

M. Kuhnert-Brandstätter und F. Bachleitner-Hofmann

Zur IR-Spektroskopie von Barbituraten*)

Aus dem Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck
(Eingegangen am 14. Oktober 1970)

6 Barbiturate, die in ihren Handelsformen als enantiotrope oder als metastabile Kristallmodifikationen vorliegen, wurden unter Erfassung möglichst vieler polymorpher und pseudopolymorpher Modifikationen IR-spektroskopisch untersucht. Es konnten regelmäßige Verschiebungen der NH-Frequenzen beobachtet werden, die in direktem Zusammenhang mit den Stabilitätsverhältnissen stehen. Die bei Raumtemperatur stabilen Modifikationen absorbieren in diesem Bereich gegenüber den Hochtemperaturformen bei niedrigeren Frequenzen. In zwei Fällen wurde Hydratbildung festgestellt, die sich im Spektrum besonders signifikant äußert.

On IR-Spectroscopy of Barbiturates

6 Barbiturates occurring in their commercial form as enantiotropic or metastable crystal modifications were investigated IR-spectroscopically, considering as many polymorphic and pseudopolymorphic modifications as possible. Regular shifts of the NH-frequencies could be observed, which are in direct relation with the rate of stability. At room temperature stable modifications absorb in this region at lower frequencies compared with the high temperature forms. In two cases formation of hydrates was observed, showing an exceptionally significant spectrum.

Seit etwa 20 Jahren wird die Spektroskopie in steigendem Maße auch für die Identifizierung organischer Substanzen verwendet und vielfach findet man heute schon Publikationen, in denen auf andere physikalische Konstanten, wie z. B. den Schmelzpunkt, zugunsten eines Spektrums verzichtet wird. Sofern es sich um Spektren handelt, die in flüssiger Phase aufgenommen werden, ist die Reproduzierbarkeit in der Regel gewährleistet. Dies gilt jedoch nicht für die IR-Spektroskopie, bei der meist mit Kristallen gearbeitet wird und man Abweichungen gegenüber Literaturangaben findet, die, wenn es sich um die Unterscheidung von Substanzen innerhalb einer chemischen Gruppe handelt, zu Unsicherheiten führen können.

Die Gründe für mehr oder weniger große spektrale Verschiebungen sind einerseits in der Verschiedenheit der Präparationstechnik zu suchen, andererseits in der Tatsache, daß ein großer Teil der organischen Substanzen polymorph ist und daß Unterschiede im Kristallgitter zumeist im IR-Spektrum ihren Ausdruck finden.

Frequenzverschiebungen, die unter Ausschluß der Polymorphie allein zu Lasten der Methode gehen – wir haben zwischen Kristallaufschlammungen (Nujolmethode), Kristallfilmen und Alkalihalogenidpreßlingen (KBr-Methode) zu unterscheiden – sind im allgemeinen geringfügig, obwohl auch hier gelegentlich das Auftreten bzw.

* Auszug aus der Dissertation von F. Bachleitner-Hofmann, Innsbruck 1969.

Fehlen einer Bande zu beobachten ist. Hauptsächlich handelt es sich jedoch darum, daß entweder das Ausgangsmaterial kristallographisch nicht identisch ist oder durch die verschiedenen Präparationstechniken polymorphe Umwandlungen eingeleitet werden, so daß das Spektrum einer anderen Kristallmodifikation oder eines Modifikationsgemisches aufgenommen wird¹⁾²⁾³⁾.

Für Diskrepanzen der IR-Spektren geradezu prädestiniert sind Substanzen, die aus verschiedenen Lösungsmitteln in verschiedenen Modifikationen auskristallisieren (Polymorphie) oder mit bestimmten Lösungsmitteln kristalline Addukte bilden (Pseudopolymorphie)⁴⁾. Beide Erscheinungen sind in der Gruppe der Barbiturate vertreten. Nach früheren Untersuchungen⁵⁾ sind ca. 70 % der im Hager⁶⁾ behandelten Barbiturate polymorph, 25 % davon liegen in den handelsüblichen Präparaten in einer nur bei Raumtemperatur stabilen oder metastabilen Modifikation vor, die sich beim Erwärmen als instabil erweist. Da diesen Modifikationen nicht der höchste Schmelzpunkt zukommt und sie beim Erhitzen meist eine Umwandlung in die stabile Modifikation erfahren, wurden sie früher als sogenannte „instabile Handelsformen“ bezeichnet⁷⁾.

Darüber hinaus sind bei Barbituraten aber auch instabile Modifikationen von Interesse, die möglicherweise bei der Extraktion von biologischem Material anfallen oder bei der Sublimation, sofern sie sich bei der Präparation für die IR-Spektroskopie nicht umwandeln.

1. Barbital

Von der Diäthylbarbitursäure sind bisher 6 Modifikationen nach Schmp. bekannt⁵⁾, doch tritt nur ein Teil davon bei den üblichen Darstellungs- und Reinigungsmethoden auf. Es sind dies Mod. I (Schmp. 190°), Mod. III (Schmp. 183°), Mod. IV (Schmp. 181°) und Mod. V (Schmp. 176°). Fischer und Kofler⁸⁾ haben schon 1932 auf Grund thermomikroskopischer Untersuchungen festgestellt, daß die Handelspräparate des Barbitals aus Mod. III bestehen*). Für die IR-Spektroskopie zugänglich waren Mod. I, III, IV und V.

1 H. Sörum und J. Dale, *Acta chem. scand.* 9, 141 (1955).

2 A. Balzer, *J. phys. Chem.* 61, 450 (1957).

3 W. Neudert und H. Röpke, *Z. analyt. Chem.* 169–170, 82 (1959).

4 M. Kuhnert-Brandstätter und H. Grimm, *Mikrochim. Acta (Wien)* 1968, 115.

5 M. Brandstätter-Kuhnert und M. Aepkers, *Mikrochim. Acta (Wien)* 1962, 1041; 1962, 1055; 1963, 360. M. Kuhnert-Brandstätter und A. Vlachopoulos, *Mikrochim. Acta (Wien)* 1967, 201.

6 H. J. Roth, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, S. 190 ff. (Ed. P. H. List und L. Hörhammer), Bd. II. Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York 1969.

7 M. Brandstätter und G. Breuer, *Sci. pharmac.* 19, 16 (1951).

8 R. Fischer und A. Kofler, *Arch. Pharmaz.* 270, 207 (1932).

* Mod. II ist eine nur durch spezifische Keimbildung mit einer isomorphen Substanz darstellbare Kristallform, die bei 183,5° schmilzt. Da die Benennung nach fallenden Schmp. erfolgt, wurde die frühere Mod. II zu Mod. III umbenannt.

Mod. I kann durch Tempern der Handelsform bei 160° oder durch Sublimation bei 180° oder durch langsames Abkühlen der Schmelze gewonnen werden. Mod. III liegt im Handelspräparat vor und tritt am häufigsten bei der Kristallisation aus Lösungsmitteln auf. Mod. IV entsteht, wenn die Schmelze rasch abgekühlt wird. Mod. V wurde durch rasches Abkühlen einer schwach alkalischen heiß gesättigten wäßrigen Lösung dargestellt, doch fällt sie häufig gemischt mit Kristallen von Mod. III und I an, wie die mikroskopische Kontrolle ergab. Doch gelang es nach mehreren Versuchen, reine Kristalle der Mod. V auf diese Weise herzustellen. Gelegentlich tritt sie ungewollt im organisch-präparativen Labor auf und kann ihres tiefen Schmp. wegen (176°) Ungelegenheiten bereiten.

Ein Vergleich der Spektren zeigt Frequenz- und Intensitätsverschiebungen in sämtlichen Bereichen. Am größten sind die Abweichungen für Mod. III. Sie zeichnet sich dadurch aus, daß sie im Bereich der NH-Valenzschwingungen bei niedrigeren Frequenzen absorbiert als die höchstschmelzende Mod. I, woraus geschlossen werden kann, daß die NH . . . O=C-Brücken von Mod. III besonders stabil sind und das Kristallgitter bei niedrigen Temperaturen begünstigte energetische Verhältnisse aufweist. Die Tatsache, daß sie die Modifikation ist, die bei der Herstellung anfällt, bestätigt diese Annahme.

 NH-Valenzschwingungen (cm^{-1})

Mod. I	3242		3110
Mod. III	3210	3165	3080
Mod. IV	3220	3090	
Mod. V	3250	3160	3080

Auch in den weiteren Bereichen zeigen die vier Modifikationen Verschiebungen, wobei vor allem noch auf Unterschiede bei den CO-Valenzschwingungen und bei den NH-out-of-plane-Schwingungen hingewiesen werden soll.

 C=O-Valenzschwingungen (cm^{-1})

Mod. I	1753	1713 mit Inflex. bei 1700	
Mod. III	1768	1721	1681
Mod. IV	1740	1720	1690
Mod. V	1768	1723	1678

 NH-out-of-plane-Schwingungen (cm^{-1})

Mod. I	Mod. III	Mod. IV	Mod. V
850	874	815	870

Mod. III und Mod. V haben mit Ausnahme der NH-Valenzschwingungen und einem kleinen Unterschied im Bereich $1450\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ (Mod. III hat eine Doppelbande bei $1330/1322\text{ cm}^{-1}$ von gleicher Intensität, während Mod. V nur eine einfache Bande bei 1327 cm^{-1} aufweist) nahezu gleiche Spektren. Cleverley und Williams⁹⁾ geben für diese beiden Formen (bei ihnen Mod. II und IV genannt) Identität der Spektren an, was sich möglicherweise dadurch erklärt, daß bei der Darstellung aus schwach alkalischer wäßriger Lösung häufig Gemische von Mod. III und V anfallen. Bei Nogami et al.¹⁰⁾ dagegen unterscheidet sich Phase III, die der Herstellungsvorschrift nach als identisch mit unserer Mod. V bzw. der Mod. IV von Cleverley angenommen werden kann, sowohl im NH-Valenzbereich als auch im Bereich der NH-out-of-plane-Schwingungen von den anderen Modifikationen. Volle Übereinstimmung mit unseren Spektren für Mod. V ist allerdings auch dort nicht gegeben. Die Gefahr von Mischspektren ist bei Barbital aus den oben genannten Gründen besonders groß. Die Spektren für Mod. I und III dagegen stimmen bei allen Autoren überein⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾. Mod. IV wurde von uns erstmalig aufgenommen. Da sie sich beim Pressen mit KBr und beim Verreiben mit Nujol teilweise umwandelt, wurde das Spektrum ausnahmsweise von einem Kristallfilm aufgenommen. Nach den anderen Methoden erhält man ein Mischspektrum.

2. Methylphenylbarbitursäure (Rutona[®])

Fischer¹²⁾ hat bei der Sublimation des Rutonals[®] eine instabile Modifikation gefunden (Schmp. Mod. I 226° , Mod. II 200°). Nach den vorliegenden Untersuchungen besteht auch das Handelsprodukt aus Mod. II, die bei höherer Temperatur äußerst unbeständig wird, so daß ihr Schmp. nur unter Anwendung spezieller Techniken bestimmt werden kann. Aus der Schmelze kristallisiert dagegen in der Regel Mod. I aus, die außerdem auch durch Erhitzen des Handelspräparates gewonnen werden kann.

Die Spektren weisen keine großen Unterschiede auf, doch zeigen mit Ausnahme des CO-Bereiches alle markanten Banden leichte Verschiebungen.

NH-Valenzschwingungen (cm^{-1})			C=O-Valenzschwingungen		
Mod. I	3232	3093	1756	1725	1706
Mod. II	3240	3112	1759	1725	1702

9 B. Cleverley und P. P. Williams, *Tetrahedron* 7, 277 (1959).

10 H. Nogami, T. Nagai, E. Fukuoka und T. Yotsuynagi, *Chem. pharmac. Bull.* 17, 23 (1969).

11 G. Paulig, H. Gansau, P. Knorr und L. Erbe, *Z. analyt. Chem.* 193, 28 (1963).

12 R. Fischer, *Arch. Pharmaz.* 277, 306 (1939).

Aus diesem Beispiel erweist sich sehr deutlich, daß die IR-Spektroskopie wohl zur Differenzierung von bereits auf Grund anderer Methoden bekannten Modifikationen geeignet ist, weniger dagegen zur Auffindung neuer Formen. So waren Cleverley und Williams⁹⁾ offenbar die in den beiden Spektren auftretenden Verschiebungen zu gering erschienen, um daraus auf Polymorphie zu schließen, und sie schreiben ausdrücklich, daß der Monomorphismus des Ruttonals[®] unerwartet und schwer zu erklären ist. Selbstverständlich wäre es auch uns schwergefallen, allein aus den Spektren ohne die thermomikroskopischen Ergebnisse mit Sicherheit auf Polymorphie zu schließen.

3. Phenobarbital

Von den 11 bekannten Modifikationen des Phenobarbitals⁵⁾ haben wir nur die vier leichter zugänglichen untersucht. Mod. I (Schmp. 176°), Mod. II (Schmp. 174°), Mod. III (Schmp. 167°) und Mod. IV (Schmp. 163°). Dazu kommen noch zwei Hydratformen, die unter den Begriff Pseudopolymorphie fallen. Mod. V und VI, für die von anderer Seite¹³⁾ Spektren veröffentlicht wurden, haben wir bewußt nicht in die Arbeit aufgenommen, da sie nicht frei von anderen Modifikationen präpariert werden konnten und nur Mischspektren zu erhalten waren. In den Handelspräparaten des Phenobarbitals liegt üblicherweise Mod. II vor, die sich durch große thermische Stabilität auszeichnet, so daß sie erst während des Schmelzens von Mod. I umgewandelt wird. Es war lange Zeit unbekannt, daß das Schmelzintervall 174–176° auch einen kristallinen Phasenwechsel einschließt. Erst Huang¹⁴⁾ ist es gelungen, auf Grund von Röntgenanalysen die Verhältnisse zu klären. Da Mod. I und Mod. II morphologisch sehr ähnlich sind, war eine Differenzierung mit anderen Methoden kaum möglich. Gelegentlich kann ein Handelspräparat aber auch als Hydrat auftreten. Allerdings wurde dies bei Luminal[®] nie beobachtet, sondern bei einem Produkt anderer Provenienz.

Wie schon andere Autoren feststellten⁹⁾¹³⁾, haben Mod. I und Mod. II, abgesehen von einer geringfügigen Differenz im Bereich 1300 cm^{-1} dasselbe IR-Spektrum. Interessant dabei ist, daß Mod. I bisher nie als Primärkristallit beim Kristallisieren aus Lösungsmitteln oder aus der Schmelze beobachtet wurde. Sie bildet sich erst bei relativ hohen Temperaturen aus Mod. II und vermag zumindest in der Schmelze nur über 160° zu wachsen. Sobald ihre Kristallisationstemperatur unterschritten wird, induzieren sich Kristalle der Mod. II, die ja kristallographisch sehr nahe mit Mod. I verwandt ist. Diese Form ist unvergleichlich kristallisationsfreudiger. Mod. III findet man gelegentlich neben anderen Modifikationen im Sublimat, häufig tritt sie in der bei 90° erstarrten Schmelze ebenfalls neben mehreren anderen Formen auf. Rein und in beliebig großer Menge kann sie durch entsprechend langes Trocknen des Hy-

13 R. J. Mesley, R. L. Clements, B. Flaherty und K. Goodhead, *J. Pharmacy Pharmacol* 20, 329 (1968).

14 T. Y. Huang, *Acta Pharm. Intern.* 2, 43 (1951).

drats über Phosphorpentachlorid hergestellt werden. Mod. IV dagegen läßt sich auch durch Kristallisation der Schmelze bei 130° leichter rein erhalten. Das von den oben genannten Autoren⁹⁾ für „Mod. V“ angeführte Spektrum stammt von einem Hydrat, ebenso wie die beiden von Mesley et al.¹³⁾ angegebenen neuen Modifikationen „XII und XIII“.

Da Mod. I mit Ausnahme des Fehlens einer Bande bei 1323 cm^{-1} ein mit Mod. II identisches Spektrum besitzt, Mod. II andererseits in den Handelsprodukten vorliegt, soll für den Vergleich mit den anderen Formen Mod. II als Repräsentant für beide gelten. Mod. II absorbiert im NH-Bereich weit vor III und IV. Sie ist von den hier angegebenen Formen die einzige, die zusätzlich zu der assoziierten NH-Frequenz auch eine freie NH-Frequenz aufweist. Mod. III, die nach thermomikroskopischen Untersuchungen mit Mod. II enantiotrop ist, absorbiert im NH-Valenzschwingungsbereich bei niedrigeren Frequenzen und läßt damit auf die Ausbildung stabilerer $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ -Wasserstoffbrücken im Kristallgitter schließen. Bemerkenswert ist, daß bei der Herstellung von Phenobarbital im Gegensatz zu Barbital und Noctal[®] nicht die energetisch begünstigte und bei Raumtemperatur absolut stabile Modifikation auftritt, sondern die metastabile Form II. Daraus ergibt sich, daß neben den energetischen Verhältnissen noch andere Faktoren eine entscheidende Rolle dabei spielen, welche Modifikation einer Substanz aus Lösungsmitteln auskristallisiert.

NH-Valenzschwingungen (cm^{-1})

Mod. II	3310	3180 breit	3090
Mod. III	—	3210, 3160	3092
Mod. IV	—	3230 breit	3112, 3130 Inflex.

Charakteristisch ist auch der C=O-Valenzbereich. Mod. II zeigt auf Grund der nicht assoziierten NH-Schwingung eine sehr hoch liegende C=O-Frequenz.

C=O-Valenzschwingungen (cm^{-1})

Mod. II	1782/1774	1740 Schulter	1713	1684/1672
Mod. III	— 1768	Inflex.	1700	Inflex.
Mod. IV	— 1760 Schulter	Inflex.	1712	Inflex.

Im Bereich von 1500–1200 cm^{-1} treten größere Frequenz- und Intensitätsverschiebungen auf. Mod. II weist zusätzliche Bandenkombinationen auf, die durch unterschiedliche H-Brückenenergien verursacht werden dürften.

Wie oben erwähnt, haben wir früher schon an einem Handelsprodukt die Anwesenheit von Kristallwasser nachgewiesen. Diese pseudopolymorphe Kristallform erwies sich bei der IR-spektroskopischen Untersuchung als identisch mit Phenobarbital „XII“ von Mesley et al.¹³⁾ Die Kristalle zeigen Sekundärstruktur und haben offenbar eine Pseudomorphose hinter sich.

Hydrat A stellten wir durch Verreiben des Handelsproduktes mit Wasser her, Hydrat B bildet sich aus Hydrat A, wenn dieses eine Woche lang im Exsikkator über PCl_5 oder H_2SO_4 aufbewahrt wird¹³⁾. Nach längerer Zeit geht Hydrat B dann in Mod. III, gelegentlich aber auch gleich in Mod. II über. Die Hydrate sind thermolabil und die Wasserabgabe erfolgt im Thermomikroskop in Paraffinöl bei 80–100° für Hydrat A und bei 100–120° für Hydrat B. Offenbar ist Hydrat B die wasserärmere Form als Hydrat A, was auch daraus geschlossen werden kann, daß sie als Zwischenprodukt bei der Dehydratation von Hydrat A auftritt.

Charakteristische Frequenzen der Hydrate (cm^{-1})

	OH	OH	NH	H-O-H
A	3515	3470	3240, 3100	1636
B	3500	3450, 3360	3238, 3102	–

Die Carbonylfrequenz liegt für Hydrat A bei 1755 und 1725 cm^{-1} , für Hydrat B bei 1765, 1735, 1718 und 1705 cm^{-1} .

Obwohl Mesley et al.¹³⁾ selbst auch die Frage aufwerfen, ob eine ihrer beiden neuen „polymorphen“ Modifikationen, nämlich „Mod. XIII“, nicht eventuell ein Hydrat sein könnte. Kommen sie durch Vergleiche mit Thialbarbital (siehe unten) doch zu dem Schluß, daß es sich um echte polymorphe Formen handelt, und sie erklären die außergewöhnlichen Abweichungen der Spektren dieser beiden Formen gegenüber den anderen Phenobarbitalmodifikationen durch Keto-Enol-Tautomerie. Diese Frage näher zu beleuchten, würde aber über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Fest steht, daß diese Interpretation auf einer falschen Voraussetzung basiert. Die beiden Formen sind eindeutig Hydrate. Soweit es Hydrat A betrifft, wurde unsere Auffassung durch Löslichkeitsversuche von Chopra und Tawashi¹⁵⁾ inzwischen bestätigt, die diese Form aus wäßrigem Aceton kristallisierten.

4. Isopropylbromallylbarbitursäure (Noctal[®])

Von den fünf thermomikroskopisch untersuchten Modifikationen⁵⁾ waren nur zwei spektroskopisch erfaßbar. Mod. I (Schmp. 183,5°) ist die Hochtemperaturform und Mod. II (Schmp. 180°) die bei Raumtemperatur stabile Form¹⁶⁾. Mod. II stellt das

15 S. K. Chopra und R. Tawashi, Pharm. Ind. 31, 489 (1969).

16 A. Kofler, Arch. Pharmaz. 281, 8 (1943).

Handelsprodukt dar und kristallisiert aus den üblichen Lösungsmitteln aus, Mod. I kann durch Tempern von Mod. II bei 170° oder durch langsames Abkühlen der Schmelze auf etwa 150° erzeugt werden. Außerdem entsteht diese Modifikation bei der Sublimation.

Wie bei enantiotropen Modifikationen zu erwarten ist¹⁷⁾, absorbiert die bei Raumtemperatur stabile Modifikation II im Gebiete der NH-Valenzschwingungen bei niedrigeren Frequenzen.

NH-Valenzschwingungen (cm ⁻¹)			C=O-Valenzschwingungen		
Mod. I	3238	3130	1760	1732	1705
Mod. II	3218	3130	—	1730	1707

Besonders charakteristisch ist die Abweichung im Gebiete der C=O-Valenzschwingungen. Mod. II weist im Gegensatz zu Mod. I nur zwei Banden auf. Es ist anzunehmen, daß dieser Unterschied durch besonders starke H-Brücken im Kristallgitter der Mod. II bedingt ist. Unsere Spektren stimmen im wesentlichen mit der Literatur überein⁹⁾.

5. Allylcyclopentenylbarbitursäure (Cyclopal[®])

Von den vier Modifikationen¹⁸⁾ dieser Substanz konnten drei für die Spektroskopie präpariert werden. Das sind Mod. I (Schmp. 140°) Mod. III (Schmp. 124°) und Mod. IV (Schmp. 115°).

Ähnlich wie Barbitol fällt diese Substanz aus Lösungsmitteln bevorzugt als Mod. III aus, so daß diese Form auch das Handelsprodukt darstellt. Mod. I kann durch Tempern der Handelssubstanz oder durch Erstarren der Schmelze bei 130° gewonnen werden. Mod. IV bildet sich beim Erwärmen einer vorher stark unterkühlten Schmelze in Form von feinfiedrigen Sphärolithen, die morphologisch große Ähnlichkeit mit Mod. I zeigen.

Die drei Spektren unterscheiden sich in sämtlichen Bereichen. Besonders hervorzuheben ist Mod. III, die neben größeren Verschiebungen auch zusätzliche Banden aufweist. Wie Barbitol III absorbiert auch Cyclopal[®] III im Bereich der NH-Valenzschwingungen bei niedrigeren Frequenzen als Mod. I.

17 M. Kuhnert-Brandstätter und F. Bachleitner-Hofmann, Spectrochim. Acta, 27A, 191 (1971).

18 M. Brandstätter und H. Grimm, Mikrochim. Acta (Wien) 1956, 1175.

NH-Valenzschwingungen (cm^{-1})			C=O-Valenzschwingungen		
Mod. I	3220	3110	1760	1733	1710 breit
Mod. III	3210	3165	3090	1764	1720 1680
Mod. IV	3215		3095	1760	1735 1698

Im Bereich $1400\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ sind folgende Verschiebungen zu beobachten:

Mod. I	1435	1410*	1370/1360	1325	1215
Mod. III		1410**	1380	1324/1310 Inflex.	1256 1233
Mod. IV	1432	1410 Inflex.	1370/1360 Inflex.	1320	1212

* Hauptabsorption liegt bei 1435

** 1440–1420 zahlreiche Schultern

Im NH-out-of-plane-Bereich sind Mod. III und Mod. IV ähnlich, sie haben eine breite Bande, die dagegen bei Mod. I aufgespalten ist. (Mod. I 849, 813, Mod. III 845, Mod. IV 830 cm^{-1}). Beachtliche Verschiebungen sind auch bei den Allylgruppen zu bemerken (Mod. I 1010, 928, Mod. III 1004, 948, Mod. IV 991, 920 cm^{-1}).

6. Thialbarbital (Kemithal[®]-Säure)

Thialbarbital ist nach Cleverley und Williams⁹⁾ trimorph, unsere Untersuchungen ergaben dagegen, daß die von den genannten Autoren angegebene Mod. III ein Hydrat ist. Im übrigen stimmen unsere Spektren mit denen der genannten Autoren im wesentlichen überein, nur ist die Deutung eine andere. Die beiden polymorphen Formen des Thialbarbitals Mod. I (Schmp. 146°) und II (Schmp. 125°) sind bereits im ÖAB. 9 angeführt, da beim Ausfällen mit H_2SO_4 aus dem Na-Salz nach dem Trocknen bei 80° Mod. II vorliegt, die sich bei der Schmelzpunktbestimmung meist nur teilweise in Mod. I umwandelt. Primär scheidet sich in der Regel aber das Hydrat ab, das in Paraffinöl bei $110\text{--}113^\circ$ unter heftiger Gasblasenentwicklung homogen oder inhomogen schmilzt und somit das für Lösungsmitteladdukte typische Verhalten im Heizmikroskop zeigt.

Das Hydrat weist gegenüber Mod. I und II zusätzliche Banden bei 3545, 3485 und 1622 cm^{-1} auf, die als typisch für Hydrate anzusehen sind (siehe Phenobarbital).

Mesley et al.¹³⁾, die ebenfalls die Polymorphie des Thialbarbitals spektroskopisch untersucht haben, schließen sich bezüglich der „Mod. III“ der Auffassung von Cleverley und Williams⁹⁾ mit der Begründung an, daß die zusätzliche Bande bei 1622 cm^{-1} nicht von Wasser herrühren kann, weil die Kristalle aus der Schmelze gewonnen wurden. Dazu ist grundsätzlich zu sagen, daß unserer Erfahrung nach bei Substanzen, deren Tendenz zur Hydratisierung sehr groß ist, die Schmelze das Wasser meist nicht abgibt und sowohl im Spektrum der Schmelze als auch in dem der daraus gewonnenen Kristalle Hydratbanden auftreten. Außerdem genügt häufig die Luft-

feuchtigkeit, damit aus einer Schmelze das Hydrat kristallisiert. Zum andern haben wir bei derartigen Substanzen (z. B. Dipropylbarbitursäure) beobachtet, daß allein ein etwas größerer Feuchtigkeitsgehalt des Kaliumbromids oder der Presse Hydratbildung aus wasserfreien Kristallen verursachen kann. Auch bezüglich der Erklärung für die Ursache der großen Differenzen zwischen den Mod. I und II auf der einen und der „Mod. III“ (Hydrat) auf der anderen Seite sind beide Autorengruppen einig. Sie führen sie wie bei Phenobarbital auf Enolisierung zurück.

Ein Vergleich der Spektren von Mod. I und II zeigt deutliche Verschiebungen in sämtlichen Bereichen. Im Gegensatz zu den anderen von uns untersuchten Barbituraten liegen die NH-Frequenzen sehr hoch, außerdem sind die Maxima infolge Überlagerungen in diesem Bereich unscharf. Mod. I absorbiert vor Mod. II, was wieder auf festere H-Brücken der Mod. II schließen läßt.

NH-Valenzschwingungen (cm^{-1})

Mod. I	3310	3280	3218	3170
Mod. II		3284, 3260 Inflex.	3210 Inflex.	3160
Hydrat		3240 Inflex.	3200	3140

Auch im C=O-Bereich zeigen die beiden polymorphen Formen relativ starke Unterschiede. So weist Mod. I drei intensitätsreiche Banden auf, während Mod. II nur zwei dieser Stärke hat, zwischen denen nur ein ganz schwacher Peak eingelagert ist. Das Absorptionsbild des Hydrats ist in diesem Bereich fast identisch mit Mod. II, die Maxima sind nur etwas verschoben.

C=O-Valenzschwingungen (cm^{-1})

Mod. I	1739 (s)	1708 (s)	1665 (s)
Mod. II	1731 (s)	1710 (schw)	1675 (s)
Hydrat	1733 (s)	1713 (schw)	1685 (s)

In den anschließenden Bereichen sind die üblichen Verschiebungen festzustellen, auf die nicht näher eingegangen werden soll.

Beschreibung der Versuche

Geräte: Perkin-Elmer Grating Spectrophotometer 257 und Kofler-Heiztisch der Optischen Werke C. Reichert.

Präparation: Es wurden vorwiegend die KBr-Preßtechnik und die Nujolmethode angewendet. Dabei zeigte sich, daß bei der KBr-Methode häufiger mit Umwandlungen gerechnet werden muß.

Nicht selten führt dann die Nujolmethode zum Ziel. Sollte jedoch auch das Verreiben mit Nujol zu Veränderungen des Kristallgitters führen, so muß die Kristallfilmmethode herangezogen werden. Wir verwendeten dafür KBr-Plättchen, die bei einem Druck von 10 t hergestellt wurden. Sie ließen sich bis zu 250° erhitzen, ohne bei der nachfolgenden raschen Abkühlung zu zerspringen. Die Herstellung eines Kristallfilms erfolgte ähnlich wie bei Objektträger-Deckglas-Präparaten. Im allgemeinen ist die Auflösung des Spektrums bei Kristallfilmen eher weniger gut als mit den anderen Methoden, außerdem wurden wiederholt kleine Diskrepanzen im C=O-Bereich festgestellt. In jedem Fall wurden die einzelnen Kristallmodifikationen thermomikroskopisch auf Identität und Reinheit geprüft.

Anschrift: Prof. Dr. M. Kuhnert-Brandstätter, A-6020 Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1 [Ph 952]

H. Kubinyi

Proscillaridincarbonate¹⁾

Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der Knoll AG., Chem. Fabriken, 6700 Ludwigshafen (Eingegangen am 10. August 1970)

Umsetzung von Proscillaridin mit N,N'-Carbonyldiimidazol liefert Proscillaridin-2',3'-carbonat und Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-(N-imidazolyl)-carboxylat. Einige Derivate des Proscillaridin-2',3'-carbonates werden beschrieben.

Carbonates of Proscillaridin

Reaction of proscillaridin with N,N'-carbonyldiimidazole yields proscillaridin-2',3'-carbonate and proscillaridin-2',3'-carbonate-4'-(N-imidazolyl)-carboxylate. Some derivatives of proscillaridin-2',3'-carbonate are described.

Bei der Methylierung von Proscillaridin (I) mit Methyljodid und Silberoxid in Dimethylformamid wurde in kleinen Ausbeuten ein Nebenprodukt erhalten, das durch IR- und NMR-Spektren sowie durch alkalische Spaltung zu Proscillaridin-4'-methyläther (II) als Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-methyläther (III) charakterisiert werden konnte²⁾.

1 Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der „Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung“, Wien, Juli 1970.

2 H. Kubinyi, Arch. Pharmaz. 304, 531 (1971).