temperatur um ca. 0,3 — 0,5° pro Minute, bis wir ein bleibendes Stadium erreichten. Je nach dem Prozentgehalt der schmelzenden Substanz ist natürlich auch das Endbild verschieden. Bei ca. 20% beschränkt sich die Entwicklung auf deutliche Erscheinungen an der Wand der Kapillare. Wir möchten dies als Mantelphänomen bezeichnen und nochmals seine Wichtigkeit hervorheben. An der Substanzsäule bemerkt man wenig oder keine Aenderung. Bei ca. 40% kommt es meist zu Schwinden, Sintern und Ausbilden grosser Tropfen. Oft schon bei ca. 60%, sicher aber bei 80% schmelzenden Materials läuft die Probe zusammen. Hier wird das Adsorptionsvermögen des betreffenden Hilfsmittels für die Schmelze wesentlich (Bolus alba!). Das Zusammenfliessen der Mischung ist gegenüber jenem der Reinsubstanz meistens etwas verzögert.

Tabelle 2

Verhalten einiger Arzneistoffe beim Schmelzen mit indifferenten Hilfsmitteln

Abkürzungen:

A	=	Auftaupunkt
Sp	=	erste deutliche Spiegelungen an der Kapillarwand
Tr	=	Tropfen
Z	=	Zusammenfließen.

Substanzen:

Schmelzerscheinungen:

Aethylum paraminobenzoicum 88,2° Sp. — 89,1° A. — 89,6° F. — 89,8° Z.

Aethyl. par-aminobenz.	Sacch. Lactis	
20,0%	80,0%	87,5° Sp. — deutlicher werdend bis 90°.
38,7%	61,3%	87,5° Sp. — 89° plötzlich deutlicher werdend. — Schwinden und Verlust der Schatten bis ca. 91°.
58,8%	41,2%	88° Sp. — 89° plötzlich Tr. — 91° Z.
77,8%	22,2%	88° Sp. — 89° plötzlich Tr. — 90° Z.

Antifebrinum 112° Sp. — 113,5° A. — 114,8° F. — 115,1° Z.

Antifebrinum	Amylum Tritici	
18,0%	82,0%	111° Sp. — 112° Tr. — Kein deutliches Schwinden.
39,1%	60,9%	111° Sp. — 112° Tr. — Anschliessend deutliches Sintern und Schwinden. 115,2° Z.
57,0%	43,0%	111° Sp. — 113° Tr. — Schwinden und Sintern, 115,3° Z.
79,4%	20,6%	112° Sp. — 113° Tr. — Schwinden und Sintern, 115,3° Z.

Antifebrinum	Sacch. Lactis	
20,2%	79,8%	110 — 111° Sp. — 114,8° deutliche Tr.
38,3%	61,7%	111° Sp. — Verdichtung des Mantels bis ca. 113°.
57,6%	42,4%	111° Sp. — 112° Tr. — Verdichtung des Mantels bis ca. 114,5°.
71,6%	28,4%	111° Sp. — 112° Tr. — 113,5° starkes Sintern. — 113,7° Z.
77,3%	22,7%	111° Sp. — 112° Tr. — Starkes Sintern bis 113,5° — 114° Z.

Substanzen:		Schmelzerscheinungen:
Phenacetinum		133,1° Sp. — 134,5° A. — 134,9° F. — 135,5° Z.
Phenacetinum	Talcum	
22,0%	78,0%	134° Sp. Anschliessend mässiges Schwinden, Masse zusammenhängend.
40,1%	59,9%	133° Sp. — 134,1° schlagartig Tr. Anschliessend starkes Schwinden.
60,5%	39,5%	133,5° Sp. — 134,5° Tr. — Dann starkes Schwinden. — 135,5° Z.
79,2%	20,8%	133,5° Sp. — 134° Tr. — Dann starkes Schwinden. — 135,5° Z.
Phenacetinum	Sacch. Lactis	
20,8%	79,2%	130° Sp. — Verdichtung, Vergrößerung des Mantels und Tr. bis 136°.
39,3%	60,7%	133° Sp. — Vergrößerung des Mantels, starkes Sintern der Säule bis 135°.
60,0%	40,0%	133° Sp. — 135° starkes Sintern. — 135,7° Z. unvollständig.
77,0%	23,0%	134° Sp. — 134,2° plötzlich Tr. — 134,8° lebhaftes Sintern. — 135,2° Z.
Acidum salicylicum		157,9° A. — 159,1° F. — 159,4° Z.
Acidum salic.	Talcum	
19,0%	81,0%	157,1° Sp. — 160° Sp. sehr deutlich.
40,9%	59,1%	156,7° Sp. — 161° stark geschwunden und durchgefeuchtet, der Wand anliegend.
58,7%	41,3%	156° Sp. — 158° rapide Verstärkung. — 159,8° starkes Sintern. — 160,6° Z.
80,4%	19,6%	155° Sp. — 157° Tr. — 158,5° Schwinden. 195,9° Z.
Acidum salic.	Bolus alba	
20,8%	79,2%	154° Sp. — Feucht und vergrößerter Mantel bis 157°.
39,9%	60,1%	155° Sp. — Anschliessend starkes Schwinden. — 159—160° Tr.
58,7%	41,3%	154° Sp. — 158,5° sehr starkes Schwinden. 159 — 160° Tr.
80,0%	20,0%	154° Sp. — 158° starkes Schwinden. 155—156° durchgefeuchtet. — 159,2° Z.

Substanzen:		Schmelzerscheinungen:
Acidum salic. Amylum Triticum		
20,2%	79,8%	157 ^o Sp. -- 158,5 ^o stark durchfeuchtet.
37,6%	62,4%	155,5 ^o Sp. -- 159,5 ^o starkes Schwinden und Tr.
58,5%	41,5%	155 ^o Sp. -- 158 ^o starkes Schwinden. -- 159,8 ^o Z.
80,5%	19,5%	153 ^o Sp. -- Ab 158 ^o Vergrößerung des Mantels. -- 159 ^o starkes Schwinden. -- 159,8 ^o Z.
Acidum salic. Sacch. Lactis		
20,6%	79,4%	156 ^o Sp. -- Diese werden bis 159 ^o sehr dicht. Kein Schwinden.
39,6%	60,4%	154 ^o Sp. -- Anschliessend Schwinden. 159 ^o grobe Tr.
57,9%	42,1%	153 ^o Sp. -- Schwinden und Sintern zu einer Säule bis ca. 159 ^o . -- 160 ^o Z.
74,8%	25,2%	152 ^o Sp. -- Schwinden und Sintern, Vergrößerung der Sp. bis 159 ^o . -- 159,4 ^o Z.
Allobarbitalum		170 ^o Sp. -- 171 ^o A. -- 172 ^o F. -- 172,8 ^o Z.
Allobarbital. Bolus alba		
20,2%	79,8%	173 ^o Sp. -- Ab 177 ^o feine Tr.
39,6%	60,4%	172 ^o Sp. -- 174,5 ^o deutliche Vergrößerung des Mantels und Tr., mässiges Schwinden.
60,4%	39,6%	172 ^o Sp. -- 173 ^o starkes Schwinden. -- 174,8 ^o Zusammensintern und Ausbildung unregelmässiger Flüssigkeitssäume.
80,1%	19,9%	172 ^o Sp. mit Tr. -- 172,8 ^o starkes Schwinden. -- 173,8 ^o Z.

Bei einiger Uebung kann man also bei nur einem Wirkstoff ein ziemlich enges Intervall festhalten, in dem die Schmelzerscheinungen einsetzen und sich bis zu einem gewissen Höhepunkt steigern. Hier müssen wir den F des betreffenden Wirkstoffes suchen. Er ist natürlich nicht so deutlich wie bei der Reinsubstanz, aber bei etwas konzentrierteren Gemischen noch deutlich genug.

Tabletten der Zusammensetzung

Phenacetinum	0,5
Amylum Solani	0,125
Talcum	0,025

zeigen z. B. folgende Schmelzerscheinungen:

133 — 134° Sp.; 134,5° Vergrößerung der Sp.; 135,3° starkes Sintern; 135° Z. Der F des Phenacetins (134,9°) hebt sich somit deutlich heraus.

Ein Misch-F solcher Gemische mit der vermuteten Substanz ist durchführbar und liefert wegen des erhöhten Prozentgehaltes an schmelzender Substanz noch deutlicher werdende Erscheinungen. Dagegen entsteht nach Zumischung eines Fremdkörpers ein verbreitertes Schmelzintervall, wobei vor allem die Mantelphänomene viel früher auftreten (p. 85).

Bei zersetzlichen Hilfsmitteln, wie z. B. Saccharum Lactis, ergibt eine Untersuchung in der Kapillare nur bis ca. 50° unter dem Zersetzungspunkt gute Werte. Auch die Spiegelungen können früher als bei der Reinsubstanz auftreten. Bedenkt man aber, dass über zwei Drittel aller Körper, von denen die *Ph. H. V.* einen F bestimmen lässt, unterhalb 160° schmelzen und dass für die nicht offiziellen Arzneimittel wohl Analoges gilt, dann erscheint eine Prüfung der Schmelzerscheinungen bei Pulvern und Tabletten dennoch berechtigt.

β) Identität eines Körpers durch Bestimmung des Eutektikums
mit einer Testsubstanz

*Kofler*²⁹⁶ hat diese Prüfungsmöglichkeit in Tabellenform für das Heizmikroskop ausgewertet. Er schlug 7 Testsubstanzen vor, nämlich²⁹⁶:

²⁹⁵ **Kofler:** Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen. Beihefte zu „Die Chemie“ Nr. 46, p. 41 (1942).

Für Substanzen mit F zwischen:	Testsubstanzen:
20 — 100°	Azobenzol, Benzil
100 — 120°	Benzil, Azetanilid
120 — 140°	Azetanilid, Phenazetin
140 — 170°	Phenazetin, Benzanilid
170 — 190°	Benzanilid, Salophen
190 — 340°	Salophen, Dizyandiamid

Man mischt ungefähr gleiche Teile Prüfsubstanz und Testsubstanz und bestimmt den Schmelzbeginn = eutektische Temperatur²⁹⁶.

Der schematischen Anwendung dieses Verfahrens stehen zwei Bedenken im Wege:

1. Einwandfrei ist die Messung natürlich nur, wenn das betreffende System dem allerdings sehr häufigen Typus mit einfachem Eutektikum angehört (p. 20), während ja gerade das Mikroskop Feinheiten im vorliegenden Schmelzdiagramm viel besser enthüllt (p. 30).

2. Da die chemische Reaktion zweier beliebiger Substanzen aufeinander bei erhöhter Temperatur praktisch wenig Interesse bot, fehlen hier noch intensive Forschungen. Die F-Bestimmung wird aber illusorisch, wenn während des Erwärmens solche, nicht immer vorauszuhende Reaktionen einsetzen.

Ad 1. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit haben wir die Literatur über mehrere der von *Kofler* angegebenen Substanzpaare verfolgt und dabei einige gefunden, die nicht dem Typus 1 a) (p. 20) entsprechen. Es sind dies:

Benzylanilin/Azobenzol, Eutektikum nach *Kofler* = 25°, wird von vier anderen Autoren²⁹⁷ als System von Mischkristallen mit Mischungslücke beschrieben.

Dibenzyl/Azobenzol, Eutektikum nach *Kofler* = 43°, bildet nach vier anderen Autoren²⁹⁸ einen Mischkristalltyp mit Minimum.

In diesen Fällen würde der Schmelzbeginn vom Mischungsverhältnis abhängen und dürfte nicht kurzweg als Eutektikum be-

²⁹⁶ *Kofler*, ebenda p. 38.

²⁹⁷ *Jaeger*: Z. f. Kryst. **42**, 236 (1907); *Isaac*: Proc. Roy. Soc. London **84a**, 344 (1910); *Pascal*: Bull. Soc. chim. France IV **13**, 207 (1913); *Hasselblatt*: Z. physikal. Chem. **83**, 1 (1913).

²⁹⁸ *Garelli*: Gazz. chim. ital. **29**, II, 258 (1899); *Beck*: Z. physikal. Chem. **48**, 641 (1904); *Bogojawlenski*: Sitz. ber. Naturw. Ges. Dorp. **15**, 197 (1906); *Pascal*: Bull. Soc. chim. France IV **13**, 151 (1913).

zeichnet werden. Unsicher sind noch die Verhältnisse bei den Systemen Aspirin/Phenazetin und Antifebrin/Phenazetin (p. 155).

Ad 2. Selbstverständlich müssen als Testsubstanzen Körper mit möglichst universellem Lösungsvermögen für die so verschiedenartigen, zu prüfenden Stoffe gewählt werden. Aber auch die chemischen Reaktionsmöglichkeiten sind zu berücksichtigen. Der Einfluss höherer Temperaturen ist nicht zu unterschätzen. *Pirsch*³⁶⁷ erwähnt z. B. die gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Kampfers manchen Substanzen gegenüber und damit seine teilweise Unbrauchbarkeit in der Kryoskopie. Auch *Hrynakowski*³⁶⁴ und seine Mitarbeiter zählen mehrere Verbindungen auf, z. B. Pikrinsäure, die zusammen mit Phenol der thermischen Analyse unzugänglich waren. Auf die Rolle des Glasalkalis haben wir bereits hingewiesen (p. 54 und 75). Die Vorstellung ist nicht ganz abwegig, dass beim Zusammenschmelzen von azylierten Aminen (vier der Testsubstanzen *Koflers*) mit Säuren, Estern oder sauren Salzen (Alkaloidsalzen!) z. B. teilweiser Austausch der Säurereste bei höherer Temperatur stattfindet. Auch wenn dieser Umsatz beschränkt bleibt, kann er sich doch durch das Auftreten neuer Produkte auf das Eutektikum auswirken.

Kennt man nicht grössere Stücke des Kurvenverlaufes, dann haben also höherliegende Eutektika etwas Problematisches an sich.

Aethylendiaminhydrochlorid / Dizyandiamid,
Eutektikum nach *Kofler* = 167°.

*Dittler*²⁹⁹ gewinnt dagegen aus Aethylendiaminhydrochlorid (Cl-Gehalt = 53,3%) und Dizyandiamid durch Zusammenschmelzen bei 140—150° eine zähe Masse, aus der er Aethylenbiguanid isolieren kann. Wenige Grade über 150° treten weitere Zersetzungen auf.

Gelegentlich registriert *Kofler* etwas schwankende Werte für die Eutektika, z. B. bei Anilinhydrochlorid / Dizyandiamid, Eutektikum = ca. 123°. Auch *Riesser*³⁰⁰, der durch Zusammenschmelzen dieser beiden Komponenten Diphenylguanidin darstellt, bemerkt eine Verflüssigung bei 125°. Die Masse erhärtet aber sogleich wieder, woraus man wohl schliessen darf, dass es sich nicht nur um ein einfaches Eutektikum handelt. *Riesser* steigert die Temperatur noch bis 190—200°; aber in beschränktem Ausmass werden sich Reaktionen wohl auch schon bei tieferen Wärmegraden vollziehen.

²⁹⁹ *Dittler*: Mh. Chem. 29, 647 (1908).

³⁰⁰ *Riesser*: Z. physikal. Chem. 131, 206 (1923).

Bei mehreren Substanzpaaren konnten wir, wahrscheinlich ebenfalls wegen Umsetzungen, keine Schmelzkurven gewinnen. So ist offenbar Aspirin in Salolum schwer löslich. Gemische mit wenig (bis ca. 1,6%) Aspirin schmelzen innerhalb der Fehlergrenzen beim F des Salols. Wir glauben aber eher, dass wir einfach die in der Lichtbrechung nicht stark von der Schmelze abweichenden, wenigen Kristalle des Aspirins aus den Augen verloren. Nachher steigt die Schmelzkurve ganz rapid an, aber nicht bis zum F des Aspirins, wobei sehr unsichere Werte erhalten werden. Auch durch vorsichtiges Aufschmelzen homogenisierte Mischungen liefern beim F des Salols eine Flüssigkeit, in der ein entsprechend grosses Depot, wahrscheinlich von Aspirin, noch lange bestehen bleibt. Da wir keine normale Schmelzkurve erhielten, vermuten wir neben der reinen Auflösung noch einen chemischen Prozess. Vielleicht erfolgt teilweiser Austausch der veresternden und der veräthernden Gruppen. Die Schuld liegt jedenfalls nicht einfach nur bei der Thermolabilität des Aspirins; konnte doch das Diagramm Aspirin/Antifebrinum (beachte: bei beiden Substanzen der Essigsäurerest!) leicht aufgenommen werden. Auch der Unterschied zwischen den Schmelzpunkten der beiden Komponenten rechtfertigt nicht das beobachtete Verhalten, da auch bei noch grösseren Differenzen ein klares Bild mit stark einseitigem Eutektikum zu entstehen pflegt.

Kofler hat speziell vorgeschlagen, thermolabile oder unbequem hoch schmelzende Körper durch Eutektika mit Testsubstanzen zu charakterisieren. Freilich sei Beobachtung unter dem Mikroskop vorzuziehen; denn in der Kapillare werde der Schmelzbeginn zu spät erkannt. Auf einige prinzipielle Schwächen dieser Identifikationsmethode macht *Reimers*¹⁸² aufmerksam. Verwandte Körper mit ähnlichen Schmelzpunkten geben mit den Testsubstanzen ähnliche Eutektika. Auch ist der Spielraum zwischen den Schmelzpunkten zweier Substanzen im allgemeinen grösser, als zwischen den zugehörigen Eutektika mit derselben Testsubstanz. Zwei Stoffe müssen mindestens einen F-Unterschied von 3° und einen eutektischen F-Unterschied von 4° aufweisen, um Verschiedenheit zu dokumentieren. Der endgültige Identitätsbeweis eines Körpers solle also nicht mit den eutektischen Schmelzpunkten geführt werden. *Lock*³⁰¹ findet ebenfalls an ähnlich gebauten Verbindungen gleichen F und Misch-F und tritt für Untersuchung extremer Mischungsverhältnisse ein. Wir halten den Identitätsbeweis eines Körpers durch sein Eutektikum mit einer Testsubstanz auch bei verwandten Stoffen für gut möglich. Es genügt nämlich, in einem zweiten Versuch der

³⁰¹ **Lock:** Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1200 (1935).

Mischung noch etwas von dem vermuteten Körper zuzusetzen. Findet man wieder den gleichen Auftaupunkt, so ist — von verschwindenden Ausnahmen abgesehen — die Identität ebenso sicher bewiesen, wie durch einen Misch-F. Das Verfahren hat hauptsächlich für thermolabile Körper einen Sinn. Durch die Versuchsanordnung wird die zu messende Temperatur in ein Gebiet verlegt, wo die thermische Schädigung noch nicht so intensiv ist.

Wir fragten uns ferner, ob

1. die Kapillarmethode unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse nicht doch erlaube, den Schmelzbeginn genügend zeitig wahrzunehmen.

2. Falls ja, ob bei Auswahl individueller Testsubstanzen und Kenntnis des betreffenden Schmelzdiagrammes das Eutektikum nicht als Hilfsmittel zur pharmakopoe gemässen Charakterisierung zugezogen werden könnte.

Ad. 1. Wir glauben, die erste Frage bejahen zu dürfen, da die Wanderscheinungen an der einseitig beleuchteten Kapillare sehr scharf die ersten Schmelzerscheinungen anzeigen. Man wird natürlich möglichst günstige Mischungsverhältnisse wählen. Dann verstärken sich die Schmelzerscheinungen rasch, wenn wirklich das Eutektikum erreicht ist. So schützt sich übrigens auch *Reimers*¹⁸² am Schmelzmikroskop vor Täuschungen.

Ad. 2. Bei Antipyrino-Coffeinum citricum nimmt *Ph. H. V.* schon heute das Schmelzintervall zuhülfe. Es handelt sich freilich nicht um ein Eutektikum. Wir haben den Fall praktisch betrachtet (p. 120).

Ist nach α) noch ein indifferenten Körper (Bolus, Talk usw.) zugegen, so gelingt die Bestimmung eines Eutektikums nur unter besonders günstigen Umständen. Die zu prüfende und die Testsubstanz müssen beide in genügender Menge vorhanden und gut miteinander mischbar sein. Auch hochviskose Mischschmelzen sind ungeeignet. Hat man bei Durchführung eines Misch-F einen nicht identischen Körper zugesetzt und erhält man ein Eutektikum, so muss dieses bei nachträglicher Zufügung des ursprünglich vorhandenen Stoffes dasselbe bleiben.

Durch Ausmessen einiger Systeme verfolgten wir das Verhalten zersetzlicher und z. T. hochschmelzender Körper. Als Auftaupunkte nahmen wir, auf ca. $\frac{1}{2}^{\circ}$ genau, überall die beginnende Vergrößerung der Wanderscheinungen in der Kapillare (ausschliesslich aus Jenaerglas!) an. Feinere, undeutliche Spiegelungen zeigten sich schon um einige Grade früher. Bei hohen Prozentsätzen der zersetzlichen Substanz werden die Klarschmelzpunkte natürlich unsicherer oder überhaupt nicht mehr messbar (Theobromin). Vgl. auch p. 113.

a) Aspirin (136,6° — 4 Minuten)/Antifebrinum (113,7°)
(vgl. Fig. 19)

*Angeletti*³⁰² hat an Lösungen von Azetanilid und Aspirin in Azetophenon kryoskopisch auch Komplexmoleküle nachgewiesen. Die Erstarrungsmethode führte für grosse Kurvenstücke nicht zum Ziel. Wir finden ein System mit einfachem Eutektikum; vielleicht verwischt hier die Kapillarmethode feinere Details (p. 20).

Versuchsreihe Ia.

Die in einem Porzellantiegel eingewogenen Substanzen wurden sorgfältig verrieben. Dabei ist sanftes Streichen einem starken Druck vorzuziehen, da angepresstes Material sich schwer abkratzen lässt. Der Essigsäuregeruch war anfangs am stärksten. Wir glauben mit *Suzuki*³⁰³, dass es sich um eingelagerte, nicht um abgespaltene Essigsäure handelt. Mit Ferrichlorid färben sich die verriebenen, in Spiritus gelösten Mischungen nicht tiefer violett, enthalten also anscheinend nicht mehr freie Salizylsäure, als die unverriebenen Kontrollproben. Auftau- und Klar-F-Punkt wurden an separaten Proben genommen, um die Schädigung durch Erhitzen möglichst abzukürzen. Die abgegebenen Zeiten beziehen sich auf das durchschnittliche Intervall zwischen dem Einschieben in das vorgewärmte Bad und dem Klarschmelzen.

Aspirin „BAYER“ Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C	Zeit in Minuten
0	112,5	114,4	—
16,5	81,5	105,1	18
27,0	81	97,9	12
35,9	81	91,3	13
42,6	81,5	87,2	10
44,1	81,5	88,9	15
46,1	81,5	92,3	5
48,2	81,5	96,3	5
49,8	81,5	99,2	6
51,1	81	100,2	5
59,8	81	109,5	6
63,6	80	112,5	2 1/2
72,3	80,5	118,7	2 1/2
87,3	80,5	130,1	2
90,1	80,5	130,8	2 1/2
95,2	81,5	134,3	2

³⁰² *Angeletti*: Ann. chim. appl. 17, 313, ref. in C 1927, II, 2289.

³⁰³ *Suzuki*: J. Pharm. Soc. Japan 53, 160 (1933).

Versuchsreihe Ib

Azetylsalzsäure „I. G. Farben“ (F = 136,4) (Probe auf Salizylsäure positiv, riecht nach Essigsäure) mit Antifebrinum.

Azetylsalizylsäure „I.G.Farben“ Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C	Zeit in Minuten
10,1	80,5	109,8	5
19,9	80	102,9	8
30,2	80	95,4	6
40,4	80,5	86,9	6
50,2	80	96,7	4—6
60,6	80	107,8	7
70,1	80	117,8	3
79,8	80	123,4	4
89,8	80	129,7	3

Versuchsreihe II

Die Einwaagen wurden im Glühröhr unter Umrühren aufgeschmolzen, gepulvert und im Exsikkator getrocknet.

Aspirin „BAYER“ Gew. %	Wärme des Bades beim Aufschmelzen	Zeit des Auf- schmelzens	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
10,0	115 — 120°	1'35"	81	109,8
11,8	115 — 120°	1'05"	81	109,2
19,7	116 — 117°	1'15"	80	103,7
31,2	118 — 119°	1'10"	80	94,5
40,4	118 — 120°	1'20"	80	85,7
42,2	120 — 122°	1'50"	80,5	85
55,5	115 — 125°	1'08"	80	100,2
55,9	120 — 122°	1'45"	80	101,2
71,1	120 — 122°		79	116,8
71,3	125 — 130°	1'10"	79,5	116,6
81,3	135 — 137°	1'40"	79,5	123,3
90,1	135 — 140°	2'	79,5	127,6

Versuchsreihe III

1,45 g Acidum acetylosalicylicum „I.G.Farben“ wurden in einem Reagensröhrchen innert 6 $\frac{1}{2}$ Minuten bei 135 — 145° Badtemperatur aufgeschmolzen und in eine Schale ausgegossen. Die erkaltete, stark nach Essigsäure riechende Masse wurde gepulvert und im Exsikkator getrocknet. Sie war am nächsten Tag geruchlos. Wir prüften sie nach dem Verreiben mit Antifebrinum wie sub. I.

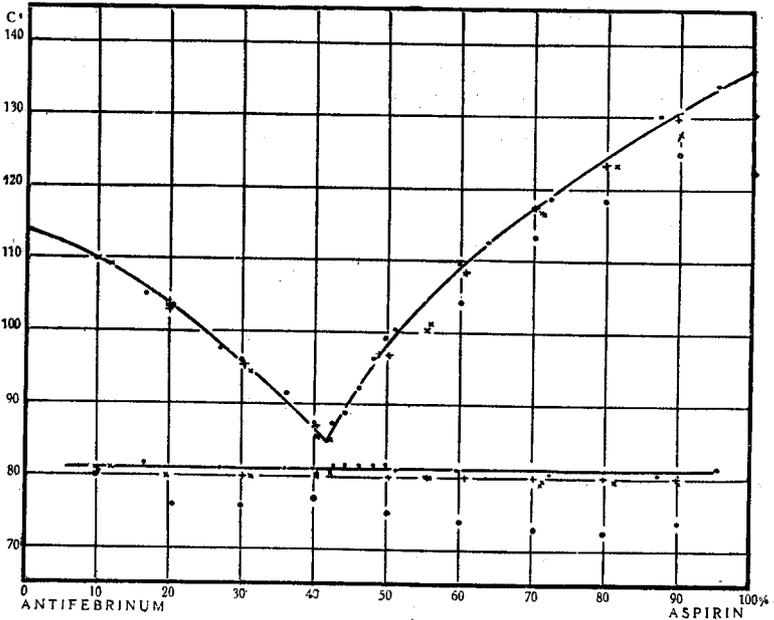


Fig. 19 Diagramm Antifebrin/Aspirin

. Versuchsreihe Ia. + Versuchsreihe Ib. x Versuchsreihe II. o Versuchsreihe III.

Acid. Acetylosalic. „I.G. Farben“ aufgeschmolzen, Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C	Zeit in Minuten
9,9	80	109,9	3 — 4
20,4	76	103,5	5
29,9	76	96,0	5 — 6
40,0	77	87,5	4 — 5
50,0	75	95,1	2
60,0	74	104,2	5 — 6
70,3	73	113,3	5 — 6
79,8	72,5	ca. 118,5	4 — 6
90,0	74	ca. 125	4 — 5
100,0	122,5	ca. 130,5	3 — 4

Die durch Aufschmelzen angebahnte Schädigung des Aspirins macht offenbar bei weiterem Erhitzen rasche Fortschritte, weshalb die Klarschmelzpunkte für höheren Prozentgehalt schwanken.

Wir werden die Kurven im Kapitel „Reinheitsprüfung“ (p. 123) einander gegenüberstellen, da sie hierfür aufschlussreich sind. Der Auftaupunkt des ungeschädigten Aspirins mit Antifebrin stimmt mit *Koflers* Angabe überein. Er könnte als Kriterium nützlich sein.

b) Ephedrinum hydrochloricum, 99,5%ig (218°)/Acidum salicylicum (159,1°) (vgl. Fig. 20)

Bei höherer Temperatur lässt sich eine teilweise Verdrängung der Salzsäure durch die Salizylsäure voraussehen. Wirklich zeigen Schmelzen von ca. 80% Ephedrinum hydrochloricum an sichtbare Gasentwicklung und unzuverlässige Klarschmelzpunkte. Die Mischungen wurden also durch Verreiben hergestellt. Dagegen fällt das Eutektikum befriedigend scharf aus.

Ephedrin. hydrochloric. Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	157,9	159,5
20,0	133	154,2
10,0	133,5	157,5
30,1	133	148,5
40,1	133	141,1
42,8	133,5	137,3
44,0	133,5	136,6
45,0	133,5	135,9

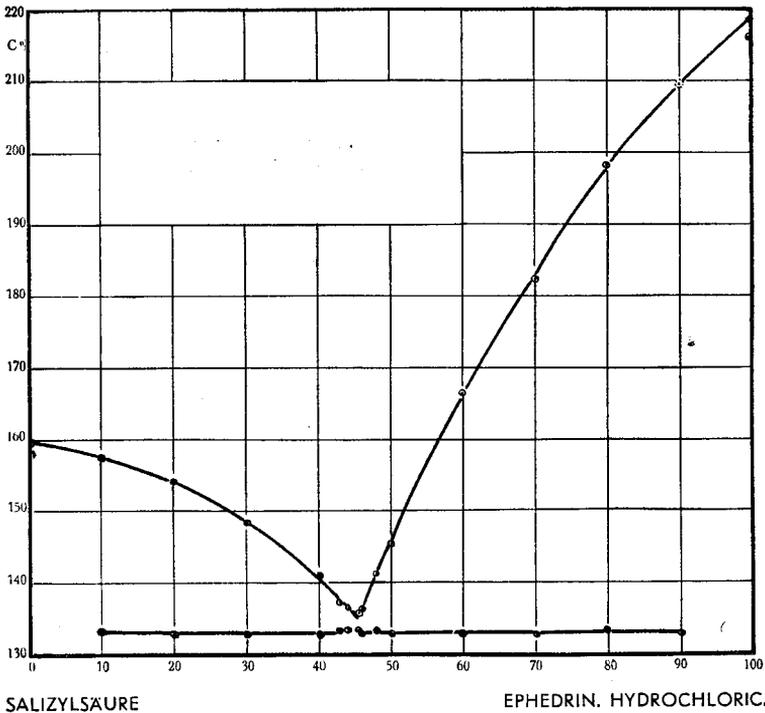


Fig. 20 Diagramm Salizylsäure / Ephedrinum hydrochloricum

Ephedrin-hydrochloric. Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
45,9	133	136,5
48,0	133,5	141,2
50,1	133	145,4
59,9	133	166,4
70,1	133	182,5
79,8	133,5	198,2
90,0	133	ca. 209,5
100	216	ca. 218,5

c) Homatropinum hydrobromicum/Acidum salicylicum (159,1°)
(vgl. Fig. 21)

Uns standen Präparate von Roche und von Sandoz zur Verfügung. Beide schmolzen unter starker Zersetzung; eine Temperatur von ca. 209° bräunte das Pulver innert ca. 2 Minuten. Ueber die Klar-Schmelzpunkte der Mischungen siehe Ephedrinum hydrochloricum. Es war nur Verreiben möglich; die Schmelzen erstarrten zunächst glasig-klebrig und zeigten auch einen viel tieferen Erweichungspunkt.

Homatropinum hydrochloricum „Roche“ F = 212,1° (Mittelwert)

Homatropinum hydrochloricum „Sandoz“ F = 214,8° (Mittelwert)

Das Produkt von Sandoz wurde auch weniger rasch und tief braun, muss also als reiner betrachtet werden.

Homatropinum hydrobromic. „ROCHE“ Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
10,2	133	157,4
20,4	133	155,6
29,8	132	153,3
40,4	132	148,1
49,9	132	140,2
53,2	132	136,7
54,7	131,5	137,0
57,1	132	139,2
58,1	131,5	141,1
59,8	132	144,4
69,8	132	167,7
80,3	133	ca. 189,7
89,9	133,5	ca. 203,4

Homatropinum hydrobromic. „SANDOZ“ Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
15,0	132,5	156,6
25,0	133,5	153,8
35,1	133	150,9
45,0	132,5	145,1
54,6	132,5	135,5
55,7	132,5	136,5
64,8	132,5	157,9
74,8	132,5	178,0 ca.
85,2	132,5	197,4 ca.

Das Eutektikum ist hier leichter erhältlich und schärfer als der F. Es findet sich in ähnlicher Höhe, wie dasjenige von Ephedrinum hydrochloricum/Acidum salicylicum Nach der Methode des erweiterten Misch-F (p.108) wäre eine Unterscheidung aber leicht möglich.

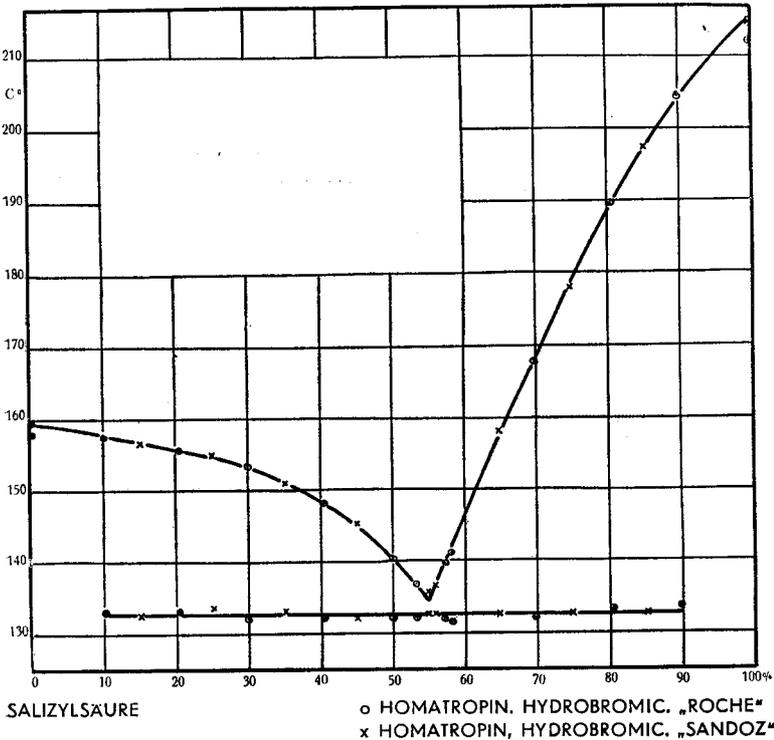


Fig. 21 Diagramm Salizylsäure/Homatropinum hydrobromicum

d) Atropinum sulfuricum/Acidum salicylicum (159,1^o)
(vgl. Fig. 22)

Das Atropinsulfat wurde erst bei 110^o, dann bei 120^o getrocknet, bis wir konstantes Gewicht und keine weitere F-Erhöhung mehr fanden. Dann bewahrten wir den Körper im evakuierten Exsikkator über Phosphorpentoxyd auf. Die letzten Reste Wasser sind sehr schwer zu entfernen. Das prägt sich auch in den verschiedenen Pharmakopöevorschriften aus. Der theoretische Wassergehalt des Monohydrates ist 2,6% (vgl. Liem³⁰⁴). *Ph. H. V.* gestattet 1—3% Wasser, der *Codex Gall.* 6 bis 4% und das *D.A.B. 6* sogar bis 5%, obgleich beide bei nur ca. 100^o trocknen lassen. Dagegen gestattet die *Brit. Ph. 1932* 3%, obschon die Trocknungstemperatur im *I. Add. 1936* auf 136^o hinaufgesetzt wurde. *U. S. P. XII* trocknet 4 Stunden bei 110^o und erlaubt bis 4% Wasser. Wir fanden 3,95%. Verrieben wir Mischungen 3 Minuten lang an der freien Luft, so zeigte sich noch keine Gewichtszunahme; wohl aber wurde innert ca. 20 Stunden das ganze Wasser wieder zurückgewonnen. Auch im Exsikkator über Kalziumchlorid erfolgte geringe Wasseraufnahme.

Wir haben dieses Verhalten deshalb eingehend geprüft, weil wir stets einen Auftaupunkt von ca. 55^o konstatieren, gegenüber einem Klar-F von ca. 89^o am Eutektikum. Die Klar-Schmelzpunkte von 50% Atropinsulfat an sind wegen der hochviskosen, mit Blasen durchsetzten Schmelze undeutlich und ungenau. Das grosse Intervall am Eutektikum ist aber zu auffallend, um durch diese Mängel erklärt werden zu können. Die naheliegendste Vermutung wäre, dass trotz aller Trocken- und Vorsichtsmassregeln das Atropinsulfat noch immer etwas wasserhaltig gewesen sei. Jedenfalls sinken beim Stehen an der Luft Auftau- und Klar-F-Punkt stark mit der Rückgewinnung des Wassers.

Ein ähnliches Verhalten konstatierten wir beim Paar Atropinum sulfuricum/Resorcinum, dessen Kurve wir infolge noch unsicherer Klarschmelzpunkte nicht wiedergeben. Am Eutektikum klafften Auftau- und Klar-F-Punkt um über 30^o auseinander, was sich nicht mit der Differenz anderer Diagramme vergleichen lässt.

Atropinsulfat ist unterhalb seines F sehr zersetzlich und erträgt so hohe Temperaturen ohne Verfärbung nicht länger als etwa 1—2 Minuten. Wir waren daher gezwungen, 2^o pro Minute aufzuheizen und fanden dann bei 4—5 Minuten dauernden Versuchen Schmelzpunkte, die zwischen 192,1^o und 192,7^o streuten.

³⁰⁴ Liem: Über die Reinheitsprüfung officineller Alkaloide, Diss. ETH. Zürich, 1929, p. 123.

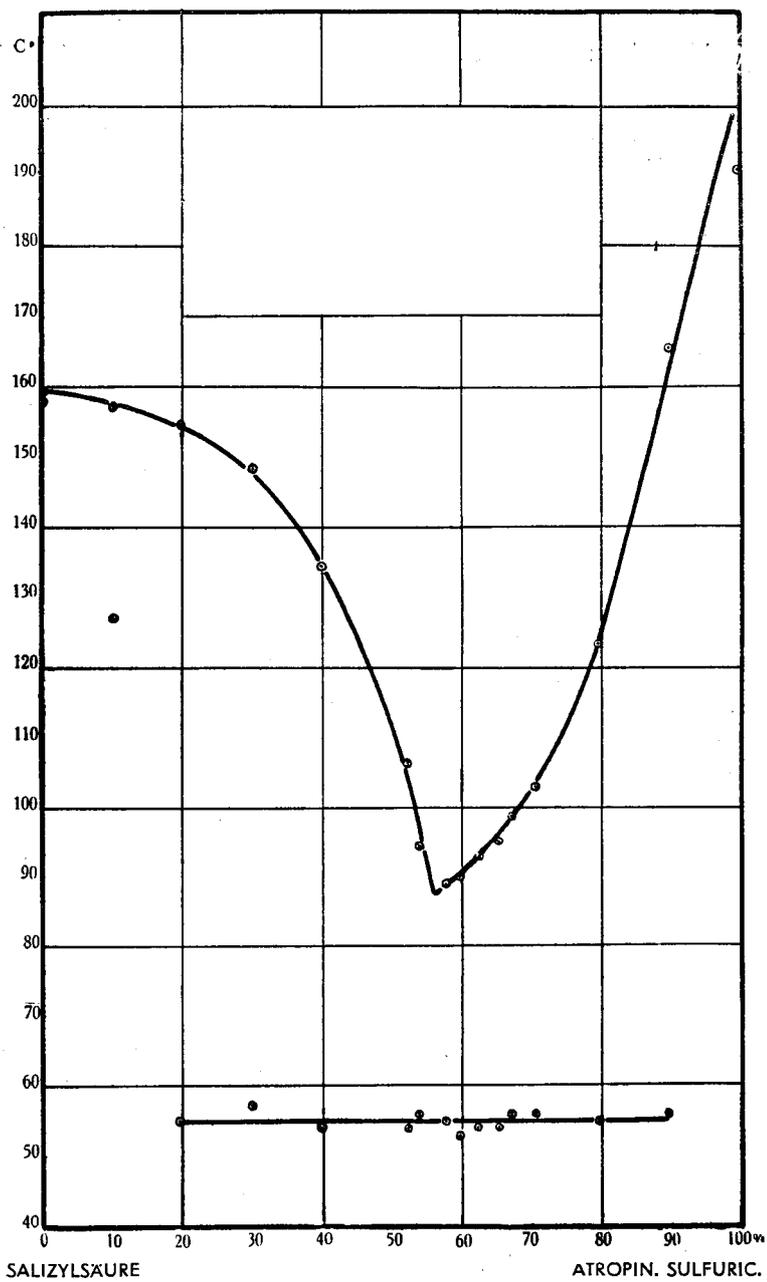


Fig. 22 Diagramm Salizylsäure / Atropinum sulfuricum

Die bisherigen Versuche müssten ausgebaut werden, um Atropin-sulfat durch ein Eutektikum charakterisieren zu können.

Atropinum sulfuricum Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C	
10,0	127	157,4	
19,8	55	154,7	
30,0	57	148,3	
52,4	54	106,6	} Mittelwerte
53,9	56	94,5	
57,7	55	89,0	
59,4	53	90,0	
62,2	54	93,0	
65,5	54	95,1	
67,0	56	98,8	
70,6	56	103,0	
79,5	55	123,3	
89,5	56	165,4	
100	191	zersetzt	

e) Theobrominum/Coffeinum (236,0°)

Theobromin besitzt keinen einigermaßen reproduzierbaren F. Durch Versuche im Schmelzblock, wobei wir das Material jeweils nicht länger als ca. 1 Minute darin belassen konnten, fanden wir ein Schmelzen innert dieser Frist erst bei etwa 350°

Theobrominum Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C	
0	234	237	
4,4	224	232,0	
7,7	224,5	229,5	
11,0	224	226,8	
12,3	224	230,5	
14,9	224	242,8	
30,5	224	ca. 280	(Koffein subli-
48,4 = ca. 50 Mol. %	224		miert z. T.)
			über 230° heruntergeschmolzen, keine
			Wiederverfestigung bis ca. 275°, also
			keine Molekülverbindung 1:1
66,8	224		fortschreitendes Sintern unter teil-
			weiser Sublimation; F schätzungs-
			weise um 320° (Zersetzung).

Die letzten beiden Versuche prüfen die Frage, ob sich eine einigermaßen stabile Molekülverbindung 1:1 bilde, es bestehen hierfür keine Anzeichen.

f) Theobrominum/Theophyllum (270,5°)

Theophyllin ist, wie Theobromin, sehr hitzeempfindlich. Die Zersetzungen sind am Auftaupunkt schon merklich. Schwache Mantelerscheinungen wurden bis 20° unter diesem deutlichen Auftaupunkt beobachtet. Auch die Ablesung der Klarschmelzpunkte wird durch Zersetzung beeinträchtigt.

Theobrominum Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	269,5	271,5
8,4	250	265
14,9	249	260
20,1	248	253,5
30,0	249	269,5
42,7	248	292

Anzeichen für eine Molekülverbindung 1:1 fehlen.

Die graphische Wiedergabe der Schmelzdiagramme mit Theobromin bietet wenig Interesse. Man erkennt darauf ein deutliches, der niedriger schmelzenden Komponente zugewandtes Eutektikum und den Anfang des Astes auf der Theobrominseite.

Die Versuche zeigen, dass man auch in der Kapillare Schmelzversuche zur Charakterisierung thermolabiler bzw. hochschmelzender Substanzen heranziehen könnte. Wir würden vorschlagen, je zwei individuelle, am besten pharmakopoe gemässe Testsubstanzen auszuwählen, die in jeder Apotheke in der vorgeschriebenen Reinheit vorrätig wären. Die betreffenden Schmelzdiagramme müssten soweit als möglich bekannt sein und zu mindestens nach der Kapillarmethode den Typus 1 a (p. 20) ergeben. Unübersichtliche Verhältnisse, wie z. B. hochviskose Schmelzen, wären nicht geeignet. Dann sind die Auftaupunkte als Hilfsmittel zur Identifikation einer Substanz anzusehen. Bei Theobrominum könnte man z. B. sagen: „Mit ca. einem Viertel seines Gewichtes an Coffeinum bzw. an Theophyllum innig verrieben, darf es keine deutlichen Auftauerscheinungen unter ca. 224° bzw. ca. 248° zeigen. Der Auftaupunkt muss derselbe bleiben, wenn die Proben noch mit etwas Test-Theobrominum vermischt werden“ (p. 108).

Wohl bestimmt sich das Eutektikum Theobrominum/Theophyllum — wie auch die sehr hohen, einfachen Schmelzpunkte — nicht

so genau wie andere. Es fällt aber schwer, für einen so hochschmelzenden Stoff überhaupt geeignete Partner zu finden, in denen er genügend löslich wäre, mit denen er also deutliche Eutektika bildet. Für Hexamethylentetramin haben wir z. B. eine ganze Anzahl Substanzen ohne Erfolg durchprobiert. Hexamin ist sehr reaktionsfähig, was schon die Unzahl seiner Molekülverbindungen beweist (vgl. *Beilsteins Handbuch*). Theophyllin würde nicht mit einem beliebigen anderen, etwa mit Theobromin verwechselten hochschmelzenden Körper überhaupt ein Eutektikum oder dann nicht in dieser Höhe liefern. So betrachtet, kann das Eutektikum zur Charakterisierung dennoch wertvoll sein.

Im Zusammenhang mit der Identitätsprüfung griffen wir noch das Präparat Antipyrino-Coffeinum citricum *Ph. H. V.* heraus. Das System Antipyrin/Koffein/Zitronensäure/Wasser ist bereits von *Kremann*³⁰⁵ eingehend untersucht worden. Uns war aufgefallen, dass *Ph. H. V.* wohl den Gehalt an Zitronensäure titrimetrisch ermittelt, das Verhältnis zwischen Antipyrin und Koffein aber nur durch das Schmelzintervall von 99—105° (unkorrig.) = 99,4—105,7° korr. kontrollieren lässt. Wir fragten uns, ob eine Verschiebung dieses Verhältnisses innert gewisser Grenzen bei der Bestimmung des Schmelzintervalles überhaupt erkannt würde. Beim Schmelzen von Gemischen beobachtet man nämlich innert weiter Grenzen ein Zusammenfließen (Endpunkt des F bei *Ph. H. V.*) bei derselben Temperatur (p. 88).

Wir stellten also nach Vorschrift der *Ph. H. V.* verschiedene Mischungen her und prüften sie nach längerem Trocknen im Schwefelsäure-Exsikkator in unserem Apparat.

Antipyrin Gew. %	Coffeinum Gew. %	Acid. citric. Gew. %	erste Spie- gelungen °C	Auftaupunkt ev. Tröpfchen °C	Zus. fließen °C	Klar-F °C
100	—	—	105	108,5	109,4	109,7
99	—	1	99,5	103,2	108,6	109,8
98	1	1	94	96,5	106,8	109,5
95	4	1	95,5	99	103,4	108,5
92	7	1	99	101	103,4	106,5
90	9	1	99,5	100,5	103,4	107,3
86	13	1	99,5	101,5	103,4	110,4
80	19	1	99,5	101,5	103,5	131,8
70	29	1	99,5	101,5	103,8	154,5

³⁰⁵ *Kremann*: Mh. Chem. 44, 49 (1923).

Antipyrin und auch die vorliegenden Gemische gehören zu den Substanzen, an deren durchsichtigen Kristallen man den Schmelzbeginn schwer erkennt. In Jenaerglas-Kapillaren fehlt meist die Bildung ausgesprochener Tröpfchen; das Schwinden ist anfangs gering. Als „erste Spiegelungen“ bezeichnen wir hier das Auftreten deutlicher Mantelphänomene, als „Auftaupunkt“ deren Vergrößerung, wenn sich die Teilchen an die Wand zu pressen scheinen. Beide Daten können nicht allzu genau abgelesen werden. Noch grössere Schwierigkeiten bereitet dies im Apparat der *Ph. H. V.* im diffusen Tageslicht, auch mit einer Lupe. Eigentliches Zusammenfliessen konnten wir bei unserem Erhitzungstempo von höchstens 0,3° pro Minute nicht beobachten; wir notierten aber den recht deutlichen Punkt, wo erstmals grössere, zusammenhängende Flüssigkeitssäume auftraten.

Die Tabelle zeigt, dass Gemische zwischen 4 und höchstens 29% Koffein als Migränin angesehen werden könnten, wenn man den „F“ nach den Normen der *Ph. H. V.* misst. Für Gemische gleichgültig mit wieviel Komponenten, kommt man mit dem Intervall erste Schmelzerscheinungen/Zusammenfliessen nicht aus. Besseren Aufschluss gewährt erst der Klar-F.

b) Zur Reinheitsprüfung

a) Reinheitsprüfung an der praktisch 100%igen Substanz.

Zieht man in einem Schmelzdiagramm Parallelen zur Ordinate sehr nahe an 100% einer Komponente, so erhält man einen Begriff vom F der praktisch reinen Substanz. Die Festsetzung des F als Intervall — Auftaupunkt, Zusammenfliessen, kurz darauf Klar-schmelzen — erweist sich somit als die einzig richtige. Die Verunreinigung guter Handelsprodukte wird auf 0,2 — 0,5 Mol-% geschätzt¹²⁴.

Liquidus- und Auftaukurve stehen hauptsächlich unter dem Einfluss folgender Faktoren:

1. der Methode (p. 44 ff.)
2. Art der Beimengungen und ihrer Wechselwirkungen mit der Reinsubstanz.

Unlösliche Verunreinigungen beeinflussen das Schmelzintervall der Reinsubstanz an und für sich wenig (p. 100), täuschen aber je nach ihrem eigenen Schmelzverhalten einen tieferen Auftau- oder einen höheren Klar-Schmelzpunkt vor.

Eine wenig verunreinigte, geschmolzene Substanz ist als sehr verdünnte Lösung anzusehen. Bilden Substanz und Verunreinigung den Typus 1 a (p. 20), dann dürfen wir darauf das Raoult'sche Ge-

setz anwenden. Die gewichtsmässig gleiche Menge einer Verunreinigung mit hohem Molekulargewicht liefert eine kleinere ideale Gefrierpunktsdepression, als die einer Substanz mit kleinem Molekulargewicht. Es kommt im Beginn der Kurve auf die Mol-Prozente an.

Der Klar-F wird stärker erniedrigt, wenn die betreffende Substanz mit der Verunreinigung Molekülverbindungen bildet oder die Beimengung dissoziiert.

Meist haben zwar Substanz und Verunreinigung nicht den gleichen Binnendruck, so dass keine idealen Verhältnisse herrschen. Bei negativer Mischungswärme liegen die gemessenen Kristallisationskurven höher als die ideal berechneten, bei positiver Mischungswärme tiefer³⁰⁶. In ganz verdünnten Lösungen, also wenig verunreinigten Substanzen, nähern sich aber die Verhältnisse den idealen.

Für den Auftaupunkt ist die Lage des Eutektikums nicht gleichgültig. Dieses rückt gewöhnlich mit steigender Diskrepanz der Schmelzpunkte der Reinkomponenten unter Verflachung gegen den F des tiefer schmelzenden Partners (p. 108). Freilich wird der geringe totale Abfall der Sinterpunktskurve durch einen vermehrten verflüssigten Prozentsatz ausgeglichen, so dass auch hier der Auftaupunkt mit der Entfernung von der Ordinate rasch sinkt. Ist aber die totale Depression gering, wie z. B. im Diagramm Phenazetin/Menthol (Eutektikum bei 97,2% Menthol und 40°, also nur 2° Depression)³⁰⁶, dann wird die Verunreinigung der tiefer schmelzenden Komponente durch die höher schmelzende schlechter wahrgenommen als umgekehrt. Natürlich kann man aus der Kenntnis der F-Differenz beider Komponenten noch keine bindende Aussage über unbekanntete Systeme machen.

Bei Mischkristallen sinkt der Auftaupunkt des höher schmelzenden Körpers nur sehr langsam; der des tiefer schmelzenden steigt (Naphthalin/ β -Naphthol, p. 130).

3. Spezielle Eigenschaften der zu prüfenden Substanz.

Jeder Stoff, als Lösungsmittel aufgefasst, hat eine bestimmte molekulare Gefrierpunktserniedrigung K. Ist diese gross, wie z. B. bei Kampfer und anderen kugelförmig gebauten Molekülen, die sich auch durch Mischkristallbildung untereinander auszeichnen³⁰⁷, dann wird im Gültigkeitsbereich des Raoult'schen Gesetzes eine geringe

³⁰⁶ Hrynakowski: Bull. Soc. chim. France T 53, 1168 (1933).

³⁰⁷ Pirsch: Die Chemie 57, 40 (1944).

Verunreinigung den Klar-F schon wesentlich herabsetzen. Ideale Gefrierpunktsdepression vorausgesetzt, sinkt der Klar-F um 0,5°, wenn 1 Gramm-Molekül Verunreinigung gelöst ist in

80,0 kg Kampfer	K/1000 = 40
14,6 kg Phenol	K/1000 = 7,3
13,8 kg Naphthalin	K/1000 = 6,899
7,8 kg Eisessig	K/1000 = 3,9

Je kleiner K, umso höher müsste die Konzentration der Fremdkomponente in Molen sein, um dieselbe F-Depression zu verursachen.

4. Die Zahl der Beimengungen

beeinflusst das Eutektikum und damit den Auftaupunkt. Mathematisch wurde abgeleitet³⁰⁸, dass bei $n+1$ Komponenten die ideale eutektische Temperatur tiefer liegen müsse als bei n -Komponenten.

β) Reinheitsprüfung an Gemischen.

Man könnte daran denken, auch das Eutektikum zur Reinheitsprüfung zu verwenden. Wie sich Mischungen einer reinen mit einer unreinen Substanz verhalten, können wir z. B. am Diagramm Aspirin/Antifebrin ablesen (p. 112). Versuchsreihe Ib arbeitet mit Acidum acetylosalicylicum. Innerhalb der Fehlergrenzen hat es den F des Aspirins, ist aber nach der hier sehr empfindlichen chemischen Prüfung von etwas geringerer Reinheit. Wir sehen, dass nicht nur der F der 100%igen Substanz, sondern auch die übrigen Auftau- und Schmelzpunkte in der Kurve des Aspirins fallen. In Versuchsreihe II ist das Aspirin durch Aufschmelzen der Mischungen schon stärker geschädigt. Die Auftaupunkte sinken um 1 — 2°, während die Klarschmelzpunkte anfangs noch in die Kurve fallen. Die verunreinigte Substanz ist durch die reine verdünnt (p. 91). Sogar die Klarschmelzpunkte von weitgehend zersetztem Aspirin, wie in Versuchsreihe III, liegen anfangs noch auf der Kurve, weichen aber bei höheren Aspirinwerten immer deutlicher davon ab. Gleichzeitig nimmt man die Auftaupunkte früher wahr. Man kann allgemein sagen, dass die ersten Spiegelungen in der Kapillare empfindlicher auf Verunreinigungen reagieren, als die

³⁰⁸ Keizo Iwase: C. 1931, I, 3209.

in der Kapillare meist zu hoch ausfallenden Klarschmelzpunkte. Eine Vergleichsmöglichkeit mit den Auftauerscheinungen der genügend reinen Substanz sollte womöglich nicht fehlen (p. 85).

Bei Substanzen mit scharfem F genügt sein Intervall zur Reinheitsprüfung. Mischungen bieten keinerlei Vorteile. Wohl aber kann man sie zuhilfe nehmen und eine Verlagerung eutektischer Schmelzlinien mit reinen Partner konstatieren, wenn der F selbst nicht bestimmbar ist (Theobromin).

γ) Einige Schmelzdiagramme

Uns erschien es instruktiv, Schmelzdiagramme einiger Substanzen mit Verunreinigungen aufzunehmen, die *Ph. H. V.* angibt. Neben Theobromin/Koffein und Theobromin/Theophyllin (p. 118) interessiert auch

a) Theophyllinum (270,5°)/Coffeinum (236,0°) (vgl. Fig. 23).

Theophyllinum Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	234,0	237,0
0,2	232,5	236,4
0,7	231	235,0
6,8	200	230,7
20,5	199	217,3
29,6	200	209,0
36,1	199	202,1
38,3	198	204,9
42,7	199	211,5
51,9	198	225,9
61,3	199	237,7
69,7	198,5	246,5
79,4	199	253,6
89,6	200	263,0
99,3	240	271,0
99,8	267	271,2

Hier sieht man gut, wie bei geringer Verunreinigung der Schmelzbeginn viel stärker fällt als das Ende. Der Apparat mit seitlicher Beleuchtung erscheint uns daher besonders am Platze.

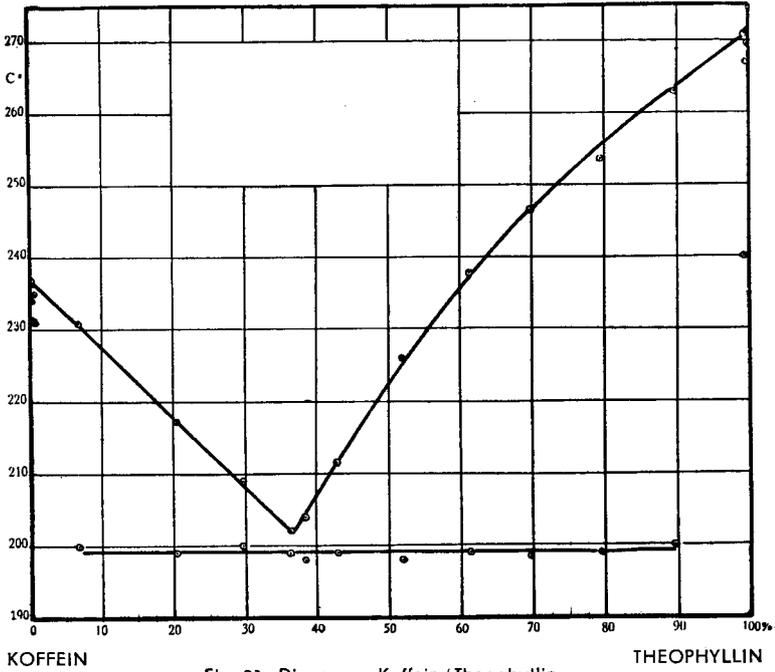


Fig. 23 Diagramm Koffein / Theophyllin

b) Saccharinum (224,5°)/Acidum benzoicum (122,2°)
(vgl. Fig. 24)

Saccharinum Gew. % ₀	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	121,0	122,6
0,7	118,5	122,6
2,4	117,5	121,3
5,0	117	120,3
6,8	117,5	119,8
9,0	117	122,8
19,9	116,5	145,5
29,6	116,5	162,8
35,3	116,5	168,9
49,8	116	183,4
64,7	116	ca. 196
79,6	115,5	ca. 209
90,7	115,5	ca. 219
99,0	221	ca. 227,5
100	222	ca. 227,3

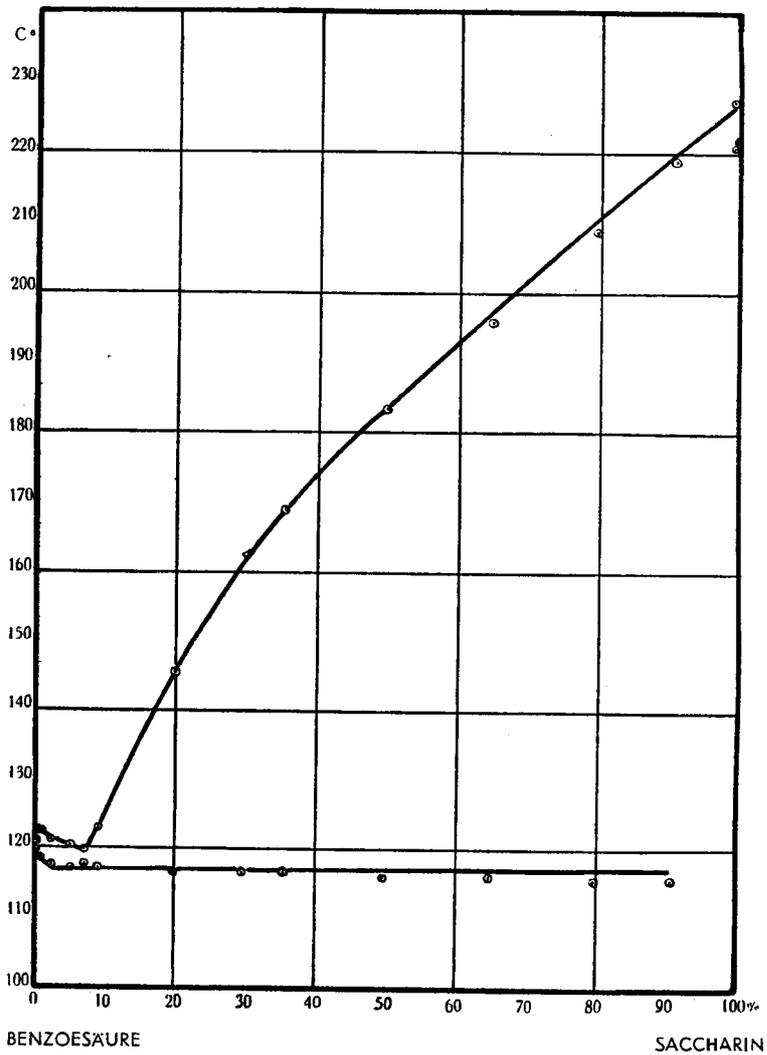


Fig. 24 Diagramm Benzoessäure Saccharin

Das Saccharin schmilzt unscharf und von Zersetzungen begleitet. Seine mangelhafte Reinheit verrät sich durch ein Absinken der eutektischen Linie nach seiner Seite. An dem stark einseitigen Eutektikum selbst ist hingegen das Schmelzintervall befriedigend. Aus kleinen, so gelegenen eutektischen Intervallen kann man also höchstens auf die Reinheit derjenigen Komponente schliessen, die darin weitaus überwiegt. Die Mischungen mit geringem Saccharin-gehalt wurden noch durch Aufschmelzen homogenisiert, während die übrigen Proben bequem zu verreiben waren. Man sieht am Anfang der Kurve wiederum das rasche Abgleiten der Auftaupunkte gegenüber dem Beharren der Klarschmelzpunkte. Bei der Prüfung von Saccharin auf Benzoesäure mit Ferrichlorid nach *Ph. H. V.* erhielten wir bei 3% kaum einen Niederschlag, sehr deutlich aber bei 4% Benzoesäure. Im F zeigt sich die Beimengung schon viel früher.

c) Hippursäure („CIBA“) (183,5°)/Acidum benzoicum (122,2°)
(vgl. Fig. 25)

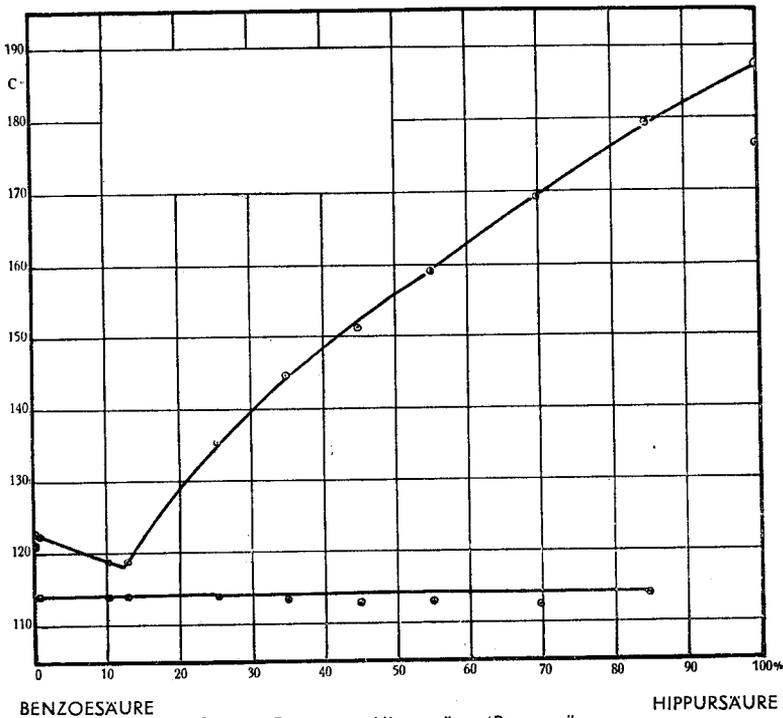


Fig. 25 Diagramm Hippursäure/Benzoesäure

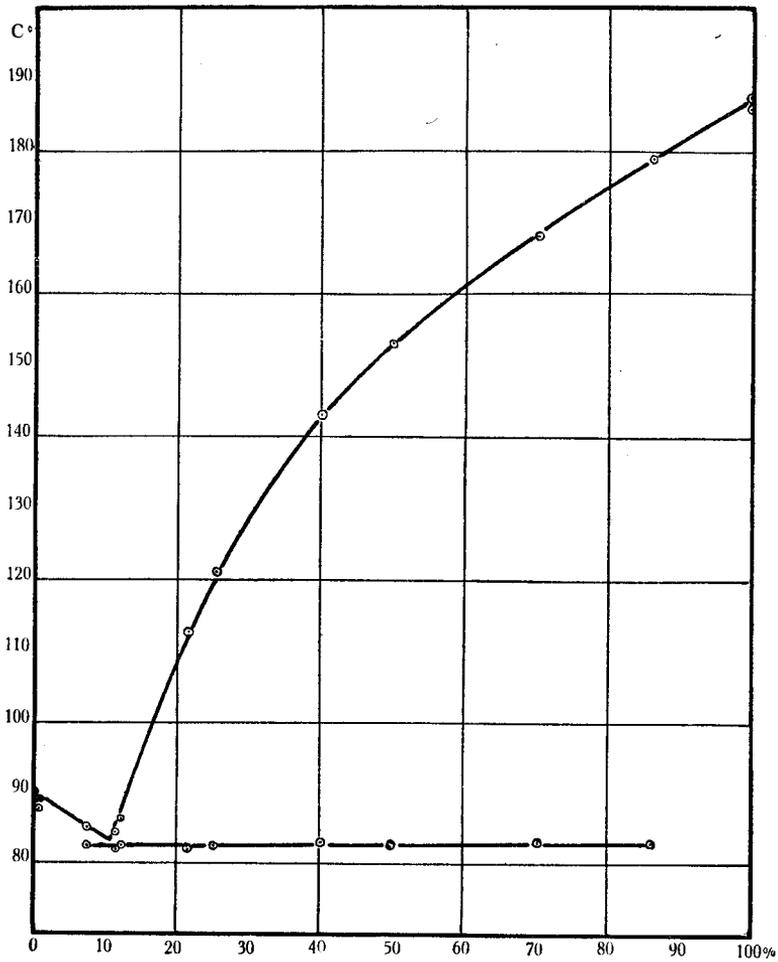
Hippursäure Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0,8	114	122,2
10,2	114	118,9
12,9	114	118,9
25,3	114	135,4
34,9	113,5	144,6
44,9	113	151,2
55,0	113	159,2
69,6	112,5	169,4
84,7	114	ca. 179,5
100	176,5	ca. 187,5

Geringe Beimengungen von Hippursäure zur Benzoesäure sind leicht am Auftaupunkt wahrzunehmen. Hippursäure selbst bräunt und zersetzt sich stark beim Schmelzen, weshalb ihr F schlecht geeignet zur Reinheitsprüfung scheint.

d) p-Aminobenzoesäure (Kahlbaum) (187,5°)/Anaesthesin (Hoechst) (89,6°) (vgl. Fig. 26)

p-Aminobenzoesäure Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	89,1	90,0
0,8	87,5	89,2
7,5	82,5	85,2
11,6	82	84,5
12,4	82,5	86,2
21,7	82	112,7
25,3	82,5	121,0
40,1	83	143,2
49,9	82,5	153,1
70,4	83	168,5
86,2	83	ca. 179
100*	186	ca. 187,5

Verunreinigung des Anaesthesins mit unveresterter p-Aminobenzoesäure sind durch den F leicht wahrzunehmen. Bei der p-Aminobenzoesäure darf man nicht aus dem kleinen Schmelzintervall besondere Reinheit ableiten. Sind einmal Teile verflüssigt, so erfolgt die Zersetzung so stürmisch, dass auch der Rest bei derselben Temperatur flüssig erhalten werden kann. Da jedoch die eutektische Linie keine Tendenz zum Absinken zeigt, dürfen wir dennoch auf gute Reinheit des Musters schliessen.



ANAESTHESIN

P-AMINOBENZOESÄURE

Fig. 26 Diagramm Anaesthesin/p-Aminobenzoessäure

e) β -Naphtholum (121,8°)/Naphthalinum (80,4°) (vgl. Fig. 27)

Dieses System von Mischkristallen (p. 26) ist schon wiederholt bearbeitet worden. Uns interessierte es hauptsächlich, die Verunreinigung jeder Komponente durch die andere zu betrachten, also die Anfänge der Kurve.

β -Naphtholum Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	79,9	81
0,4	79,9	81
1,5	80,4	81,4
2,9	80,4	81,9
5,0	80,4	82,7
49,7	87,5	101,0
75,6	102,0	112,0
98,7	120,0	122,0
100	121,5	121,9

Das Verreiben war wegen elektrischer Aufladung der Gemische unmöglich; wir mussten aufschmelzen, obgleich das β -Naphthol etwas geschädigt wurde (gelbliche Verfärbung). Man hätte hier unter Luftabschluss arbeiten müssen. Ausgießen der erstarrenden Schmelze in eine Schale ist nicht ratsam; man sieht dabei deutlich glänzende Kristalle von Naphthalin wegsublimieren. Infolge der Lichtbrechungseigenschaften der Gemische wird Durchfeuchtung (Sintern) schlecht wahrnehmbar; man muss sich an die Änderungen der Mantelphänomene halten.

Die Versuche zeigen, dass Verunreinigung von β -Naphthol mit Naphthalin durch den F erkannt wird, aber viel weniger empfindlich als in anderen Beispielen. Dagegen könnte ein schon ziemlich mit β -Naphthol verunreinigtes Naphthalin von einem oberflächlichen Beobachter als besonders reines Naphthalin angesehen werden, da der F langsam ansteigt. Freilich kommt praktisch eine solche Beimengung weniger in Betracht.

Es geht also nicht an, schematisch für eine genügend reine Substanz ein gewisses erlaubtes Schmelzintervall, etwa 2°, ansetzen zu wollen. Die jetzt von *Ph. H. V.* vorgeschriebenen Intervalle gründen sich auf die Erfahrung, sollten sich aber bei Kenntnis der hauptsächlichsten Beimengungen und ihrer Schmelzdiagramme mit der Substanz auch theoretisch einigermaßen erklären lassen. Da die Beimengungen je nach den Verhältnissen verschieden wirken, kommt ein grosses Schmelzintervall nicht nur bei stark verunreinigten Stoffen vor, und ein enges Intervall spricht nicht unbedingt für besondere Reinheit¹²⁴.

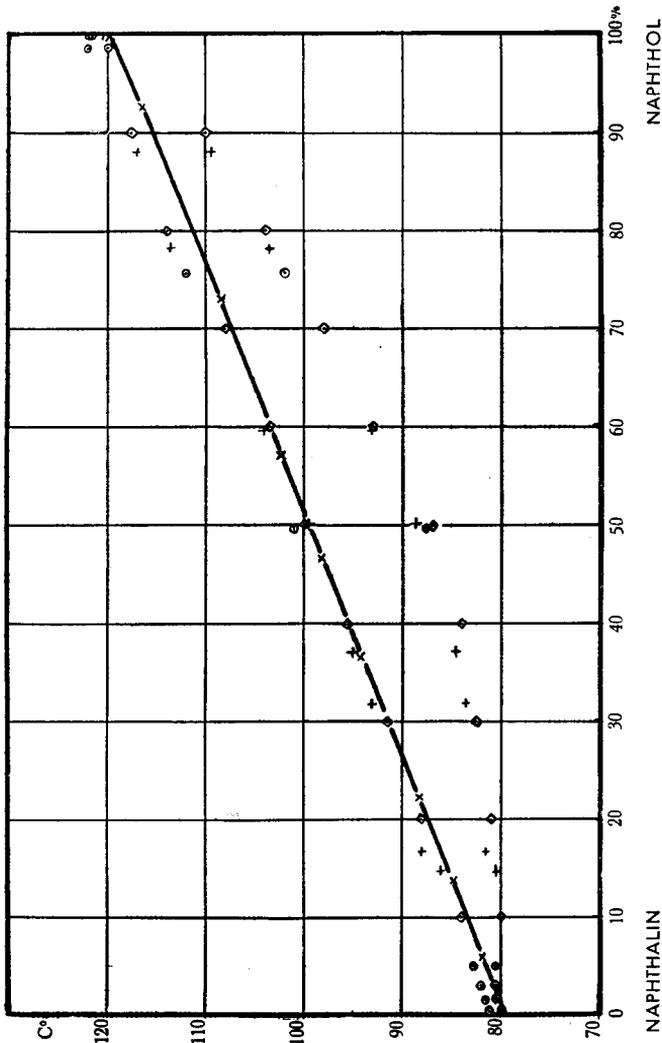


Fig. 27 Diagramm Naphthalin Naphthol

- x Werte von Küster 308 a
- ◊ Werte von Rudolfi 308 b
- + Werte von Kircheisen 57
- Unsere Werte

^{308a} Küster: Z. physik. Chem. 17, 357 (1895).

^{308b} Rudolf: Z. physikal. Chem. 66, 705 (1909).

c) Zur Gehaltsbestimmung

Aus dem Klar-F einer binären Mischung vermag man, bei Kenntnis der Schmelzkurve, natürlich die Zusammensetzung abzulesen. Wohl erhält man beim häufigsten Typus 1 a (p. 20) bis zum F der niedriger schmelzenden Komponente zweideutige Werte. Durch Zufügung einer reinen Komponente überzeugt man sich aber leicht, auf welcher Seite des Eutektikums man sich befindet. Der Klar-F der Mischung wird je nachdem sinken oder steigen. Sinngemäss kann man auch bei den übrigen Typen unter Zuhilfenahme der Sinterpunktskurve mehrdeutige Werte richtig einordnen.

Tatsächlich ist das Verfahren ausgewertet. Z. B. ermittelt *Kofler*³⁰⁹ an Arzneistoffgemischen die Punkte der primären Kristallisation und gibt an, dass die Methode auf 1% genau arbeite. *Schoorl*³¹⁰ nimmt die Trübungspunkte von Phenol-Wasser-Mischungen bei sinkender Temperatur auf und liest den Gehalt zwischen 8—15% Phenol auf der Entmischungskurve ab. Wenn *Ph. H. V.* den F von Alcohol trichlorisobutylicus am nicht entwässerten Präparat bestimmen lässt, so wird damit gleichzeitig der Wassergehalt festgelegt. *Wyler*³¹¹ versuchte, das ternäre System der isomeren Dinitrophenole durch die Schmelzpunkte quantitativ zu erfassen. Doch fällt an diesem Beispiel die Methode nach *v. d. Linden*³¹² dahin. Es handelt sich nämlich um ein ideales System. Die Isothermen jeder Schmelzfläche sind gradlinig parallel zur gegenüberliegenden Seitenfläche des Schmelzprismas, treffen also mit der Projektion der Mischungen mit konstantem Gehalt einer Komponente zusammen. Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung des Prozentgehaltes einer Komponente im Gemisch mit anderen gibt uns das Verfahren von *Ibing-Ebert* (p. 139).

Es leuchtet ein, dass man für die Gehaltsbestimmung nur Kurven verwenden darf, die nach derselben Methode wie der betreffende Klar-F ausgemessen wurden (p. 99). Lediglich wenn man viel mit Gemischen arbeiten müsste, würde es sich lohnen, Eichkurven für die betreffenden Systeme aufzunehmen.

Das Diagramm Saccharin/Dulzin schien uns von einigem Interesse, da bekanntlich Mischungen beider Komponenten als „Süsstoffpaarlinge“ gesteigerte und abgerundete Süßkraft besitzen.

³⁰⁹ **Kofler:** Arch. Pharm. 282, 20 (1944).

³¹⁰ **Schoorl:** Pharm. Weekbl. 79, 226 (1942).

³¹¹ **Wyler:** Helv. Chim. Acta 15, 23 (1932).

³¹² **v. d. Linden:** Helv. Chim. Acta 15, 591 (1932).

Saccharinum Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	172	173,7
1,8	142,5	169,5
6,2	142	ca. 158
9,4	142,5	ca. 155
9,6	142,5	ca. 155
16,3	142,5	152,0
24,6	142	146,0
30,4 = 30,2 Mol %	141	142,4
50,6	142,5	171,5
65,2	142	191,2
85,1	141	213,5
100	222	ca. 227,3

Wir erhalten ein System mit einfachem Eutektikum. Dem „Süsstoffpaarling“ mit 70% Saccharin entspricht kein erkennbarer Knick in der Kurve. Beide Komponenten leiden beim Aufschmelzen, was die Klarschmelzpunkte etwas unsicher ausfallen lässt. Besonders stark wird die Störung auf der Dulzinseite gegen 90% Dulzin. Solche Mischungen zersetzen sich in der Wärme viel stürmischer als reines Dulzin. Nach dem Zusammenfließen bei 152—153° klärt sich die Masse unter Gasentwicklung, wenn man die Temperatur genügend lange (ca. 5—8 Minuten) stabil hält. Die Dulzinseite wäre also ungeeignet für Gehaltsermittlungen. Wir halten unsere Werte für zu tief. Bessere Werte liefert die Saccharinseite, wo der Gehalt durch F-Bestimmung bis auf etwa 2% genau erkennbar wäre. Das System nähert sich, abgesehen von der Zersetzung, idealen Verhältnissen. Das nach Kordes (vgl. Kapitel BV) berechnete Eutektikum liegt bei 30,1 Mol.% Saccharin, also nahe bei dem von uns gefundenen, wenn man den Auftaupunkt von 140° zugrunde legt. Rechnet man mit 142°, so erhält man 29,6 Mol.-%.

Ein Körper kann in einer binären Mischung vom Typus 1a. dadurch erkannt werden, dass bei weiterem Zumischen desselben Körpers die Sinterpunktlinie über weite Gehaltsbereiche dieselbe bleibt, während die Klarschmelzpunkte ändern, siehe p. 20. Dies gilt nicht mehr für Systeme mit drei und mehr Komponenten. Der Auftaupunkt wie der Klar-F hängen im allgemeinen (vgl. p. 132) von der Art und vom Prozentsatz der gemischten Körper ab. Ein einziger der Partner ist also nicht durch Schmelzversuche zu identifizieren. Wohl aber spiegelt sich jede Veränderung im ganzen

Schmelzverhalten wider. Dieses Verhalten ist zwar zusammengesetzt aus mehreren, an sich vieldeutigen Daten. In seiner Gesamtheit kann es aber als Hilfsmerkmal zur Beschreibung von Pulvermischungen, Tabletten usw. dienen, wenn diese Präparate in ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung als Individuen betrachtet werden. Natürlich gelingt dies nicht in jedem Falle; für indifferente Zusätze müssen die Bedingungen p.100 erfüllt sein. Für Mischungen hat das Schmelzverhalten immerhin mindestens den Wert einer Vorprobe.

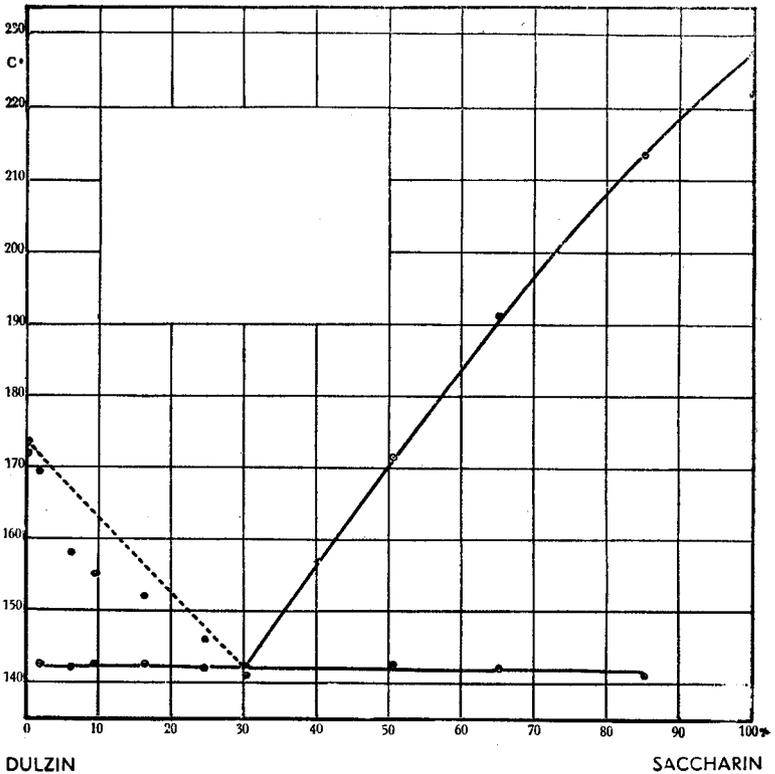


Fig. 28 Diagramm Dulzin/Saccharin

In Tabelle 3 haben wir unsere Daten für einige gebräuchliche, im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknete Pulvermischungen und Tabletten zusammengestellt.

TABELLE 3

(Abkürzungen siehe Tabelle 2, p. 102)

Formel			Schmelzverhalten °C
a) Aspirin			92° Sp.; 94° Tr.; ab 95,5°
Phenacetinum	aa	0,250	Schwinden und Sintern;
Codeinum			98° Z.; 101,7° klar.
phosphoricum		0,010	
b) Aspirin			87° hauchförmige Sp.; 89° punkt-
Phenacetinum	aa	0,250	förmige Sp., Schwinden; 89,5° Tr.;
Coffeinum		0,100	90,5° Z.; 96,8° klar.
c) Antipyrinum			57° spärliche, punktförmige Sp.; ab
Phenacetinum	aa	0,300	58,5° starkes Schwinden und Sintern;
Chinin. hydrochloricum			64,5° Z.; 82° klar mit wenig Rest-
			kristallen, die sich bis 88,3° lösen.
d) Phenacetinum		0,300	61,5° Sp.; dann starkes Schwinden
Antipyrinum			und Sintern; 68° Z.; 107,5° klar
Chinin. hydrochloricum	aa	0,100	mit Restkristallen, die sich bis 115°
			lösen.
e) Phenacetinum		0,300	82,5° hauchförmige Sp.; 85° Vergrö-
Antifebrinum		0,200	berung der Sp.; dann starkes
Coffeinum		0,100	Schwinden; 87,6° Z.; über 100°
			sehr langsames Klären bis 112,5°
f) Contra-Schmerz-			76,5° Sp.; 82,5° Tr.; 86° starke Ver-
Tabletten			größerung der Sp.; 94,5° Z.; 95°
			leichtbewegliche, stark getrübe Flüssig-
			keit mit grossen Kristallen; ca.
			105° ohne Kristalle.
g) Saridon-Tabletten			67° Sp.; 70,5° Tr.; anschliessend
			Sintern ohne starkes Schwinden;
			98,5° Z.; ca. 106—107° Verschwin-
			den der Restkristalle.

h) Treupel-Tabletten

89° Sp.; 93,5° Tr.; 95,5° presst sich an Wand; 97° Z.; bis ca. 101—102° Verschwinden der grossen Restkristalle in der getrüben Schmelze. Fügt man zur Treupelmischung noch etwas Phenacetinum, so sinkt der Anfang und steigt das Ende des Schmelzens.

Vorhersagen über das Schmelzverhalten von solchen Mischungen lassen sich kaum machen. Ersetzt man z. B. in Mischung a) das Kodeinphosphat durch das getrocknete, etwa gleich hoch schmelzende Koffein, so erniedrigen sich die betreffenden Schmelzdaten; Mischungen mit Chininhydrochlorid können unerwartet tief schmelzen, (Mischung c) usw.

d) Zur Mikro-Molekulargewichtsbestimmung

Löst sich ein Körper (= gelöste Substanz) ohne Assoziation, Dissoziation oder Zersetzung in einem zweiten (= Lösungsmittel) nach Typus 1 a (p. 20), dann gilt bei idealen Verhältnissen für kleine Konzentrationen das Raoult'sche Gesetz. Das Molekulargewicht des gelösten Stoffes erhält man somit nach der bekannten Formel

$$M = \frac{K \cdot S}{L} \cdot \frac{1}{\Delta}$$

M = gesuchtes Molekulargewicht

K = Konstante des Lösungsmittels (molekulare Gefrierpunktserniedrigung)

S = Gramm gelöste Substanz

L = Gramm Lösungsmittel

Δ = Gefrierpunktserniedrigung in Graden.

Δ steigt mit K, weshalb als Lösungsmittel Körper mit hohem K vorzuziehen sind. *Rast*³¹³ wählte daher den Kampfer mit ziemlich universellem Lösungsvermögen. Der hohe F wirkt oft nachteilig, da viele der zu prüfenden Substanzen empfindlich gegen so hohe Temperaturen sind. Man hat daher zahlreiche andere Ver-

³¹³ **Rast:** Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1053 und 3727 (1922).

bindungen auf ihre Brauchbarkeit geprüft. *Küster-Thiel*³¹⁴ gibt eine Liste der gebräuchlichen Lösungsmittel und ihrer K an. Für unsere Schmelzmethode interessieren hauptsächlich Camphenil³¹⁵ und Exalton (Cyklopentadekanon)³¹⁶, das Azofarbstoffe, Karotinoide, Chinone, Sterine usw. löst, organische Säuren, Phenole, Verbindungen mit Salzcharakter, Kohlenwasserstoffe, Harnstoffe etc. aber nicht. Ferner figurieren Naphthalin, Phenol und Phenanthren. Der neuen Literatur entnehmen wir noch:

Verbindung:	F:
Triphenylphosphat ³¹⁷	48,25°
Camphen ³¹⁸	49°
³¹⁹	51°
Reten ³²⁰ (Methylisopropylphenanthren)	100,5°
Harnstoff ³²¹	133°
Bornylamin ³²²	164°

*Pirsch*³⁶⁷, der eingehend Verbindungen aus der Kampfergruppe untersucht hat, nennt noch eine Anzahl anderer, für die Kryoskopie gut geeigneter, im Handel aber nicht ohne weiteres erhältlicher Substanzen. Keines der genannten Lösungsmittel kann natürlich universell sein. Ueber die K-Werte weiterer Körper s. *Landolt-Börnstein* und *International Critical Tables*¹¹³.

*Rast*³¹³ betont besonders die Einfachheit seiner Methode. Es handelt sich eigentlich nur darum, an einer durch Aufschmelzen homogenisierten Mischung das Verschwinden der letzten Kristalle im Schmelzröhrchen zu beobachten und mit dem analog gewonnenen F des reinen Lösungsmittels zu vergleichen. Für diese Differenzmethode genüge der primitivste Schmelzbestimmungskolben ohne Fadenkorrektur! Das *Rast'sche* Verfahren ist seither schon mehrfach verbessert worden:

a) Der Zahlenwert von K für Kampfer war anfänglich strittig, da *Jouniaux*³²³ auf Grund (fehlerhafter) Berechnungen aus der Schmelzwärme ca. 50 ermittelt hatte. (Nach van't Hoff ist

$$K = \frac{R T^2}{1000 \cdot L};$$
 L = molekulare Schmelzwärme.) *Le Fèvre*³²⁴ fand aber K = 39,6, übereinstimmend mit *Rast*.

³¹⁴ *Küster-Thiel*: Zitat 49, p. 125.

³¹⁵ *Pirsch*: Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1694 (1933).

³¹⁶ *Giral*: Ann. Soc. espan. Fis. Quim. 33, 438 (1935), ref. in C 1935 II 3800.

³²³ *Jouniaux*: Bull. Soc. chim. France 11, 722 (1912).

³²⁴ *Le Fèvre*: J. Chem. Soc. London 1931, 1729.

b) Verhältnis von S/L. *Rast* wog einige mg Substanz mit ca. 10—20 mal so viel Kampfer zusammen ein. Diese Kampfermenge ist zu gering und die Lösung zu konzentriert. *Durand*³²⁵ wählt ein ca. 4%iges Gemisch von ca. 0,1000 g.

c) Apparatur und Verfahren. *Rast* stellte an die Apparatur noch wenig Anforderungen. Er lockerte sogar seine Gemische mit einem Messingdraht, was wir für härtere Erstarrungsprodukte nicht empfehlen können. Es werden meist Messingteilchen abgerissen und eventuell später mit grüner Farbe in der Schmelze gelöst. Unterdessen haben zahlreiche andere Autoren Anleitungen zur praktischen Ausführung gegeben, so z. B. *Smith*³²⁶, *Pirsch*³¹⁸, *Capello*³²⁷, *Tiedcke*³²⁸, *Durand*³²⁵, *Yun-Pu Liu*³²⁹, *Lieb*³³⁰ und *Aluise*³³¹ (für dunkelgefärbte Substanzen).

d) Berechnung. Bei Anwendung der Formel zeigt sich bei etwas höheren Konzentrationen ein Gang, auch wenn das Raoult'sche bzw. van't Hoff'sche Gesetz über grössere Bereiche gültig ist. Hiefür sind die zu der Gleichung als erster Näherung führenden mathematischen Vereinfachungen verantwortlich *Prahl*³³² gibt eine strengere Ableitung. Sie schwächt den Gang ab, fordert aber längere Rechenoperationen. Praktisch erscheint die zweite Näherung von *Broser*³³³:

$$M = K \cdot S \cdot \frac{1}{\bar{L} \Delta (1 + \Delta b)}$$

wobei definitionsgemäss $b = \frac{1}{T} + \frac{M_L}{2K}$

T = absoluter F des reinen Lösungsmittels.

M_L = Molekulargewicht des Lösungsmittels.

³²⁵ *Durand*: Bull. Soc. chim. France **4**, 67 (1937).

³¹⁸ Siehe Zitat 285.

³²⁶ *Smith*: J. Biol. Chem. **75**, 289 (1927).

³²⁷ *Capello*: Gaz. Farm. Chim. Sci. aff. **83**, 336 (1934), ref. in C **1935** I 1421.

³²⁸ *Tiedcke*: Mikrochemie **18**, 223 (1935).

³²⁹ *Yun-Pu-Liu*: J. Chin. Chem. Soc. **4**, 422 (1936).

³³⁰ *Lieb*: Mikrochemie, Festschrift Hans Molisch, Prag 1936, p. 290.

³³¹ *Aluise*: Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **13**, 365 (1941).

³³² *Prahl*: Z. angew. Chem. **52**, 481 (1939).

³³³ *Broser*: Die Chemie **56**, 288 (1943).

Diese aus der Gleichung von *Schröder*³³⁴ auf Grund von Vereinfachungen abgeleitete Formel ist für jedes Lösungsmittel bis ca. $\Delta = 10^0$ brauchbar, sofern man nur das Eutektikum nicht überschreitet. Ob das System genügend ideal ist, wird durch zwei Messungen bei verschiedener Konzentration entschieden. Nicht ideales Verhalten verursacht dann immer noch einen Gang. Andernfalls aber kommt man mit einem gewöhnlichen, in halbe Grade geteilten Thermometer aus. Ist b klein (Kampfer), so kann man das Produkt Δb gegen 1 vernachlässigen, und es resultiert wieder die erste Näherung.

*Broser*³³³ nennt in einer Tabelle:

Verbindung:	b. 10 ⁴
Phenol	96
Exalton	82
Naphthalin	121
Phenanthren	101
Kampfer	41

Auch andere Autoren³³⁵ haben die kryoskopische Gleichung modifiziert.

Endlich sei noch auf die indirekte kryoskopische Bestimmung von *Ibing-Ebert*³³⁶ hingewiesen, für die nur die betreffenden K -Werte bekannt sein müssen. Die quantitative Analyse von Stoffgemischen gelingt durch Bestimmung des „mittleren Molekulargewichtes“. Dieses wird zweimal gemessen: einmal in einem fremden Lösungsmittel, das zweite Mal in dem Körper, dessen Gehalt im Gemisch bestimmt werden soll. Bei der zweiten Bestimmung erhält man ein höheres „mittleres Molekulargewicht“ M_F , da der betreffende Körper dann natürlich keine Gefrierpunktsdepression liefert. Auf Grund der für die Praxis vereinfachten Gleichung

$$x_L = \frac{M_L}{M_R} - \frac{M_L}{M_F}$$

gewinnt man den Prozentsatz $\% = \frac{x_L}{G} \cdot 100$ der gewünschten Substanz im Gemisch.

³³⁴ *Schröder*: Z. physikal. Chem. 11, 449 (1893).

³³⁵ *Brancker*: Nature 153, 407 (1944).

³³⁶ *Ibing-Ebert*: Z. angew. Chem. 53, 49 und 128 (1940), vgl. Zitat 49, p. 92.

- x_L = Gramm gewünschter Körper in G Gramm Mischung
 M_L = Molekulargewicht des gewünschten Körpers
 M_R und M_F = „mittlere Molekulargewichte“ beim ersten und zweiten Versuch
G = die beim zweiten Versuch eingewogenen Gramm Mischung.

Berücksichtigt man diese Verbesserungen zugleich mit den Ausführungen über die Schmelzpunktsbestimmung überhaupt, so kann man sehr wohl im pharmazeutischen Laboratorium das Molekulargewicht bestimmen und damit zusammenhängende Messungen durchführen.

2. Präparative Anwendungen

a) Zum Lösungsvorgang

α) Ein Schema für Systeme aus zwei Körpern

Besonders bei zwei Manipulationen benützen wir Systeme des Typus 1 a. (p. 20) ohne Assoziation und Molekülverbindungen. Es sind dies die Molekulargewichtsbestimmung durch Kryoskopie (siehe das entsprechende Kapitel) und das Umkristallisieren. Wir entnehmen der Literatur ein auch für uns nützliches Nomogramm von *Mortimer*³³⁷, dessen Vervollständigung er in Aussicht stellte.

Mortimer geht aus vom Raoult'schen Gesetz in der Form

$$\log N = \frac{-L}{4,58 \cdot T} + J$$

J = Integrationskonstante

N = Molenbruch des Stoffes, der beim Abkühlen zuerst rein auskristallisiert. Es ist also darauf zu achten, auf welcher Seite des Eutektikums wir uns befinden.

L = Schmelzwärme

T = absolute Schmelztemperatur.

Bildet man

$$\frac{\log N}{1/T} = \frac{-L}{4,58}$$

so erhält man

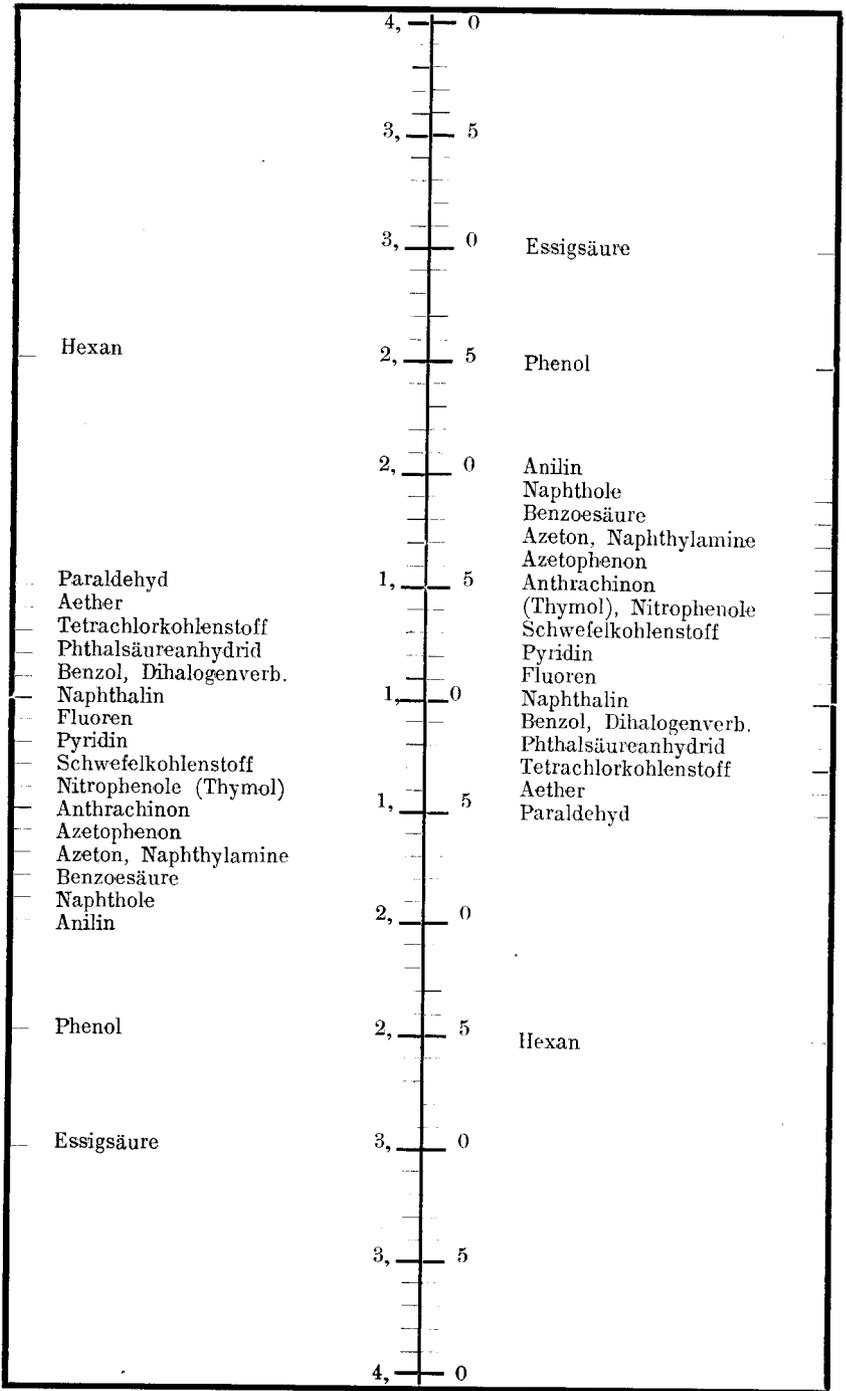
für Systeme ohne sekundäre Effekte eine Gerade. Ihre Neigung berechnet sich aus der rechten Seite der Gleichung, d. h. aus der molekularen Schmelzwärme. *Mortimer* nennt dies den idealen Ab-

³³⁷ *Mortimer*; J. Amer. Chem. Soc. 44, 1416 (1922).

fall. Die linke Seite der Gleichung bestimmt man empirisch, z. B. durch Ausmessen der betreffenden Schmelzdiagramme. Die so gewonnene Senkung stimmt aber nur dann mit der idealen überein, wenn die Lösungswärme sich mit der latenten Schmelzwärme deckt. Sehr oft ist die wirkliche Senkung grösser als die ideale; die Systeme haben nach *Hildebrand*³³⁸ einen erhöhten Binnendruck. *Mortimer* dividiert nun den empirischen Abfall durch den idealen und gelangt so zu einem Faktor, in dem sich der erhöhte Binnendruck zu erkennen gibt. In einem noch sehr erweiterungsfähigen Nomogramm werden, auf Naphthalin bezogen, links die zuerst auskristallisierenden Stoffe B nach abwärts, rechts deren Lösungsmittel A nach aufwärts dem steigenden Binnendruck nach angeordnet. Auf der Mittellinie sind die besprochenen Faktoren, nach oben und nach unten ansteigend, aufgetragen. Verbindet man nun die zwei Komponenten eines Systems sinngemäss durch eine Gerade, so kann man auf der Mittellinie den zugehörigen Faktor ablesen.

³³⁸ **Hildebrand:** J. Amer. Chem. Soc. 38, 1452 (1916); 39, 2297 (1917);
41, 1067 (1919); 42, 2180 (1920).

Fig. 29. Nomogramm nach Mortimer



Weitere, vom pharmazeutischen Standpunkt aus interessante Zahlen zum Nomogramm von Mortimer³³⁷:

Substanz :	Stellung in der Faktorenlinie	relativer Binnendruck bezogen auf Naphthalin
(Essigsäure)	3,0	2,0
Aethylalkohol	5,3	3,15
Methylalkohol	5,7	3,35
Urethan	6,1	3,55
Azetamid	6,6	3,80
Resorzin	7,5	4,25
Wasser	9 ?	5 ?

Vgl. Mortimer³³⁹:

Paraldehyd	0,77
Menthol	0,78
Aethylacetat	0,83
Chloroform	0,95
Pyridin	1,10
Azeton	1,32
Benzoessäure	1,38
Trichloressigsäure	1,42
Anilin	1,46
Schwefel	1,70
Jod	1,85
Azetanilid	2,78
Aethylalkohol	2,90
Methylalkohol	3,35
Urethan	3,50
Resorzin	3,55
Wasser	4,60

Für die Praxis gilt als Regel, dass man bei Molekulargewichtsbestimmungen möglichst Systeme aus zwei Komponenten wählen sollte, deren Stellung im Nomogramm etwa dieselbe ist, deren Faktor sich also der Zahl eins nähert. Beim Umkristallisieren eignet sich für Schmelzpunkte von B bis ca. 100° ein System mit dem Faktor 3—4, für höhere Schmelzpunkte etwas niedriger. Dann erhält man beim Erhitzen nahezu gesättigte Lösungen, die beim Auskristallisieren aber doch nicht in unhandlicher Weise völlig

³³⁹ Mortimer: J. Amer. Chem. Soc. 45, 633 (1923).

erstarren. Wird der Faktor über 4—4,5, dann resultieren im allgemeinen nur teilweise mischbare Flüssigkeiten. Für höhere Schmelzpunkte muss freilich die Differenz der Binnendrucke noch höher sein. Wird der Faktor grösser als 5—5,5, dann sind die Flüssigkeiten meist praktisch nicht mischbar. Sauerstoffderivate können infolge Bildung von Oxoniumverbindungen eine gewisse Ausnahme machen.

Mit unseren Mitteln und mit Hilfe der in der Literatur zerstreuten Daten erscheint es möglich, das Nomogramm auch für pharmazeutische Zwecke zu bearbeiten und entsprechend zu vervollständigen. Man ersieht z. B. schon jetzt die teilweise Nichtmischbarkeit von Phenol und Wasser, die Löslichkeit von Naphthalin, Aether etc. in Eisessig usw. In übersichtlicher Weise könnte man also die Beziehungen einer ganzen Anzahl Körper zueinander überblicken, falls sie den besprochenen Systemtyp miteinander bilden und bei der Auswahl entsprechend vorgehen.

β) Flüssige Gemische aus zwei Körpern

Dieser Spezialfall einer Lösung ist unter dem Namen „Inkompatibilität“ bekannt (siehe Kapitel 2c). Manchmal ist die Verflüssigung erwünscht, so bei Avertin für Rektalnarkose, das infolge seines relativ niederen F (p. 156) durch viele Substanzen, besonders höhere Alkohole, Ester, Aether und Azetale (p. 144) in Lösung gebracht werden kann. *Spinner*³³⁹ lässt ein (unter Lichtabschluss dargestelltes) Gemisch von 80% Kampfer und 20% Phenol patentieren. Die „Verbindung“, es handelt sich freilich nicht um die reine Molekülverbindung, p. 159, kann noch grosse Mengen von Kampfer bzw. Phenol aufnehmen. Hat man das entsprechende Schmelzdiagramm vor Augen, so ist dies leicht abzuleiten. Das Gemisch dient als Lösungsmittel für Arzneistoffe und zum Einspritzen.

γ) Flüssige Gemische aus drei Körpern

Therapeutisch wichtig ist es oft, einen schwerlöslichen Wirkstoff mit Hilfe eines indifferenten oder in erwünschter Weise wirkenden Lösungsvermittlers in Lösung zu bringen. Meist fordert man das Wasser als Medium. Es handelt sich also um ternäre Systeme mit Wasser als der einen Komponente. Die anderen beiden Partner können eine in Wasser leicht lösliche Molekülverbindung bilden (p. 147), wie z. B. HgCl_2 mit 2 NaCl . Oft sind die Systeme der Schmelzanalyse zugänglich. Sie zeigen ein Konzentrationsgebiet mit Verflüssigung unter Zimmertemperatur, und auf diesem Gebiete müssen die betreffenden Arzneizubereitungen liegen.

Betrachten wir zunächst nur zwei der Komponenten ohne das Wasser. Finden wir für eine vorgesehene Mischung einen nicht zu hohen Klar-F und ist der Hilfsstoff in Wasser relativ gut, der Wirkstoff wenigstens teilweise löslich, dann dürfen wir erwarten, dass mit Wasser ein rasches Abfallen der Schmelzfläche und damit Lösung eintritt. Ein Zusatz an wasserlöslichen aromatischen —OH-Derivaten, wie z. B. Resorzin, kann aromatische Phenole wie Thymol und Guaiakol, für Mundwässer wasserlöslich machen³⁴¹. Man beachte die niederen Schmelzpunkte! Voraussetzung ist aber die Löslichkeit des geschmolzenen Wirkstoffes im Hilfsstoff. Trifft dies nicht zu, so kann letzterer auch nicht als Lösungsvermittler dienen.

*Hrynakowski*³⁰³ hat z. B. im Schmelzdiagramm Chinin/Urethan ein Eutektikum von 43° und 93,2 Mol-% Urethan gefunden. Urethan ist in Wasser im Verhältnis 1:1 löslich, Chinin dagegen nur ca. 0,06/100 g³⁴². Dennoch kann man infolge des niederen Klar-F vermuten, dass mit Hilfe von Urethan das Chinin löslicher in Wasser wird, umso mehr, als der F des wasserfreien Chinins selbst durch 3 Kristallwasser von ca. 177° auf 57° fällt. Das Experiment bestätigt die Vermutung. Am leichtesten würde die Lösung im Eutektikum erfolgen, was aber praktisch infolge Ueberwiegen des Hilfsstoffes nicht in Frage kommt.

Chinin und Menthol bilden zusammen ein Eutektikum von 28° und 88 Mol-% Menthol³⁰⁶. Hier sind aber beide Komponenten in Wasser sehr schwer löslich, so dass man trotz der niederen Temperatur vieler Klarschmelzpunkte keine Wasserlöslichkeit erwarten darf. Tatsächlich ist das auch nicht der Fall. Man erreicht beim Erwärmen nur eine Schicht von geschmolzenem Menthol, in die der Grossteil des Chinins aufgenommen wird.

Es ist bekannt, dass man Chininum hydrochloricum mit Urethanum oder Antipyrinum gut wasserlöslich machen kann³⁴³, nicht so leicht aber Chininum sulfuricum. Letztere Verbindung ist erheblich schwerer wasserlöslich als erstere. Ausserdem hat Chininum sulfuricum (anhydrisch) einen höheren F, als Chininum hydrochloricum (anhydrisch). Die Schmelzkurven mit Antipyrin bzw. Urethan werden also steiler ansteigen. Berücksichtigen wir dies, so können uns die Löslichkeitsunterschiede der Gemische in Wasser nicht überraschen.

³⁴⁰ **Spinner**: Schw. Pat. 229304, ref. in C 1944 II 1299.

³⁴¹ **Friedländer**: DRP. 199690, ref. in C 1908 II 359.

³⁴² Chemiker Taschenbuch, Berlin 1937, p. 106.

³⁴³ Codex Gall. 6, p. 964, vgl. auch Zitat 242, Bd. I, p. 948.

Wir haben versucht, folgende Schmelzkurven aufzunehmen:

- a) Chininum hydrochloricum (anhydr.)/Antipyrinum
- b) Chininum hydrochloricum (anhydr.)/Urethanum
- c) Chininum sulfuricum (anhydr.)/Urethanum.

Dabei stießen wir aber auf erhebliche Schwierigkeiten. Bei Chininum hydrochloricum/Antipyrinum fielen die Schmelzen z. T. so hochviskos aus, dass man keinen sicheren Endpunkt erkennen konnte. Besonders war dies bei Gemischen in der Nähe von 34,4% Antipyrin = 50 Mol-% der Fall. Die Auftaupunkte würden zwar nicht für eine Molekülverbindung sprechen. Das Eutektikum muss bei etwa 30% Antipyrin und ca. 80° angenommen werden. Die anderen beiden Gemische reagieren bei höheren Temperaturen (ab ca. 120°) immer rascher miteinander. Bei plötzlichem Einsenken konnte das betreffende Gemisch zuerst unter Verfärbung klar schmelzen, dann aber — abhängig vom Prozentgehalt — mehr oder weniger von einem weissen Niederschlag ausfallen lassen und sich manchmal sogar wieder verfestigen. Bei noch höherem Erhitzen schritt die Zersetzung fort; aber erneutes Schmelzen bemerkten wir nicht mehr. Ausserdem störten Gasblasen die Beobachtung. Die genannten Systeme eignen sich also nicht für die thermische Analyse. Wir halten es nicht für unmöglich, dass aus den Chininsalzen und dem Urethan in der Hitze Ammonchlorid bzw. Ammonsulfat entstehen, was das sekundäre Auftreten der nicht schmelzbaren weissen Trübung erklären würde. Da Schmelzen und Getrübtwerden bei dem nötigen langsamen Erhitzen Hand in Hand gingen, war die Ablesung genauer Endpunkte unmöglich.

Immerhin sahen wir, wie schwerlöslich Chininum sulfuricum auch in Urethan ist. Die Schmelzkurve steigt rapid an, so dass wir wesentlich erleichterte Löslichkeit in Wasser nicht erwarten dürfen. Bei Chininum hydrochloricum wird ein stark dem Urethan zugewendetes Eutektikum gefunden.

Wenn es sich um Stoffe mit realisierbaren Schmelzpunkten handelt, dann können wir den Mechanismus der erhöhten Löslichkeit mit Hilfe eines Lösungsvermittlers folgendermassen schematisieren: Der Klar-F der relativ schwerlöslichen Substanz wird im Gemisch mit dem Lösungsvermittler herabgesetzt. Tritt nun noch ein dritter Stoff hinzu, dessen Diagramme mit den beiden ersten ebenfalls ziemliche Senkungen zeigen, dann kann die gesamte Senkung den Klar-F unter Zimmertemperatur hinabdrücken, wodurch eine homogene, flüssige Mischung resultiert.

In der Rezeptur gilt es als kunstgerecht, nicht mehrere Körper zugleich zu lösen, sondern einen nach dem anderen. Wir weichen

manchmal bewusst und mit gutem Erfolg von dieser Regel ab, wenn mehrere rein organische Verbindungen aufzulösen sind. Es darf dann meist eine gegenseitige Herabsetzung ihrer Schmelzpunkte und damit Erleichterung des Lösen angenommen werden.

Vielleicht können diese Andeutungen bei der Auffindung weiterer flüssiger Gemische in Betracht gezogen werden. Andere Beispiele für ternäre Systeme, wobei es teils auch auf Verflüssigung, teils auf das Ausfallen einer festen Komponente ankommt, sind z. B. Extraktionen und Umkristallisierungen mit Lösungsmittelgemischen, wie sie beim präparativen Arbeiten und in der Industrie viel zur Anwendung gelangen.

b) Zum Nachweis von Molekülverbindungen

Wir haben schon p. 22 erwähnt, dass dem Schmelztyp mit Doppel- und Molekülverbindungen nicht nur theoretisches Interesse zukomme. (Doppelverbindungen sind die besonders häufigen Molekülverbindungen im Verhältnis 1:1). Wirklich stösst man bei Durchsicht der neueren Patentliteratur häufig auf die Bemühungen der Industrie, solche Molekülverbindungen bewusst zu gewinnen. Dies geschieht zu folgenden Zwecken:

1. Aenderung physikalischer Eigenschaften

Die Molekülverbindung kann, im Gegensatz zu den Komponenten, in Wasser oder anderen Lösungsmitteln leichter löslich sein, z. B. Chinin mit Ascorbinsäure, Dihydrokodein mit Diäthylbarbitursäure, Theophyllin mit Piperazin etc. Schwere Löslichkeit einer Molekülverbindung wird z. B. zwecks Reinigung der einen Komponente angestrebt (Doppelverbindungen aus der Pyridinreihe mit Erdalkalisalzen.)

Der F der Molekülverbindung kann höher oder niedriger sein als der der Bestandteile. Liegt er höher, so vermag man eine bisher flüssige Komponente in feste, für die orale Verabreichung manchmal bequemere Form überzuführen (Coramin). Auch eine Verflüssigung ist oft willkommen, z. B. für Rektalnarkose und Injektionen oder in der Parfümerie. Zwar erhält man auch mit anderen Mengenverhältnissen Verflüssigungen; aber es treten hier noch die speziellen Eigenschaften der Doppelverbindung dazu. Eine solche von Koffein mit salzsauren Salzen des Chinins kann z. B., im Gegensatz zu davon abweichenden Mischungen, ohne Abszessbildung injiziert werden.

2. Aenderung der therapeutischen Eigenschaften

Der bittere Geschmack von Purinbasen schwächt sich z. B. in Verbindung mit Kampfersäuren wesentlich ab. Die Wirkungsbreite

erweitert sich oft gegenüber dem blossen Gemisch der Komponenten. Auch die Wirkung selbst ist gewöhnlich verändert. Unangenehme Nebenerscheinungen, wie die des Chorals auf Herz und Magen, können in Molekülverbindungen zurücktreten, erwünschte Effekte (z. B. Barbitursäureabkömmlinge als Sedativa) gegenüber den Eigenschaften der blossen Mischung der Ausgangsprodukte gesteigert werden. Die Doppelverbindung aus Kotarnin und Dipropylbarbitursäure wirkt im Tierversuch wie das teurere Hydrastinin, aber ca. 3,7 mal stärker usw. Auch eine Art Depotwirkung ist möglich, indem je nach der Stabilität der Verbindung einem gewissen Milieu gegenüber aus ihr die Komponenten in kleinen Mengen abgegeben werden können. So hat man beobachtet³⁴⁴, dass Phenol in äquimolarer Lösung mit Kampfer (p. 159) sich ganz anders verhält als konzentrierte Phenollösungen. Mit Ferrichlorid bleibt die Phenolreaktion aus³⁴⁵. Die Lösung ätzt auch die Mundschleimhaut nicht, wirkt aber desinfizierend. Die Verbindung Kampfer/Phenol hat ein flaches Maximum und damit geringe Beständigkeit. Durch Wasser wird sie zerlegt, und es entstehen drei Phasen, in denen sich das Phenol verteilt. In der wässrigen Phase (Speichel) wird im Gleichgewicht eine Konzentration von 1,3% Phenol aufrechterhalten und ständig nachgeliefert. Dies ist gerade die therapeutisch wirksame, nicht ätzende Konzentration.

Die Darstellung der Molekülverbindungen folgt je nach der Leichtigkeit ihrer Bildung verschiedenen Wegen. Mitunter gibt ein blosses Verreiben der feinen Pulver, eventuell unter Befechten mit Lösungsmittel, den Komponenten schon Gelegenheit zum Zusammentreten. Ein rasches Erhitzen reicht für diese Zeitreaktion nicht immer aus. Sonst könnte man sich die Angaben mancher Patente nicht erklären, wonach der F der Verbindung tiefer sein soll als der des Gemenges. Man erhitzt also entweder die beiden Bestandteile für sich bis zum Schmelzfluss oder feuchtet noch mit Alkohol etc. an, wodurch die Verflüssigung befördert wird. Die Abscheidung aus gesättigter Lösung ist ein Weg für relativ schwerlösliche Produkte; sonst kann man auch bis zur Trockene eindampfen. Endlich entstehen manche Molekülverbindungen aus der doppelten Umsetzung zweier Salze.

Zum Nachweis der Molekülverbindung stellt die Aufnahme der Auftau- und Schmelzkurve bzw. deren realisierbarer Teile ein souveränes Mittel dar. In Lösung entstehende Doppelverbin-

³⁴⁴ Günther: Z. physikal. Chem. **128**, 189 (1927).

³⁴⁵ Kremann: Mh. Chem. **36**, 911 (1915).

dungen sind durch die abgegebenen Wärmemengen erkennbar³⁴⁶. Versagt diese Methode, wie z. B. häufig bei Kombinationen mit einem anorganischen Bestandteile, so wird die Analysenquarzlampe zugezogen. Oft zeigt die Verbindung andere Fluoreszenz, als die beiden Komponenten resp. deren Mischung. Verfügt man über eine entsprechende Einrichtung, so kann man natürlich auch den Gitterbau röntgenographisch mit dem der Einzelbestandteile vergleichen. Bei beständigen Molekülverbindungen löst ein passendes Solvens die betreffende Komponente nicht oder nur in Spuren aus der Verbindung heraus. Für aus Lösungen gewonnene, gut kristallisierte Produkte kann man natürlich auch die Elementaranalyse zuhilfe nehmen. Im übrigen achtet man auf die gegenüber einer gleichprozentigen Mischung andersgearteten Eigenschaften, wie sie schon oben zusammengestellt wurden.

Ueber die Beständigkeit der Molekülverbindungen gibt die Schmelzkurve gut Auskunft. So zweifelt z. B. der *Kommentar D.A.B. 6*³⁴⁷ bei Coffeino-Natrium salicylicum, noch schärfer bei Coffeino-Natrium benzoicum, das Vorhandensein einer Doppelverbindung mit der Begründung an, dass sich das Koffein durch Chloroform glatt herauslösen lasse. Dies beweist nichts gegen das Bestehen einer Molekülverbindung an sich; denn das Chloroform vermag dissoziierend zu wirken. Anlässlich der Aufnahme des Diagrammes Koffein/Salizylsäure (p. 96) haben wir fraktionierte Sublimationsversuche an der Doppelverbindung angestellt und beobachtet, dass man mit diesem Verfahren die Bestandteile ebenso leicht separat gewinnen kann wie aus einem Gemisch. Es ist eben jede Methode geeignet, die bei einer teilweise dissoziierten Verbindung fortlaufend eine Komponente aus dem Gleichgewicht entfernt.

Diagramme. Wir haben zwei Systeme untersucht, das eine mit einer unbeständigen, das andere mit einer beständigen Verbindung.

α) Codeinum (155,4°)/Acidum salicylicum (159,1°)

Codeinum salicylicum, von *Lebeau* und *Cortois*³⁴⁸ kurz erwähnt, ist im übrigen ungebräuchlich. Wir vermuteten, dass die Verbindung nicht sehr stabil sein werde, und die Schmelzversuche gaben uns Recht. Leider können wir das Schmelzdiagramm

³⁴⁶ *Bourion*: Thermochemie. Paris 1924, p. 251.

³⁴⁷ *Kommentar DAB 6*, Bd. I, p. 437 und 438.

infolge zu unsicherer Werte nicht in extenso wiedergeben. Schon der Auftaupunkt war ein schwankender. Von ca. 74° an erweichte die Masse erst pastös, später sirupös und in dieser äusserst zähen Schmelze lösten sich die Kristallreste so träge, dass unterdessen auch die Zersetzungen mehr oder weniger fortschritten und variable Endpunkte ergaben. Homogenisieren durch Aufschmelzen verbot sich von selbst. Immerhin erkennt man am Diagramm deutlich die Verbindung 1:1, die in der Schmelze entweder völlig dissoziiert oder doch nur ein sehr flaches Maximum zeigt. Wahrscheinlich laufen daneben noch chemische Reaktionen (p.108), so dass sich das System für Schmelzversuche als ungeeignet erweist.

β) Physostigmin (104°)/Acidum salicylicum (159,1°)

vgl. Fig. 30

Der hohe F von Physostigminum salicylicum gegenüber den Schmelzpunkten seiner Komponenten weist auf seine gute Beständigkeit hin. Diese wird auch durch andere Eigenschaften dokumentiert. So erwähnt *Lebeau* und *Courtois*³⁴⁸ die Lichtresistenz der Verbindung, die sich an trockener Luft nicht rasch rot färbt.

Als Base stand uns Physostigminum purissimum crystallisatum Merck zur Verfügung. Diese stabile Form (eine instabile Modifikation schmilzt bei 86—87°)³⁴⁹ zeigte getrocknet oder ungetrocknet den gleichen scharfen F. Beim Zerreiben beobachteten wir störende elektrische Aufladung. Wegen der Kostspieligkeit des Produktes konnten wir nicht jede Probe frisch herstellen, sondern mussten uns stellenweise mit Mischungsreihen begnügen und eine eventuelle Summierung kleiner Wägefehler in Kauf nehmen.

Physostigminum salicylicum bräunt und zersetzt sich bei höherer Temperatur. Sein F ist nicht genau bestimmbar und sein Klar-F von der Erhitzungsdauer abhängig. Dasselbe gilt für Mischungen, die z. B. Temperaturen von über 160° nur ca. 2 Minuten ohne Gelbfärbung und Gasentwicklung aushielten. Das entsprechende Kurvenstück ist daher mit grösseren Fehlern behaftet.

³⁴⁸ *Lebeau* und *Courtois*: *Traité de Pharmacie chimique*. Paris 1938.

³⁴⁹ *Handbook of Chemistry and Physics*. Cleveland 1935.

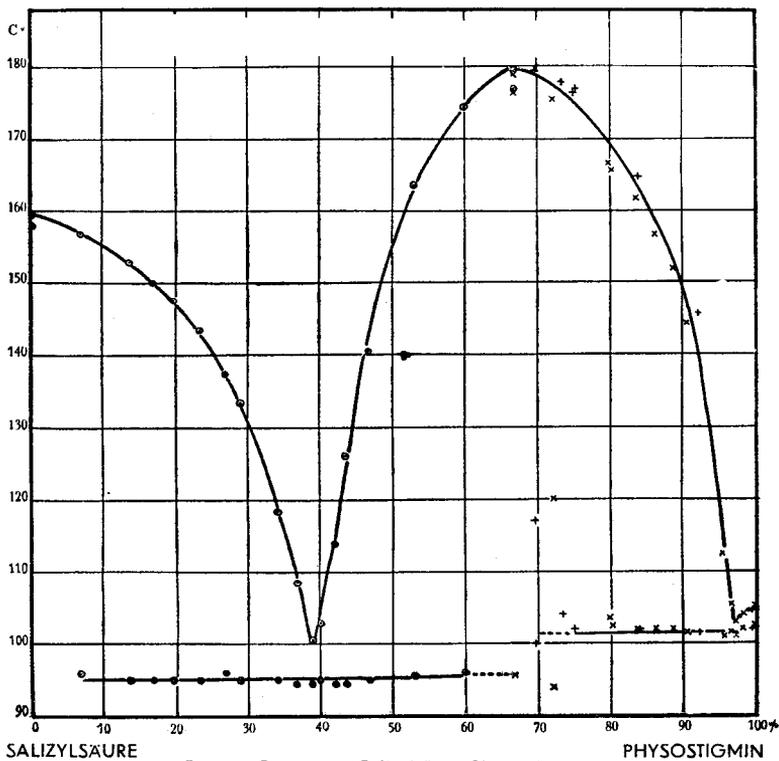


Fig. 30 Diagramm Salizylsäure Physostigmin

Physostigmin (104⁰)/Acidum salicylicum (159,1⁰)

× = Versuchsreihe I

Physostigmin Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
66,7 = 50 Mol%	95,5 dann wieder fest	ca. 179,0
72,2	ca. 94 und ca. 120	ca. 175,5
79,9	103,5	ca. 166,5
80,2	102,5	ca. 165,5
83,7	102	161,6
86,2	102	156,7
88,6	102	151,8
90,5	101,5	144,3
95,5	101	112,4
96,5	101,5	105,3
97,2	101	103,0
98,2	102	104,1
100	102,5	105,2

+ = Versuchsreihe II

Physostigmin/Physostigminum salicylicum (umgerechnet auf
Physostigmin/Acidum salicylicum)

Physostigmin (Base) Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
69,7	ca. 100 und ca. 117	ca. 179,5
73,3	104	ca. 178,0
75,0	102	ca. 176,5
75,2	102	ca. 177,0
84,0	102	164,8
92,1	101,5	145,6
99,5	102	104,5
99,8	102	105,0

⊙ = Versuchsreihe III

Physostigminum salicylicum (zwischen 178° und 179°, wobei Auftaupunkt ca.
177,0; Klar-F ca. 179,5°)/Acidum salicylicum (159,1°), (umgerechnet auf
Physostigmin/Acidum salicylicum).

Physostigmin (Base) Gew. %	Auftaupunkt °C	Klar-F °C
0	157,9	159,5
6,9	96	156,8
13, 7	95	152,8
16,9	95	150,0
19,7	95	147,5
23,4	95	143,3
26,8	96	137,4
28,9	95	133,4
34,0	95	118,3
36,6	94,5	108,5
38,7	94,5	100,5
39,8	95	102,8
41,9	94,5	113,9
43,3	94,5	126,0
46,6	95	140,5
52,9	95,5	ca. 163,5
59,9	96	ca. 174,5

Besonders auffallend ist die Streuung um das Maximum, je nachdem man Base und Salisylsäure oder Base und Verbindung mischt. Letztere Werte sind durchwegs die höheren. Wir ver-

muten, dass sich hier wieder die grössere Stabilität der Verbindung dokumentiert, während Verreibungen von Base mit Salizylsäure weniger widerstandsfähig gegen hohe Temperaturen sind.

Es liegt auf der Hand, dass man die vorliegende Verbindung nicht, wie andere, durch Zusammenschmelzen der Komponenten darstellen könnte. Sie entsteht zwar auf diesem Wege, zeigt aber gedrückten Klar-F. Die betreffende Mischung lässt das erste Eutektikum ebenfalls erkennen, das man, immer undeutlicher, auch noch bei höheren Prozentsätzen an Base verfolgen kann. Nachher verfestigt sich die Masse wieder, um beim zweiten Eutektikum definitiv zu erweichen. Der Auftaupunkt von kurz aufgeschmolzenen Mischungen (zwischen dem ersten Eutektikum und Kulminationspunkt gelegen) stellt sich um über 40° tiefer ein, während die Klarschmelzpunkte, wie schon oft erwähnt, geringere Depression zeigten.

c) Zur Arzneiformung (Inkompatibilitäten)

Zahlreiche Inkompatibilitäten beruhen auf dem Feuchtwerden oder der völligen Verflüssigung von Pulvermischungen. Eine Sichtung der zahlreichen Angaben scheint lohnend, wobei wir besonders eine Anzahl schon ausgemessener Systeme herausgreifen. Zusammenstellungen und Hinweise finden wir bei *Keller*³⁵⁰, in der *Ph. H. V.* unter „Mischbarkeit“ bei den Einzelartikeln, bei *Ruddiman*³⁵¹ und bei *Scoville-Powers*³⁵². Die betreffenden Listen erscheinen oft etwas willkürlich. *Mejer*⁷⁷ und ebenso *van Arkel*³⁵³ bringen eine Tabelle von ca. 30 Inkompatibilitäten mit Zahlenangaben über Höhe und Lage der Eutektika. Wir müssen aber gleich bemerken, dass in den Arbeiten anderer und neuerer Autoren z. T. von den dort referierten abweichende Ergebnisse vorkommen.

Kombinieren wir alle diese Quellen, wobei wir im Hinblick auf unser Thema nur rein organische Körper berücksichtigen, dann erhalten wir eine längere Liste von Inkompatibilitäten. Ein grosser Teil der betreffenden Schmelzdiagramme ist in der Literatur in extenso zu finden. Es wäre erwünscht:

A. Klare Einteilung der Inkompatibilitäten in die bei *Keller* angeführten Gruppen:

³⁵⁰ **Keller:** Studie über Inkompatibilitäten von Arzneimitteln. Diss. ETH. Zürich, 1932, p. 99.

³⁵¹ **Ruddiman:** Incompatibilities in Prescription. New York 1936.

³⁵² **Scoville-Powers:** The Art of Compounding. Philadelphia 1937.

³⁵³ **Van Arkel:** Onvereenigbaarheid van Geneesmiddelen. Amsterdam 1939. p. 6 ff.

- a) Verflüssigung infolge Erniedrigung des F;
- b) Verflüssigung infolge Erniedrigung des Uebergangspunktes, bzw. durch Freiwerden von Kristallwasser (*van Arkel*);
- c) Verflüssigung infolge Erhöhung der Hygroskopizität, bzw. Erniedrigung des relativen Dampfdruckes (*van Arkel*);
- d) Verflüssigung durch chemische Umsetzung.

B. Möglichkeit der Voraussage von Inkompatibilitäten.

Ad A. Für unsere Arbeit interessieren besonders die Gruppen a) und c), während b) hauptsächlich anorganische Verbindungen umfasst. Für a) kommen Inkompatibilitäten in Betracht, die bei Kenntnis der Schmelzdiagramme ohne weiteres aus diesen abzulesen sind. Ohne diese Kenntnis kommen wir nicht aus. Die häufigen Versuche, nur bestimmte Mengenverhältnisse zu verreiben, führen zu keiner befriedigenden Abklärung. Die tiefsten Punkte der Schmelzkurven, die meist Eutektika sind, liegen unter Zimmertemperatur. Der Begriff „Zimmertemperatur“ ist freilich auch schwankend. Eine totale Verflüssigung der betreffenden Mischungen erstreckt sich höchstens über gewisse Bereiche, wo auch die Klarschmelzpunkte unterhalb der Aussentemperatur liegen. Ausserhalb dieser Zonen ist die Mischung mehr oder weniger feucht, und die Menge der Substanz berechnet sich nach dem „Hebelgesetz“ (p. 18). Ist wenig Schmelze zugegen, dann kann man sie durch indifferente Pulver adsorbieren und so verdecken. Wirklich umgehen kann man aber die Inkompatibilitäten der Gruppe a) nicht; höchstens gelingt es, die Einstellung des Gleichgewichtes zu verzögern.

So umfasst bei 20° der flüssige Bereich ³⁵⁴:

bei Kampfer/Phenol	24 — 75%	Phenol
Kampfer/Menthol	53 — 74%	Menthol
Kampfer/ β -Naphthol	32 — 42%	β -Naphthol
Kampfer/Salol	50 — 68%	Salol
Kampfer/Resorzin	56 — 75%	Resorzin
Thymol/Phenol	39 — 66%	Phenol

van Arkel bespricht folgendes Rezept:

Rp.

Mentholi	1,0	(1)
Camphorae	5,0	(2)
Bismuti subnitrici	5,0	(3)
Talc.	90,0	(4)

³⁵⁴ Kremann: Mh. Chem. 42, 147 (1921).

und verhindert eine bei ungeschicktem Mischen eventuell auftretende Verflüssigung, indem er 1) mit 3) und 2) mit 4) verreibt und dann beide Pulver vereinigt. Es wäre aber ein Trugschluss, zu glauben, dass die Inkompatibilität so beseitigt sei. Ein Blick auf die Tabelle zeigt uns, dass ein nur 16,7% Menthol enthaltendes Menthol-Kampfergemisch noch weit vom flüssigen Bereich weg liegt. Eine vorübergehende, dann aber schwer rückgängig zu machende Verflüssigung kann überhaupt nur auftreten, wenn beim Mischen stellenweise andere Prozentverhältnisse herrschen. Daher ist die vorgeschlagene Arbeitsweise korrekt. Sie verhindert zwar nicht die durch das Gleichgewicht bedingte, langsame Entstehung von Schmelze. Eine grössere Menge indifferenten Pulver sorgt jedoch dafür, dass die Masse praktisch trocken erscheint.

Kennt man die Schmelzdiagramme, so unterscheidet man so gleich die Inkompatibilitäten der Gruppe c). Sie müssen bei Ausschluss von Feuchtigkeit vermeidbar sein, da die tiefsten Punkte der Schmelzkurven nicht unter Zimmertemperatur reichen. Hierher gehören wohl z. B. folgende Kombinationen:

Antifebrinum/Antipyrinum (*Ph. H. V.*); Eutektikum = $58,5^{\circ}$ ³⁵⁵
(*Ruddiman*, p. 281, gibt an: „slightly damp powder quickly drying“).

Antifebrin/Azetylsalizylsäure (*Scoville-Powers*); Eutektikum = 81° ^{356, 355, 357}, vgl. p. 112.

Antifebrin/Benzoessäure (*Scoville-Powers*); Eutektikum = 76° ^{356, 355, 357}.

Antifebrin/Chinin (*Scoville-Powers*); Eutektikum $105,0^{\circ}$ ³⁵⁵.

Antifebrin/Phenazetin (*Scoville-Powers*); Eutektikum 90° (eventl. Druckfehler?) ³⁵⁶ bzw. 80° ³⁵⁵; $82,5^{\circ}$ ³⁵⁸; Molekülverbindung 4:1 ³⁵⁹ mit Eutektika 76° und 83° .

Antifebrin/Harnstoff (*Scoville-Powers*); Eutektikum 102° ³¹¹
(nach *Ruddiman*: dry powder).

Antifebrin/Salipyrin (*Scoville-Powers*); Eutektikum = 64° ³⁵⁵.

Antipyrin/Exalgin (*Scoville-Powers*); Eutektikum = $73,5^{\circ}$ ³⁶⁰.

³⁵⁵ **Hrynakowski**: Roczniki Chem. 13, 448 (1933), ref. in C 1933 II 2935.

³⁵⁶ **Kofler**: Tabelle der Schmelzpunkte m. Testsubstanzen.

³⁵⁷ **Puschin**: Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2864 (1925).

³⁵⁸ **Angeletti**: Ann. chim. appl. 17, 269 (1927), ref. in C 1927 II 1571.

³⁵⁹ **Ulisse**: Boll. chim. farmac. 77, 212 (1938).

³⁶⁰ **Angeletti**: Giorn. Farm. Chim. 77, 4 (1928).

Phenazetin/Azetylsalizylsäure (*Scoville-Powers*); Eutektikum = 97°³⁵⁶, vgl. p. 110.

Phenazetin/Aminopyrin (*Scoville-Powers*); Eutektikum = 78,5°³⁵⁸.

Phenazetin/Pyrogallol (*Scoville-Powers*); Eutektikum = 71°³⁵⁶.

Keinesfalls sind diese Inkompatibilitäten in Gruppe d) einzu-reihen. Ein normales Schmelzdiagramm spricht für das Ausbleiben chemischer Reaktionen bei den betreffenden Temperaturen. Natürlich werden dann auch bei tieferer Temperatur solche Reaktionen nicht einsetzen. Gelingt die Aufnahme eines normalen Schmelz-diagrammes aber nicht, wie z. B. bei unseren Versuchen mit Azetyl-salizylsäure/Salol (p. 108), das von *Scoville-Powers*³⁵² ebenfalls als inkompatibles Paar angeführt wird, dann darf kein Rück-schluss auf normale Temperaturen gezogen werden. Wir erhielten als mittleren Auftaupunkt 40,3°. Es wäre erst durch längere Ver-suche während der warmen Jahreszeit abzuklären, ob die Mischung hygroskopisch ist oder bei längerem Stehen in trockener Atmo-sphäre eine chemische Umsetzung mit F-Erniedrigung abläuft. Ist beides nicht der Fall, dann fasst vielleicht *Scoville-Powers*³⁵² schon 40° als eine (eventuell für die Tropen) zu niedere Ver-flüssigungstemperatur auf. Wir treffen noch zahlreiche andere derartige Grenzfälle an, so z. B. Aspirin/Dipyridin (*Scoville-Powers*); nach *Nobili*⁷³ Eutektikum ca. 40°.

Gegen die Inkompatibilitäten auf chemischer Grundlage lässt sich auf die Dauer nichts ausrichten. Man kann höchstens die Mischungen dem Verbrauch zuführen, bevor die Reaktionen Zeit zum Ablaufen hatten.

Ad. B. Leider sind die Inkompatibilitäten der Gruppe A, a) nicht immer vorauszusehen, da man eben ohne Experimente nicht wissen kann, wieweit ein System vom Idealen abweicht. Angesichts der verwickelten Möglichkeit kann man nur in grossen Zügen einige Aussagen machen:

1. Tiefer F beider Komponenten: Es ist nur eine ge-ringe Herabsetzung zum Erreichen der Zimmertemperatur nötig; eine Verflüssigung des Gemisches erscheint also sehr plausibel. Dass ein wenig verunreinigtes Guajakol als Schmelze vorliegt, ist bekannt.

Die nebst Guajakol am niedrigsten sich verflüssigenden Körper der *Ph. H. V.*: Phenol, Menthol, Salol, Urethan und Thymol, so-wie Euphorin (nicht offizinell, F = 50—52°), ergeben je paar-weise immer einen soweit erniedrigten Auftaupunkt, dass man von Inkompatibilität sprechen muss. *Regenbogen*³⁶¹ erwähnt hier

³⁶¹ **Regenbogen**: Pharm. Weekbl. 52, 1389 (1915); 55, 1126 (1918).

noch das Chloralhydrat, das wir aber lieber in Abschnitt 5 aufnehmen möchten (p. 162).

2. Rolle der molekularen Gefrierpunktserniedrigung K: Die K-Werte der eben genannten Substanzen sind z. T. ansehnlich ³⁶², ³⁶³:

	K/1000
Phenol	7,3
Menthol	12,4
Salol	12,3
Urethan	5,1
Thymol	8,3
Wasser (zum Vergleich)	1,853

Es lässt sich also (ideale Verhältnisse vorausgesetzt), eine merkliche Senkung des Klar-F auch dann erwarten, wenn der neu hinzutretende Partner selbst etwas höher schmilzt. Je tiefer der F des zweiten Partners liegt, umso eher muss man auf eine Inkompatibilität gefasst sein, wenn sie auch nicht immer sicher ist. Hierher gehören Inkompatibilitäten eines oder mehrerer der oben genannten Stoffe mit z. B. Trichloressigsäure, Trional, Chloreton, Naphthalin, Vanillin, Anaesthesin, Exalgin, Dipyrin, Antipyrin, Antifebrin, Laktophenin, Sulfonal, Phenazetin und eventuell Aspirin, also in einem Bereich bis ca. 130°. Ausnahmen bilden natürlich die relativ seltenen Fälle der Nichtmischbarkeit in flüssigem Zustand, besonders mit Harnstoff (Salol/Harnstoff, vgl. ³⁶⁴).

Natürlich werden in dieser Reihe die normal zu erwartenden Eutektika immer höher; sie betragen z. B. für Antifebrin/Salol und Antifebrin/Urethan 40° ³⁶⁵, für Phenazetin/Menthol 40° ³⁶⁵. Das sind Grenzfälle, die ohne hygroskopisches Verhalten in unserem Klima schon nicht mehr als Inkompatibilitäten zu betrachten wären.

Mit steigendem F des zweiten Partners nähert sich das normale Eutektikum in Höhe und Lage immer mehr der niedriger schmelzenden Komponente. So bildet Bormural mit Salol ein Eutektikum von 40,8° und 96,5% Salol, Veronal mit Salol ein Eutektikum von 41,2° und 98,5% Salol etc. ³⁶⁵.

Eine wichtige Ausnahme ist der hoch schmelzende, aber mit einem besonders grossen K ausgestattete Kampfer. Konstruiert man für einen rohen Ueberblick ideale Schmelzdiagramme von

³⁶² International Critical Tables, New York 1928, Bd. IV, p. 183 (1928).

³⁶³ Landolf-Börnstein: Hauptw. II, p. 1430.

³⁶⁴ Hrynakowski: Roczniki Chem. 13, 351 (1933), ref. in C 1933 II 2228.

³⁶⁵ Hrynakowski: Arch. Pharm. 273, 163 und 418 (1935).

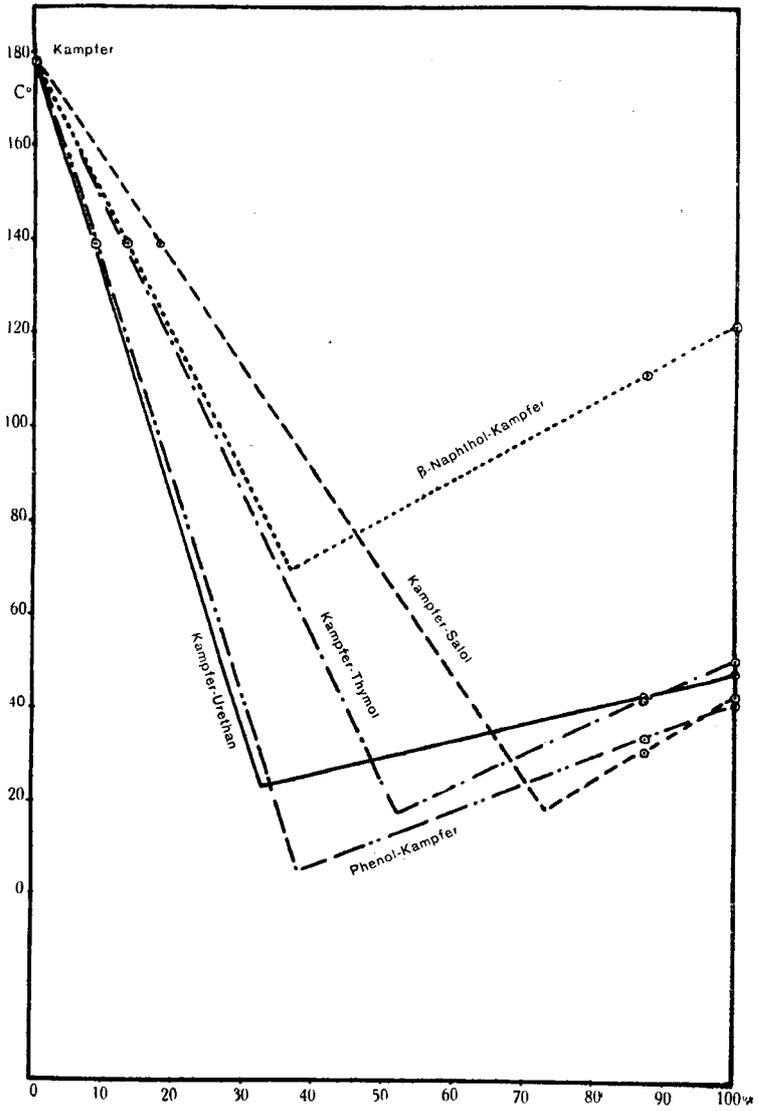


Fig. 31 Idealisierte Schmelzdiagramme

Kampfer mit den p. 156 genannten, niedrig schmelzenden Komponenten (vgl. Fig. 31), so würden die Eutektika unter ca. 20° liegen. Kampfer kann auch mit etwas höher schmelzenden Partnern tiefe Eutektika geben, z. B. Kampfer/Naphthalin³⁶⁶, Eutektikum — 32,5°. *Pirsch*³⁶⁷ hat bei kryoskopischen Konstanten vieler Kampferabkömmlinge und ähnlich gebauter, hydrierter Ringsysteme meist sehr hohe K-Werte gefunden. Dagegen fällt Monobromkampfer mit $K = 9,6$ (*Pirsch*) ganz aus der Reihe, obgleich er mit Kampfer lückenlose Mischkristallbildung zeigt³⁶⁸, also ähnlichen Bau aufweist. Wenn daher *Ph. H. V.* bemerkt: „Bromkampfer gibt wie Kampfer mit vielen Stoffen feucht werdende oder sich verflüssigende Gemische“, so ist das nicht, wie man denken könnte, einem ähnlich grossen K, sondern anderen Eigenarten zuzuschreiben.

3. Auftreten von Verbindungen: Ist das Schmelzdiagramm durch Verbindungen kompliziert, so lässt sich eher eine Inkompatibilität erwarten als bei einfachem Eutektikum. Solche Verbindungen (oft mehrere) sind z. B. nachgewiesen bei den inkompatiblen Paaren:

Kampfer/Phenol (*Ph. H. V.*) = Chlumsky'sche Lösung bis ca. 50% Phenol^{344, 345, 369, 370, 371}.

Kampfer/Brenzkatechin (*Scoville-Powers*);^{354, 372}.

Kampfer/Resorzin (*Ph. H. V.*);^{372, 373, 345}.

Kampfer/Pyrogallol (*Ph. H. V.*);^{323, 366, 354}.

Kampfer/Salizylsäure (*Ph. H. V.*);³⁷²; Eutektika über 50°!³⁷⁴.

Kampfer/Hydrochinon (*Scoville-Powers*);^{354, 347, 375}; eventuell Eutektikum.

³⁶⁶ Vgl. Beilstein (Zitat 280), Ergänz. Werk Bd. VII, p. 78.

³⁶⁷ *Pirsch*: Zitate 285, 315 und 322, ferner Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1839 (1932); **66**, 349 (1933); **67**, 101 (1934); **67**, 298 (1934); **67**, 1303 (1934); **68**, 67 und 1324 (1935).

³⁶⁸ *Hrynakowski*: Z. physikal. Chem. **177**, 95 (1936).

³⁶⁹ *Léger*: Bull. Soc. chim. France (3), **4**, 725.

³⁷⁰ *Wood*: J. Chem. Soc. London **97**, 1573 (1910).

³⁷¹ *Jaeger*: Vgl. Zitat 297.

³⁷² *Jefremow*: C. **1913** I 1817.

³⁷³ Vgl. 361.

³⁷⁴ *Le Fèvre*: J. Chem. Soc. London **1931**, 1729.

³⁷⁵ *Jefremow*: J. Soc. Ph. Ch. Russe **45**, 348 (1913) und Ann. Inst. Pol. Pierre le Grand **18**, 391 (1933).

Die Angaben über diese Schmelzdiagramme sind besonders widerspruchsvoll; weder über den betreffenden Typ, noch über den Zahlenwert der tiefsten Punkte in der Kurve sind die Autoren sich einig. Die schlechte Kristallisationsfähigkeit und daher weitgehende Unterkühlung der Mischungen erschwert sehr die Aufnahme der Erstarrungsdiagramme. Mehrfach erhält man nur zwei nahezu parallel abfallende Kurvenäste. Nicht alle Beobachter können die dazwischen liegende Verbindung auch realisieren; es wird dann auf sie geschlossen, da die Aeste der Schmelzkurve sich bei ihrer Verlängerung nicht schneiden würden. (Vgl. z. B. bei Kampfer/Phenol (³⁷⁰: Verbindung realisiert; ³⁴⁵: Verbindung nur konstruiert).

Eine Anzahl anderer Schmelzdiagramme mit Verbindungen und in den Bereich der Inkompatibilität herabsteigenden Eutektika wurde hauptsächlich von *Regenbogen* ³⁶¹ untersucht: Antipyryn/Kampfersäure (*Ph. H. V.*).

- „ /Phenol (Phenopyrin) (*Ph. H. V.*); s. auch ³⁷⁶, ³⁵⁵.
 - „ /Resorzin (*Scoville-Powers*); s. auch ³⁷⁶, ³⁵⁵.
 - „ /Salol (*Ph. H. V.*); s. auch ³⁰⁶.
 - „ /Aspirin (*Ruddiman*).
 - „ / β -Naphthol (*Ph. H. V.*); ³⁷⁶, ³⁶¹ hält die Verbindung für fraglich, nicht aber bei α -Naphthol. ³⁷⁷ registriert ohne völlige Ausmessung nur ein Eutektikum.
 - „ /Voluntal ³⁷⁸.
 - „ /Chlorhydrat (*Ph. H. V.*); (Hypnal), s. auch ³⁷⁹.
 - „ /Brenzkatechin (*Scoville-Powers*); s. auch ³⁷⁶, ³⁸⁰; nur die instabilen Aeste reichen bis zu Zimmertemperatur hinab.
 - „ /Pyrogallol (*Scoville-Powers*); s. auch ³⁷⁶.
- Antifebrin/Phenol (*Ph. H. V.*); s. auch ³⁷⁶, ³⁵⁵, ³⁶⁰.
Zwei Autoren finden nur ein Eutektikum.
- „ /Chloralhydrat (*Ph. H. V.*) ³⁶⁰.

³⁷⁶ **Kremann**: Mh. Chem. **40**, 155 (1919).

³⁷⁷ **Auercich**: Boll. Chim. Farm. **51**, 705 (1912).

³⁷⁸ **Pfeiffer**: Z. physiolog. Chem. **178**, 81 (1928).

³⁷⁹ **Tsakalotos**: Bull. Soc. chim. France IV **13**, 281 (1913).

³⁸⁰ **Hrynakowski**: Z. physikal. Chem. A. **171**, 99 (1934).

Harnstoff/Brenzkatechin (*Scoville-Powers*)^{381, 382}.

Eutektika über 70°.

„ /Phenol³⁸³.

Urethan/Trichloressigsäure³⁸¹.

Antipyryn/Salizylsäure (*Keller*)³⁵⁰; (Salipyrin)^{380, 361, 376}; bietet dagegen in seinem Schmelzdiagramm keine Inkompatibilität, da das tiefste Eutektikum über 72° liegt.

4. Phenole und organische Stickstoffbasen:

Diese beiden Körperklassen neigen zu Verbindungen miteinander und daher auch zur Entstehung z. T. unerwarteter Inkompatibilitäten, wie wir das aus den sub 3) zusammengestellten Beispielen sehen. Hierüber ist schon viel geforscht und es sind Deutungsversuche gegeben worden, vgl. z. B. *Hrynakowski*³⁸⁴. So stoßen wir in unserer Inkompatibilitätenliste häufig auch auf die höher schmelzenden Phenole: Brenzkatechin, Resorzin, Pyrogallol und β -Naphthol. Duotal und Benzonaphthol weisen keine freien Phenolgruppen auf und verhalten sich darum etwas anders.

Die erwähnten Molekülverbindungen werden oft, aber nicht immer beobachtet³⁸⁴. Im Bereich der Inkompatibilitäten finden wir Ausnahmen mit Eutektikum, z. B. bei

Antifebrin/Brenzkatechin (*Scoville-Powers*)^{384, 356}.

„ /Resorzin (*Ph. H. V.*)^{385, 360}.

Urethan/Salizylsäure (*Ph. H. V.*)³⁸³.

Auch das Diagramm

Kampfer/ β -Naphthol (*Ph. H. V.*)^{345, 361} wird, im Gegensatz zu anderen Mischungen von Kampfer mit Phenolen, als System mit Eutektikum beschrieben. Denselben Typ bilden die Phenole häufig auch, wenn man sie miteinander kombiniert.

Als Faustregel für unsere Zwecke ist zu sagen, dass besonders die Phenole vom idealen Schmelzverhalten oft stark abweichen, sei es durch Bildung von Verbindungen, sei es durch stärker abfallende Liquiduskurven. Damit wird manchmal das Gebiet der

³⁸¹ Puschin: Mh. Chem. 60, 438 (1932).

³⁸² Van der Hammen: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 50, 347 (1931).

³⁸³ Hrynakowski: Z. physikal. Chem. A. 175, 83 (1935).

³⁸⁴ Hrynakowski: Roczniki Chem. 18, 538 (1938), ref. in C 1939 II 2060; Atti X Congr. int. Chim. Roma 3, 202 (1938), ref. in C 1940 II 1121; Atti 3, 197 (1938), ref. in C 1940 II 1120; Atti 3, 202 (1938), ref. in C 1940 II 1121.

³⁸⁵ Hrynakowski: Z. physikal. Chem. 173, 150 (1935).

Inkompatibilitäten auch dann erreicht, wenn das nach Abschnitt 1) und 2) nicht vorauszusehen war.

5. Hydrate: Neben den hyroskopischen Körpern sind oft auch die Hydrate (Chloralhydrat, Terpinhydrat) in Pulvermischungen unerwünscht. Aus ihrem Molekül abgespaltenes Wasser kann als weitere Komponente im System auftreten und den Schmelzpunkt senken. So können Inkompatibilitäten zustandekommen, die oft schon in den Typ „Verflüssigung durch chemische Umsetzung“ übergehen. Ein Beispiel der letzteren Art aus der Praxis ist das Rezept:

Rp.

Papaverini hydrochlorici	0,04
Chlorali hydrati	0,15
Hexamini	0,05
Bromadali	0,2
M. f. pulv.	

Das Pulver ohne Chlorhydrat bleibt infolge der hohen Schmelzpunkte seiner Komponenten trocken und weiss.

Mit Chlorhydrat wird es zunächst feucht, und zwar ist Chlorhydrat mit jedem einzelnen Bestandteil, ausser mit Hexamin, inkompatibel. Weiter treten chemische Reaktionen hinzu (Gelbwerden), die durch ihre Komponenten den Auftaupunkt immer weiter senken. Chloralhydrat ist daher aus diesem Gemisch zu entfernen und für sich zu verabreichen.

Wir werden uns nicht wundern, alle Körper der Gruppen 1) und 2) in *Ph. H. V.* unter den Inkompatibilitäten mit Chloralhydrat angeführt zu sehen. Ein Teil dieser Mischungen wurde schon frühzeitig beschrieben³⁸⁶.

Das sind die Gesichtspunkte, die in rohen Zügen bereits die Einordnung vieler Inkompatibilitäten erlauben. Es wäre sehr reizvoll gewesen, diese Arbeit zu vertiefen und zu vollenden. Erforderlich ist aber hiezu die Kenntnis sämtlicher hierher gehöriger Schmelzdiagramme. Ein Teil davon wäre, z. T. nach der Erstarrungsmethode, noch aufzunehmen. Wir kämen so schliesslich zu einem Schema, das innerhalb der einzelnen Gruppen Temperaturbereiche nebst der ungefähren zugehörigen Menge an Schmelze angibt. In der Praxis könnte man sich durch einen Blick orientieren, ob eine bestimmte Mischung noch *lege artis* vorgenommen werden kann oder nicht mehr. Auch wäre eine Ab-

³⁸⁶ Schär: Arch. Pharm. 233, 5 (1895).

schätzung möglich, ob durch Zufügung weiterer Komponenten (F und hygroskopisches Verhalten berücksichtigen!) normalerweise der neue Auftaupunkt bis zur Inkompatibilität herabgesetzt wird (p. 146). Im Vordergrund steht hier natürlich der pharmazeutische Sinn der Mischung, weshalb die Abgrenzung der Inkompatibilitäten von anderen, bei Zimmertemperatur feucht werdenden, aber pharmazeutisch uninteressanten Gemengen immer eine schwankende bleiben wird. So führt *Scoville-Powers*³⁸⁷ auch Inkompatibilitäten von Azetamid an, deren pharmazeutische Bedeutung nicht sofort ersichtlich ist. Was heute jedoch ohne Sinn scheint, kann morgen einen gewinnen.

Bestimmt ist es also möglich, die in der Literatur zerstreuten Inkompatibilitäten zu ordnen und in vorauszusehende und nicht vorauszusehende zu zerlegen.

³⁸⁷ **Scoville-Powers:** *The Art of Compounding*, Philadelphia 1937, vgl. z. B. p. 532.

D. Zusammenfassung der Resultate

1. Es wurden die für reine und gemischte Substanzen geltenden Schmelztheorien und die verschiedenen Definitionen des Schmelzpunktes besprochen. Hinweise machen auf die Literatur und die rechnerische Behandlung von Schmelzkurven aufmerksam.

2. Unter den zahlreich vorgeschlagenen Apparaten und Methoden war eine praktische Auswahl zu treffen. Die wesentlichsten Gesichtspunkte für eine möglichst universell brauchbare Arbeitsweise wurden hervorgehoben und experimentell nachgeprüft. Die übliche Schmelzpunktsbestimmung in der Kapillare — nach *Rheinboldt* ohne grosse Modifikationen auch zur Analyse von Gemischen anwendbar — bietet neben Nachteilen viele Vorzüge.

3. Bereits bekannte Schmelzkurven wurden nach dem *Rheinboldt*'schen Verfahren nachgemessen und den Resultaten anderer Schmelzmethoden gegenübergestellt. Die *Rheinboldt*'sche Arbeitsweise liefert befriedigende Auftaupunkte, aber meist etwas überhöhte Werte für die Liquiduskurve. Deren Form stimmt jedoch mit den Befunden verschiedener anderer Autoren überein, soweit sie nicht mikroskopisch vorgehen. Die Messungen am Schmelzmikroskop lassen sich nämlich nicht streng mit makroskopischen Methoden vergleichen (*Kofler* und andere Autoren).

4. Für chemische und pharmazeutische Arbeiten ist ein Ueberblicken der Zusammenhänge nützlich, welche die Schmelzpunktsbestimmung bzw. Aufnahme von Schmelzkurven mit einer Reihe anderer Fragen verknüpfen. Es sind dies:

a) Die Identitätsprüfung: Wir schlagen vor, in bestimmten Fällen auch das Schmelzverhalten von Tabletten und Pulvermischungen in die üblichen Prüfungen mit einzubeziehen. Indifferente Zusätze, wie Talk, Bolus und bis zu einer gewissen Temperatur sogar zersetzliche Verdünnungsmittel, wie Stärke und Milchsucker, lassen den Schmelzpunkt der Wirksubstanz oft noch genügend deutlich erkennen. *Koflers* Methode der Identitätsprüfung thermolabiler Körper am Eutektikum (bzw. am Auftaupunkt) mit Testsubstanzen sollte, streng genommen, nur bei Kenntnis des Typus der betreffenden Schmelzkurve angewendet werden. Nach einer Erweiterung der Methode des Mischschmelzpunktes betrachten wir den Auftaupunkt mit Testsubstanzen auch

für verwandte resp. ähnlich hoch schmelzende Körper als brauchbare Identitätsprüfung. Die Verhältnisse wurden anhand einiger selbst ausgemessener Diagramme verfolgt.

b) Die Reinheitsprüfung: Der Einfluss von Reinstoffen und Verunreinigung aufeinander wurde theoretisch besprochen und an einigen Beispielen ausgemessen. Bei Kenntnis der hauptsächlichsten Verunreinigungen und ihrer Schmelzdiagramme mit der Substanz sollten sich die von den Pharmakopöen erlaubten Schmelzintervalle einigermassen erklären lassen.

c) Die Gehaltsbestimmung: Bei zwei Komponenten ist der Klar-Schmelzpunkt zur Gehaltsbestimmung brauchbar, aber nur, wenn die Eichkurve nach derselben Methode bestimmt wurde. Liegen mehr als zwei Komponenten vor, dann wird das Schmelzverhalten durch die qualitative und quantitative Zusammensetzung bedingt. Wir haben das Schmelzverhalten einiger gebräuchlicher Pulvermischungen beobachtet und möchten ihm den Wert einer Vorprobe beilegen.

d) Die Mikromolekulargewichtsbestimmung: Diese ist hauptsächlich für das chemische Laboratorium wertvoll. Es wurde eine Uebersicht über die Literatur und die neueren Verbesserungen von Methode und Berechnungsweise gegeben.

e) Dem Lösungsvorgang im weitesten Sinne (Lösen, Umkristallisieren, Entmischungsvorgänge etc.) liegt ebenfalls die Kenntnis der Schmelz-(Lösungs-)kurven zugrunde. Wir machen auf ein sehr erweiterungsfähiges Schema von *Mortimer* aufmerksam, das die gegenseitige Löslichkeit einer Reihe organischer Körper ineinander wiedergibt. Ferner betrachteten wir den pharmazeutisch wichtigen Spezialfall, einen schwerlöslichen Körper durch einen Hilfsstoff in Lösung zu bringen. Auf Grund von Messungen an den Systemen Chininum hydrochloricum/Urethanum, Chininum hydrochloricum/Antipyrinum und Chininum sulfuricum/Urethanum wurden Hinweise gegeben, die das Auffinden solcher Gemische erleichtern sollen.

f) Die Molekülverbindungen, deren Vorhandensein und Beständigkeit aus den Schmelzdiagrammen hervorgeht, sind pharmazeutisch oft wichtig. Ihre physikalischen und therapeutischen Eigenschaften können von denen eines blossen Gemisches ihrer Komponenten günstig abweichen. Es wurden zwei Systeme besprochen.

g) Gewisse Inkompatibilitäten beruhen zum Teil auf völliger oder teilweiser Verflüssigung oder dem Feuchtwerden von Pulvermischungen infolge veränderter Hygroskopizität. Es

zeigte sich, dass diese Eventualfälle nur anhand der jeweiligen Schmelzdiagramme richtig erkannt werden können. Die umfangreiche Literatur über bereits ausgemessene Kurven wurde gesichtet und die Einteilung nach bestimmten Gesichtspunkten versucht. So lässt sich voraussehen, wann die Inkompatibilität vermeidbar ist und wann eine nicht vermeidbare Inkompatibilität durch Zusatz indifferenten Pulver verdeckt werden kann. Auf Grund unserer Kenntnisse haben wir Normen aufgestellt, um das Material in Gruppen zusammenzufassen und zur Erleichterung der Rezeptur gedächtnismässig zu ordnen.

5. Zum Abschluss muss nochmals gesagt werden, dass keine Methode zur F-Bestimmung eindeutig den anderen vorzuziehen ist. Es kommt bei den von uns betrachteten Fragen erstens auf die verfügbare Menge und die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Substanz an (Lage des Schmelzpunktes, Kristallisierfähigkeit, Stabilität etc.). Zweitens ist es wichtig, ob das Schmelzgewicht der Messung auf dem Auftaupunkt oder dem Klarschmelzpunkt liegt. Die Kapillarmethode eignet sich nach unserer Auffassung für alle — auch thermolabile — Substanzen im Schmelzbereich von ca. 30°—300° C, besonders dann, wenn es auf den Auftaupunkt ankommt. Für Mischungen, die bei gewöhnlicher Temperatur flüssig werden und zur Gehaltsbestimmung möchten wir für spätere Arbeiten andere Methoden wählen.

CURRICULUM VITAE

Als Tochter des aus Schleithem (Schaffhausen) stammenden Chemikers Dr. Berthold Schudel und der Bertha, geb. Fuchs, wurde ich am 7. 6. 1904 in Wien geboren. 1905 kehrten meine Eltern nach Schaffhausen zurück, wo ich aufwuchs und nach dem Besuch der Vorschulen, sowie der Kantonsschule 1923 die Matura der Realabteilung erwarb. 1936 validierte ich diese Matura noch durch die Teilprüfung in Latein der Eidgenössischen Maturitätsprüfung in Bern, um anschliessend an der ETH Zürich Pharmazie zu studieren. Die praktische Ausbildung verdanke ich Herrn J. Pfyffer in Wettingen (Aargau). 1942 absolvierte ich die Fachprüfung und begann einige Monate später mit der vorliegenden Promotionsarbeit, die mich bis Ende 1945 beschäftigte. Ein Teil der Zeit war durch längere, kriegsbedingte Vertretungen, sowie durch die Tätigkeit als Privatassistent von Herrn Prof. Dr. R. Eder und später als Institutsassistent für galenische Pharmazie und pharmazeutische Chemie ausgefüllt.