

Mit der Methode der Massenspektroskopie hat man alle nicht ganzzahligen Elemente als Mischelemente von ganzzahligen Isotopen erkannt und damit der *Proutschen Hypothese* zum Sieg verholfen. Die chemische Atomgewichtsbestimmung erreichte in der ihr namentlich durch *Hönigschmid* gewordenen Vervollkommenung im Wettkampf mit der physikalischen der Massenspektroskopie ihren Höhepunkt an Präzision. Sie gewann damit einen entscheidenden Einfluß bei der Diskussion der materiellen Grundfragen über Aufbau und Zusammensetzung der Atomkerne und hat so dazu beigetragen, unseren Vorstellungen vom Mikrokosmos eine unvergleichliche Einheitlichkeit und Sicherheit zu geben. Wie die historische Besiegelung dieses großartigen Forschungsabschnitts hat damals der Bericht *Hönigschmids*, er habe die beiden von *Clusius* getrennten Isotopen des Chlors von den Atomgewichten 35 und 37 „gewogen und richtig befunden“, auf mich gewirkt.

Hönigschmid war als langjähriges Mitglied und zeitweiliger Vorsitzender der Internationalen Atomgewichtskommission oberster Schiedsrichter in Atomgewichtsfragen. Die Atomgewichte nahezu der Hälfte aller Elemente sind mit der im Münchener Laboratorium erreichten, meist noch die dritte Dezimale sicherstellenden Genauigkeit in der internationalen Tabelle verzeichnet¹⁾. Viele von uns erinnern sich noch der aufregenden Spannung, unter der unser Institut stand, als im Herbst 1933 6 g nicht ganz reinen Radiumbromids auf dem Luftweg in München eintrafen, die dem Meister vertrauensvoll für die endgültige Atomgewichtsbestimmung des kostbaren und in der Handhabung gefährlichen Elements aus belgischen Beständen zur Verfügung gestellt wurden. *Hönigschmid* hat die Aufgabe mit der ihm eigenen Unerschrockenheit ohne jeden Zwischenfall durchgeführt und die unheimliche Leihgabe nach wenigen Monaten fast ohne Verlust im Zustand völliger Reinheit zurückstattet.

Das „Atomlabor“, das war die kurze Bezeichnung für *Hönigschmids* Abteilung, war eine exquisite Lehrstelle der Experimentierkunst. Unter persönlicher Anleitung durch den Chef wurde die hohe Kunst des Glasblasens geübt, wurden Apparaturen aus Porzellan und Quarz erstellt. Für den Besucher war es ein Hochgenuß, den Meister selbst bei der Arbeit zu beobachten und seine ungewöhnliche Geschicklichkeit zu bewundern.

Der überaus sorgfältigen praktischen Ausbildung der Doktoranden verdankt die *Hönigschmid*-Schule ihren Ruf. Eine bemerkenswert hohe Zahl von Chemikern, die aus ihr hervorgegangen sind, hat mit Erfolg die akademische Laufbahn beschritten, die anderen fanden in der Industrie jederzeit bevorzugte Aufnahme.

Die persönlichen Beziehungen in seinem Arbeitskreis waren ungemein herzlich. *Hönigschmid* war seinen Schülern wie ein väterlicher Freund zugetan, sorgte für sie, wo er konnte und kannte keine größere Freude als die, sie in guter und erfolgreicher Entwicklung zu sehen. Der frühe Tod seines Lieblingsschülers *Eduard Zintl* hat ihn tief betrübt. Seine Anteilnahme an Menschen und Dingen und an allem, was sich ereignete, übertrug er auf das ganze Institut. Daher kam es, daß *Hönigschmid* wohl der beliebteste und populärste unter den Dozenten, der gute Haushgeist des Instituts gewesen ist. Man wetteiferte unter den Studenten in der Kunst, die einprägsame Sprechweise des Lehrers

¹⁾ Vgl. dazu O. *Hönigschmid*, „30 Jahre chemische Atomgewichtsforschung“, diese Ztschr. 53, 177 [1940]. Zu den vielen Ehrungen, die ihm zuteil wurden, gehört auch die Verleihung der *Liebig-Denkmalze* des ehem. VDCh.

nachzuahmen und fand damit namentlich auf Laboratoriumsfesten großen Beifall. Seine wohlwollende, leidenschaftslose und humorvolle österreichische Art hat gewiß dazu beigetragen, daß wir uns im Staatslaboratorium so viele Jahre einer freundlichen und spannungslosen Grundstimmung erfreuen durften, die nicht einmal im Dritten Reich merkbar beeinträchtigt wurde. Dabei wurde im Praktikum viel verlangt und im Examen war *Hönigschmid* beinahe gefürchtet.

Hönigschmid war, wie auch *Fritz Haber* und *Otto Hahn* von Hause aus Organiker. Er hat seine chemische Ausbildung bei *Guido Goldschmidt* in Prag erhalten und war mehrere Jahre Assistent des von ihm stets hoch verehrten Lehrers, von dem er die peinliche Exaktheit im Arbeiten erlernt hat. Die glanzvolle Entwicklung der radioaktiven Forschung, an der Wien damals hervorragend beteiligt war, hat wohl dazu beigetragen, daß *Hönigschmid* der organischen Chemie untreu wurde, aber ich glaube, kein Organiker wird ihm aus seiner Abtrünnigkeit einen Vorwurf machen. Eindrucksvolle Lehr- und Wanderjahre, die er bei *H. Moissan* in Paris und bei *Th. W. Richards* in Boston verbrachte, dazu noch eine längere Tätigkeit am Wiener Radium-Institut, fügten den soliden Unterbau für sein neues Arbeitsgebiet und führten schon 1911 zu seiner Berufung auf die Lehrkanzel für anorganische Chemie an der Technischen Hochschule in Prag. Die Beschäftigung mit den Siliciden verschiedener Metalle konnte ihn nicht mehr nachhaltig fesseln. Nach der Rückkehr aus den Vereinigten Staaten galt sein ganzes Streben der Verfeinerung der analytischen Methoden, wie sie von der Atomgewichtsbestimmung gefordert wurden. Er hat seit jener Zeit kein Thema aus der systematischen anorganischen Chemie mehr bearbeitet. 1918 hat er die Leitung des Atomgewichtslaboratoriums in München übernommen, das *Willstätter* für ihn an der Stelle des alten *Liebig'schen Hörsaals* einrichtete.

Auch dieser in seinem Wesen so heitere Mann, der die Annehmlichkeiten einer gehobenen Lebensführung so gut mit den hohen Pflichten des Gelehrten zu verbinden verstand, ist von den Unbillen körperlichen Leidens nicht verschont geblieben. Seit der Mitte der Dreißiger Jahre waren wir in Sorge um ihn. Eine bedenkliche Erkrankung der Lunge machte mehrere Operationen und längeren Aufenthalt im Süden nötig. Völlig genesen wurde er einige Jahre später von einem gefährlichen Tumorleiden befallen, das er auch glücklich überstanden hat. Wenn er aus all diesen schweren Heimsuchungen ohne nachhaltige Schädigung herauskam, so haben er und wir das vor allem der beispiellosen Hingabe seiner Frau *Lia* zu verdanken, die ihn als treue Gefährtin durch ein im Grunde sehr glückliches Leben und dann auch in den Tod begleitet hat.

Nach der Zerstörung unseres Instituts und der Vernichtung seines Heimes fand das Ehepaar in der Wohnung der Witwe von *Hans Fischer* die letzte Zuflucht, aber keine Ruhe vor den Drangsalen der Nachkriegszeit. Dort haben sie am 14. Oktober 1945 in klarer und kalter Entschlossenheit den Weg beschritten, den 7 Monate zuvor ihr Freund *Hans Fischer* gewählt hatte, ein Schicksal, wie es der Lebensart der beiden lebensfrohen Menschen so garnicht angemessen war.

Otto Hönigschmid hat sein großes Lebenswerk zum Abschluß bringen können; der Wissenschaft ist er nichts mehr schuldig geblieben. Bei seinen Freunden und Schülern wird der Zauber seiner Persönlichkeit nie verblassen.

[A 234]

Konstitution und Vitamin A-Wirksamkeit

Von Dr. F. BOHLMANN, Organisch-Chemisches Institut der T. H. Braunschweig

In der Vitamin A-Reihe sind zahlreiche wirksame Verbindungen mit veränderten funktionellen Gruppen bekannt. Unbedingt erforderlich bleiben der geschlossene 6-Ring

Schon 1913 hatten *McCallum* und *Davis*¹⁾ gefunden, daß bei der Ernährung von Ratten mit einer synthetischen Diät Wachstumsstörungen auftraten. Es stellte sich heraus, daß diese durch das Fehlen gewisser fettlöslicher Stoffe bedingt waren. 1922 wurden dann die Vitamine A und D in Fischleberölen und tierischen Fetten gefunden. Zur genaueren Untersuchung war es notwendig, die Vitamine in reiner Form zu erhalten. Die phy-

¹⁾ J. biol. Chemistry 18, 167 [1913].

sikalisch-chemische Vitamin A-Bestimmungsmethode durch *Carr* und *Price*²⁾ war daher für die weitere Reinigung und Anreicherung dieses Vitamins von großer Bedeutung.

Mit hochkonzentrierten Vitamin A-Präparaten konnten dann *Karrer*³⁾ und *Heilbron*⁴⁾ 1931–33 die Konstitution des Vitamins

²⁾ Biochemic. J. 20, 497 [1926].

³⁾ Helv. chim. Acta 14, 1036, 1431 [1931]; 16, 557, 625 [1933].

⁴⁾ Biochemic. J. 26, 1178 [1932].

tierische Organismus ist also nicht in der Lage, derartige Cyclisierungen durchzuführen, wie sie beim Übergang von Lycopin in β -Carotin nötig wären. Wie weit die Vitamin A-Wirksamkeit von sterischen Verhältnissen beeinflußt wird, ist noch wenig geklärt. Von den beim Vitamin A theoretisch möglichen 4 cis-trans isomeren Formen konnten Robeson und Baxter³¹⁾ zwei aus natürlichem Material isolieren, beide sind physiologisch aktiv. Das von Isler und Mitarbeitern³²⁾ synthetisch erhaltene Präparat hat die gleiche Wirkung wie natürliches Vitamin A, obwohl hier

³¹⁾ J. Amer. Chem. Soc. 69, 136 [1947].

nicht ohne weiteres mit sterisch einheitlichem Material gerechnet werden kann.

Es hat sich also beim Vitamin A gezeigt, daß die physiologische Aktivität nicht an eine einzige bestimmte Konstitution gebunden ist. Allerdings ist bei allen bisher aufgefundenen hochwirksamen Verbindungen das volle Kohlenstoffgerüst erhalten geblieben, während die funktionelle Gruppe nicht von entscheidender Bedeutung ist. Mit Ausnahme der Vitamin A-Säure und der Vitamin A-Äther besitzen alle übrigen Verbindungen bis jetzt nur theoretisches Interesse.

Eingeg. am 19. Mai 1949.

[A 215]

Über die Regelung der Wasser- und Lipoidlöslichkeit pharmazeutisch wirksamer Verbindungen

Von Dr. C. SCHÖLLER, BASF., Ludwigshafen

Durch Polyoxäthylierung von Verbindungen mit umsetzungsfähigem Wasserstoff mit überschüssigem Äthylenoxyd oder Einführung wasserlöslicher Polyglykoläther können hydrophile Verbindungen erhalten werden. Das Verhältnis von Fett- und Wasserlöslichkeit kann wunschgemäß variiert werden. Die Bedeutung der Methode wird an zahlreichen Beispielen gezeigt.

Wege zur Darstellung hydrophiler Verbindungen

Die Überführung wasserunlöslicher organischer Verbindungen in hydrophile Derivate, die in Wasser leicht verteilt oder löslich sind, kann unter bestimmten Voraussetzungen durch Einführung salzbildender Gruppen, insbes. von Sulfo-Gruppen oder Carboxyl-Gruppen erreicht werden.

Gleichgültig, ob man saure Schwefelsäureester oder echte Sulfosäuren erzeugt oder die hydrophilen Sulfo-Gruppen über Brücken, etwa mittels der Chloräthansulfosäure einführt, in allen Fällen erfolgt ein ziemlich brutaler, die Lipoidlöslichkeit aufhebender Eingriff in die Molekel, der im allgem. zu überwiegend molekulardispersen, bei Überschreiten der kritischen Konzentration auch zu kolloiden Lösungen in den in Frage kommenden wäßrigen Verdünnungen führt, ohne daß es möglich wäre, Zwischenstufen in den für bestimmte Indikationsgebiete optimalen Verteilungsgrad festzulegen. Jedenfalls ist keine Variation in der Richtung kolloidaler Verteilung möglich, vom Austausch des Kations abgesehen.

Die Verwendung von Carboxyl-Gruppen an Stelle der Sulfo-Gruppen zur Herbeiführung der gewünschten Wasserlöslichkeit bringt in diesem Sinne ebenfalls keine wesentlichen Fortschritte.

Zudem führen beide Möglichkeiten zu Derivaten, deren Beständigkeit in wäßrigen Lösungen gegenüber 2- und 3-wertigen Kationen je nach Molekelgröße der Ausgangsverbindung mehr oder weniger begrenzt ist.

Eine andere Möglichkeit, zu wasserlöslichen Verbindungen zu gelangen, ist bei basischen Verbindungen dadurch gegeben, daß man sie in Salze überführt.

Nicht selten werden auf pharmazeutischem Gebiet lipoidlösliche Basen in Form ihrer wasserlöslichen, meist mineralsauren Salze verwendet. Indessen wird auch hier zwangsläufig eine Wasserlöslichkeit erreicht, die – wenn man von dem üblichen Austausch des Anions oder der Substitution der Base z. B. durch hydrophile OH- oder NH₂-Gruppen absieht – kaum weitgehende Variationsmöglichkeiten zuläßt. Außerdem sind solche Salze im allgem. nur in neutralem oder saurem Bereich wasserlöslich, während sie sich in alkalischen Lösungen wieder ausscheiden.

Wasserlöslichkeit, auch in alkalischen Lösungen, wird durch Überführung der Amine in quaternäre Ammoniumverbindungen bzw. deren Salze durch Peralkylierung erreicht. Auch in diesem Falle kommt es zu einer bestimmten eindeutigen Löslichkeit, die sich kaum variieren läßt. Je nach Molekelgröße und Art der Substituenten wird molekulardisperse oder kolloidale Verteilung erzielt¹⁾. Die auf diese Weise erhaltenen wasserlös-

lichen Verbindungen sind auch in alkalisch, wäßrigen Verdünnungen genügend löslich. Eine Steigerung der Löslichkeit ist aber kaum möglich, es sei denn, daß mehrere peralkylierbare Gruppen in der Molekel vorhanden sind.

Eine gemeinsame Anwendung der durch Sulfierung oder Carboxylierung erhaltenen anionaktiven Verbindungen und der durch Peralkylierung erhaltenen basischen Verbindungen ist in vielen Fällen nicht möglich, da je nach Molekelgröße und Mischungsverhältnis mit Fällungen zu rechnen ist.

Variierbare Wasserlöslichkeit durch Polyoxäthylierung oder Einführung wasserlöslicher Polyglykoläther

In ganz anderer Weise hat man den Übergang hydrophober Verbindungen zu wasserlöslichen in der Hand, wenn man als hydrophile Reste eine Häufung von Äther-Brücken oder Hydroxyl-Gruppen benutzt, wobei wasserlösliche, nicht-ionogene Verbindungen entstehen. Die Sauerstoffatome der Äther-Brücken sind imstande, durch Nebenvalenzbeteiligung Wassermolekülen zu binden und damit die gewünschte Löslichkeit in wäßriger Verdünnung zu bewirken.

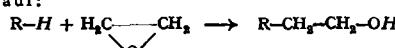
Man kann die Häufung der Äther-Bindung entweder durch sucessive Polyoxäthylierung, d. h. durch Einwirkung von überschüssigem Äthylenoxyd auf Verbindungen mit umsetzungsfähigem Wasserstoffatom erreichen oder durch Einführung schon gebildeter, wasserlöslicher Polyglykoläther beliebiger Kettenlängen in unlösliche oder schwerlösliche Ausgangsstoffe mit substituierbaren Wasserstoffatomen.

Dieses wasserlöslichmachende Prinzip läßt sich auf höhermolekulare aliphatische, aliphatisch-aromatische und aromatische Verbindungen der verschiedensten Art anwenden; man kann jede beliebige Oxäthylierungsstufe und damit eine weitgehende Regulierung des Verteilungsgrades in Wasser im grobdispersen und kolloidalen Bereich erzielen.

Je nach der Molekelgröße bzw. Anzahl der C-Atome des Ausgangsstoffes und der Zahl der eingeführten Äthylenoxyd-Gruppen kann man ferner das Verhältnis von Fett- und Wasserlöslichkeit variieren, wobei mit zunehmender Beladung durch Äthylenoxyd der Dispersitätsgrad in Wasser steigt, während die Lipoidlöslichkeit wohl zurückgeht, jedoch nicht aufgehoben wird.

Darüberhinaus kann im Bedarfsfalle die Wasserlöslichkeit gesteigert werden, wenn man in die jeweils endständige Hydroxyl-Gruppe noch salzbildende Gruppen einführt.

Reaktionsverlauf:



¹⁾ Dies gilt auch analog für Sulfonium-, Phosphonium, Arsonium- und Stibonium-Verbindungen.