

ANGEWANDTE CHEMIE

45. Jahrgang, S. 713–726

Inhaltsverzeichnis: Siehe Anzeigenteil S. 581

12. November 1932, Nr. 46

Röntgenkontrastwirkung von Halogenpyridonderivaten.

Von Prof. Dr. A. BINZ, Prof. Dr. C. RÄTH, Dr. H. MAIER-BODE, Chem. Inst. d. Landwirtsch. Hochsch. Berlin¹⁾
und Prof. Dr. K. HERRMANN, Physik.-chem. Inst. d. Techn. Hochsch. Berlin²⁾. (Eingeg. 6. April 1932.)

Vorgetragen von A. Binz in der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 13. Juni 1932.

Der entscheidende Fortschritt in der Diagnostik von Nieren- und Harnwegenerkrankungen, der mit der Einführung des 5-jod-2-pyridon-N-essigsäuren Natriums (*Uroselectan*)³⁾ in die Humanniedizin verbunden war, hat, wie es bei grundlegenden Neuerungen stets der Fall ist, den Anstoß zur Suche nach anderen, gleich guten oder, wenn möglich, besseren Präparaten gegeben.

Die Arbeiten in dieser Richtung führten zur Darstellung einer Reihe von Verbindungen und ihrer klinischen Vergleichung mit dem Uroselectan^a). Von diesen Präparaten haben zwei — Abrodil (I. G.) und Uroselectan B^b) — neben Uroselectan Eingang in die Praxis gefunden. Das Gebiet ist also noch nicht abgeschlossen, was daher röhrt, daß die klinisch notwendigen, guten Eigenschaften der Präparate immer noch der Steigerung fähig scheinen. Wir vereinbarten deshalb mit unserem klinischen Mitarbeiter, A. v. Lichtenberg, bei Entwurfung eines Planes für das weitere Vorgehen, daß der Synthese und ärztlichen Erprobung neuer Verbindungen ein röntgenologisches Studium organischer Halogenverbindungen *in vitro* vorausgehen sollte. Obgleich wir nicht erwarten konnten, hierbei etwas anderes zu finden, als was die Lehren der Röntgenoptik voraussehen ließen, haben wir uns dennoch dieser Arbeit unterzogen, weil komplizierte organische Halogenverbindungen in bezug auf die Schattengebung noch nicht quantitativ geprüft wurden. Insbesondere schien das Verhalten von Verbindungen des Broms im Vergleich mit denen des Jods von Interesse, da beide Elemente in Form ihrer Alkalisalze und der Halogen-Phenolphthaleine bereits als Kontrastmittel verwendet worden sind.

Durchlässigkeit für klinische Röntgenstrahlen in Prozent der Durchlässigkeit von Wasser.

	Konzentration	
	$\frac{1}{4}$ molar	5%ig
I. Na_2SO_4	99,3 91,4 } 95,4	93,9 87,3 } 90,6
II. NaJ	60,1 59,8 } 60,00	54,9 55,2 } 55,1
III. NaBr	53,3 47,8 } 50,6	45,3 40,8 } 43,1

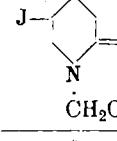
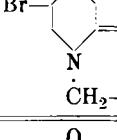
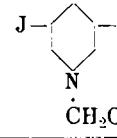
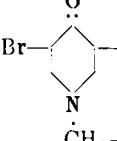
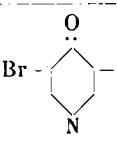
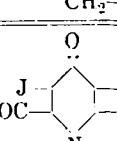
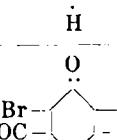
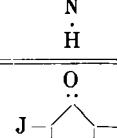
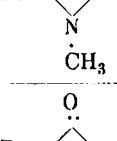
¹⁾ XVII. Mitteilung über Derivate des Pyridins. Die XVI. Mitteilung s. Ztschr. angew. Chem. 44, 835 [1931].

²⁾ Einige Versuche wurden im Photochemischen Institut der Technischen Hochschule ausgeführt. Herrn Prof. Lehmann und Herrn Dr. Stammlerich, die uns dabei durch ihren Rat unterstützten, danken wir auch an dieser Stelle bestens.

3) B i n z , R ä t h u n d v . L i c h t e n b e r g , Z s c h r . a n g e w . C h e m . 43, 452 [1930].

⁴⁾ v. Lichtenberg, Principles and new advances in Excretion-Urography (British Journ. of Urology 3, 119 [1931]. Die dort genannten Verbindungen sind: I. $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{SO}_3\text{Na}$ (Abrodil), II. 4-pyridon-3,5-dijod-2,6-dicarbonsaures Natrium und das N-Methylderivat (Uroselectan B) und 4-pyridon-3,5-dijod-N-essigsauriges Natrium, III. $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{SO}_3\text{Na}$, IV. $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$.

⁵⁾ Schering-Kahlbaums Medizin. Mitteilungen, Jahrg. III, Heft 8.

		Konzentration 1/4 molar	Konzentration 5%ig
IV.		59,3 59,0	59,1 76,0
V.		59,3 53,0	56,1 62,8
		30,9 30,6	30,8 61,6
VII.		32,4 31,6	32,0 47,9
VIII.		34,1 33,9	34,0 53,7
IX.		40,5 43,0	41,8 67,6
X.		37,3 35,2	36,3 56,5
XI.		40,0 41,2	40,6 68,4
XII.		36,0 34,0	35,0 60,9
X I.	$\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{SO}_3\text{Na}$	59,7 60,0	59,9 66,7
X V.	$\text{CHBr}_2 \cdot \text{SO}_3\text{Na}$	24,9 24,3	24,6 46,0

Die Ergebnisse unserer Messungen finden sich in der vorstehenden Tabelle. Für jede Lösung wurde die Lichtdurchlässigkeit doppelt gemessen, beide Meßresultate und die Mittelwerte sind angegeben. Die Zahlen zeigen folgendes:

Lösungen von Natriumsulfat (I) sind fast so durchlässig wie reines Wasser. Hochhalogenhaltige Verbindungen wie Natriumjodid (84,6% J) und Natriumbromid (77,6% Br) (II und III), ebenso die Vereinigung von Jod und Brom mit organischen Atomgruppen (IV bis XIV) verringern die Durchlässigkeit. Insofern also wirkt sich lediglich die Ordnungszahl der Atome aus. Aber schon der Vergleich von II und III zeigt eine Überlegenheit des Broms gegenüber dem Jod, und dasselbe findet man bei Betrachtung der Durchlässigkeiten für die zusammengehörigen Verbindungen Uroselectan (IV) und 5-brom-2-pyridon-N-essigsaurer Natrium (V), dijochlidamsaures Natrium (IX) und dibrom-chelidamsaures Natrium (X), Uroselectan B (XI) und N-methyl-dibrom-chelidamsaures Natrium (XII). Bei den Di-halogenderivaten des 4-pyridon-N-essigsaurer Natriums (VI, VII, VIII) lassen die Werte für die 5%igen Lösungen ebenfalls die stärkere Absorption der Röntgenstrahlen bei Einführung von Brom statt Jod erkennen; die Messungen der $\frac{1}{4}$ -molaren Lösungen weichen bei VI, VII, VIII etwas von dem Gesamtbilde ab, ohne daß indessen von einem Vorwalten der Jodwirkung die Rede sein könnte; es liegen offenbar kleine Versuchsgenauigkeiten vor. Deutlich ergeben Abrodil (XIII) und dibrom-methansulfosaures Natrium (XIV) den viel stärkeren Einfluß von Brom im Vergleich mit einem Jodatom, obgleich letzteres auch zwei Bromatomen überlegen sein müßte, wenn es nur auf die Ordnungszahl ankäme, da diese in der vierten Potenz zur Wirkung kommt.

Die Ursache für die stärkere Schattenbildung durch Brompräparate bei der von uns angewandten Art der Röntgenstrahlung liegt darin, daß die Abhängigkeit des Absorptionskoeffizienten eines Elementes von der Wellenlänge keine kontinuierliche Kurve darstellt, sondern „Absorptionsbandkanten“ aufweist. Eine solche Kante liegt für das Jodatom bei $\lambda_A = 0,3737 \text{ ÅE}^a$.

Wir errechneten den Gang der atomaren Absorptionskoeffizienten für Jod nach den von Landolt-Börnstein-Roth angegebenen Formeln^b:

$$\mu_{\text{at}} = 21,8 \cdot 10^{-27} \cdot \lambda^{2,92} \cdot Z^4 \text{ für } \lambda < \lambda_A \quad (1)$$

$$\mu_{\text{at}} = 2,9 \cdot 10^{-27} \cdot \lambda^{2,92} \cdot Z^4 \text{ für } \lambda > \lambda_A \quad (2)$$

und desgleichen für Brom, wobei aber nur Gleichung (1) in Betracht kommt, da die Absorptionskante des Broms bei einer größeren Wellenlänge liegt ($\lambda_A = 0,9179 \text{ ÅE}$), als für klinische Röntgenröhren in Betracht kommt.

In Gleichungen (1) und (2) sind: μ_{at} = atomarer Absorptionskoeffizient, λ = Wellenlänge in Å-Einheiten, Z = Ordnungszahl, λ_A = Wellenlänge bei der K-Absorptionsbandkante.

Die so erhaltenen Kurven sind in der Abbildung dargestellt. Man sieht, daß es Wellenlängen gibt, die von Brom stärker absorbiert werden als von Jod^c). Wie unsere Messungen zeigen, gilt das auch für die von uns untersuchten Halogenpyridonderivate.

Für die praktische Verwendbarkeit derartiger Verbindungen ist indessen noch ein Umstand von Bedeutung: Das in der Röhre erzeugte weiße Licht erfährt durch die Absorption in den Röhrenwandungen, die Gewebssubstanz des menschlichen Körpers sowie durch ein

etwa vorhandenes Vorfilter eine starke Filterung, so daß nahezu nur der kurzwellige Anteil der Bremsstrahlung zur photographischen Wirkung gelangt. Soweit dieser bis 0,37 ÅE reicht, ist das Jod dem Brom überlegen (s. die Kurven).

Wollte man die größere Absorptionskraft der Bromatome jenseits dieser Grenze ausnutzen, so müßte man die Vorfilterung verneiden oder durch niedrig gewählte Spannung den Anteil der langwelligen Strahlen vergrößern, dafür dann aber längere Exponieren.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Brompyridonderivate geben innerhalb des praktisch verwendbaren Wellengebietes in wäßriger Lösung stärkere Röntgenschatten als die entsprechenden Jodverbindungen, was indessen bei der Aufnahme innerer Körperenteile nicht ohne ausgiebige Anwendung langwelliger Strahlung voll zur Geltung kommen würde. —

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil.

Die Halogenverbindungen wurden sowohl in 5%iger als auch in einer $\frac{1}{4}$ -molarer wäßriger Lösung untersucht. Die Lösungen wurden in durchlochte quadratische Messingküvetten eingespielt. Letztere waren hergestellt aus Messingblöcken von 1 cm Dicke und 2 cm Seitenlänge. Jedes Blöckchen erhielt eine kreisförmige Durchbohrung von 7,5 mm Dmr., das beiderseitig durch Aufkleben von Deckgläsern (0,05 mm Dicke) verschlossen wurde. Eine Vertikalbohrung von oben dient zum Einfüllen der Flüssigkeit.

Acht Küvetten wurden auf Schienen an einer vertikal stehenden Bleiplatte angebracht, die den Küvettenfenstern entsprechende Löcher trägt und hinter der sich in einer Kassette der Agfa-Laue-Röntgenfilm, durch schwarzes Papier gegen Tageslicht geschützt, befindet. Die Bestrahlung erfolgte mittels einer im Abstand von 2,5 m stehenden Haddingröhre^d) mit Molybdän-Antikathode, die bei einer Stromstärke von 20 mA mit etwa 45 kV belastet wurde. Die Belichtungszeit betrug für 5%ige Lösungen 100 s und für $\frac{1}{4}$ -molare Lösungen 200 s. Die belichteten Filme wurden möglichst gleichmäßig in üblicher Weise entwickelt. Man erhält so Filme mit dunklen Flecken, deren Schwärzung um so geringer ist, je stärker die durchstrahlte Lösung absorbiert. Die quantitative Messung des Schwärzungsgrades gibt also eine Maßzahl für die Menge des jeweils absorbierten Röntgenlichtes.

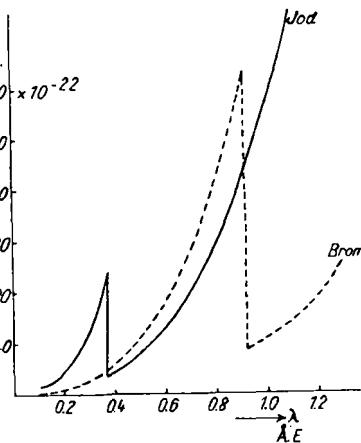
Die Messung des Schwärzungsgrades erfolgte in einer Photometerapparatur, deren lichtempfindlicher Teil durch eine Kupferoxydul-Sperrschiene von Siemens & Halske gebildet wurde. Als Lichtquelle diente eine elektrische Birne, die durch einen konstanten Akkumulatorstrom gespeist war. Die Messung des in der Zelle erzeugten Stromes erfolgte mit Hilfe eines Spiegelgalvanometers. Die Größe des in Teilstichen abgelesenen Ausschlages ist proportional der Intensität J des durch den geschwärzten Fleck gehenden Lichtes und kann an Stelle dieser Intensität in der Rechnung verwendet werden, da es sich nur um Verhältnisse der Intensitäten handelt. Die nicht durch den geschwärzten Fleck abgeschwächte Lichtintensität J_0 entspricht dem abgelesenen Ausschlag ohne Zwischenschaltung des Filmes. Die Schwärzung S bei Zwischenschaltung der

^{a)} Landolt - Börnstein - Roth, Physikalisch-chemische Tabellen, II. Band, S. 808 [1923].

^{b)} Dasselbst, 1. Ergänzungsband, S. 389 [1927].

^{c)} Vgl. B. Walter, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen 35, 929, 941, 946 [1927].

^{d)} Siehe z. B. Glocker, Materialprüfung mit Röntgenstrahlen, Berlin 1927, S. 17.



Lösung der zu prüfenden Substanz berechnet sich dann nach der Gleichung¹⁰⁾: $S = \log J_o - \log J$.

Zu Beginn und zu Ende einer jeden Versuchsreihe wurde festgestellt, daß J_o unverändert geblieben war, was die Konstanz der Lichtquelle anzeigen.

Die Absorptionsfähigkeit einer jeden Verbindung wurde auf einem Film doppelt gemessen, indem die betreffenden beiden Küvetten vor möglichst voneinander entfernten Löchern in der Bleiplatte angebracht wurden. Gleiche Werte beweisen gleichmäßige Intensität im Kegel des Röntgenlichtes.

Messungen mit $\frac{1}{4}$ -molaren Lösungen.

Film I, 200 s belichtet. Der Intensität J_o , das ist die auf die Sperrsichtzelle auffallende Lichtintensität ohne vorgesetzten Film, entsprechen 453 Teilstriche der Galvanometerskala. Die Intensität J_w besitzt der gleiche Lichtstrahl, wenn er durch den geschwärzten Filmfleck abgeschwächt wurde, welcher durch das Röntgenstrahlenbündel nach Durchdringung einer mit Wasser gefüllten Küvette verursacht wird. Der Größe J_w entsprechen 59 Teilstriche, bei einer zweiten Küvette 57. Dieser Wert wurde gemessen, um die Absorptionsfähigkeit der Substanzlösungen mit der von reinem Wasser vergleichen zu können. Die im folgenden angegebenen Intensitäten J hat der Lichtstrahl nach Schwächung durch jene Filmflecke, welche durch das Röntgenstrahlenbündel verursacht werden, wenn die mit den betreffenden Substanzlösungen gefüllten Küvetten vor dem Film aufgestellt sind. Der Kürze halber werden die Intensitäten J_o , J_w und J unten direkt durch die ihnen proportionalen Ausschläge der Galvanometerskala (Teilstriche) ausgedrückt.

1. Uroselectan, 5-Jod-2-pyridon-N-essigsaurer Natrium (IV)¹¹⁾. 42,2% Jod, Mol.-Gew. 301, ergab $J^{12)} = 135$ und 136. — 2. 5-Brom-2-pyridon-N-essigsaurer Natrium (V). 31,5% Br, M = 254. $J = 136$ und 150.

Film II, 200 s belichtet. $J_o = 477$. $J_w = 64$ und 63.

1. 3,5-Dijod-4-pyridon-N-essigsaurer Natrium (VI). 59,4% Jod, M = 427. $J = 256$ und 258. — 2. 3,5-Dibrom-4-pyridon-N-essigsaurer Natrium (VII). 48% Br, M = 333. $J = 248$ und 251. — 3. 3-Brom-5-jod-4-pyridon-N-essigsaurer Natrium (VIII). 21% Br, 33,4% Jod, M = 380. $J = 240$ und 241.

Film III, 200 s belichtet. $J_o = 455$. $J_w = 69$ und 62.

1. Monojod-methan-sulfosaurer Natrium (XIII). 52% Jod, M = 244. $J = 143$ und 142. — 2. Dibrom-methan-sulfosaurer Natrium (XIV). 57,9% Br, M = 276. $J = 281$ und 284. — 3. 3,5-Dibrom-chelidamsaurer Natrium (X). 41,5% Br, M = 385. $J = 221$ und 230.

Film IV, 200 s belichtet. $J_o = 455$. $J_w = 64$ und 63.

1. 3,5-Dijod-chelidamsaurer Natrium (IX). 53% Jod, M = 479. $J = 204$ und 195. — 2. N-Methyl-3,5-dijod-chelidamsaurer Natrium (XI). 51,5% Jod, M = 493. $J = 232$ und 207. — 3. N-Methyl-3,5-dibrom-chelidamsaurer Natrium (XII). 40,2% Br, M = 399. $J = 224$ und 233.

¹⁰⁾ Siehe z. B. Glocker, a. a. O., S. 54 ff.

¹¹⁾ Diese Zahlen beziehen sich auf die entsprechenden in der Tabelle.

¹²⁾ Bedeutet Intensität, nicht Jod.

Film V, 200 s belichtet. $J_o = 450$. $J_w = 66$ und 66.

1. Natrium-jodid (II). 84,6% Jod, M = 150. $J = 142$ und 143. — 2. Natrium-bromid (III). 77,6% Br, M = 103. $J = 162$ und 160. — 3. Natrium-sulfat (I). M = 142. $J = 67$ und 78.

Messungen mit 5%igen Lösungen.

Film I, 100 s belichtet. $J_o = 480,5$. $J_w = 133,5$ und 136.

1. Uroselectan, 5-Jod-2-pyridon-N-essigsaurer Natrium. $J = 199$ und 186. — 2. 5-Brom-2-pyridon-N-essigsaurer Natrium. $J = 201$ und 219.

Film II, 100 s belichtet. $J_o = 455$. $J_w = 121$ und 114.

1. 3,5-Dijod-4-pyridon-N-essigsaurer Natrium. $J = 205$ und 197,5. — 2. 3,5-Dibrom-4-pyridon-N-essigsaurer Natrium. $J = 229$ und 238. — 3. 3-Brom-5-jod-4-pyridon-N-essigsaurer Natrium. $J = 210$ und 220.

Film III, 100 s belichtet. $J_o = 482$. $J_w = 125$ und 132.

1. Monojod-methan-sulfosaurer Natrium. $J = 207$ und 200. — 2. Dibrom-methan-sulfosaurer Natrium. $J = 251$ und 263. — 3. 3,5-Dibrom-chelidamsaurer Natrium. $J = 228$ und 229.

Film IV, 100 s belichtet. $J_o = 463$. $J_w = 147,5$ und 142.

1. 3,5-Dijod-chelidamsaurer Natrium. $J = 208$ und 211. — 2. N-Methyl-3,5-dijod-chelidamsaurer Natrium. $J = 201$ und 209. — 3. N-Methyl-3,5-dibrom-chelidamsaurer Natrium. $J = 232$ und 228.

Film V, 100 s belichtet. $J_o = 480$. $J_w = 104$ und 98.

1. Natrium-jodid. $J = 204$ und 203. — 2. Natrium-bromid. $J = 237$ und 254. — 3. Natrium-sulfat. $J = 111$ und 123.

Die rechnerische Auswertung der Zahlen erfolgte nach den Gleichungen:

$$S = \log J_o - \log J$$

$$S_w = \log J_o - \log J_w$$

$$\frac{S}{S_w} = \frac{x}{100}$$

Es bedeuten:

S die Schwärzung des Filmes durch die Röntgenstrahlen bei Zwischenschaltung der in Wasser gelösten Substanz;

S_w die Schwärzung des Filmes durch die Röntgenstrahlen bei Zwischenschaltung von reinem Wasser;

J_o den der Lichtintensität proportionalen Zeigerausschlag auf der Galvanometerskala, wenn kein Film vor die Photozelle gebracht wird;

J die Ablesung auf der Galvanometerskala in Teilstrichen, welche erhalten wird, wenn der Lichtstrahl durch den Flecken von der Schwärzung S geschwächt wurde;

J_w die entsprechende Ablesung bei Schwärzung des Lichtstrahls durch den Flecken von der Schwärzung S_w .

Da bei der Gewinnung der Filme auf mögliche Gleichmäßigkeit der Belichtungsdauer, des Abstandes, der Röhrenspannung, der Entwicklung usw. geachtet wurde, ist das Verhältnis $\frac{S}{S_w} \cdot 100$ als relativ guter Anhalt für die Absorptionsfähigkeit der untersuchten Substanzlösungen zu bewerten. Diese Zahlen sind daher in der Tabelle als „Durchlässigkeit für klinische Röntgenstrahlen in Prozent der Durchlässigkeit von Wasser“ einander gegenübergestellt.

[A. 29.]

Mikroskopische Untersuchung des Verkokungsvorganges¹⁾.

Von Prof. Dr.-Ing. E. TERRES und Dipl.-Ing. OTTO REINECKE.

(Techn.-Chem. Institut der Techn. Hochschule Berlin.)

(Eingeg. 17. Oktober 1932.)

Ausgedehnte Untersuchungen über das Treiben von Kohlen und Kohlenmischungen bei der Verkokung haben in eindeutiger Weise eine Abhängigkeit dieser Erscheinung von der petrographischen Zusammensetzung der Kohlensubstanz gezeigt. Bei den meisten Kohlensorten erzeugt ein hoher Gehalt an Glanzkohle treibende Eigenschaften, während ein wachsender Gehalt an Mattkohle erniedrigend auf den Treibdruck wirkt und ihn bei einem bestimmten Prozentsatz ganz aufhebt, der für verschiedene

¹⁾ Die experimentellen Untersuchungen wurden bereits Oktober 1931 abgeschlossen.

dene Kohlensorten verschieden ist und von dem jeweiligen Charakter der petrographischen Bestandteile abhängt. Diese Zusammenhänge sind durch Herstellung und Untersuchung der verschiedensten Mischungen von Glanz- und Mattkohlen nachgewiesen worden²⁾.

²⁾ Über die Ergebnisse dieser Arbeiten soll gelegentlich ausführlich berichtet werden. An früheren Arbeiten über diese Fragen sind zu nennen: Korten, Glückauf 1920, 1278. Damm, ebenda 1928, 1073. Koppers Mitteilungen 1930, Heft 1. Hofmeister, Glückauf 1930, 325. K. Baum u. P. Hesser, ebenda 1930, 1499.