

## 225. Ludwig Kofler und Adelheid Kofler: Isomorphie, Impfverwandtschaft und Korrespondenz.

[Aus d. Pharmakognost. Institut d. Deutschen Alpen-Universität Innsbruck.]  
(Eingegangen am 2. November 1942.)

Ausgehend von dem Gedanken P. Groths<sup>1)</sup>, daß stufenweise Änderungen im Bau des Moleküls auch von stufenweisen Änderungen im Krystallbau der Derivate begleitet sind (Morphotropie), stellte sich G. Bruni<sup>2)</sup> die engere Frage: Welche Veränderungen können in dem Molekül eines Stoffes durch Vertretung bestimmter Atome oder Atomgruppen durch andere vorgenommen werden, ohne daß die Krystallform wesentlich verändert wird und daher noch Mischkrystallbildung des neuen Stoffes mit dem ursprünglichen eintritt. Solche Atome oder Atomgruppen nannte Bruni Isomorphogene. Von H. G. Grimm<sup>3)</sup> wurden solche „Pseudoatome“ (Nichtmetallhydride) in bezug auf die Kernladung geordnet, so daß Reihen entstehen, die sich unter die Elementatome der entsprechenden Gruppe des periodischen Systems einordnen lassen (Hydridverschiebungssatz). Von diesem Gesichtspunkt aus wurde von Grimm und seinen Schülern<sup>4)</sup> eine größere Reihe von organischen Zweistoffsysteinen untersucht und außerdem das im Schrifttum vorhandene Material über Mischkrystallbildung organischer Substanzen neu geordnet. A. Neuhaus<sup>5)</sup> hebt in diesem Zusammenhang mit Recht hervor, daß sich Grimm und seine Schüler — und das gilt von der Hauptmenge des im Schrifttum bekanntgemachten Materials — ausschließlich der thermischen Analyse als Beweismittel für die Mischbarkeit bedienen, hingegen die „strukturellen Voraussetzungen für die Ausdeutung der Diagramme nahezu gänzlich außer acht“ lassen.

Schon von P. Groth<sup>1)</sup> wurde ausdrücklich hervorgehoben, daß bei morphochemischer Beurteilung zweier Stoffe nicht nur die jeweils stabilen Formen miteinander verglichen werden sollen, sondern zuerst die Frage geklärt werden muß, ob überhaupt korrespondierende Modifikationen vorliegen. Unter korrespondierenden Formen werden jene Modifikationen verwandter Stoffe verstanden, die die Voraussetzungen für eine Mischkrystallbildung erfüllen, d. i. die denselben Strukturtypus (=echte dreidimensionale Gitteranalogie<sup>6)</sup> im geometrischen und energetischen Sinn) aufweisen. Erst die Feststellung der korrespondierenden Formen beantwortet die für die Krystallchemie wichtige Frage, bei welchem Strukturtypus und unter welchen Bedingungen chemisch verschiedene Atome oder Atomgruppen strukturell als vertretbar zu bezeichnen sind<sup>7)</sup>.

Das Erkennen der Korrespondenz zweier Formen verwandter Stoffe setzt voraus, daß die Polymorpheerscheinungen bei den betreffenden Stoffen geklärt sind. Obwohl die Zahl der Polymorphiefälle bei organischen Stoffen in der letzten Zeit so gestiegen ist, daß das Vorhandensein von mehreren

<sup>1)</sup> Pogg. Ann. **141**, 31 [1870]; Chemische Krystallographie, Leipzig 1919.

<sup>2)</sup> Über feste Lösungen, Stuttgart 1901.

<sup>3)</sup> Naturwiss. **17**, 535 [1929].

<sup>4)</sup> H. G. Grimm, M. Günther u. H. Tittus, Ztschr. physik. Chem. [B] **14**, 169 [1931].

<sup>5)</sup> Ztschr. Krystallogr. [A] **101**, 177 [1939].

<sup>6)</sup> K. Spangenberg u. A. Neuhaus, Chem. d. Erde **5**, 437 [1930].

<sup>7)</sup> P. Niggli, Lehrbuch d. Mineralogie und Krystalchemie, Verlag Borntraeger, Berlin 1941.

Modifikationen eine Selbstverständlichkeit geworden ist, wird bei der Beurteilung der durch die klassische thermische Analyse erhaltenen Zustandsdiagramme so gut wie niemals dieser Erscheinung Rechnung getragen.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Mischkristallbildung häufig nicht zwischen den beiden stabilen Formen, sondern zwischen je einer stabilen und einer instabilen Form besteht. Man hat diese Erscheinung als Isodimorphie bzw. Isopolymorphie bezeichnet.

Die Form der aus dieser kreuzweisen Mischbarkeit sich ergebenden Schmelzkurve ist von der Art der Überschneidung abhängig. Liegt der Schnittpunkt zweier Mischkristallreihen, die je zwischen einer stabilen und einer instabilen Modifikation zweier Stoffe nach Typus I (Roozeboom) gebildet werden, tiefer als der Schmelzpunkt der niedrigeren Komponente, so ergibt sich Typus V (Roozeboom), liegt er höher, so entsteht Typus IV (Abbild. 1 und 2). Ist der Mischtypus der beiden Mischkristallreihen nicht Typus I, sondern Typus III, so ergeben sich je nachdem, ob der Schnittpunkt im Minimum liegt oder außerhalb, abweichende Formen (Abbild. 3). Es können sich auch mehr als zwei Mischungsreihen überschneiden. In Abbild. 4 ist der Fall dargestellt, bei dem eine aus 2 instabilen Formen hervorgehende Mischkristallreihe im mittleren Teil des Diagramms stabil wird, so daß, je nach dem Mischungsverhältnis, 3 verschiedene Krystallarten erhalten werden. Beispiele hierfür werden weiter unten genannt.

Es hängt nun von der Lage und von der Krümmung der Kurven ab, ob der Schnittpunkt als gut ausgeprägter Knick in der Schmelzkurve erscheint. Ist letzteres nicht der Fall, so wird er in dem durch die übliche Thermoanalyse festgestellten Schmelzdiagramm nicht erkannt, so daß ein vorliegender Typ IV mit Typ I verwechselt wird. So wurde z. B. von mehreren Autoren das Schmelzdiagramm von Dibenzyl:Stilber.<sup>8)</sup> als Typus I erklärt, was auch durch die weitgehend übereinstimmenden krystallographischen Konstanten<sup>9)</sup> genügend begründet erschien. In gleicher Weise wurde Dibenzyl:Azobenzol im Schrifttum<sup>10)</sup> als lückenlos mischbar nach Typus III beschrieben, welche Angaben durch Robertson<sup>11)</sup> auch röntgenographisch bestätigt wurden. Entgegen diesen Angaben konnten wir eindeutig feststellen, daß die stabile Form des Stilbens nicht mit der stabilen Form des Dibenzyls korrespondiert, sondern nur mit einer sehr instabilen<sup>12)</sup>. Der Schnittpunkt der Schmelzkurven

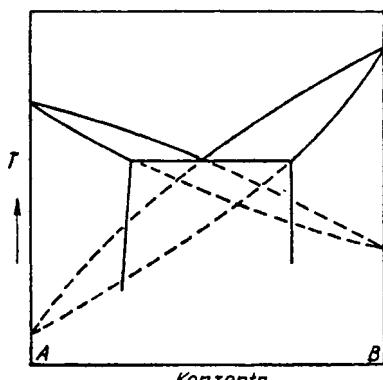
<sup>8)</sup> G. Bruni u. Gorni, Atti R. Accad. Lincei (Roma) Rend. **8** I, 570 [1899]; Garelli u. Calzolari, Atti R. Accad. Lincei (Roma) Rend. **8** I, 579 [1899]; K. Beck, Ztschr. physik. Chem. **48**, 655 [1904]; P. Pascal u. L. Normand, Bull. Soc. chim. France [4] **13**, 151 [1913].

<sup>9)</sup> G. Boeris, Atti Soc. ital. Sci. natur. Museo Civico Storia natur. Milano **39**, 114 [1900]; Ausz. Ztschr. Kristallogr. **34**, 298 [1901].

<sup>10)</sup> K. Beck, Ztschr. physik. Chem. **48**, 655 [1904]; Bogojawlensky u. Wino-gradow, Ztschr. physik. Chem. **64**, 253 [1908]; Ausz. Ztschr. Kristallogr. **49**, 625 [1911]; Hasselblatt (Ztschr. anorgan. allgem. Chem. **89**, 58 [1914]) hat die Untersuchungen auch auf die Impffähigkeit ausgedehnt; A. Bogojawlensky u. N. Ssacharow, Ber. d. Naturforscherges. a. d. Univ. Jurjew (Dorpat) **15**, 4 [1906]; M. Hasselblatt, Ztschr. physik. Chem. **83**, 31 [1913]; P. Pascal u. L. Normand, Bull. Soc. chim. France [4] **18**, 151 [1913].

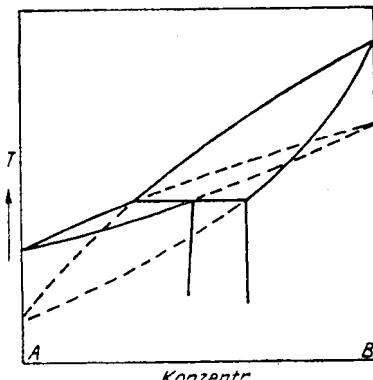
<sup>11)</sup> Journ. chem. Soc. London **1939**, 232; vergl. auch Hückel, Theoret. Grundlagen, 3. Aufl., Leipzig 1941, Bd. II, S. 277.

<sup>12)</sup> A. Kofler u. M. Brandstätter, Ztschr. physik. Chem. [A] **190**, 341 [1942].



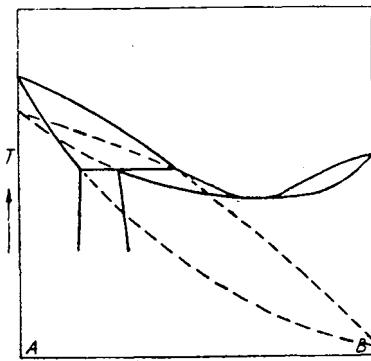
Konzentr.

Abbild. 1.



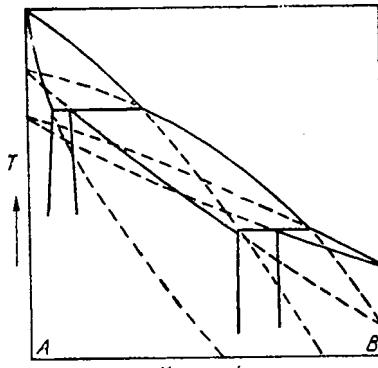
Konzentr.

Abbild. 2.



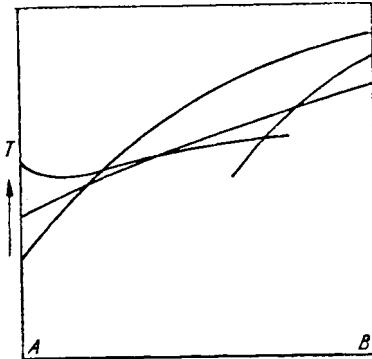
Konzentr.

Abbild. 3.



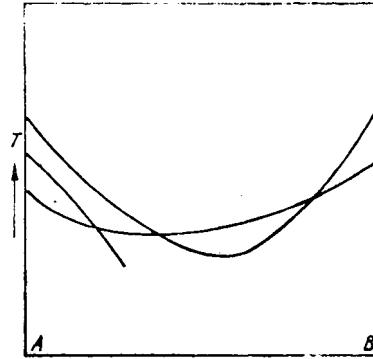
Konzentr.

Abbild. 4.



Konzentr.

Abbild. 5.



Konzentr.

Abbild. 6.

105\*

der beiden Phasen liegt im Diagramm sehr nahe dem reinen Dibenzyl; das sich ergebende Diagramm entspricht daher nicht Typus I, sondern Typus IV, d. h. etwa dem Schema der Abbild. 2 mit dem Unterschied, daß bei Stilben:Dibenzyl die Mischungslücke viel größer ist. Bei Azobenzol:Dibenzyl liegt nicht Typus III vor, sondern eine kombinierte Kurve, die, wieder auf Grund von Isodimorphie, etwa dem Schema der Abbild. 3 entspricht.

Ferner wurde von mehreren Autoren das Schmelzdiagramm Naphthalin:  $\beta$ -Naphthylamin<sup>13)</sup> als Typus III beschrieben, woraus hervorgehen würde, daß der Strukturtypus des Naphthalins dem des  $\beta$ -Naphthylamins entspricht. In Wirklichkeit handelt es sich um 2 verschiedene Strukturtypen, denn es liegt auf Grund von Isodimorphie nicht Typus III, sondern Typus V, der Abbild. 1 entsprechend, vor<sup>14)</sup>.

Der Nachweis der Korrespondenz zweier Formen ist entweder durch die einwandfreie Feststellung lückenloser Mischbarkeit oder durch die röntgenographisch ermittelte „dreidimensionale Gitteranalogie“ erbracht. Wie aus obigem hervorgeht, ist die thermische Analyse vielfach nicht imstande, Isodimorphie und damit die richtige Korrespondenz zweier Stoffe festzustellen. Da ferner derzeit noch verhältnismäßig wenig röntgenographische Strukturbestimmungen organischer Stoffe vorliegen, ist es jetzt noch vollständig unmöglich, sich von der Kristallchemie organischer Stoffe ein annähernd richtiges Bild zu machen.

C. Weygand<sup>15)</sup> untersucht zur „vorläufigen Kennzeichnung morpho-chemischer Verwandtschaft“ die Impfwirkung zweier Formen aufeinander. Während er aber einerseits erklärt, daß „der Kristallisationsanreger von allen möglichen stets nur die eigene oder die der eigenen korrespondierende kristalline Modifikation hervorruft“, kommt er andererseits zu dem widersprechenden Schluß, „daß keineswegs alle impfverwandten Stoffe im kristallographischen Sinne isomorph sind“. Wenn letzteres zutrifft, dann hat eine festgestellte Impfwirkung nichts mit der Erzeugung korrespondierender Formen zu tun, denn korrespondierende Formen im Sinne der Kristallchemie müssen auch im kristallographischen Sinne isomorph sein. Wenn Weygand, z. B. bei den Triglyceriden<sup>16)</sup>, mit Hilfe seiner Impfmethode korrespondierende Formen feststellt, die die Aufstellung eines „Polymorphen-systems“ ermöglichen, so ist ein richtiges Ergebnis nur bei Vorliegen außerordentlich günstiger Bedingungen, wie guter Haltbarkeit der instabilen Formen, mangelnder struktureller Verwandtschaft der stabilen und instabilen Formen untereinander usw. möglich.

Bei *trans*-Zimtsäure und Hydrozimtsäure spricht C. Weygand<sup>17)</sup> von einer „spezifischen“ Impfverwandtschaft, da „*trans*-Zimtsäure in der Hydrozimtsäure glatt eine metastabile Modifikation“ erzeugt. „Die isomorphe Mischbarkeit ist nun zwar mit den stabilen Formen konstatiert worden, doch

<sup>13)</sup> L. Vignon, Bull. Soc. chim. France [3] **6**, 387 [1891]; H. Rheinboldt u. M. Kircheisen, Journ. prakt. Chem. [2] **113**, 194 [1926]; E. Rudolfi, Ztschr. physik. Chem. **66**, 722 [1909]; H. Tittus, Dissertat. Würzburg 1927 (D 20).

<sup>14)</sup> A. Kofler, Ztschr. physik. Chem. [A] **191**, 241 [1942].

<sup>15)</sup> Chemische Morphologie der Flüssigkeiten und Kristalle, Leipzig 1941, S. 51 u. 101.

<sup>16)</sup> Fußn. 15, S. 107.

<sup>17)</sup> Fußn. 15, S. 120.

ist das kein entscheidendes Argument dagegen, daß nicht auch die metastabile Hydrozimtsäure mit der stabilen *trans*-Zimtsäure isomorph sein könnte.“ Auf die Bedeutung von „isomorph“ in diesem Zusammenhang soll hier nicht näher eingegangen werden. Jedenfalls ist aus dem obigen Satz nicht zu entnehmen, ob Weygand die beiden stabilen Formen für korrespondierend hält, oder ob er Korrespondenz zwischen der stabilen *trans*-Zimtsäure-Modifikation und der instabilen Hydrozimtsäure-Form annimmt. Es sind in Wirklichkeit weder die stabilen Modifikationen korrespondierende Formen, noch die stabile *trans*-Zimtsäure und die instabile Hydrozimtsäure. Schon G. Bruni und F. Gorni<sup>18)</sup>, die als erste die Schmelzkurve der beiden Stoffe als kontinuierlich ansteigend fanden, kamen infolge der von Boeris<sup>19)</sup> gefundenen abweichenden Kristallformen beider Komponenten zu dem Schluß, daß es sich hier um Isodimorphie handeln dürfte. Tatsächlich ist Isodimorphie bei der Mischkristallbildung im Spiel, jedoch in nicht so einfacher Weise, wie aus den Angaben von Bruni und Gorni geschlossen werden könnte, und zwar wie folgt: Die instabile, bei 133° schmelzende Modifikation der *trans*-Zimtsäure<sup>20)</sup> bildet mit einer instabilen Form der Hydrozimtsäure eine lückenlose Mischungsreihe nach Typus I mit der besonderen Eigenschaft, daß diese im mittleren Teil des Schmelzdiagramms die stabilste Kristallart darstellt, so daß Überschneidungen zustande kommen, die ungefähr dem Schema der Abbild. 4 entsprechen. Die dieser Modifikation angehörende Teilkurve schneidet einerseits den von der stabilen Form der Zimtsäure absteigenden Ast bei einem Umwandlungspunkt von 122° und anderseits den von der stabilen Hydrozimtsäure aufsteigenden Ast bei 62°. Die Schmelzkurve besteht also aus 3 Kurvenstücken, deren Richtung durchaus von Hydrozimtsäure gegen die Zimtsäure ansteigend verläuft und 3 verschiedenen Strukturtypen entspricht, die wegen der wenig ausgeprägten Kriekpunkte von der thermischen Analyse nicht erkannt wurden. Ebenso wenig konnte Weygand die vorliegenden Verhältnisse trotz der scheinbar eindeutig verlaufenden Impfwirkung erkennen. Außerdem handelt es sich hier nicht um eine spezifische Impfwirkung, sondern um spontane Kristallisation der Mischkristallreihe infolge starker Unterkühlung, wie man durch Beobachtung eines Kontaktiäparates<sup>21)</sup> unter ständiger Temperaturkontrolle während des Abkühlens feststellen kann<sup>22)</sup>.

Eine ähnliche Stabilisierung eines bei den Reinsubstanzen instabilen Strukturtypus durch Bildung einer lückenlosen Mischungsreihe wurde auch im System Benzalanilin:Dibenzyl von M. Brandstätter<sup>23)</sup> festgestellt.

Die positive Impfwirkung nach Weygands Methode ist ein Vorgang, der von so vielen Faktoren abhängig ist, daß die eindeutige Entscheidung, ob es sich wirklich um eine „spezifische“ Wirkung handelt, immer schwer zu treffen sein dürfte. Und selbst wenn es sich um eine „spezifische“ Wirkung d. h. um eine Folge von Strukturanalogie handelt, müssen 2 Fälle auseinander gehalten werden: Erstens Kristallisierungsanregung auf Grund totaler Gitteranalogie, also isomorphes Fortwachsen des überimpfeten Keimes in der Schmelze

<sup>18)</sup> Gazz. chim. Ital. **30** I, 71 [1900], II, 139 [1900].

<sup>19)</sup> G. Boeris bei G. Bruni und F. Gorni, siehe Fußn. 18.

<sup>20)</sup> O. Lehmann, Ztschr. Kristallogr. **10**, 329 [1885].

<sup>21)</sup> A. Kofler, Ztschr. physik. Chem. [A] **187**, 363 [1941]; Ztschr. Elektrochem. **47**, 810 [1941].

<sup>22)</sup> A. Kofler u. M. Brandstätter, Ztschr. physik. Chem. (im Druck).

<sup>23)</sup> Ztschr. physik. Chem. (im Druck).

des verwandten Stoffes, und zweitens Keiminduktion auf Grund von nur „partieller Isomorphie“<sup>24)</sup>). Nur der erste Fall ist der Ausdruck einer vorhandenen Korrespondenz. Da bei der mechanischen Impfmethode Weygands diese beiden Arten „spezifischer Impfwirkung“ nicht unterschieden werden können, ist wiederum die Feststellung einer Korrespondenz auf diese Weise nicht möglich. Z. B. wird eine Dibenzylschmelze durch einen Stilbenkrystall schon knapp unterhalb des Schmelzpunktes zur Krystallisation gebracht, während sie sonst ohne weiteres auf Raumtemperatur unterkühlt werden kann. Die Impfwirkung ist „spezifisch“, aber es wird vom Stilbenkrystall nicht die korrespondierende, sehr instabile Form des Dibenzyls erzeugt, sondern durch Keiminduktion die stabile, nicht korrespondierende Modifikation<sup>12)</sup>). Die Keiminduktion auf Grund von Strukturanalogie ist in diesem Fall ganz besonders deutlich erwiesen, da die vom Krystallographen und Röntgenographen festgestellte Ähnlichkeit, wie oben bereits erwähnt wurde, so groß ist, daß sie sogar für eine isomorphe, lückenlose Mischbarkeit als genügend angesehen wurde.

Der letzte Fall legt die Frage nahe, ob sich 2 Modifikationen auch bei Reinstsubstanzen induzieren können. Diese Frage ist zu bejahen, wenn es auch im Einzelfall schwer sein dürfte, die Entscheidung zu treffen. Es ist bekannt, daß viele instabile Formen spontan in die stabile Form übergehen, wobei sehr viele neue Keimzentren auftreten. In neuester Zeit wurden z. B. bei  $\beta$ -Naphthol zwei Modifikationen mit demselben Schmelzpunkt nachgewiesen<sup>24)</sup>, von denen Form I aus der Schmelze und Form II aus Lösungen entsteht. Form I geht beim Abkühlen des Krystallisats sehr bald von vielen neuen Zentren aus in ein Aggregat der bei niedriger Temperatur beständigeren Form II über. In diesem Fall ist aus 2 Gründen eine „spezifische“ Keimwirkung einer Modifikation auf die Erzeugung der anderen, unter den gegebenen Bedingungen beständigeren Form, anzunehmen. Einerseits wachsen aus Form II „aus dem Gleichgewicht“<sup>25)</sup> beim Abkühlen der Schmelze sofort Rauten der Form I hervor, und anderseits wurde röntgenographisch eine Ähnlichkeit der beiden Strukturtypen festgestellt. Neuhäus<sup>26)</sup> stellte nämlich röntgenographisch fest, daß die  $\beta$ -Naphtholzelle (die untersuchten Krystalle waren aus Lösungsmitteln hergestellt, entsprachen also der Form II) und die Naphthalinzelle eine bemerkenswerte Ähnlichkeit besitzen. Da nach unseren Feststellungen<sup>24)</sup> die im Schrifttum bekannte Mischkrystallbildung in dem System Naphthalin:  $\beta$ -Naphthol<sup>26)</sup> auf die neu gefundene Form I des  $\beta$ -Naphthols zurückzuführen ist, sind die beiden Formen als korrespondierend zu bezeichnen. Damit ist aber indirekt erwiesen, daß die Strukturtypen  $\beta$ -Naphthol I und  $\beta$ -Naphthol II ähnlich sind, woraus die Keiminduktion durchaus verständlich wäre. Auch bei einer unterkühlten Pikrylchloridschmelze erzeugt ein stabiler Krystall eine instabile Form<sup>27)</sup>, welche in derben, rasch wachsenden

<sup>24)</sup> A. Kofler, B. 75, 998 [1942].

<sup>25)</sup> L. Kofler, Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organ. Substanzen, Beiheft z. Ztschr. d. Ver. Dtsch. Chemiker, Die Chemie, Chem. Fabrik Nr. 46 [1942].

<sup>26)</sup> F. W. Küster, Ztschr. physik. Chem. 17, 357 [1895]; G. Bruni, Feste Lösungen, Stuttgart 1901; L. Vignon, Bull. Soc. chim. France [3] 6, 387 [1891]; E. Rudolfi, Ztschr. physik. Chem. 66, 722 [1909]; H. Rheinboldt u. M. Kircheisen, Journ. prakt. Chem. [2] 113, 199 [1926]; H. Tittus, Dissertat. Würzburg 1927 (D 20).

<sup>27)</sup> A. Kofler u. M. Brandstätter, Ztschr. physik. Chem. (im Druck); K. Schaebling, Dissertat. Marburg 1910.

Krystallen aus den stabilen Impfkeimen hervorbricht; allerdings tritt sofort Umwandlung ein, so daß nach vollendeter Krystallisation nur mehr die stabile Modifikation vorliegt.

In den meisten Fällen wird aber bei „spontanem“ Übergang einer Modifikation in eine stabilere nicht immer leicht zu entscheiden sein, ob die Keimbildung der stabileren Form auf Grund von struktureller Verwandtschaft als Keiminduktion aufzufassen ist, oder ob andere Faktoren, wie große Unbeständigkeit der instabilen Form, Grenzflächenvorgänge usw. die spontane Keimbildung bewirken. Sind die Krystallstrukturen der in Betracht kommenden Phasen bekannt, so wird man daraus Schlüsse ziehen können. Die sehr variablen Unterschiede der Gitterstrukturen mehrerer Modifikationen hängen unter anderem von den Ursachen ab, die die Erscheinung der Polymorphie (Assoziations- oder Konfigurationspolymorphie)<sup>28)</sup> bei den betreffenden Stoffen begründen.

Bei Isodimorphie kommt es nicht selten vor, daß die vollkommene Mischkrystallreihe nur unter ganz besonderen Bedingungen (z. B. sehr tiefe Temperatur oder vorsichtiges Abhalten stabiler Keime) erhalten werden kann. So wächst z. B. bei sehr vorsichtigem Arbeiten die stabile Form des *symm.* Trinitrobenzols (123.5°) isomorph in einer unterkühlten Schmelze von Pikrinsäure weiter, wobei eine instabile, bei 75° schmelzende Form der Pikrinsäure entsteht<sup>29)</sup>.

Die Isodimorphie verdient besondere Berücksichtigung in jenen Fällen, in denen die thermische Analyse zur Lösung strukturchemischer Probleme angewendet werden soll. So sind beispielsweise die Zustandsdiagramme in der Dibenzyl-, Stilben-, Azobenzol-Gruppe, auf die sich Chr. Wiegand und E. Merkel<sup>30)</sup> bei ihren strukturchemischen Überlegungen gestützt haben, teilweise unrichtig<sup>12) 23)</sup>.

Daß bei Mischkrystallbildung trotz vorausgegangener krystallographischer oder röntgenographischer Untersuchung häufig die korrespondierenden Formen nicht erkannt werden, wurde an dem obigen Beispiel der Gruppe Dibenzyl, Stilben und Azobenzol erörtert. Außerdem ist weder durch einen negativen Befund der Krystallographen, noch durch ein negatives Ergebnis der Röntgenographen der Mischungsmechanismus eines Systems, in dem durch Thermoanalyse Mischbarkeit festgestellt wurde, sofort in richtiger Weise aufgeklärt. So konnte bei Zimt- und Hydrozimtsäure, wie oben besprochen wurde, die krystallographische Ungleichheit der beiden Komponenten wohl eine Isodimorphie wahrscheinlich machen, aber trotzdem die vorliegenden Verhältnisse nicht vollständig klären; auch in dem lückenlos mischbaren System Naphthalin:β-Naphthol brachte die röntgenographische Feststellung von Neuhaus<sup>5)</sup>, daß beide Gitter „nicht isostrukturell“ sind, keine Änderung der bis dahin geltenden Deutung dieses Systems als „anomale“ Mischkrystallbildung, denn Neuhaus selbst stellt dieses System neuerdings<sup>31)</sup> wieder zu den „anomalen“ Mischkrystallen. Erst durch unsere Mikromethoden wurde dieser Fall als Isodimorphie erkannt<sup>24)</sup>.

<sup>28)</sup> K. Schaum, Ztschr. Elektrochem. **46**, 228 [1940].

<sup>29)</sup> A. Kofler, Ztschr. physik. Chem. [A] **188**, 201 [1941].

<sup>30)</sup> Chr. Wiegand u. E. Merkel, A. **550**, 175 [1942].

<sup>31)</sup> A. Neuhaus, Angew. Chem. **54**, 527 [1941].

Ein weiteres Beispiel ist das System  $\alpha$ -Trinitrotoluol:Pikrylchlorid. Das von Grimm und seinen Mitarbeitern<sup>4)</sup> bekanntgemachte Zustandsdiagramm weist auf eine äquimolekulare Verbindung hin, die von E. Hertel und G. Römer<sup>32)</sup> röntgenographisch untersucht wurde. Es wurde dabei gefunden, daß dieser „neue Typ“ von Molekülverbindungen mit Trinitrotoluol totale Gitteranalogie aufweist; trotzdem sollen aber nach den beiden Autoren die beiden Phasen Trinitrochlorbenzol + Trinitrotoluol und Trinitrotoluol keine Mischkristalle bilden. In Wirklichkeit liegen folgende Verhältnisse vor: In dem System Pikrylchlorid:Trinitrotoluol besteht keine im Zustandsdiagramm ausgeprägte Molekülverbindung, hingegen bildet Trinitrotoluol mit einer sehr instabilen Modifikation des Pikrylchlorids eine Mischungsreihe; ein Krystallisat aus einem äquimolekularen Gemisch stellt eine Mischphase vom Strukturtypus des Trinitrotoluols dar, die natürlicherweise vollkommene Gitteranalogie mit Trinitrotoluol aufweist. Außerdem entsteht eine zweite, von der instabilen, bei 61° schmelzenden Form des Pikrylchlorids ausgehende Mischkristallreihe, während die stabile Form des Pikrylchlorids nur wenig Trinitrotoluol aufzunehmen vermag. Die ausführliche Beschreibung dieses Systems erfolgt an anderer Stelle<sup>22)</sup>.

Das Bindeglied zwischen der Thermoanalyse einerseits und der röntgenographischen Strukturbestimmung andererseits bildet die mikroskopische Arbeitsweise. Unsere Mikromethoden<sup>25)</sup> ermöglichen es, die Genese und Morphologie der einzelnen Krystallivate, sei es im Kontaktpräparat, sei es bei Mischschmelzen, zu beobachten und zu analysieren. Zur Herstellung eines Kontaktpräparats<sup>21)</sup> läßt man zuerst die höher schmelzende Substanz zwischen Deckglas und Objektträger einfließen, so daß nur ein Teil des Zwischenraumes ausgefüllt ist, bringt dann an den Rand des Deckglases die zweite Substanz, die beim Erreichen ihres Schmelzpunkts ebenfalls einfließt und mit der ersten in Berührung tritt. Zur Erzeugung einer guten Mischzone schmilzt man das ganze Präparat nochmals auf. In der Mischzone spielen sich alle Krystallisationsvorgänge ab, die im Schmelzdiagramm zum Ausdruck kommen. Bei Mischkristallbildung kann in einfacher Weise das isomorphe Fortwachsen der Krystallisationsfront einer Komponente in der Schmelze der andern mikroskopisch verfolgt werden. Bei entsprechender Unterkühlbarkeit läßt sich der Krystallisationsvorgang auch von der niedriger schmelzenden Komponente aus leiten. Durch die Kontaktmethode wird ein Impfen überflüssig, denn die Rolle des mechanisch eingebrachten Impfkeimes übernimmt in viel verlässlicherer Weise die Krystallisationsfront der zuerst krystallisierten Komponente. Außerdem läßt sich der Faktor Temperatur weitgehend kontrollieren. Der Effekt des Impfens kann während des Entstehens verfolgt werden, wobei ein isomorphes Fortwachsen von einer Keiminduktion deutlich unterschieden werden kann. Auch sehr instabile, nur kurz haltbare Modifikationen sind, da sie durch eine korrespondierende, beständige Form im Kontaktpräparat erzeugt werden können, der Beobachtung und einer teilweisen mikroskopischen Untersuchung zugänglich. In vielen Fällen ist es möglich, an einem einzigen Kontaktpräparat das Schema des vorliegenden Zustandsdiagramms zu erkennen, wie z. B. bei der Stilben-, Dibenzyl-Gruppe oder bei Naphthalin:  $\beta$ -Naphthylamin<sup>14)</sup>, so daß auf diese Weise häufig die im Schrifttum vorhandenen Angaben rasch überprüft werden können. Auch komplizierte Arten von Mischkristallbildung, wie z. B. mannigfaltige Überschneidungen

<sup>32)</sup> Ztschr. physik. Chem. [B] 22, 280 [1933].

von Kurvenästen bei Isopolymorphien lassen sich durch Kontaktpräparate auflösen, wie es mit anderen Methoden nicht möglich wäre. M. Brandstätter<sup>33)</sup> konnte auf diese Weise eine Reihe von Schemas bei der Untersuchung von Barbitursäuren aufstellen, wie z. B. Abbild. 5 als Schema des Zustandsdiagramms Äthylpropylbarbitursäure : Diäthylbarbitursäure (Veronal), in dem neben zwei vollständig lückenlos realisierbaren Mischkristallreihen nach Typ I noch zwei unvollständige Reihen gefunden wurden; Abbild. 6 als Schema des Diagramms von Allylisopropylbarbitursäure (Numal) : Äthylpropylbarbitursäure zeigt wieder die Eigentümlichkeit, daß eine aus zwei instabilen Modifikationen hervorgehende Mischkristallreihe im mittleren Bereich des Diagramms die stabilste Kristallart darstellt. (In den Abbild. 5 und 6 sind der Übersichtlichkeit halber nur die Liquiduskurven gezeichnet.)

Eine wesentliche Unterstützung bei der Beurteilung der Vorgänge im Kontaktpräparat bildet die morphologische und thermoanalytische Untersuchung der Kristallisate aus Schmelzen. Es macht in der Regel keine Schwierigkeit, ein einheitliches Mischkristallisat von einem zweiphasigen Kristallisat zu unterscheiden. Hat man sich zuerst über die Morphologie der vorkommenden Modifikationen orientiert, so kann man aus der Art der Restkristalle bei der thermischen Mikroanalyse Rückschlüsse auf den Verlauf der Schmelzkurve ziehen. Die Schnittpunkte der Teilkurven im Schmelzdiagramm können durch die Feststellung des Dreiphasengleichgewichts zwischen den beiden in Frage kommenden festen Phasen mit der Schmelze an den entsprechenden Mischungen nachkontrolliert werden. In manchen Fällen, bei morphologisch sehr ähnlichen Phasen, bringt die nähere kristalloptische Bestimmung oft Klarheit.

Molekülverbindungen sind im Kontaktpräparat als Streifen mit einem anderen kristallinen Gefüge innerhalb der Mischzone zu erkennen, die beim Erwärmen von 2 eutektischen Schmelzstreifen eingesäumt werden<sup>21)</sup>, falls es sich nicht um eine inhomogene schmelzende Verbindung handelt<sup>34)</sup>. Auch Polymorphie von Molekülverbindungen kann hierbei beobachtet werden. So wurden bei der Molekülverbindung *symm.* Trinitrobenzol +  $\alpha$ -Naphthylamin<sup>29)</sup>, die bei 166° schmilzt, 2 enantiotrope Modifikationen mit einem Umwandlungspunkt von 164° festgestellt. Die Molekülverbindung zwischen Fluoren + *symm.* Trinitrobenzol besitzt 3 Modifikationen, von denen zwei enantiotrop sind.

Besonderes Interesse verdienen jene Zweistoffsysteme, in denen Molekülverbindungen gebildet werden, die mit einer oder auch mit beiden Komponenten isomorph sind. Z. B. entsteht im System  $\beta$ -Naphthol :  $\beta$ -Naphthylamin<sup>14)</sup> eine äquimolekulare Verbindung, die mit  $\beta$ -Naphthol lückenlos mischbar ist. Es sind bisher bei organischen Stoffen nur wenige derartige Fälle (Fettsäuren<sup>35)</sup>) bekannt, wahrscheinlich auch deshalb, weil bei der klassischen thermischen Analyse mit einer derartigen Mischbarkeit niemals gerechnet wurde, sondern im Gegenteil das Auftreten einer Molekülverbindung als etwas der Mischbarkeit Gegensätzliches betrachtet wurde.

<sup>33)</sup> Ztschr. physik. Chem. [A] **191**, 227 [1942].

<sup>34)</sup> A. Kofler, Ztschr. physik. Chem. [A] **190**, 287 [1942].

<sup>35)</sup> De Visser, Rec. trav. chim. Phys.-Biol. **17**, 185, zit. nach R. Kremann u. H. Klein, Morat h. Chem. **84**, 1295 [1913]; Carlini, Levi-Malvano, Gazz. chim. Ital. **39**, 313 [1909]; H. A. Schütte u. H. A. Vogel, Oil and Soap **1940**, 155.

Es wird in neuerer Zeit öfters gesagt, daß die Polymorphie- und Isomorphieforschung für die Krystallchemie nicht den erhofften Erfolg gebracht hätte. Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse ist dies auf dem organischen Gebiet, wie z. Tl. aus den obigen Ausführungen hervorgeht, derzeit noch gar nicht zu erwarten, da das bisherige Material ein unvollkommenes, verzerrtes oder gar unrichtiges Bild der tatsächlichen Beziehungen darstellt. Sind doch z. B. vielfach im Schrifttum sogar auch Unrichtigkeiten bezüglich der Zugehörigkeit des Schmelzpunktes zu den goniometrisch bestimmten Krystallen vorhanden, indem der durch die übliche Makromethode gefundene Schmelzpunkt der stabilen Modifikation einer krystallographisch bestimmten, instabilen Form zugeschrieben wird. So findet man in der „Chemischen Krystallographie“ von P. Groth<sup>36)</sup> bei Cholesterinacetat die krystallographische Beschreibung der instabilen (enantiotropen) Form in Verbindung mit einem Schmp. von 115°; der Schmp. von 115° bezieht sich aber auf die stabile, beim Erwärmen entstehende Form des Cholesterinacetats, während die krystallographisch beschriebene instabile Form bei 94° schmilzt<sup>37)</sup>. Ebenso sollte bei der Krystallographie des Thiosinamins 71° statt 78° und bei Resorcin 108° statt 110° stehen, entsprechend der jeweilig krystallographisch untersuchten instabilen Form<sup>38)</sup>.

Der Grund für die große Ungleichmäßigkeit der bis jetzt im Schrifttum angeführten Ergebnisse liegt nicht nur, wie eirgängs erwähnt wurde, darin, daß derzeit röntgenographische Untersuchungen organischer Substanzen erst in geringem Umfang gemacht wurden, sondern auch in der Einseitigkeit der jeweiligen Untersuchungen und vor allem in der von chemischer Seite unverhohlenen Mißachtung der mikroskopischen Arbeitsweise, deren Ergebnisse nicht selten als „nur mikroskopisch“ abgetan werden. Schon vor mehr als 60 Jahren hat O. Lehmann<sup>39)</sup> versucht, das heizbare Mikroskop in die chemischen Untersuchungsmethoden einzuführen. Wir verdanken Lehmann eine Reihe von Beobachtungen, die für die Krystalchemie von außerordentlicher Wichtigkeit sind, wie z. B. die Entdeckung des Umwandlungspunktes oder der „flüssigen Krystalle“ usw. Das bei Lehmann niedergelegte ungeheure Beobachtungsmaterial ist bis jetzt noch lange nicht ausgeschöpft. Obwohl sich seither mehrere Forscher, wie Vorländer, Schaum, Weygand und andere, mit großem Erfolg der mikroskopischen Arbeitsweise bedienten, ist auch heute noch von einer allgemeinen Einführung des Mikroskops in die Chemie keine Rede. Und doch ist es in vielen Fällen nur durch Heranziehung der mikroskopischen Methoden möglich, die wahren Beziehungen zweier Stoffe zu erkennen<sup>40)</sup>.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten.

<sup>36)</sup> Chemische Krystallographie, II. Teil, 533; IV. Teil, 85; V. Teil, 558.

<sup>37)</sup> L. Kofler u. E. Schaper, Fette u. Öle, Umschau **42**, 21 [1935].

<sup>38)</sup> A. Kofler, Arch. Pharmaz., Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. (im Druck).

<sup>39)</sup> O. Lehmann, Molekulärphysik, Leipzig 1880.

<sup>40)</sup> Einige der hier als Beispiele genannten binären Systeme sind in einem Film festgehalten, der gemeinsam mit der Reichsanstalt für Film und Bild des Reichsmusters für Wissenschaft, Erziehung und Volksbildung unter dem Titel „Isomorphie und Isopolymorphie bei organischen Substanzen“ hergestellt wurde.