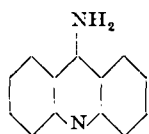


Neue Chemotherapeutika der 4-Amino-chinolin-Reihe*)

Von Dr. H. IENSCH, Frankfurt a. Main-Höchst

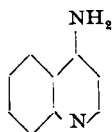
Eingeg. 6. Juli 1937

Seit der Erkenntnis der Konstitution des Chinins ist es eine feste Überzeugung der Chemiker, daß der Chinolinring ganz allgemein, insbes. aber seine γ -substituierten Derivate, eine geeignete Grundlage zum Aufbau von Verbindungen mit therapeutischen Fähigkeiten liefern müsse. Als daher in Höchst zum erstenmal das ms-Amino-acridin



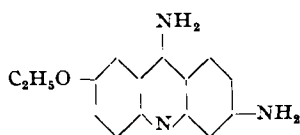
(1)

dargestellt worden war, dem eine starke bakterizide Wirkung zukam, wurde die Aufmerksamkeit alsbald auch auf das γ -Amino-chinolin



(2)

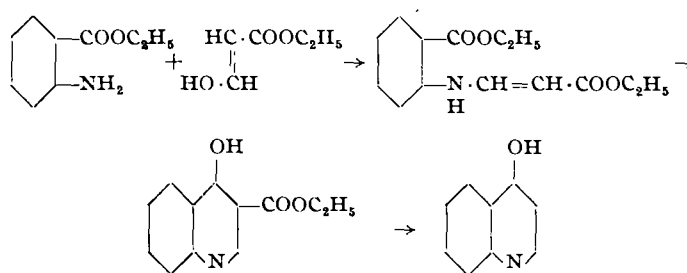
gelenkt. Denn nicht nur rein formelmäßig, sondern auch im Charakter der Aminogruppen, der infolge der Fähigkeit zur Bildung tautomerer Formen in gleicher Art von dem einer rein aromatischen Aminogruppe abweicht, erscheinen die beiden Grundverbindungen 1 und 2 als Verwandte. Als dann weiter das ms-Amino-acridin nach kurzer Zeit zu dem Chemotherapeutikum Rivanol



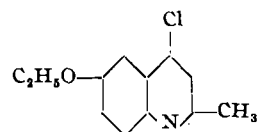
und später zu noch anderen wertvollen Derivaten führte — es sei hier nur an die in der ms-Amino-Gruppe durch basische Alkylreste substituierten erinnert —, da schien es angezeigt, auch unter den γ - oder 4-Amino-chinolinen nach chemotherapeutischen Mitteln zu suchen. Ein nicht zu unterschätzender Vorzug von Stoffen dieser Reihe, der für bestimmte Chemotherapeutika sehr ins Gewicht fällt, nämlich der mangelnde Farbstoffcharakter, bot einen weiteren Anreiz. Es zeigte sich aber alsbald ein wesentlicher Unterschied zwischen den Grundkörpern beider Reihen: dem 4-Amino-chinolin selbst und seinen einfacheren Abkömmlingen kommt im Gegensatz zu dem ms-Amino-acridin noch keinerlei chemotherapeutische Wirksamkeit zu. Es bedurfte hier viel weiter gehender Abwandlungen und daher langwieriger Arbeiten, deren schließliches Ergebnis aber den Beweis erbracht hat, daß das 4-Amino-chinolin als wertvoller Grundtyp für den Aufbau von Heilmitteln hinter dem 9-Amino-acridin nicht zurücksteht. Über den Verlauf dieser Arbeiten, soweit ihnen eine besondere Bedeutung auf dem Wege zum Ziel zukommt, soll im folgenden in Kürze berichtet werden. Für den Erfolg solcher Forschungen ist

ausschlaggebend das engste Zusammenarbeiten des Chemikers und des Chemotherapeuten, der die dargestellten Verbindungen möglichst vielseitig auswertet und damit entscheidet, ob man sich auf dem richtigen oder falschen Weg befindet. Dieser Teil der Arbeit wurde in dem Höchster chemotherapeutischen Laboratorium von R. Schnitzer durchgeführt.

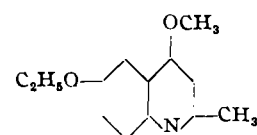
Der Grundkörper, das 4-Amino-chinolin, war im Gegensatz zum 9-Amino-acridin bereits bekannt, aber eine recht schwer zugängliche Verbindung. Durch eine neue Synthese des Kynurins, des 4-Oxy-chinolins, dessen Hydroxyl durch das leicht gegen Basen austauschbare Chlor ersetzbar ist, wurde ihre Darstellung wesentlich vereinfacht. Diese Synthese (s. D. R. P. 533691, Beispiel 16) ist durch die folgende Formelreihe gekennzeichnet:



Konnte so auch aus dem 4-Chlor-chinolin eine ganze Reihe von Derivaten des 4-Amino-chinolins dargestellt werden, so wäre doch an einen Ausbau des Gebietes auf breiter Grundlage nicht zu denken gewesen ohne die bekannte Conrad-Limpach'sche Synthese von 4-Oxy-chinaldinen, die freilich zur Beschaffung leicht zugänglichen Ausgangsmaterials wesentlich verbessert werden mußte. Für die anfänglichen Arbeiten diente hauptsächlich das 6-Äthoxy-4-chlor-chinaldin.



Dabei wurde zum erstenmal beobachtet, daß die aus der Chlorverbindung leicht erhältlichen Äther, wie z. B.

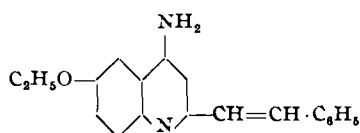


ebenso leicht und manchmal noch leichter als die Chlorverbindung selbst sich mit Ammoniak und anderen Basen umsetzen, eine Reaktion, die unmittelbar — und hier mit besonders gutem Erfolg — auf 9-Acridyl-äther übertragen wurde. Sie hat später große praktische Bedeutung erlangt.

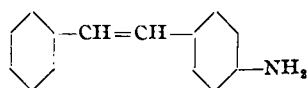
Allein alle diese Verbindungen hatten, wie schon eingangs erwähnt, kaum eine therapeutische Wirksamkeit gezeigt. In solchen Fällen pflegt man sich einer Arbeits-hypothese zu erinnern, die im Grunde freilich nicht viel mehr als eine Redensart ist. Sie lautet: Molekülvergrößerung.

*) Vorgetragen in der Fachgruppe für Medizinische Chemie und Pharmazeutische Chemie auf der 50. Hauptversammlung des VDCh in Frankfurt a. M. am 8. Juli 1937.

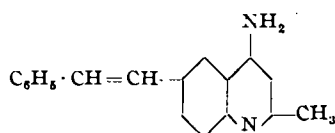
Einer der Versuche in dieser Richtung hatte ein günstiges Ergebnis. 2-Styryl-4-amino-chinoline, die Kondensationsprodukte von 4-Amino-chinaldinen mit Benzaldehyd z. B.,



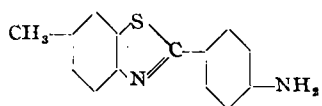
wie sie in dem D. R. P. 440008 beschrieben sind, zeigen eine bemerkenswerte bakterizide Wirkung. Damit war die Möglichkeit, aus dem 4-Amino-chinolin chemotherapeutische Wirkungen herauszuholen, grundsätzlich erwiesen. Hier setzte daher die eigentliche systematische Weiterforschung ein. Zunächst lautete die Fragestellung: Welchen Einfluß auf die Wirksamkeit wird der Styrylrest ausüben, wenn er aus dem Pyridinkern in den Benzolkern verlegt wird? Zur Synthese eines Bz-Styrylderivates mußte die *Conrad-Limpachsche* Synthese auf das p-Amino-stilben



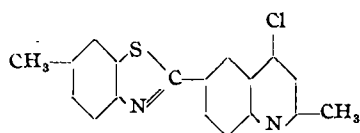
übertragen werden. Es sei hier erwähnt, daß die Synthese durchaus nicht mit jedem aromatischen Amin gelingt; es läßt sich jedoch keine Regel aufstellen, die eine Vorhersage erlaubt. Mit dem p-Amino-stilben gelang nun der Ringschluß ziemlich glatt, so daß das 6-Styryl-4-amino-chinaldin



zugänglich wurde. Seine Prüfung ergab, daß es in der Wirksamkeit etwa mit der 2-Styryl-Verbindung übereinstimmt. Damit hatte sich das Arbeitsfeld nach einer neuen Richtung hin erweitert. Auf der Suche nach Verbindungen, die eine gewisse Verwandtschaft mit dem Aminostilben aufwiesen, fiel die Wahl auf das Dehydrothiotoluidin

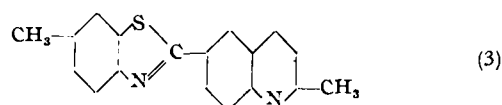


das als Zwischenprodukt für Farbstoffe technisch zugänglich ist. Wie die Formel zeigt, läßt die Verknüpfung zweier Benzolkern durch den Thiazolring mit seiner Doppelbindung $N=C$ eine gewisse Analogie mit dem Aminostilben erkennen. Es zeigte sich weiter, daß auch die *Conradsche* Synthese in diesem Fall so gut wie quantitativ verläuft, so daß die Chlorverbindung

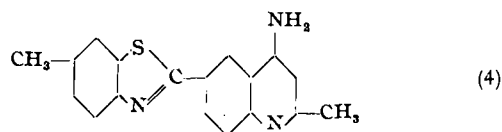


ein sehr leicht zugängliches Produkt wurde. Durch Austausch des Chlors gegen Ammoniak und andere Basen wurden so 4-Amino-chinolin-Derivate erhalten, die nicht nur eine starke Wirksamkeit gegen Kokken, sondern auch gegen Tuberkelbazillen zeigten. Das schien Anlaß genug, diese Verbindungen einer eingehenden Bearbeitung zu unterziehen. Wie sich aus der Formel ergibt, ist die Zahl der möglichen Variationen außerordentlich groß. Sie sind in weitem Umfang verwirklicht worden. Die Verbindungen sind z. T. beschrieben in dem D. R. P. 533691. Hier seien nur wenige

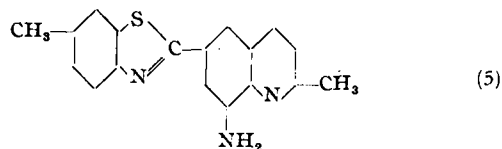
Vertreter angeführt, denen eine wggweisende oder eine therapeutische Bedeutung zukam. Von den drei Verbindungen



(3)

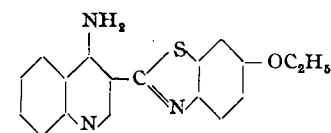


(4)

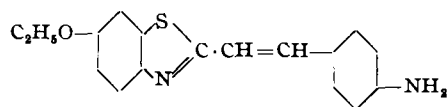


(5)

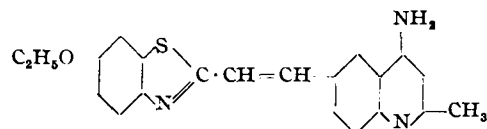
hat nur 4 eine Wirkung gegen Tuberkelbazillen. Man ersieht daraus deutlich die ausschlaggebende Bedeutung der Amino-Gruppe in der 4-Stellung. Sie wird auch in den späteren Verbindungsreihen immer wieder aufgezeigt werden. Die Verbindung



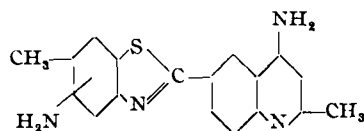
ist kaum wirksam. Wiederholt wurde festgestellt, daß die Besetzung der 3-Stellung ungünstig ist. Bemerkenswert ist, daß auch die komplizierte Aminoverbindung



recht glatt dem *Conradschen* Ringschluß zugänglich ist und in die Verbindung

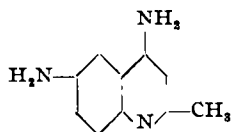


übergeführt werden konnte, die übrigens — wie meist in solchen Fällen — trotz der Kombination des Benzthiazolrings mit der Äthylengruppe der Styrylderivate kaum wirksam ist. Das Präparat

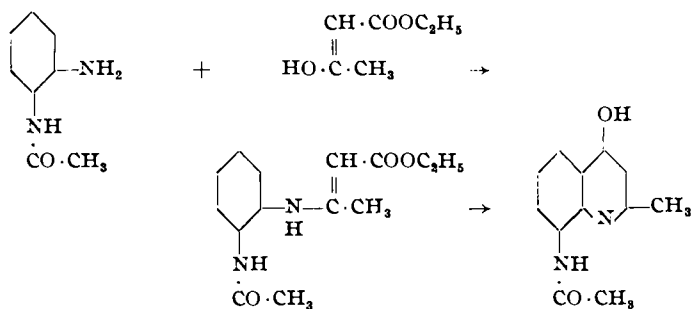


stellte ein Optimum, besonders in der Wirksamkeit gegen Pneumokokken, dar. Auch hatte es bei Verfütterung an Mäuse eine prophylaktische und heilende Wirkung bei der Pneumokokkensepsis dieser Tiere. Allein bei der klinischen Prüfung am Menschen hat es versagt. Aber das Arbeitsgebiet wurde damit nicht aufgegeben. Es stand ja immerhin fest, daß durch Angliederung geeigneter Gruppen an den Benzolkern des 4-Amino-chinolins in verschiedenster Richtung wirksame Verbindungen zu gewinnen waren. Auf der Suche nach einer neuen Basis, die eine möglichst vielseitige Handhabe bot zur Angliederung der verschiedenartigsten Gruppen, tauchte der Gedanke auf, eine zweite Aminogruppe in den Benzolkern einzuführen. In der Tat schienen solche Verbindungen für die geplante Arbeitsrichtung wie geschaffen. Die neue Aminogruppe ließ erwarten, daß die vielen Möglichkeiten, die eine aromatische

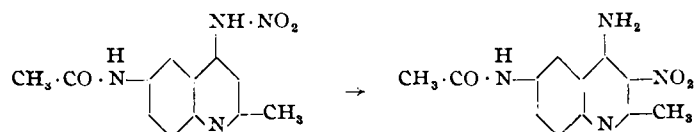
Aminogruppe bietet, praktisch durchführbar sein würden ohne Gefährdung der 4-Amino-Gruppe, die ja, wie eingangs erwähnt, eine Sonderstellung einnimmt. Es gelang, das 4,6-Diamino-chinaldin,



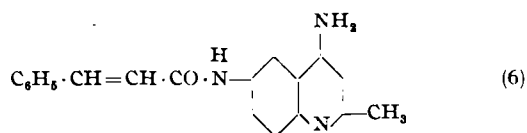
ausgehend vom p-Amino-acetanilid, zu einer leicht zugänglichen Verbindung zu machen, die als Ausgangsmaterial in Frage kommen konnte. Überraschenderweise ließ sich der *Conradsche* Ringschluß auch mit dem o-Amino-acetanilid glatt durchführen:



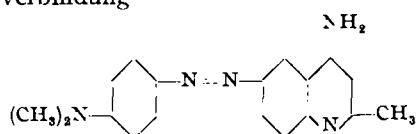
Bei der großen Neigung zur Bildung des Imidazolrings hätte man die Entstehung von Methylbenzimidazol unter Abspaltung von Acetessigester erwarten können. So wurde auch das 4,8-Diamino-chinaldin zugänglich. Natürlich wurde auch versucht, in die Kerne dieser Diaminochinoline weitere Substituenten einzuführen, um möglichst verschiedenartige Ausgangsstoffe für die späteren Synthesen zu gewinnen. Erwähnt sei hier nur das Nitrierungsprodukt des 4,6-Diamino-chinaldins bzw. seines 6-Acetyl-Derivates. Unerwarteterweise entsteht bei der Nitrierung über eine Nitro-amino-Zwischenstufe die 3-Nitro-Verbindung



aus der man durch Reduktion leicht das 3,4,6-Triamino-chinaldin erhalten kann. Die nähere Beschreibung dieser 4-Bz-Diamino-chinoline, die sich zum Teil als recht wirksame Harndesinfektionsmittel erwiesen haben, findet sich in den D. R. P. 591480, 606497 und 613065. Erwartungsgemäß ließen sich die Bz-Amino-Gruppen acylieren und diazotieren, ohne daß die 4-Amino-Gruppe in Mitleidenschaft gezogen wurde. Auch erwiesen sich bereits die ersten der dargestellten neuen Vertreter, das Zimtsäurederivat

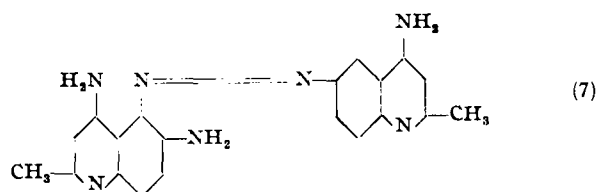


und die Azoverbindung

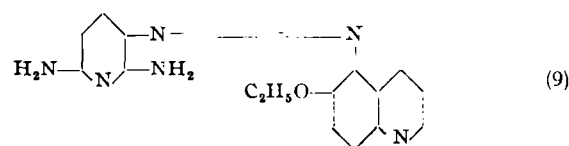
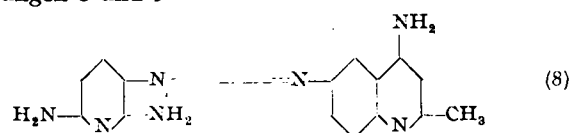


von beträchtlicher chemotherapeutischer Wirksamkeit, so daß beide Verbindungsklassen eine eingehende Bearbeitung erfuhren. Unter den Azoderivaten wurden Verbindungen aufgefunden, die als Gewebsdesinfektionsmittel an Wirksamkeit dem Rivanol gleichkamen, praktisch natürlich

infolge ihres ausgesprochenen Farbstoffcharakters keinen Vorzug vor diesem boten. Die wirksamste Verbindung war der Farbstoff, der durch Kupplung von diazotiertem 4,6-Diamino-chinaldin auf diese Base selbst entsteht:

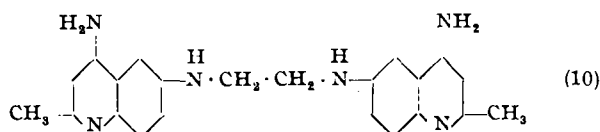


In der Reihe dieser neuen Azoverbindungen, die in dem D. R. P. 622596 beschrieben sind, tauchten zum erstenmal Verbindungen der 4-Amino-chinolin-Reihe auf, die nicht nur gegen Bakterien wirksam waren, sondern auch durch Protozoen hervorgerufene Infektionen beeinflussten. Letztere Wirkung konnte durch Überführung tertiärer Stickstoffatome in quaternäre noch gesteigert werden. Die ausschlaggebende Bedeutung der 4-Amino-Gruppe wurde auch hier ausdrücklich festgestellt. Die Verbindungen 8 und 9

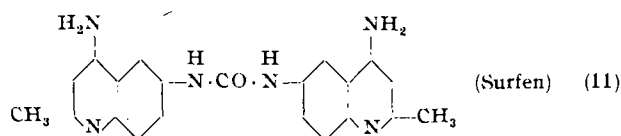


Streptokokken		Staphylokokken		Gonokokken	
In vitro	Im Gewebe	In vitro	Im Gewebe	in vitro	Im Gewebe
(8) 1:40000	1:20000	1:20000	1:40000	1:20000	1:1000
(9) unwirksam	unwirksam	unwirksam	unwirksam	1:8000	unwirksam

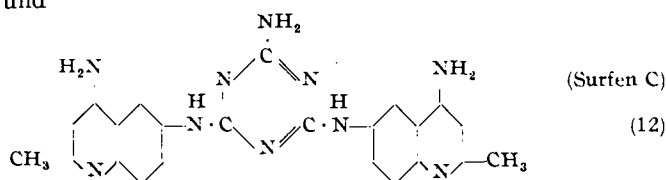
wurden einem Vergleich unterzogen, dessen Ergebnis in der Tabelle wiedergegeben ist. Mittlerweile hatte die Bearbeitung der Gruppe der Acylderivate, deren erster Vertreter (6) vorhin erwähnt wurde, ein neues wertvolles Ergebnis geliefert. Man erhält weitaus wirksamere Verbindungen, wenn man 2 Moleküle des 4,6-Diamino-chinaldins zu einem Doppelmolekül vereinigt, d. h. wenn man statt einbasischer Säuren zweibasische zur Acylierung verwendet. Diese Erkenntnis, die sich bereits in der Azoreihe durch die besonders günstige Wirkung der Verbindung (7) angedeutet hatte, hat sich in der Folge immer wieder bestätigt. Nach diesem Ergebnis lag die Frage nahe: Wird auch die Vereinigung von drei Molekülen Diaminochinolin in amidartiger Bindung zu wirksamen Verbindungen führen? Zur Verwirklichung dieses Gedankens schien die Cyanursäure besonders geeignet, deren Chlorid leicht zugänglich ist. Es zeigte sich aber, daß den vorherigen Erfahrungen entsprechend wiederum die Derivate dieser Säure, die den Diaminochinolin-Rest zweimal enthalten, die wertvollsten sind. Natürlich wurden auch andere Möglichkeiten der Verknüpfung zweier Moleküle Diaminochinolin verwirklicht. Von den mannigfaltigen Verbindungen dieser Art seien hier nur die Derivate von Alkylen-diaminen des Typus (10)



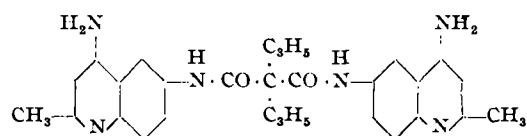
erwähnt. Die durch Acylierung erhältlichen Amide sind im D.R.P. 591480 beschrieben, während die Cyanur- und Alkylenverbindungen durch D.R.P. 606497 und 639243 geschützt sind. In diesen neuen Klassen wurden nun die ersten Chemotherapeutika der 4-Amino-chinolin-Reihe aufgefunden, denen eine praktische Bedeutung zukommt. Alle diese Verbindungen zeichnen sich durch hohe Wirksamkeit sowohl gegen Bakterien als auch gegen Protozoen aus. Als die besten Vertreter wurden die Verbindungen



und

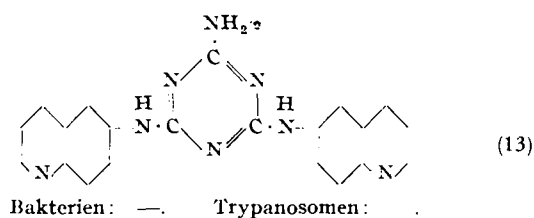


für die praktische Anwendung ausgewählt. Erstere (11), das Bis-2-methyl-4-amino-chinoly-6-carbamid, ist unter dem Namen Surfen als nicht färbendes chemotherapeutisches Oberflächen- und Tiefenantiseptikum kürzlich in den Handel gekommen. Bemerkenswert ist, daß seine bakterizide Wirkung im lebenden Gewebe die im Reagensglas noch übertrifft. Der Wert der Verbindung (12), des Bis-2-methyl-4-amino-chinoly-6-melamins (Surfen C), liegt vor allem in ihrer trypanociden Wirkung. Namentlich ihre Wirksamkeit gegenüber dem Trypanosoma congolense ist von großer praktischer Bedeutung. Dieser Erreger verursacht im tropischen Afrika weitverbreitete Viehseuchen, die große Gebiete zur Viehzucht ungeeignet machen und die mit den bisherigen Mitteln nur wenig zu beeinflussen sind. Aber auch gegenüber anderen Trypanosomenarten, insbes. Trypanosoma gambiense und Trypanosoma rhodesiense, den Erregern der menschlichen Schlafkrankheit, ist das Präparat sehr wirksam. Eine mehrjährige Prüfung des Mittels in den verschiedensten Gebieten Afrikas hat seinen praktischen Wert bestätigt, so daß es in der Viehseuchenbekämpfung in Afrika zweifellos eine Rolle spielen wird. Bestimmte Vertreter der Reihe der Surfen, insbes. das Derivat der Diallylmalonsäure,



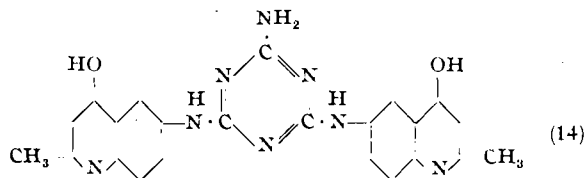
zeigen eine Wirksamkeit gegenüber dem Schizotrypanum cruzi, das bisher durch keines der bekannten Chemotherapeutika beeinflusst werden konnte. Dieser den Trypanosomen verwandte Erreger wird durch eine Wanze übertragen und verursacht eine in Südamerika unter den Eingeborenen vorkommende, hauptsächlich Kinder befallende Krankheit. Auch hier ist die Wirksamkeit, soweit die nur vereinzelt auftretenden Krankheitsfälle bis jetzt einen Schluß zulassen, bestätigt worden.

Da insgesamt über 100 Verbindungen aus der Surfenreihe dargestellt und geprüft worden sind, so ergibt sich die Möglichkeit, einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung innerhalb dieser Reihe zu gewinnen. Zu diesem Zweck sind hier einige Vertreter zusammengestellt, die besonders charakteristische Schlußfolgerungen erlauben. Die Verbindungen



Bakterien: — Trypanosomen: —

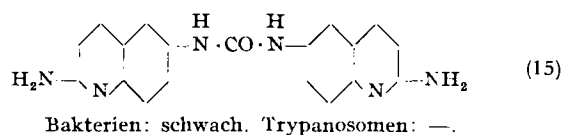
und



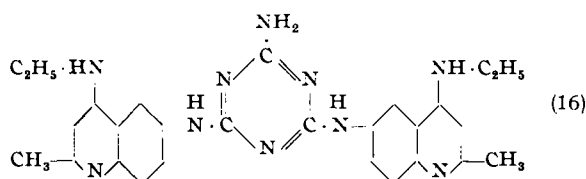
Bakterien: — Trypanosomen: —

lassen erneut die Bedeutung der 4-Amino-Gruppe erkennen. Fehlt sie oder wird sie durch die Hydroxylgruppe ersetzt, so tritt weder eine baktericide noch eine trypanocide Wirkung auf. Angesichts der immer wieder feststellbaren Wichtigkeit der Aminogruppe in der 4-Stellung für den chemotherapeutischen Effekt liegt es nahe, an einen Zusammenhang dieser Wirkung mit der Fähigkeit der 4-Amino-Gruppe zur Bildung einer Chinonimidform zu denken.

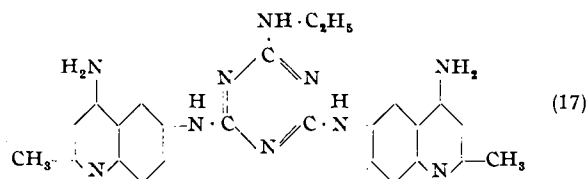
Die nächste Gruppe lehrt folgendes:



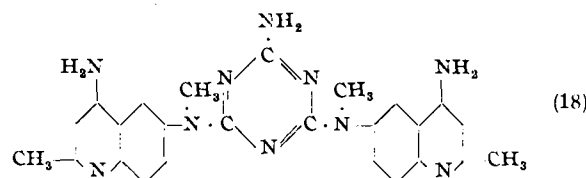
Bakterien: schwach. Trypanosomen: —



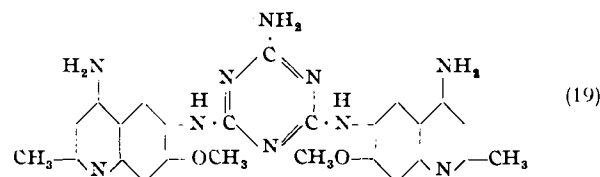
Bakterien: schwach. Trypanosomen: sehr schwach.



Bakterien: gut. Trypanosomen: schwach.



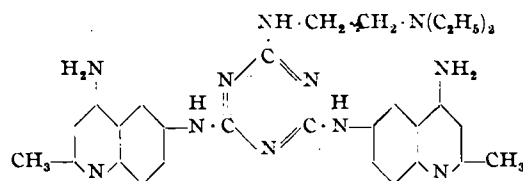
Bakterien: schwach. Trypanosomen: —



Bakterien: gut. Trypanosomen: schwach.

Die Verbindungen (15) bis (19) zeigen, daß bei Anwesenheit der Aminogruppe im Pyridinkern die baktericide Wirkung immer zutage tritt, daß sie aber schwach ist, wenn diese Aminogruppe nicht in der 4-Stellung steht (15), und daß sie ebenfalls schwach ist, wenn die Py-Amino-

gruppe (16) oder auch die im Benzolkern (18) nicht primär ist. Die trypanocide Wirkung dagegen zeigt eine noch viel stärker ausgeprägte Abhängigkeit von geringen Änderungen der Konstitution, wie dies ja auch aus der Reihe des Germanins bekannt ist. Deutlich ist auch hier die Bedeutung primärer Aminogruppen [(16), (17), (18)]. Es sei aber betont, daß solchen Gesetzmäßigkeiten nur innerhalb einer bestimmten Gruppe, und auch hier nur innerhalb enger Grenzen, Gültigkeit zugesprochen werden kann. Wie wenig sie übertragbar sind, möge zum Schluß ein Beispiel zeigen. Durch Einführung von Aminoalkylgruppen in Aminogruppen des Chinolins bzw. des Acridins kann man bekanntlich Verbindungen mit Malaria-wirkung erhalten. Entsprechende Verbindungen aus der Surfenreihe, wie z. B.



haben aber nicht nur keine Malaria-wirkung, sondern auch keinerlei Trypanosomenwirkung mehr. Derartige Beispiele ließen sich beliebig vermehren. Es läßt sich daher darüber streiten, ob man auf der Suche nach neuen Heilmitteln sich mehr von Einfällen oder von dem gesammelten Erfahrungsschatz leiten lassen soll. Eines aber läßt sich nicht bestreiten: daß in jedem Fall ein sehr hohes Maß von Geduld sich hinzugesellen muß. [A. 105.]

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Deutsche Bunsen-Gesellschaft e. V.

Diskussionstagung

über die Chemie der Deuteriumverbindungen

am 28. und 29. September 1937 im

Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Leipzig.

Vorbereitet von K. F. Bonhoeffer.

Die in Deutschland üblichen naturwissenschaftlichen Tagungen leiden fast ausnahmslos mehr oder weniger stark unter einem Zeitmangel, der sich besonders bei der Aussprache bemerkbar macht. Diesem Umstand trug die Diskussionstagung über die Deuteriumchemie weitgehend Rechnung, indem sie sich in der Form an das Vorbild der Faraday-Society anlehnte.

Es hatte sich in erster Linie eine Reihe von Wissenschaftlern — auch aus dem Ausland — eingefunden, die auf dem Gebiet der Deuteriumchemie arbeiten. Der Zeitpunkt zur Einberufung einer derartigen Tagung muß insofern als glücklich bezeichnet werden, als nun, fünf Jahre nach der Entdeckung des schweren Wasserstoffisotops, sowohl die Arbeitsmethoden als auch die Anwendungsmöglichkeiten sich klar abzuzeichnen beginnen. In einem solchen Augenblick kann sich naturgemäß ein Austausch der an verschiedenen Stellen gemachten Erfahrungen besonders fruchtbar auswirken. Die Vorträge und Aussprachen brachten eine ziemlich geschlossene Übersicht über die Arbeiten auf dem Gebiet der Deuteriumchemie (vielleicht mit Ausnahme der heterogenen Katalyse).

Die einzelnen Vorträge waren zusammenfassende Berichte über die verschiedenen Teilgebiete; sie lagen den meisten Tagungsteilnehmern ausführlich gedruckt vor, so daß der eigentliche Vortrag nur dazu diente, denjenigen, die diese Vorberichte nicht studiert hatten, in 5 bis 15 Minuten zu sagen, worum es sich handelte. Für jeden Vortrag stand etwa 1 Stunde zur Verfügung, so daß also gut drei Viertelstunden auf die anschließende Aussprache verwendet werden konnten.

P. Harteck, Hamburg: „Bestimmungsmethoden des schweren Wasserstoffs.“

Es wurde eine Aufstellung der verschiedenen Methoden zur Bestimmung des Isotopengehaltes in schweren Wasserstoffverbindungen gegeben. Durch Verbrennung ist der Wasserstoff aller Verbindungen in Wasser überzuführen. Als quantitative Methoden zur Ermittlung des D-Gehaltes in Wasser werden hauptsächlich verwendet: 1. Dichtebestimmungen (Pyknometermethode, Schwimmermethode), 2. Wärmeleitfähigkeitsanordnungen (Pirani-Manometer), die auf eine Messung des Dampfdruckes bzw. der Dampfdruckunterschiede von schwerem und leichtem Eis hinauslaufen, 3. die Interferometermethode.

Vortr. gab zum ersten Male eine ausführliche Darstellung seiner Wärmeleitfähigkeitsmethode zur Messung des D-Gehaltes von schwerem Wasser, welche an anderen Stellen auf seinen Vorschlag schon vielfach angewandt wurde. Es ist mit dieser Methode möglich, D-Gehaltsbestimmungen

mit Wassermengen von $\frac{1}{2}$ mg bereits durchzuführen. Die Methode eignet sich allerdings nur für Bestimmung größerer D-Gehalte (oberhalb 1%). Die anderen Methoden erfordern meist beträchtlich mehr Wasser, können dann aber genauere Ergebnisse, insbes. bei kleinen D-Gehalten, liefern. Außer der geringen erforderlichen Wassermenge scheint ein weiterer Vorteil der Wärmeleitfähigkeitsmethode der zu sein, daß man verhältnismäßig schnell damit arbeiten kann, was zum größten Teil eben auch wieder an den kleinen anwendbaren Wassermengen liegt. Mit noch wesentlich geringeren Substanzmengen kommt man bei der D-Gehaltsbestimmung von Wasserstoff mit der Farkasschen Mikrowärmeleitfähigkeitsmethode aus.

In der Aussprache wurde besonders darauf hingewiesen, daß in jedem Fall eine weitgehende Reinigung des Wassers erforderlich ist. Es wurden auch noch andere Methoden, insbes. spektroskopische, erwähnt, deren Genauigkeit zu etwa 5% abgeschätzt wurde. — Ussing, Kopenhagen, berichtete über zwei dort entwickelte Dichtebestimmungsmethoden. Die eine besteht in der Messung der Fallgeschwindigkeit genau abgemessener Wassertröpfchen in leichteren Flüssigkeiten, z. B. Petroleum, die andere in der Beobachtung der Schwebhöhe verschiedener Wassertröpfchen in der Mischzone zweier übereinandergeschichteter mischbarer Flüssigkeiten von verschiedener Dichte.

H. Erlenmeyer, Basel: „Herstellung der schweren Wasserstoffverbindungen.“

Die experimentell leicht durchführbare Anreicherung des schweren Wasserstoffisotops im Wasser hat zu einer bereits recht weitgehenden Entwicklung der präparativen Chemie der Deuteriumverbindungen geführt. Von sehr vielen Stoffklassen wurden bereits schwere Wasserstoffverbindungen hergestellt. Häufig sind für eine erwünschte Verbindung verschiedene Darstellungsmöglichkeiten vorhanden. Bei den meisten anorganischen Verbindungen ist der Wasserstoff in austauschbarer Form gebunden. Außer durch Austausch läßt sich eine große Zahl von anderen Synthesen anwenden (z. B. ND_3^1) aus Magnesiumnitrid, DCl^2) aus Magnesiumchlorid und D_2O). Im Bariumhypophosphit³) ist dagegen schwerer Wasserstoff in schwer austauschbarer Form eingebaut. Organische Deuteriumverbindungen sind auf sehr verschiedene Art und Weise synthetisiert worden. Der Bericht gab über all diese Arbeiten eine gute Übersicht. Verbindungen, die infolge der Verschiedenheit von H- und D-Atomen optisch aktiv sind, wurden noch nicht mit Sicherheit festgestellt.

In der Aussprache schätzte Förster, Leipzig, die Größe der Drehungen in solchen Fällen ab; sie sollte etwa $\frac{1}{20}$ von der durch eine Methylgruppe an Stelle des D-Atoms hervorgerufenen Drehung betragen. Die wesentliche Schwierigkeit bei der Aufindung solcher optisch aktiven Verbindungen dürfte in der Spaltung des racemischen Gemisches bestehen, das man bei den meisten Synthesen erhält, da sich ja diese Stereoisomeren wegen der nur geringfügigen Unsymmetrie auch nur sehr wenig in ihren Eigen-

¹) H. S. Taylor u. I. C. Jungers, J. Amer. chem. Soc. 55, 5057 [1933].

²) Lewis, Macdonald u. Schutz, ebenda 56, 494 [1934].

³) Erlenmeyer, Schönauer u. Schwarzenbach, Helv. chim. Acta 20, 726 [1936].