1536. Hermann Pfanz und Helmut Dorn

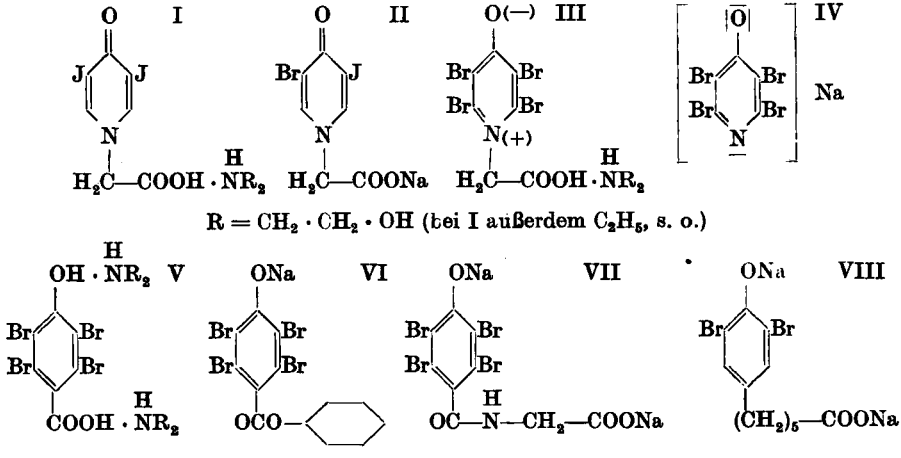
Synthese kernhalogenierter Hippursäuren und Pyridone und Prüfung ihrer Röntgenstrahlenabsorption*)

Aus der Pharmazeutischen Abteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg

(Eingegangen am 6. Juni 1956)

Auf instrumentellem oder physiologischem Wege in bestimmte Organe gebrachte Elemente großer Ordnungszahl (OZ) imVergleich zu den Ordnungszahlen der das Körpergewebe aufbauenden Elemente benutzt man bekanntlich, um diese Organe durch ihre nun stärkere Strahlenabsorption röntgenologisch sichtbar zu machen. Da uns interessierte, bis zu welchem Grade man das in Röntgenkontrastmitteln meist verwendete Element hoher OZ Jod (53) durch das unbeschränkt verfügbare Brom (35) ersetzen kann, synthetisierten wir bisher nicht beschriebene kernhalogenierte Verbindungen, deren Konstitution eine organspezifische Ausscheidung, vor allem in die Nieren, erwarten ließ.

Für eine Auswahl davon verglichen wir in vitro die Röntgenstrahlenabsorption mit der einer wäßrigen Lösung des Diäthanolamin (4,5/10-Mol)-Diäthylamin (5,5/10 Mol)-Salzes der bekannten 3,5-Dijod-4-pyridon-N-essigsäure (I):



Die Konzentrationen, bei welchen wäßrige Lösungen von II—VIII ein Röntgenstrahlenbündel in gleichem Maße schwächen wie eine 0,2 molare Lösung von I, schätzten wir zunächst auf Grund folgender Überlegung ab:

Für die Intensität J einer Röntgenstrahlung hinter siner absorbierenden Schicht mit dem Massenschwächungskoeffizienten $\frac{\mu}{\varrho}$ (ϱ = Dichte) gilt

*) Aus der Dissertation von *Helmut Dorn*, Leipzig 1955.

Herrn Prof. Dr. *W. Treibs*, Dir. des Instituts für Organische Chemie der Universität Leipzig, sei für sein Einverständnis zur Veröffentlichung und seine Unterstützung der Arbeit vielmals gedankt.

(1) $J = J_0 \cdot e^{-\frac{\mu}{\varrho} \cdot m}$ J_0 = Intensität vor der Schicht
m = g Substanz/Querschnittseinheit der durchstrahlten Fläche

Im Gebiet der diagnostischen Strahlenhärte (Wellenlänge $\lambda = 0{,}2$—$0{,}6$ Å) setzt sich $\frac{\mu}{\varrho}$ aus einem wellenlängenabhängigen „wahren Absorptionsanteil" $\frac{\bar{\mu}}{\varrho}$ und einem nahezu wellenlängenunabhängigen Streuungsanteil $\frac{\sigma}{\varrho}$ additiv zusammen. Die „wahren Massenabsorptionskoeffizienten" $\frac{\bar{\mu}}{\varrho}$ ändern sich infolge der diskreten Energieniveaus der Elektronen in den Atomen der absorbierenden Elemente nicht über den gesamten λ-Bereich stetig. Die sprunghaften Änderungen an den Absorptionskanten sind für die Eignung bestimmter Elemente als absorbierende Bestandteile in Röntgenkontrastmitteln bedeutungsvoll. Für Jod liegt die K-Absorptionskante bei 0,37 Å, für Brom bei 0,92 Å.

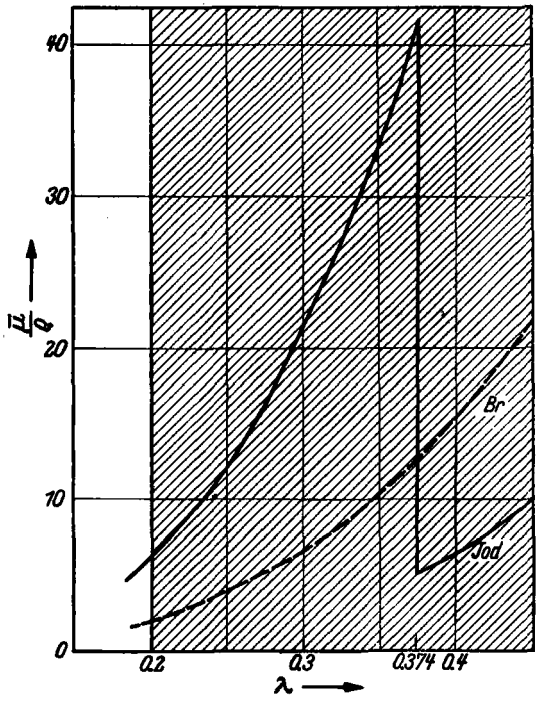


Abb. 1. $\frac{\bar{\mu}}{\varrho}$ im diagnostischen Wellenlängenbereich nach den Gleichungen von *Walter*[1]).

Klinisch vsrwendete Röntgenröhren erzeugen keine monochromatische Strahlung. Die kurzwellige Grenze ihres kontinuierlichen Spektrums ist nach dem *Duane-Hunt*schen Gesetz bei einer Scheitelspannung von 70 kV 0,18 Å, bei 80 kV 0,15 Å.

Da die Intensität sich vorwiegend auf den kürzerwelligen Teil des Spektrums verteilt, außerdem bei größeren Eindringtiefen in den Körper die Strahlung härter wird, ist bei harter Strahlung zu erwarten, daß der größere Anteil einer solchen von Jod besser als von Brom (linker Teil der Kurve), der kleinere von Brom besser als von Jod (rechter Teil der Kurve) absorbiert wird. Wie groß letzterer in vitro ist, mußte das Experiment aussagen.

Wenn die Intensität J_I eines Röntgenstrahlenbündels nach Durchgang durch eine Lösung von I mit $\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_I$ gleich der Intensität J_x nach Durchgang durch eine Lösung von X (= II, III usw.) mit $\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_x$ sein soll, gilt nach (1):

$$J_0 \cdot e^{-\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_I \cdot m_I} = J_0 \cdot e^{-\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_x \cdot m_x}$$

$$(2) \qquad m_x = \frac{\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_I}{\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_x} \cdot m_I = y \cdot m_I$$

[1]) *B. Walter*, Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen *35*, 929, 1308 (1927).

Für die gewünschte Abschätzung wurden zur Auswertung von (2) folgende vereinfachende Annahmen gemacht:

a) Gleich absorbierende Lösungen haben etwa gleiche Dichten.

b) Absorption durch das Wasser und die in den gelösten Verbindungen vorhandenen leichten Elemente — $\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_C = 0{,}157$, $\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_H = 0{,}145$, $\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_O = 0{,}174$, $\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_N = 0{,}164$ (berechnet nach (3) und den von *Walter*[1]) angegebenen $\frac{\sigma}{\varrho}$-Werten) — ist bei allen Lösungen etwa gleich und wird als Konstante in J_0 einbezogen. Die Absorption wäre dann auf die durch die Halogengruppierungen J_2, BrJ, Br_4 und Br_2 bewirkte eingeschränkt.

c) Da die Bezugssubstanz I die Gruppierung J_2 enthält, werden die Verhältnisse $\frac{\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_{J_2}}{\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_{BrJ,\ Br_4,\ Br_2}} = y'$ berechnet unter Verwendung der von *Walter*[1]) zur Berechnung der $\frac{\bar{\mu}}{\varrho}$ bei Wellenlängen unterhalb der K-Absorptionskanten der betreffenden Elemente angegebenen Gleichung

$$(3)\quad \frac{\bar{\mu}}{\varrho} = 0{,}0160 \cdot \frac{N^{3{,}94}}{A} \cdot \lambda^3 \qquad \begin{array}{l} N = OZ \\ A = \text{Atomgewicht} \end{array}$$

und der von *Walter* angegebenen $\frac{\sigma}{\varrho}$-Werte, wobei also die für den rechten Teil der Kurve (s. oben) geltenden Verhältnisse nicht berücksichtigt und demzufolge bei Bromverbindungen zu hohe m_x-Werte erhalten werden. Diese Verhältnisse y′ treten an Stelle von y in (2).

Wenn man nun in (2) $m_I = 0{,}002$ setzt (Bezugslösung von I soll 0,2 m sein), sind m_x die Mole II, III usw., die in 10 ml Lösung gelöst etwa gleiche Absorption bewirken wie die Bezugslösung unter der Voraussetzung, daß stets gleiche Schichtdicken durchstrahlt werden.

Tabelle 1

λ [Å]	$\left(\frac{\bar{\mu}}{\varrho}\right)_J$	$\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_J$	$\left(\frac{\bar{\mu}}{\varrho}\right)_{Br}$	$\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_{Br}$	$\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_{J_2}$:		
					$\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_{BrJ}$	$\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_{Br_2}$	$\left(\frac{\mu}{\varrho}\right)_{Br_4}$
0,20	6,27	6,96	1,94	2,30	1,50	3,02	1,51
0,25	12,25	12,94	3,79	4,15	1,52	3,12	1,56
0,30	21,17	21,86	6,56	6,92	1,52	3,16	1,58
0,35	33,61	34,30	10,41	10,77	1,52	3,18	1,59
0,40	6,84	7,53	15,54	15,90	0,64	0,47	0,24
0,45	9,73	10,42	22,12	22,48	0,71	0,46	0,23

Werte für $\frac{\bar{\mu}}{\varrho}$ und $\frac{\mu}{\varrho}$ (durch Addition der $\frac{\bar{\mu}}{\varrho}$ mit $\left(\frac{\sigma}{\varrho}\right)_J = 0{,}69$ bzw. $\left(\frac{\sigma}{\varrho}\right)_{Br} = 0{,}36$) bei verschiedenen Wellenlängen sowie Werte für y′. Zum Vergleich 2 Reihen Werte für $\lambda > 0{,}37$ Å.

Die linke Hälfte von Tab. 2 gibt für Lösungen von I—VIII die abgeschätzten Konzentrationen und die dahinter gemessenen Intensitäten an, die rechte Hälfte

die Konzentrationen der unter gleichen Meßbedingungen in gleichem Maße absorbierenden Lösungen. Wie erwartet, liegen letztere bei den Bromverbindungen niedriger als die abgeschätzten.

Tabelle 2

Verbindung	Mol/l ber.	ϱ_{20} (Lösg.)	Gew.%	r/min 80 kV; 3,5 mA	Mol/l	ϱ_{20} (Lösg.)	Gew.%	r/min 80 kV; 3,5 mA
I	0,200	1,04	9,5	4,3	0,200	1,04	9,5	4,3
II	0,304	1,05	11,0	3,6	0,270	1,05	9,8	4,3
III*	0,312	1,09	16,4	3,6	0,272	1,08	14,5	4,3
IV	0,312	1,08	12,6	3,7	0,272	1,07	11,0	4,3
V	0,312	1,08	19,1	3,6	0,275	1,07	17,1	4,3
VI*	0,312	1,09	16,0	3,7	0,272	1,08	14,0	4,3
VII	0,312	1,09	16,0	3,6	0,275	1,09	14,3	4,3
VIII*	0,624	1,14	22,5	3,7	0,540	1,11	20,0	4,3

*) durch vorsichtiges Abkühlen gewonnene übersättigte Lösung.

Bei Betrachtung der Molkonzentrationen von II und III in der rechten Hälfte von Tabelle 2 wird deutlich, daß bei 80 kV erst drei Bromsubstituenten einen Jodsubstituenten ersetzen. Bei weicherer Strahlung, die aber bei den gebräuchlichen Röntgenfilmen zu lange Belichtungszeiten erfordert, würden die Bromverbindungen allerdings vergleichsweise viel besser absorbieren.

Als nierenspezifische Trägersubstanzen für das Röntgenstrahlen absorbierende Halogen sind Hippursäure- und seit der Entdeckung der Harnfähigkeit des Selectans[2]) 4-Pyridon-Derivate bekannt. Es gelang uns, von beiden Verbindungsgruppen mit bis zu vier Bromatomen substituierte Derivate zu erhalten.

A. Kernhalogenierte Hippursäuren

Die zur Synthese der Tetrabrom-4-oxy-hippursäure (XI) benötigte Tetrabrom-4-oxy-benzoesäure (IX) war durch Bromierung von 3,5-Dibrom-4-oxy-benzoesäure in 70%igem Oleum nach einer von *Twiss*[3]) für Dibrom-salicylsäure beschriebenen Methode gut zugänglich. Mit Thionylchlorid gab IX unter energischeren Bedingungen höhermolekulare, wahrscheinlich depsidartig verknüpfte Kondensationsprodukte, bei milden Bedingungen fast quantitativ IX-chlorid, das sich mit Glykokollester (XII) in indifferenten Lösungsmitteln zu XI-äthylester umsetzte. Zur Gewinnung von XII ist im Versuchsteil eine elegante Methode angegeben. Zur Verseifung von XI-äthylester wurde zwecks Schonung der Peptidbindung ein mildes Verfahren angewendet, das sich bei allen weiteren Hippursäurederivaten gut bewährte.

3,4,5-Tribrom-hippursäure (XIII)-äthylester war durch Umsatz des entsprechenden Säurechlorids mit XII · HCl in siedendem Benzol gut zugänglich. Das gleiche Verfahren eignete sich zur Gewinnung von XI-äthylester schlechter als das oben genannte. Während XI ein leicht wasserlösliches Di-Na-Salz bildete, war

[2]) *M. Swick*, Klin. Wschr. *8*, 1165, 1623 (1929).
[3]) *L. H. Farinholt, A. P. Stuart* und *D. Twiss*, J. Amer. chem. Soc. *62*, 1237 (1940).

XIII-Na schlecht wasserlöslich und konnte somit nicht zur Absorptionsmessung verwendet werden.

Durch Umsatz von IX-chlorid mit Alkoholen und Aminen wurde eine Anzahl außerordentlich stabiler Ester und Amide von IX synthetisiert, die neben einer hydrophilen Gruppe eine lipophile, die Ausscheidung über Leber und Galle begünstigende, besitzen wie auch die ebenfalls zu Vergleichszwecken neu hergestellte ε-(3,5-Dibrom-4-oxy-phenyl)-capronsäure (Di-Na-Salz = VIII).

Blout, *Resuggan* und *Robinson*[4]) beschrieben die Herstellung von 3,5-Dijod-4-oxy-hippursäure (XIV), für die wir ein besseres Verfahren angeben. Sie stellten fest, daß diese und ihre Carboxy-methoxy-Verbindung wegen unangenehmer Nebenwirkungen trotz guter Harnfähigkeit als Röntgenkontrastmittel ungeeignet sind. Um festzustellen, ob die Verätherung der phenolischen OH-Gruppe die Nebenwirkungen beseitigt, stellten wir 3,5-Dijod-4-äthoxy (XV)- und -propoxy (XVI)-hippursäure durch milde Verseifung ihrer Äthylester her.

Die Gewinnung dieser erforderte die Peptidbindung schonende Methoden, für XV-äthylester Verätherung von XIV in der berechneten Menge Natriumalkoholatlösung mit p-Toluolsulfonsäure-äthylester, für XVI-äthylester Verätherung von XIV-äthylester mit Propylbromid nach *Claisen*.

Überraschenderweise waren die Äther weit toxischer als XIV, und zwar nahm die Toxizität vom Äthyl- zum Propyläther zu.

B. Kernhalogenierte Pyridone

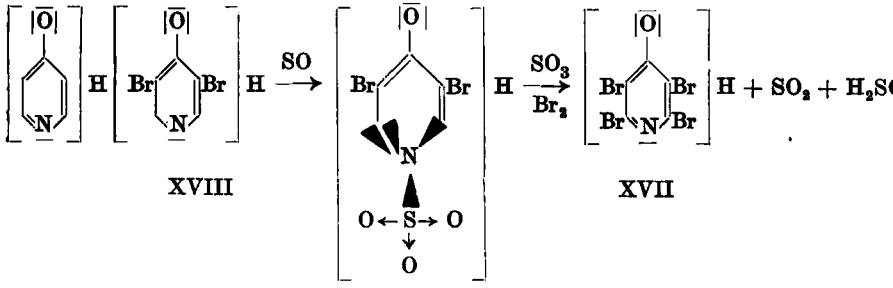
Für die eingangs erwähnte Fragestellung interessierte es besonders, ein mit vier Bromatomen substituiertes Analoges des bisher meist verwendeten pyelographischen Kontrastmittels, der 3,5-Dijod-4-pyridon-N-essigsäure (Perabrodil, Diiodone, Diodrast, Joduron, Falitrast) zu gewinnen, wozu wir 2,3,5,6-Tetrabrom-4-pyridon (XVII) benötigten. Nachdem sämtliche gebräuchlichen Bromierungsmethoden zur Synthese von XVII versagten, war die Bromierung von 3,5-Dibrom-4-pyridon (XVIII), das wir aus einer durch Druckhydrolyse von 4-Pyridyl-pyridiniumchlorid · HCl nach *Koenigs* und *Greiner*[5]) gewonnenen 4-Pyridonlösung erhielten, in 70%igem Oleum erfolgreich.

4-Pyridon, dessen chemischen Eigenschaften links stehende Formel am besten entspricht, wird durch Oxydationsmittel, wie z. B. Brom schon unter milden Bedingungen angegriffen (durch Brom werden bei Zimmertemperatur in einer reinen 4-Pyridon-Lösung 15% oxydativ aufgespalten), während eine Halogensubstitution das Molekül erheblich stabilisiert, wie die unten beschriebene Bromierung von 3-Jod-4-pyridon (XXIII) und die große Beständigkeit von XVIII gegen Oleum zeigt. Die Bromsubstitution von XVIII in 2- und 6-Stellung läßt sich durch einen induktiven Effekt erklären, der von dem koordinativ an den Ringstickstoff gebundenen SO_3 hervorgerufen wird und an den C-Atomsen 2 und 6 eine für elektrophile Substitution günstige Situation schafft.

---

[4]) *B. K. Blout, J. C. L. Resuggan* und *F. A. Robinson*, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. *15*, 16 (1942), E. P. 514103.

[5]) *E. Koenigs* und *H. Greiner*, Ber. dtsch. chem. Ges. *64*, 1054 (1931).



XVIII XVII

XVII löst sich in $NaHCO_3$- und Na_2CO_3-Lösung aber auch in konz. H_2SO_4, aus der es beim Verdünnen mit Wasser wieder ausfällt. Sein basischer Charakter ist also weniger ausgeprägt als der von 3-Jod-5-brom-4-pyridon (XXII), das sich auch in konz. HCl löst. XVII bildet ein gut kristallisierendes Na- und Pyridin-Salz, kein Oxim und Nitrosamin, dagegen zwei Methylverbindungen vom Schmp. 264—266° (XIX) und 143° (XX).

XIX halten wir auf Grund seines hohen Schmelzpunktes und seiner Alkaliempfindlichkeit für N-Methyl-XVII, XX, dessen weit größere Alkalibeständigkeit auf einen heterocyclischen „Phenoläther" hindeutet, für O-Methyl-XVII. Während die Alkalispaltung von 2,3,5,6-Tetrabrom-4-pyridon-N-essigsäure (XXVIII) und XXVIII-äthylester XVII ergab, entstand aus XIX eine Verbindung vom Schmp. 201—202°, die der Analyse nach ein Methyl-tribrom-oxy-pyridon war.

Wie *Dohrn* und *Diedrich*[6]) für Dihalogen-4-pyridone zeigten, ließ sich auch XVII, allerdings unter energischeren Bedingungen, in ein 4-Halogen-pyridin-Derivat überführen. Mit Phosphorpentabromid ergab XVII in guter Ausbeute Pentabrompyridin, das den Hertog und Wibaut[7]) schon als Nebenprodukt bei der Bromierung von 2-Brom-pyridin erhielten.

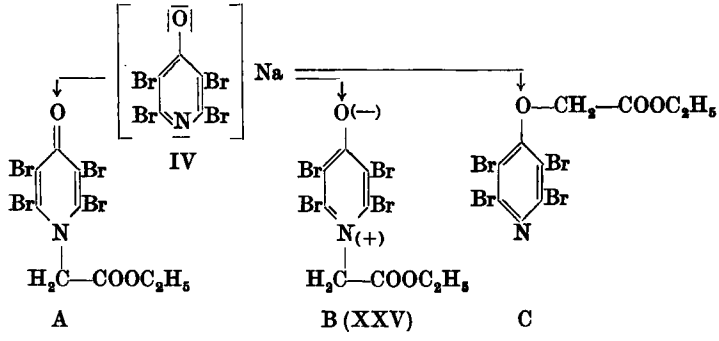
Das oben erwähnte XXIII entstand neben 3,5-Dijod-4-pyridon (XXIV), wenn 4-Pyridon-Lösungen mit 10—15% weniger als 4 Mol Jod/Mol 4-Pyridon in abwechselnd alkalischer und saurer Lösung jodiert wurden und ließ sich von XXIV gut abtrennen. XXIII wurde bisher nur von *Binz* und *Maier-Bode*[8]) beschrieben, die es in geringer Menge aus der Diazotierungslösung von 3-Amino-4-oxy-pyridin mit KJ erhielten. Das durch Bromierung von XXIII in über 90%iger Ausbeute gebildete XXII ließ sich, wie z. B. für XVIII und XXIV schon in der Literatur beschrieben, mit Chloressigsäure in n NaOH leicht zu 3-Jod-5-brom-4-pyridon-N-essigsäure (XXI) umsetzen, die ein in Wasser leicht lösliches Na-Salz (II) bildete.

Während bei der Bromierung von XXIII in wäßriger Essigsäure der Jodsubstituent unangegriffen blieb, entstand bei der Bromierung von XXIV unter den zur Gewinnung von XVII aus XVIII angewendeten Bedingungen ein Gemisch bromierter 4-Pyridone, die kein Jod mehr enthielten. Über das Na-Salz ließ sich aus diesem Gemisch XVII isolieren. Weitere Jodsubstitution von XXIV mit Jod in 70%igem Oleum war nicht zu erreichen.

[6]) *M. Dohrn* und *P. Diedrich*, Liebigs Ann. Chem. *494*, 297 (1932).
[7]) *H. J. den Hertog jr.* und *J. P. Wibaut*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas *51*, 947 (1932).
[8]) *A. Binz* und *H. Maier-Bode*, Angew. Chem. *49*, 489 (1936).

Es wurde gezeigt, daß XVII den 3,5-Dihalogen-Derivaten des 4-Pyridons ähnelt, abgesehen von seinem stärker sauren Charakter. Diesem muß auch zugeschrieben werden, daß XVII weder in wäßrig alkalischen noch in Natriumalkoholatlösungen mit Chloressigsäure reagiert. Erst durch Umsatz von Tetrabrom-4-pyridon-Na (IV) mit überschüssigen α-Brom-carbonsäureestern gelangten wir zu Tetrabrom-4-pyridonyl-carbonsäureestern, die durch Säuren und Alkalien sehr leicht unter Rückbildung von XVII aufspaltbar sind.

Um für 2,3,5,6-Tetrabrom-4-pyridon-N-essigsäure-äthylester (XXV) die reine Ketonformel A auszuschließen, wurde er in wäßrig-alkoholischer Lösung in Gegenwart von Kaliumacetat und in absol. Alkohol in Gegenwart von absol. Pyridin mit Hydroxylaminchlorhydrat umgesetzt, wobei in keinem Falle ein Oxim, im zweiten dagegen schon nach 90minütigem Sieden Pyridinsalz von XVII isoliert werden konnte.



Von den beiden weiteren Formeln B und C für XXV ist C sehr unwahrscheinlich, da XXV dann als Derivat von XX erschiene, wogegen seine große Alkaliempfindlichkeit spricht.

XXVIII war wegen der Alkali- und Säureempfindlichkeit von XXV nur durch Umesterung ihres Äthylesters (XXV) zugänglich. Wie dieser wurde auch XXVIII durch Säuren und besonders leicht durch Alkalien unter Bildung von XVII aufgespalten.

Beschreibung der Versuche

2,3,5,6-Tetrabrom-4-oxy-benzoesäure (IX).

150,0 g 3,5-Dibrom-4-oxy-benzoesäure und 750 ml 70%iges Oleum 30 Min. lebhaft gerührt (mit konz. H_2SO_4 geschmierter KPG-Rührer, Tropftrichter mit kurz unter die Oleumoberfläche reichendem Rohr, Wasserbad von 28—29°), dann unter Rührung im Abstand von je 45 Min. bei 29° 6,6,6,5,5 ml trockenes Brom jeweils in 10 Min. eingetropft, $4^1/_2$ Stdn. bei 29° nachgerührt. Nach Stehen über Nacht langsam unter Rührung auf Eis gegossen, rohe IX mit Wasser gewaschen, zweimal aus 2n Ammoniaklösung umgefällt: 174,0 g (76,0% d. Th.), Schmp. 222°, schwach rosa. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol weiße Nadeln, Schmp. 228°.

$C_7H_2O_3Br_4$ (453,75) Ber.: Br 70,45 Gef.: Br 70,5

Das Di-Na-Salz (IXa) und Diäthanolamin-Salz (V) (1,75 Mol Diäthanolamin/Mol IX) von IX ist in Wasser sehr leicht löslich. LD_{50} von IXa, i.v., 1,5 mg/g Maus. 4 mg und 5 mg V/g Maus i.v, überlebten von 3 Tieren drei. LD_{50} des Di-NH_4-Salzes von IX, i.v., 2 mg/g Maus.*)

Tetrabrom-4-oxy-benzoylchlorid (X): 10,0 g IX mit 50 ml $SOCl_2$ 3 Stdn. bei 45—50°, 2 Stdn. bei 50—55° umgesetzt, rote Lösung durch eine Glasfilternutsche G 3 gesaugt, überschüssiges $SOCl_2$ im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Ausbeute an X, Schmp. 127 bis 128°, nahezu theoretisch.

Ester und Amide von IX: 14,2 g ($^3/_{100}$ Mol) X in 30 Min. unter Rührung in 50—75 ml des entsprechenden Alkohols (bei Zimmertemperatur) bzw. Amins (unter Eiskühlung) gegeben, wobei sie in Lösung gingen. Nach 7tägigem Stehen bei Zimmertemperatur überschüssigen Alkohol (Amin) im Vakuum abgezogen. IX-ester mit Wasser gewaschen, Aminsalze der IX-amide in heißem Wasser gelöst, mit HCl angesäuert und die ausgefallenen IX-amide mit verd. HCl und Wasser gewaschen.

IX — — ester IX — — amid	Summenformel	Mol. Gew.	Ber. % Br	Gef. % Br	Schmp.	Bemerkungen	Ausb. % d. Th.
— n-butyl —	$C_{11}H_{10}O_3Br_4$	509,85	62,70	63,3	96°	weiße Nadeln aus verd. Alkohol	78,8
— cyclopentyl —	$C_{12}H_{10}O_3Br_4$	521,86	61,25	61,2	160°	aus verd. Alkohol	65,4
— cyclohexyl —	$C_{13}H_{12}O_3Br_4$	535,89	59,65	59,7	148°	glänzende, flache Nadeln aus Alkohol	69,2
— n-propyl —	$C_{10}H_9O_2NBr_4$	494,84	64,60	64,6	228°	weiße Nadeln aus Alkohol	57,1
— n-butyl —	$C_{11}H_{11}O_2NBr_4$	508,87	62,82	63,3	212°	weiße Blättchen aus Alkohol	83,8
— i-hexyl* —	$C_{13}H_{15}O_2NBr_4$	536,92	59,54	59,8	197°	aus Alkohol	69,0

* i-Hexylamin, Kp. 123—25°.

2, 3, 5, 6-Tetrabrom-4-oxy-hippursäure (XI)

Glykokollester (XII): Zur Suspension von 27,9 g (2/10 Mol) feingepulvertem XII · HCl in 150 ml trockenem CH_2Cl unter Rührung, Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung die Lösung von 3,6 g NH_3 in 100 ml CH_2Cl_2 (hergestellt unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung und Feuchtigkeitsausschluß) getropft, 1 Std. bei Zimmertemperatur nachgerührt, vom NH_4Cl, das mit trockenem CH_2Cl_2 gewaschen wurde, abgenutscht, CH_2Cl_2 abdestilliert, XII im Vakuum destilliert: 17,5 g (84,8% d. Th.), $Kp._{12}$ 52—54°.

XI-äthylester: Unter Rührung und Eiskühlung zur Lösung von 17,5 g XII in 70 ml absol. Äther in 15 Min. die Lösung von 36,6 g X in 70 ml absol. Äther getropft. Das rosa Gemisch von rohem XI-äthylester und XII · HCl mit verd. HCl und Wasser behandelt, das ungelöste Produkt aus Alkohol umkristallisiert: 31,4 g (75,0% d. Th.) XI-äthylester, weiße Nadeln aus Alkohol, Schmp. 233—234°.

$C_{11}H_9O_4NBr_4$ (538,85) Ber.: Br 59,32 Gef.: Br 59,25

27,0 g (1/20 Mol) XI-äthylester 2 Stdn. mit 600 ml n/4 methanol. KOH im Sieden, 850 ml heißes Wasser zugefügt und Meth. restlos abdestilliert. Nach Erkalten filtriert, mit HCl (1 : 1) bis zur Bläuung von Kongo angesäuert, XI mit Wasser gewaschen, aus verd. Alkohol umkristallisiert: 22,5 g (88,0% d. Th.), Schmp. 248° (Zers.).

$C_9H_5O_4NBr_4$ (510,80) Ber.: Br 62,58 Gef.: Br 62,55

*) Die Toxizitätsbestimmungen wurden im Pharmakologischen Institut der Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. *H. Hofmann*) ausgeführt.

Das Di-Na-Salz (VII) von XI ist in Wasser leicht löslich. LD_{50}, i.v., 4,1 mg VII/g Maus.

3,4,5-Tribrom-hippursäure (XIII)

XIII-äthylester: 20,2 g 3,4,5-Tribrom-benzoylchlorid[9]), 6,5 g feingepulvertes XII · HCl und 125 ml trockener Bzl. bis zum Ende der HCl-Entwicklung (15 Stdn.) im Sieden. Beim Erkalten kristallisiert 16,5 g (69,5% d. Th.) XIII-äthylester in zu Rosetten angeordneten Nadeln, Schmp. 146° (Alkohol).

$C_{11}H_{10}O_3NBr_3$ (443,95) Ber.: Br 54,00 Gef.: Br 54,22

XIII-äthylester wie XI-äthylester verseift, 80,3% d. Th. XIII, Schmp. 199—200°, (verd. Alkohol).

$C_9H_6O_3NBr_3$ (415,89) Ber.: Br 57,65 Gef.: Br 57,62

Das Na-Salz ist in Wasser nur mäßig löslich.

3,5-Dijod-4-oxy-hippursäure (XIV)

In die im Wasserbad von 30° lebhaft gerührte Suspension von 100 g 4-Oxy-hippursäure in 400 ml Eisessig in 30 Min. die Lösung von 169 g JCl in 340 ml Eisessig getropft, dabei die Temperatur auf 50°, in den folgenden 10 Min. auf 65° gebracht, dann 1,4 Liter Wasser von 80° zugefügt und unter Steigerung der Badtemperatur auf 80° 20 Min. lebhaft gerührt, wobei XIV ausfiel. Über Nacht auf ca. 0° gekühlt, XIV mit Bisulfitlösung gewaschen, aus verd. Alkohol oder verd. Essigsäure umkristallisiert: 184,0 g (80,3% d. Th.), Schmp. 223—224°.

LD_{50} des Di-Na-Salzes von XIV, i.v., 5,3 mg/g Maus.

XIV-äthylester: Durch Sättigen einer siedenden Lösung von XIV in absol. Alkohol mit HCl-Gas und einstündiges Kochen, 82,0% d. Th., feine weiße Nadeln aus Alkohol, Schmp. 166°.

$C_{11}H_{11}O_4NJ_2$ (475,05) Ber.: J 53,43 Gef.: J 53,80

3,5-Dijod-4-äthoxy (XV)- und -4-propoxy (XVI)-hippursäure

In die Lösung von 4,6 g (2/10 Mol) Na in 120 ml absol. Alkohol 44,7 g (1/10 Mol) XIV und 42,0 g (2/10 Mol + 5%) p-Toluolsulfonsäureäthylester gegeben. Nach $1^1/_2$stündigem Sieden abgekühlte Mischung mit 450 ml Wasser versetzt, rohen XV-äthylester mit Sodalösung gewaschen (nach zweimaliger Umkristallisation aus Alkohol feine weiße Nadeln, Schmp. 139°), wie XI-äthylester verseift und aus verd. Meth. umkristallisiert: 32,2 g (68,0% d. Th.) XV, feine weiße Nad., Schmp. 175—176°.

$C_{11}H_{11}O_4NJ_2$ (475,05) Ber.: J 53,43 Gef.: J 53,36

Na-Salz von XV in Wasser leicht löslich. LD_{50}, i.v., 1,125 mg/g Maus.

XVI-äthylester: 95,0 g (1/5 Mol) XIV-äthylester, 35,0 g n-Propylbromid, 56,0 g trockenes K_2CO_3 und 800 ml trockenes Aceton 15 Stdn. unter Rührung im Sieden. Nach Abdestillieren des größten Teils des Acetons erhaltenes Produkt mit Wasser, dann mit 200 ml n Na_2CO_3 behandelt und aus Alkohol umkristallisiert: 77,0 g (74,5% d. Th.) XVI-äthylester, feine weiße Nadeln, Schmp. 127°.

$C_{14}H_{17}O_4NJ_2$ (517,12) Ber.: J 49,09 Gef.: J 49,11

Aus den Waschlaugen durch Ansäuern nicht umgesetzter XIV-äthylester zurück.

51,7 g (1/10 Mol) XVI-äthylester verseift wie XI-äthylester: 46,5 g (95,0% d. Th.) XVI, feine weiße Nadeln aus wässerigem Alkohol, Schmp. 199—200°.

$C_{12}H_{13}O_4NJ_2$ (489,07) Ber.: J 51,90 Gef.: J 52,11

Na-Salz von XVI in Wasser leicht löslich. LD_{50}, i.v., 0,825 mg/g Maus.

[9]) *J. Meisenheimer, W. Schmidt* und *G. Schäfer*, Liebigs Ann. Chem. *501*, 149 (1933); *F. Asinger*, J. prakt. Chem. *142*, 291 (1935).

ε-(3, 5-Dibrom-4-oxy-phenyl)-capronsäure

Durch die lebhaft gerührte Suspension von 1/10 Mol der nach *Treibs* und *Falk*[10]) gewonnenen ε-(4-Oxy-phenyl)-ε-oxo-capronsäure in 350 ml Wasser von 40° bis zur Sättigung ein mit Bromdampf beladener Luftstrom gezogen. 50,0 g der in einer Ausbeute von 95,0% d. Th. gebildeten ε-(3,5-Dibrom-4-oxy-phenyl)-ε-oxo-capronsäure, weiße Nadeln aus verd. Alkohol, Schmp. 158°.

$C_{12}H_{12}O_4Br_2$ (380,05) Ber.: Br 42,06 Gef.: Br 42,0

mit 125 ml Toluol, 75 ml Wasser, 5 ml Essigsäure, 100 g amalgamiertem Zn und 175 ml konz. HCl im Sieden, dabei, über 24 Stdn. verteilt, dreimal 50 ml konz. HCl zugefügt. Aus der Toluolschicht 25,5 g (53,0% d. Th.) ε-(3,5-Dibrom-4-oxy-phenyl)-capronsäure, Schmp. 88°.

$C_{12}H_{14}O_3Br_2$ (366,06) Ber.: Br 43,66 Gef.: Br 44,0

Ließ sich wie die analog hergestellte γ-(3,5-Dibrom-4-oxy-phenyl)-buttersäure (weiße Nadeln aus Toluol, Schmp. 111°) im aromatischen Kern nicht weiter bromieren.

2, 3, 5, 6-Tetrabrom-4-pyridon (XVII)

3,5-Dibrom-4-pyridon (XVIII): Aus einer durch Druckhydrolyse von 4-Pyridyl-pyridiniumchlorid · HCl gewonnenen Lösung nach Zugabe von 45%iger NaOH das Pyridin mit Wasser abdestilliert, die zurückbleibende 4-Pyridonlösung vom $p_H = 10$ 30 Min. mit Aktivkohle gekocht. Durch die gelborange Lösung bei 20° unter Rührung langsam ein mit Bromdampf beladener Luftstrom gesaugt, bis die Gelbfärbung des Wassers in der zwischen Reaktionsgefäß und Wasserstrahlpumpe geschalteten Vorlage Sättigung mit Brom anzeigte. Das ausgefallene, weiße XVIII mit warmem Wasser gewaschen, bei 110° getrocknet.

$C_5H_3ONBr_2$ (252,91) Ber.: Br 63,20 Gef.: Br 63,3

101,2 g (4/10 Mol) XVIII bei Zimmertemperatur unter Rührung in 1100 ml 70%igem Oleum gelöst. Reaktionsmischung 120 Stdn. auf 80° gehalten. In den ersten 20 Stdn. 40 ml, den nächsten 60 Stdn. in 15 ml-Portionen weitere 90 ml trockenes Brom unter Rührung zugegeben. Bei vorsichtiger Zersetzung der nach Abkühlung im Scheidetrichter von überschüssigem Brom abgetrennten Oleumlösung mit Eis fiel XVII als feines, weißes Pulver an, nach Waschen mit warmem Wasser und Trocknen bei 110° 140,0 g (85,0% d. Th.), Schmp. 253—255°. Nach Umkristallisieren aus Alkohol oder Eisessig weiße Nadeln, Schmp. 257—258°; in nNaOH, 2nNa_2CO_3, konz. H_2SO_4 leicht löslich; in heißem Alkohol, heißem Eisessig, heißem Tetrachloräthan, $NaHCO_3$ löslich; in Wasser, Ä., Bzl., konz. HCl sehr wenig löslich.

C_5HONBr_4	(410,73)	Ber.: C 14,62	H 0,24	N 3,41	Br 77,83
		Gef.: » 14,53	» 0,24	» 3,40	» 77,8

Tetrabrom-4-pyridon-Na (IV): Beim Erkalten der heißen Lösung von XVII in der doppelten der berechneten Menge 10%iger NaOH zum Teil feinkristallin, zum Teil in weißen Nadeln (70,0% d. Th.). IV abgenutscht, mit eiskaltem Alkohol gewaschen, 2 Stdn. bei 160° getrocknet. Beim Ansäuern der Mutterlauge und der wässerigen Lösung des Trockenrückstandes der alkoholischen Waschlauge von IV das restliche XVII zurück. In 6,0574 g der bei 18° gesättigten wässerigen Lösung 1,4665 g IV.

Pyridinsalz von XVII (XVIII): Kristallisiert in weißen Nadeln aus der heißen Lösung von XVII in absol. Pyridin-absol. Alkohol. Nach Umkristallisieren aus absol. Alkohol und Trocknen im Vakuum bei Zimmertemperatur Schmp. 204—205°.

$C_{10}H_6ON_2Br_4$	(489,83)	Ber.: C 24,52	H 1,24	N 5,72	Br 65,26
		Gef.: » 24,53	» 1,44	» 5,72	» 65,0

[10]) *W. Treibs* und *F. Falk*, Chem. Ber. *87*, 345 (1954).

Umsatz von XVII mit $NH_2OH \cdot HCl$: Nach $1^1/_2$stündigem Kochen einer Lösung von 5,0 g XVII, 7,5 g $NH_2OH \cdot HCl$, 25 ml trockenem Pyridin und 50 ml absol. Alkohol Lösungsmittel abdestilliert. Der in 50 ml Wasser ungelöst gebliebene Rückstand ergab nach Umkristallisieren aus Alkohol 4,1 g vom Schmp. 199—203°, 0,5 g vom Schmp. 187 bis 201° und 0,4 g vom Schmp. 244—251°. Die beiden ersten Kristallisationen waren unreines XVIII (nach Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 204—205°), die dritte war unreines XVII.

Pentabrompyridin: Feingepulverte Mischung von 14,5 g XVII und 15,0 g PBr_5 8 Stdn. im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Bei der Zersetzung mit Eis anfallendes Produkt mit 150 ml $\frac{n}{2}$ NaOH von 60° behandelt, mit Wasser gewaschen, aus Bzl. umkristallisiert: 12,0 g (72,1% d. Th.) flache, farblose Nadeln, Schmp. 208—209°.

C_5NBr_5 (473,64) Ber.: Br 84,36 Gef.: Br 84,3

N-Methyl-2,3,5,6-tetrabrom-4-pyridon (XIX) und 2,3,5,6-Tetrabrom-4-methoxypyridin (XX): a) Beim 12stündigen Kochen von 13,0 g IV und 20 ml Methyljodid trat keine Reaktion ein.

b) In die Lösung von 16,4 g (4/100 Mol) XVII in 44 ml nNaOH unter Schütteln 11,2 g (8/100 Mol + 10%) Dimethylsulfat gegeben, 25 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, nach Zugabe von 44 ml nNaOH weitere 25 Min. Nach Erkalten ungelöstes Produkt abgenutscht, mit 50 ml nNaOH von Zimmertemperatur behandelt, wobei 4,8 g Gemisch von XIX und XX ungelöst blieben. Aus den angesäuerten alkalischen Lösungen nicht umgesetztes XVII zurück. XX ist gegen siedende nNaOH weit beständiger und in Tetrahydrofuran leichter löslich als XIX, wovon für die Trennung Gebrauch gemacht wurde.

XIX, feine weiße Nadeln aus Eisessig oder Tetrahydrofuran, Schmp. 264—266°, Mischschmp. mit XVII 220—225°.

$C_6H_3ONBr_4$ (424,76) Ber.: Br 75,26 Gef.: Br 76,0

XX, weiße Kristalle aus Alkohol, Schmp. 143°.

$C_6H_3ONBr_4$ (424,76)	Ber.: C 16,96	H 0,71	N 3,30	Br 75,26
	Gef.: » 16,66	» 0,71	» 3,30	» 75,8

c) Zur heißen Lösung von 22,0 g IV in 100 ml trockenem Dimethylformamid 10 ml Dimethylsulfat getropft, 13 Stdn. auf 100° erhitzt, bei 80° Badtemperatur und 14 mm überschüssigem Dimethylsulfat und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Behandlung des weißen kristallinen Rückstandes mit 200 ml Wasser und 100 ml nNaOH blieben 13,5 g XX ungelöst, das mit wenig XIX verunreinigt war. Durch Umlösen aus Tetrahydrofuran XX vom Schmp. 141°. Durch Ansäuern der alkalischen Waschlaugen 5,3 g XVII zurück.

Verhalten von XIX und XX gegen siedende nNaOH: 2,1 g XIX 30 Min. mit 60 ml nNaOH gekocht, nach 10minütigem Stehen auf Zimmertemperatur abgekühlt. Ungelöst blieben 0,3 g unreines XIX, Schmp. 250—252°. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung 1,5 g vom Schmp. 193—197°, nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol feine weiße Nadeln oder glänzende Quader, löslich in 2nNa_2CO_3, Schmp. 201—202°. Analyse entsprach der Formel

$C_6H_4O_2NBr_3$ (361,85)	Ber.: C 19,92	H 1,11	N 3,87	Br 66,26
	Gef.: » 19,94	» 1,29	» 4,00	» 66,1

Aus der Lösung in heißer 2nNaOH kristallisiert in weißen Nadeln ein Na-Salz. 2,1 g XX behandelt wie XIX: 1,7 g XX vom Schmp. 143° ungelöst, 0,3 g unreines XVII vom Schmp. 250—252° aus der alkalischen Lösung.

3-Jod-5-brom-4-pyridon-N-essigsäure (XXI)

3-Jod-5-brom-4-pyridon (XXII): 3-Jod-4-pyridon (XXIII) von XXIV mit siedendem Wasser abgetrennt, aus dem XXIII beim Erkalten in hellbraunen Nadelbüscheln vom

Schmp. 288—290° auskristallisiert, nach Umkristallisieren aus Essigsäure weiße Kristalle, Schmp. 302—303°.

C_5H_4ONJ (221,01) Ber.: J 57,43 Gef.: J 57,4

Durch die Suspension von 110,5 g XXIII in 2 Liter verd. Essigsäure (1 : 1) bei 35° bis zur Sättigung ein mit Bromdampf beladener Luftstrom gesaugt, das weiß ausgefallene XXII mit Wasser gewaschen, mit Essigsäure ausgekocht und mit heißem Alkohol gewaschen: 135,3 g (90,2% d. Th.), Schmp. 327—329° (Zers.).

0,1853 g XXII ergaben nach *Carius* 0,2611 g AgJ + AgBr, ber.: 0,2611 g.

In die Lösung von 90,0 g (3/10 Mol) XXII in 1200 ml nNaOH bei Zimmertemperatur unter Rührung 56,8 g (6/10 Mol) Chloressigsäure eingetragen, 130 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, abgekühlt, angesäuert, rohe XXI nach Umfällung aus $NaHCO_3$ aus Wasser umkristallisiert: 87,3 g (81,5% d. Th.), weiße Nadeln, Schmp. 234—235° (Zers.).

$C_7H_5O_3NBrJ$ (357,95)	Ber.: C 23,49	H 1,41	N 3,91	Br 22,33	J 35,46
	Gef.: » 23,49	» 1,42	» 4,10	» 22,3	» 35,5

Umsatz von IV mit α-Brom-carbonsäureestern

2,3,5,6-Tetrabrom-4-pyridon-N-essigsäure-äthylester (XXV): 200 g IV und 240 ml Bromessigester unter Feuchtigkeitsausschluß und schneller Rührung 8 Stdn. im Metallbad von 170° umgesetzt. Nach Abkühlung des Bades auf 110° überschüssigen Bromessigester im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, kristallinen Rückstand gepulvert, weitere 3 Stdn. unter Vakuum bei 110° gehalten. Nach Behandlung mit Wasser und nNaOH 210,0 g (91,2% d. Th.) XXV, Schmp. 134—137°. Nach Umkristallisieren aus Alkohol weiße Nadeln, Schmp. 139°.

$C_9H_7O_3NBr_4$ (496,82) Ber.: Br 64,34 Gef.: Br 64,46

α-(2,3,5,6-Tetrabrom-4-pyridonyl)-propionsäure-äthylester (XXVI): 65,0 g IV und 85 ml α-Brom-propionsäure-äthylester 26 Stdn. bei 190—200° wie bei XXV umgesetzt. Rückstand nach Behandlung mit 350 ml Wasser von 35° und 150 ml nNaOH von 20° kristallin. Aus Alkohol umkristallisiert, 73,5 g (95,8% d. Th.) XXVI, Schmp. 62°.

$C_{10}H_9O_3NBr_4$ (510,84) Ber.: Br 62,58 Gef.: Br 62,6

α-(2,3,5,6-Tetrabrom-4-pyridonyl)-n-buttersäure-äthylester (XXVII): 50,0 g IV und 70,0 g α-Brom-n-buttersäure-äthylester 22 Stdn. bei 190—200° umgesetzt wie bei XXV. Rückstand nach Behandlung mit Wasser und nNaOH in 250 ml Ä. aufgenommen, ätherische Lösung mit Kohle entfärbt, nach Trocknen über Na_2SO_4 zur Trockne eingeengt, rohen XXVII aus verd. Alkohol umkristallisiert: 33,0 g (54,5% d. Th.), feine weiße Nadeln, Schmp. 58°.

$C_{11}H_{11}O_3NBr_4$ (524,87)	Ber.: N 2,67	Br 60,90
	Gef.: » 2,77	» 61,4

2,3,5,6-Tetrabrom-4-pyridon-N-essigsäure (XXVIII): 30,0 g XXV, 250 ml Eisessig und 2 ml konz. H_2SO_4 8 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abnutschen des über Nacht auskristallisierten Produktes Lösung in 2 Liter Wasser gerührt, ausgefallene weiße Substanz aus einer Lösung von 12,0 g $NaHCO_3$ in 500 ml Wasser umgefällt, rohe XXVIII über ihr Diäthanolaminsalz (aus wenig Wasser) oder durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol gereinigt: 17,2 g (61,0% d. Th.), weiße Nadeln, Schmp. 204—206°.

$C_7H_3O_3NBr_4$ (468,77) Ber.: Br 68,19 Gef.: Br 68,2

Aus Eisessig auskristallisiert und in $NaHCO_3$ unlösliche Produkte mit 2nNaOH 30 Min. gekocht. Aus der angesäuerten Lösung 6,0 g XVII.

Verhalten von XXV und XXVIII gegen Säuren und Alkalien: a) 2,5 g XXV mit 60 ml nNaOH 30 Min. gekocht: 1,7 g XVII; desgleichen nach $17^1/_2$stündigem Kochen mit 100 ml konz. HCl (1,19).

b) 2,3 g XXVIII mit 60 ml nNaOH 30 Min. gekocht: 1,8 g XVII. 3,0 g XXVIII mit 30 ml 42%igem HBr $5^3/_4$ Stdn. bei 110—112°: 2,7 g XVII.

Messung der Röntgenstrahlenintensität hinter Lösungen von I bis VIII

Je 10 ml der Lösungen wurden in jeweils die gleiche Glasküvette von 1,8 × 2,5 × 2,5 cm gefüllt. Als Strahlenquelle diente der Neo-Tridoros (Siemens-Reiniger), ein klinisch verwendeter 6-Ventil-Apparat. Direkt vor dessen Röhre wurde ein Kasten aus 2 mm-Bleiblech mit einem Fenster in der Größe des Lösungsquerschnittes und einem seitlichen Loch für die Zuführung der unmittelbar hinter der Küvette angebrachten Fingerhutkammer (Wirkvol. 5 ml) gesetzt. Die Intensitäten hinter den Lösungen wurden durch die Ionisationsströme gemessen, die die Strahlung in der mit 140 V gesättigten Fingerhutkammer erzeugte. Als Meßinstrument diente das Siemens-Momentandosimeter, das die Intensität („Dosisleistung") gleich in der Einheit r/min anzeigt. Zunächst wurde hinter Lösungen von I bis VIII mit den in der linken Hälfte von Tabelle 2 angegebenen berechneten Konzentrationen gemessen. Danach wurden die Konzentrationen der Lösungen so lange verringert, bis hinter ihnen die gleichen Intensitäten wie hinter der Vergleichslösung von I erhalten wurden (rechte Hälfte der Tabelle 2). Sämtliche Messungen wurden mit 80 kV und 3,5 mA durchgeführt.

Anschrift: Dr. *H, Pfanz*, Forschungsleiter im VEB Fahlberg-List, Magdeburg-St., Kleiberweg 3.

PROBLEME DES ARZNEIBUCHES

Zum Ersatz des Natriumsulfids durch Thioacetamid (TAA) bei der Arzneimitteluntersuchung

von Helmut Häussermann und Elisabeth Fritz

Aus der Rats-Apotheke in Einbeck

(Eingegangen am 3. April 1956)

Zur Prüfung auf Schwermetall-Verunreinigungen verwendet das DAB 6 Natriumsulfid als Reagenz.

Die Verwendung der Alkalisulfide an Stelle von Schwefelwasserstoff zur Schwermetallfällung wurde erstmalig im gleichen Jahre 1891 von *Kunz* und *Krause*[1]) und von *Polstorff* und *Bülow*[2]) vorgeschlagen. Die heute gebräuchliche Lösung des Natriumsulfids in einem Glycerin-Wasser-Gemisch stammt von *Winkler*[3]), der dieses Reagenz auch schon zu Untersuchungen in der Apotheke vorschlug. Nach ihm soll diese Lösung „monatelang verwendet werden können". Die Einführung der Natriumsulfid-Lösung ins DAB 6 geht auf *Paul, Dietzel* und *Wagner*[4]) zurück. Diese Autoren machen schon darauf aufmerksam, daß es schwierig sei, eine den Anforderungen des DAB 6 entsprechende Ausgangssubstanz im Handel zu beschaffen. Bereits ein Jahr später unterziehen *Herzog* und *Schulze*[5]) das Reagenz einer scharfen Kritik und stellen fest, daß nicht nur die Lösung nicht so haltbar sei, wie *Winkler* es angegeben habe, sondern daß auch die Ausgangssubstanz für dieses Reagenz nicht unverändert aufbewahrt werden könne.

Jedem praktischen Apotheker ist es bekannt, daß dieses Reagenz für die Praxis der Apotheke nicht brauchbar ist. Von einem Reagenz für die Apotheke müssen

[1]) *Kunz* und *Krause*, Pharmac. Zentralhalle Deutschland *32*, 42 (1891).
[2]) *Polstorff* und *Bülow*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *229*, 292 (1891).
[3]) *Winkler*, Angew. Chem. *29*, 219 (1915).
[4]) *Paul, Dietzel* und *Wagner*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *264*, 506 (1926).
[5]) *Herzog* und *Schulze*, Apotheker-Ztg. *42*, 1078 (1927).