

# CHEMISCH WEEKBLAD

ORGAAN VAN DE NEDERLANDSCHE CHEMISCHE VEREENIGING EN VAN DE VEREENIGING VAN DE NEDERLANDSCHE CHEMISCHE INDUSTRIE

*Hoofdredacteur:* Dr. W. P. JORISSEN, Leiden, Zoeterwoudsche Singel 18, (part. adres: Hooge Rijndijk 15, telefoon 1449, postrekening 3569).

*Redactie-Commissie:* Dr. G. de Bruin, Dr. G. C. A. van Dorp, Dr. R. T. A. Mees, Dr. Jan Smit en Dr. J. W. Terwen.

N.V. D. B. CENTEN's Uitgevers-Maatschappij, Amsterdam C., O.Z. Voorburgwal 115, telefoon 48695, postrekening 39514.

INHOUD: Mededeelingen van het Algemeen Bestuur der Nederlandsche Chemische Vereeniging. — Contributie 1935. — Supplement op de ledenlijst. — Recueilregister. — Lijst van Chemische Fabrieken. — Prof. Dr. E. Fourneau, La chimiothérapie des protozoaires. — Boekaankondigingen. — Chemische kringen. — Personalialia, enz. — Ter bespreking ontvangen boeken. — Correspondentie, enz. — Aangeboden betrekkingen, werk, subsidies, enz. — Gevraagde betrekkingen. — Prof. Dr. D. van Os, Vacantiecursussen 1935. — Vraag en aanbod. — Verbetering.

## MEDEDEELINGEN VAN HET ALGEMEEN BESTUUR DER NEDERLANDSCHE CHEMISCHE VEREENIGING.

### Nieuwe leden.

De in het Chemisch Weekblad van 15 December 1934 onder 54—63 opgenomen candidaat-leden zijn thans aangenomen als (gewone of buitengewone) leden.

#### Candidaat-leden:

- 86: Heertjes (Ir. P. M.), Oegstgeest, Wilhelminapark 24, ass. v. d. chem. techn. a. d. T. H.;
- 87: Makkink (Ir. J. Ph.), Alkmaar, Wilhelminalaan 24; beiden voorgesteld door Prof. Dr. Ir. H. I. Waterman te Delft en Ir. W. J. Hessels te Wassenaar.
- 88: Wiemans (J. L.), techn. stud., den Haag, Beeklaan 462; voorgesteld door Dr. Ir. F. Ph. A. Tellegen en Ir. Jac. Stuurman Jr., beiden te Delft.
- 89: Valkenburg (Ir. J. J.), Leiden, van Slingelandtweg 9, leeraar gem. H. B. S. 5-j c.; voorgesteld door Dr. W. P. Jorissen te Leiden en Dr. G. J. van Meurs te Dordrecht.

#### Veranderingen aan te brengen in de ledenlijst.

- Blz. 36: Douwes (Ir. D.), Veendam, Parklaan 1.
- „ 39: Gastel (Mej. Dr. A. J. P. van), Amsterdam-Z., Bachstr. 17.
- „ 45: Hoekstra (Dr. J.), Eindhoven, Leenderweg 138c.
- „ 48: Jacobs (Ir. G. H. W.), Helmond, Kanaaldijk 81, ing. b. N. V. de Wit's Dekenindustrie.
- „ 56: Leniger Jr. (Ir. H. A.), Dordrecht, v. Slingelandtlaan 3i, ass. T. H.
- „ 66: Postma (Dr. J.), Utrecht, Frans Halsstraat 33, leeraar R. H. B. S.
- „ 75: Stoutjesdijk Pzn. (Ir. L. C.), Groningen, 2e Willemstr. 18a.

#### Wie kent het adres van:

den Heer Ir. C. A. Scheepens, vroeger Batavia-C., Java (N.O.-I.), Pasoeroeanweg 10?

Met mededeeling zal men den Secretaris zeer verplichten.

\* \*

De penningmeester verzoekt den leden, de voor 1935 verschuldigde contributie te voldoen, bij voorkeur door storting of overschrijving op postrekening 7680 van de Ned. Chem. Ver. te Dordrecht.

De contributie bedraagt: voor leden in Nederland en in Ned. Oost- en West-Indië f15.—, met abonnement op het Recueil f21.—; voor leden in het buitenland f18.—, met abonnement op het Recueil f24.—.

\* \*

### Supplement op de ledenlijst.

Een dezer dagen zal het supplement op het Chemisch Jaarboekje deel IA (Personalialia) aan de leden en donateurs worden toegezonden. Het is eind Januari afgesloten en bevat alle veranderingen, die na de verschijning van de ledenlijst in het Chem. Weekblad tot en met de aflevering van 2 Febr. j.l. zijn opgenomen.

De in de afleveringen van 9 en 16 Februari 1935 vermelde wijzigingen konden in dit supplement niet meer worden opgenomen. Zij blijven, evenals de verdere in den loop van het jaar aan te brengen veranderingen liggen tot de nieuwe volledige uitgave van de ledenlijst, die waarschijnlijk in het begin van het jaar 1936 zal verschijnen.

De secretaris doet een dringend beroep op alle leden en donateurs, alle veranderingen, ook de geringste, die in hun naam, adres, titel, betrekking of beroep moeten worden aangebracht en nog niet in de ledenlijst of het supplement vermeld zijn, ten spoedigste aan hem op te geven, bij voorkeur onder gebruikmaking van een der in het jaarboekje gelegde briefkaart-formulieren. Een volledige en betrouwbare ledenlijst is voor vele leden van groot belang.

Dr. G. J. VAN MEURS, Secretaris-penningm..

Burgem. de Raadsingel 23f, Dordrecht,  
giro 7680, telef. (huis) 3867, (lab.) 5231.

### Recueilregister.

Deel II van de „Tables générales des tomes 1—50“, is thans verschenen. Het omvat „table alphabétique des auteurs“, „table des matières“ en „table des substances organiques“ over de deelen 39 (1920) tot 50 (1931). Aan hen, die den wensch te kennen hebben gegeven, een exemplaar tegen gereduceerden prijs te ontvangen, is het werk toegezonden.

Ongetwijfeld is dit register, dat een boekwerk vormt van 322 bladzijden, voor een groot aantal leden van belang, in de eerste plaats voor hen, die reeds jaren op het Recueil geabonneerd zijn en nu door dit register zich snel kunnen oriënteren over de plaats, waar zij een bepaalde verhandeling of de beschrijving, bereiding, enz. van een bepaalde verbinding kunnen vinden.

Het Algemeen Bestuur heeft besloten, de gelegenheid zich dit register tegen intekenprijs aan te schaffen, nog tot 1 Maart a.s. (voor leden in Nederlandsch Oost- en West-Indië tot 1 April a.s.) open te stellen. De gereduceerde prijs bedraagt f5.— voor een ingenaaid, f6.50 voor een gebonden exemplaar.

Ook de oplaag van deel I, dat 416 bladzijden telt en de registers over de deelen 1 (1882)—38 (1919) bevat, is nog niet geheel uitgeput. Wie vóór bovengenoemden datum de beide deelen bestelt, betaalt slechts f12.50 voor ingenaaide, f15.75 voor gebonden exemplaren.

Bestellingen uitsluitend aan den Secretaris-Penningmeester te richten.

### Lijst van Chemische Fabrieken.

De laatste bewerking van de nieuwe lijst van Chemische Fabrieken is thans onderhanden.

Aan die directies van fabrieken, die nog geen gegevens voor de lijst mochten hebben ingezonden, of die nog veranderingen in de gedane opgaven mochten wenschen, wordt verzocht vóór 17 Februari a.s. mededeeling van gegevens of gewenschte veranderingen te zenden aan den secretaris van de Redactie-commissie voor het Chemisch Jaarboekje, Dr. G. L. Voerman, Den Haag, Bezuidenhout 171.

616.93 : 615.7

LA CHIMIOTHÉRAPIE DES  
PROTOZOAIRES \*)

par

ERNEST FOURNEAU.

Presque aussitôt après que Pasteur, Koch et leurs élèves eurent découvert les agents des principales maladies microbiennes, les moyens de les conserver et de les multiplier en cultures pures, de transmettre ces maladies d'un animal à l'autre, on a entrepris des essais de Chimiothérapie en faisant agir des antiseptiques (dont quelques-uns étaient connus de toute antiquité, tels que les huiles essentielles), d'abord sur des cultures, puis chez l'animal infecté. Je crois bien que Chamberland et Roux ont été les premiers à s'orienter dans cette voie où ils furent suivis par Koch, Behring et bien d'autres. Ces premiers expérimentateurs ont d'abord constaté que le sublimé empêchait (à une dose inférieure à un millionième) le développement des germes infectieux dans les cultures. Si on ne tient pas compte du poids de la charpente osseuse, cette concentration permet de saturer un mammifère avec une quantité de sublimé largement suffisante pour le stériliser, en supposant naturellement que le produit se répande partout. Cependant, dans aucune infection, on n'a pu observer la moindre action sur la marche de la maladie; bien au contraire, l'organisme affaibli par l'effet toxique du sublimé, succombait plus facilement à l'infection.

Il est naturel qu'on ait ressenti une certaine déception et que la chimiothérapie des maladies microbiennes ait été délaissée pendant longtemps. — Behring a traduit cette déception dans une phrase qui a été reproduite par Morgenroth:

„On peut considérer comme une loi que les „tissus et les cellules de l'organisme de l'homme et „des animaux sont plus susceptibles, vis à vis de „l'action toxique des désinfectants, que n'importe „quelle bactérie connue.

„Aussi, avant qu'un antiseptique ait des chances „de tuer des bactéries ou d'inhiber leur croissance „dans le sang ou les organes, l'animal lui-même est „tué. Le pessimisme de ceux qui déclarent que la „désinfection dans un organisme vivant est à „jamais impossible, n'est que trop justifié.”

Bien des années plus tard, Ehrlich, injectant un certain produit à une souris moribonde, tellement bourrée de parasites qu'il n'y avait presque plus de place dans son sang pour les globules rouges, la ramenait à la vie par une seule injection, et cela, avec une dose de médicament 10 à 12 fois inférieure à la dose toxique. — Ce jour-là, Ehrlich éprouva certainement une joie profonde: entraîné par sa puissante imagination, il a dû se croire maître de toutes les infections.

La „therapia sterilisans magna” était donc une chose réalisable. On pouvait atteindre un parasite, une cellule étrangère au corps d'un animal, sans incommoder ce dernier. — Ce qu'Ehrlich avait pu obtenir chez une souris pour une infection déterminée,

n'était-ce pas possible pour toutes les infections, chez le rat, le cobaye, le lapin, le chien, les grands animaux, l'homme?

Pourquoi Ehrlich a-t-il réussi si brillamment alors que ses prédécesseurs avaient, sinon tout à fait échoué, du moins obtenu des résultats incomplets? — C'est pour plusieurs raisons.

I — Toutes les opérations que l'on faisait subir aux molécules organiques, avant Ehrlich, avaient en vue le traitement des symptômes. On essayait, par exemple, d'abaisser la fièvre par des médicaments, mais on ne se préoccupait pas de l'origine même de la fièvre. En un mot, on suivait exclusivement les manifestations organotropiques des médicaments. Or, dans le cas de la chimiothérapie proprement dite, il ne s'agit pas de modifier des substances pour leur imprimer une action plus ou moins forte sur tel ou tel organe, il s'agit avant tout d'exalter leur parasitotropie, ou plutôt, de rendre l'écart entre la parasitotropie et l'organotropie de plus en plus grand.

Bien entendu, on savait depuis Bunsen et Bayer que, même dans la série de l'arsenic, le simple remplacement de l'hydroxyle de l'acide arsénique par un ou deux restes méthylés ou, si l'on préfère, l'introduction de l'alcool méthylique dans l'acide arsénieux avec départ d'eau, faisait disparaître presque complètement l'action toxique de ces poisons redoutables. Les produits ainsi obtenus sont bien connus sous le nom de cacodylates et méthylarsinates. — On savait également que la codéine était beaucoup moins toxique que la morphine qui n'en diffère que par le remplacement de l'hydrogène de la fonction phénolique par  $\text{CH}_3$ . — On savait que l'acétylation de l'aniline supprime la toxicité de cette dernière, etc.

Mais ce qu'il y eut de tout à fait nouveau dans l'oeuvre d'Ehrlich, ce fut l'application des procédés de la chimie organique au traitement des maladies infectieuses. C'est donc à juste titre qu'on le considère comme le véritable fondateur de la chimiothérapie, branche nouvelle à la fois de la chimie et de la biologie, qu'on peut définir très simplement: la science de l'antisepsie interne, science dont la méthode essentielle consiste dans la transformation d'une substance chimique donnée, reconnue comme ayant un certain degré d'activité, en vue d'en exalter le pouvoir antiseptique.

II — La deuxième raison, c'est l'ampleur de l'aide qui lui fut offerte par l'industrie, la banque et les pouvoirs publics. — C'est l'industrie, en effet, qui lui a permis de réunir autour de lui une équipe d'excellents chimistes et qui lui a fourni gratuitement des centaines de produits dont il avait besoin ainsi que des milliers d'animaux indispensables pour les expériences. — C'est un banquier qui a donné les fonds pour l'édification de l'Institut de Chimiothérapie dit: Speyer Haus, où ont été faites les principales recherches d'Ehrlich.

III — La troisième raison du succès d'Ehrlich, c'est qu'il n'opérait pas sur les mêmes parasites qu'au début de l'ère pastorienne. — Il existe, en effet, entre les maladies infectieuses, des différences essentielles et nous pouvons faire tout de suite une première division: d'un côté, nous placerons les *maladies microbiennes*, dont les agents sont des végétaux, et sur lesquelles avaient porté les premiers essais infructueux de chimiothérapie, et de l'autre, les *maladies à protozoi-*

\* Conférence faite en Hollande mai 1932 (mise au point en décembre 1934).

res, dont l'agent infectieux appartient au règne animal et qui venaient d'être introduites dans la pratique des laboratoires vers le moment où Ehrlich commençait ses recherches.

Les premières sont très résistantes aux médicaments chimiques soit à cause de la nature même du protoplasma et de la couche plus ou moins cireuse qui protège les parasites, soit par le fait que ces derniers se logent dans des nids inaccessibles. Les bactéries donnent en outre naissance à des poisons solubles, des toxines contre lesquelles l'organisme réagit par la production d'antitoxines. Or si la formation d'antitoxines a permis la préparation de sérums et a, de ce fait, rendu moins nécessaire la découverte de remèdes chimiques, elle imprime à l'évolution des maladies bactériennes une allure très protéiforme en la faisant dépendre tout autant de la lutte entre toxines et antitoxines que de la pullulation des germes. Bien souvent les maladies bactériennes guérissent sans intervention; elles sont influencées par des facteurs les plus variés (conditions atmosphériques, alimentation, etc.), même par des conditions psychologiques. Des germes habituellement inactifs deviennent tout à coup virulents. Il est donc bien difficile d'obtenir des images identiques, des infections à marche régulière se terminant toujours par les mêmes symptômes, se reproduisant dans le même intervalle de temps, etc. — Bref, la virulence variable propre à la plupart des germes bactériens, tenant à ce qu'ils produisent eux-mêmes des armes, non seulement pour s'affaiblir mais pour se détruire, complique singulièrement leur étude et rend fort difficile l'évaluation de l'action médicamenteuse, et il est tout naturel que les chimistes se soient orientés de préférence vers des tâches plus faciles.

Les maladies à protozoaires ne donnent pas d'anticorps et ne permettent pas la préparation de vaccins et de sérums. Il fallait donc, de toute nécessité, trouver autre chose, d'autant plus que ces maladies sont le plus souvent incurables. Or, par une chance inespérée, les remèdes chimiques qui, jusqu'ici, ont échoué dans le traitement des maladies bactériennes, se sont trouvés efficaces contre les maladies à protozoaires.

L'étude des protozoaires et tout spécialement des trypanosomes a donc permis de comparer entre eux un grand nombre de médicaments, d'établir certains rapports entre la constitution et l'action et a, en quelque sorte, déblayé le terrain pour le traitement chimique des maladies bactériennes.

Je m'occuperai exclusivement aujourd'hui des maladies à protozoaires et des spirilloles; ces dernières se rapprochent, il est vrai, morphologiquement des bactéries, mais s'en éloignent par leur sensibilité aux médicaments chimiques.

Les principales infections à protozoaires sont: les trypanosomiasés, les amibiases, la malaria, les leishmaniosés, les piroplasmosés.

Les spirilloles les plus répandues sont la fièvre récurrente, la spirillole des poules. — La syphilis, le pian, la spirochétose ictérohémorragique, appartient à une variété de spirillole.

Les *trypanosomiasés* sont surtout des maladies des pays chauds. Elles sévissent aussi bien chez les hommes que chez les animaux, causant des ravages considérables dans tous les pays tropicaux, principalement dans les colonies d'Afrique équatoriale. — Les

plus connues sont, chez l'homme: la maladie du sommeil provoquée par le *Trypanosoma gambiense*, ainsi que par une variété qu'on appelle *Tr. rhodesiense*. Les principales trypanosomiasés animales sont: le nagana, qui est dû au *Tr. brucei*, le debab (*Tr. soudanense*), le mal de caderas, le surra, très répandu dans l'Inde et les colonies portugaises.

Les animaux expédiés des centres d'élevage où ils sont relativement protégés jusqu'aux centres de consommation, doivent traverser des zones infestées par des insectes piqueurs. La plupart meurent en route; les autres sont réduits à l'état de squelette. Le problème de l'alimentation en viande fraîche est donc compliqué d'autant plus que les animaux hébergent plusieurs trypanosomes dont quelques-uns sont particulièrement résistants aux remèdes habituels, tel le *Tr. congolense*.

Dans plusieurs laboratoires on s'occupe de ces questions et on s'oriente surtout vers des associations médicamenteuses: naganol, antimoine, arsenic et antimoine. Des recherches récentes de Launoy apportent une contribution précieuse pour le maniement de ces mélanges.

De toute façon il n'est pas très commode de faire des injections fréquentes à des animaux de grande taille, nombreux et dispersés, et le problème ne sera vraiment résolu que lorsqu'on aura trouvé des médicaments agissant par la voie buccale et qui peuvent être mélangés à la nourriture.

Quant à la *malaria*, qui est de toutes les maladies humaines celle qui cause le plus de ravages, vous savez qu'il en existe trois formes: la tierce bénigne, la tierce maligne, et la quarte, formes que l'on a longtemps confondues, qu'on croyait être des variétés d'une seule et même maladie et qui, en réalité, sont dues à des parasites différents.

Du reste, comme je vous parlerai tout spécialement de la malaria, je serai amené à vous donner quelques détails sur l'évolution de cette maladie qu'il est tout à fait nécessaire de connaître si on veut comprendre l'action des médicaments.

Les principaux remèdes des maladies à protozoaires appartiennent à sept groupes principaux:

1° l'arsenic; 2° les matières colorantes auxquelles nous pouvons adjoindre des substances non colorées mais très voisines des matières colorantes, telles que le 205-Bayer (ou 309 F.); 3° le mercure; 4° le bismuth; 5° l'antimoine; 6° les quinoléines.

Enfin dans un 7ème groupe on peut introduire plusieurs substances dont on a pu noter l'action manifeste sur les protozoaires: l'or, le vanadium, le tellure, certains alcaloïdes, etc.

Avant d'aborder chacun de ces groupes, il est utile d'avoir quelques notions sur les méthodes de la chimiothérapie dans leurs applications aux trypanosomiasés et aux spirilloles expérimentales.

Comme je vous l'ai dit, il existe plusieurs trypanosomiasés. Chacune d'elles réagit aux médicaments d'une façon particulière mais on choisit en général pour les essais dans les laboratoires des trypanosomes peu pathogènes pour l'homme. Le *Tr. brucei* est le plus employé parce qu'il donne, chez les souris blanches, des infections très régulières se terminant par la mort de l'animal en 3 à 4 jours. Les parasites apparaissent rapidement dans le sang où ils sont très faciles

à apercevoir au microscope. L'action d'un médicament peut être visible dès le deuxième jour; elle se traduit soit par la disparition des parasites, soit par une diminution importante de leur nombre, soit par un retard dans l'évolution de l'infection, soit enfin par la guérison définitive.

Bien entendu, l'essai sur les souris ne peut fournir qu'une première indication et créer une sorte de sélection. Il faut, ensuite, quand on a fait son choix, s'adresser à des espèces animales variées, l'évolution des trypanosomiasés étant très différente d'une espèce à l'autre.

Pour les études sur la syphilis, on se sert généralement du lapin. On lui introduit un petit morceau de chancre syphilitique dans le scrotum; au bout de quelques jours les spirochètes sont parfaitement décelables dans le chancre qui se développe peu à peu, prend parfois la grosseur d'une noix, et finit par disparaître au bout de quelques semaines ou au bout de quelques mois. L'action d'un médicament sur la syphilis du lapin se manifeste par la disparition des spirochètes au point où s'est faite l'infection et la cicatrisation rapide du chancre.

### I. Arsenic. Matières colorantes et 205.

#### Antimoine. Mercure. Bismuth.

*Arsenic.* Bien souvent on demande aux chimistes par quel processus intellectuel ils sont parvenus à trouver des substances actives?

Rien mieux que l'histoire de la médication arsenicale ne permet de répondre à cette question. Vous verrez, dans tous les cas, qu'elle n'a pas été l'oeuvre d'un seul homme ni d'un seul pays: c'est un vrai type de collaboration internationale.

L'historique des découvertes dans la série arsenicale a été fait si souvent que je n'y insisterai pas outre mesure. Déjà du temps de Livingstone et de Stanley, on savait que l'acide arsénieux pouvait rendre les plus grands services chez les animaux fatigués ou malades, vraisemblablement atteints de trypanosomiasés dont on ne connaissait pas encore l'agent infectieux. — Successivement, Evans découvre, en 1880, le premier trypanosome pathogène pour les animaux qui détermine la redoutable maladie du surra chez les équidés et les camelidés; — Bruce, en 1897, le trypanosome du nagana et introduit ce protozoaire dans les laboratoires; Castellani, en 1903, le trypanosome de la maladie du sommeil. Enfin Laveran et Mesnil font les premiers essais systematiques de chimiothérapie expérimentale sur les animaux de laboratoire (souris, rats, chiens). Ils améliorent la technique du passage des trypanosomes d'un animal à l'autre et ils constatent que l'acide arsénieux fait disparaître en très peu de temps les trypanosomes de la circulation sanguine. Cette disparition est malheureusement temporaire: si on augmente la dose d'acide arsénieux, on intoxique l'animal, et si on la diminue, la maladie reprend le dessus.

Il s'agissait maintenant de trouver des médicaments plus actifs ou moins toxiques.

Or, en 1860, un chimiste français, Béchamp, au cours de recherches sur la préparation de fuchsine (il se servait de l'acide arsénique comme oxydant) avait isolé une substance arsenicale organique à laquelle il attribua la constitution d'une arsanilide, c'est à dire d'une substance dans laquelle un des H de la fonction aminée de l'aniline était remplacé par le reste arseni-

cal. Cette substance ne l'intéressa pas outre mesure; elle tomba naturellement dans l'oubli. Elle fut exhumée longtemps plus tard par un Allemand, Landsberger, et une Maison allemande la mit dans le commerce sous le nom d'*Atoxyl* comme tonique arsenical. (On lui donne aussi le nom Trypoxyl).

Landsberger ne donnait aucune indication sur la nature de l'atoxyl, ou du moins la formule qu'il attribuait à ce médicament était notoirement fautive. — J'ai montré alors son identité avec le produit de Béchamp. — Sur ces entrefaits un Anglais, Thomas, reprenant les essais avec l'arsenic dans le traitement des trypanosomiasés, eut l'idée d'employer l'atoxyl et mit en évidence ses propriétés remarquables.

A la suite de ces recherches, un Portugais, Kopke et Rhodain et Broden, les bactériologistes belges, administrèrent l'atoxyl avec succès dans le traitement de la maladie du sommeil. Peu de temps après, Salmon montra que ce médicament agit avec une grande netteté sur les accidents primaires de la syphilis; Neisser, Hallopeau, le suivirent dans cette voie qui se montra singulièrement féconde.

C'est à ce moment qu'Ehrlich entreprit les recherches sur l'arsenic qui devaient le conduire à la découverte du 606. Aidé par son élève Bertheim, Ehrlich eut le grand mérite de montrer que l'atoxyl n'est pas une arsanilide, mais de l'acide arsanilique tout à fait comparable à l'acide sulfanilique. La présence d'une fonction aminée libre rend possible toutes sortes de combinaisons, en particulier la formation de diazoïques, le remplacement des fonctions aminées par des halogènes, une fonction phénolique, etc. Enfin la stabilité de la molécule permet l'action d'un réactif chimique énergique tel que l'acide nitrique et par conséquent la création dans le noyau de fonctions nitrées, avec toutes les possibilités de substitutions qu'impliquent cette fonction.

Plus tard un grand progrès fut réalisé par Bart qui montra qu'en faisant agir l'acide arsénieux dans certaines conditions sur les azoïques, on peut fixer directement l'arsenic sur le noyau. Cette réaction a permis de faire plusieurs centaines de produits arsenicaux nouveaux. Michaelis, du reste, avant Ehrlich et Bart avait préparé de nombreux produits arsenicaux qui ne furent pas essayés.

Dès le début de ses recherches Ehrlich a fait deux observations importantes qui orientèrent ses travaux.

La première, c'est que l'atoxyl n'agit pas sur les trypanosomes et sur les spirilles *in vitro*; il devait donc être transformé dans l'organisme en une substance active.

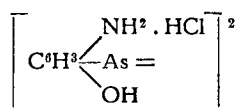
Or la comparaison entre l'acide arsénieux et l'acide arsénique montrait une telle différence d'action entre les dérivés de l'arsenic trivalent et ceux de l'arsenic pentavalent, qu'Ehrlich se demanda si, grâce aux propriétés réductrices de l'organisme que lui-même avait mis en lumière, les produits actifs ne seraient justement pas des dérivés provenant de la réduction des acides arséniques: les oxydes d'arsine et les arsénoïques.

La deuxième observation, c'est que les acides arsenicaux, du moins ceux qu'Ehrlich avait à sa disposition, déterminaient, chez la souris, des troubles nerveux qui semblaient liés à la présence de la fonction acide arsénique, et il hésita d'autant plus à poursuivre des recherches dans une voie qu'il considérait comme dangereuse que les premiers essais de traitement de

la syphilis par l'atoxyl provoquent des accidents graves du côté de la vue.

L'arsénophénylglycine est le premier arsénoïque essayé chez l'homme dans le traitement des trypanosomiasés. Il stérilisait les souris trypanosomées à des doses très inférieures à la dose toxique et Ehrlich crut avoir trouvé enfin le produit qu'il cherchait depuis longtemps lui permettant de réaliser la „therapia sterilisans magna". Pour des raisons sur lesquelles je ne puis insister, l'emploi de ce produit chez l'homme fut abandonné.

Comme je vous l'ai dit, on peut, dans l'atoxyl, remplacer la fonction aminée par une fonction phénolique. L'acide phénolarsinique ainsi obtenu, traité par l'acide nitrique, fournit un acide qui possède une fonction nitrée et une fonction phénolique. Si on réduit seulement la fonction nitrée, par exemple, par du sulfate ferreux, on obtient l'acide aminophénolarsinique dont je vous parlerai tout à l'heure, et si on réduit à la fois la fonction acide arsénieux et la fonction nitrée, on arrive au 606 ou *Salvarsan*, ou arsenobenzol, ou arshenamine.

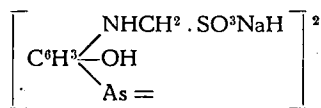


Le 606, comme vous le savez, est mis en vente sous la forme de sel chlorhydrique. C'est un corps fortement acide, qu'il est impossible d'injecter sous la peau sans déterminer des accidents locaux très graves. Comme il contient en outre une fonction phénolique, on peut le dissoudre dans de la soude, et 'est en solution sodique qu'on l'injecte, non pas sous la peau, mais dans les veines.

Les inconvénients du 606 apparurent assez rapidement. Il était nécessaire de faire des injections très diluées qui exigeaient toute une mise en scène. Aussi s'est-on évertué à lui donner une forme plus pratique.

Le dérivé du 606 le plus employé à l'heure actuelle est préparé par Ehrlich en traitant ce produit par la ongalite qui est une combinaison de formol et d'hydrosulfite de sodium. Le corps obtenu, le *néosalvarsan* (arsénobenzol) est tout à fait neutre, très soluble dans l'eau. Il n'exige pas des dilutions très étendues et n'importe quel médecin peut facilement pratiquer l'injection dans les veines avec une petite seringue. Cependant on ne peut l'injecter dans les tissus.

Plus tard on remplaça l'hydrosulfite de soude par le bisulfite. On obtint ainsi le sulfarsénol *myosalvarsan*:



qu'on peut administrer par la voie souscutanée mais qui est assez douloureux.

Bien des essais ont été tentés dans la série des arsénoïques pour remplacer le *Salvarsan* et ses dérivés, mais depuis que ces derniers ont été mis dans le commerce, aucun autre produit arsenical de la série arsénoïque n'a pu entrer en concurrence avec eux. — Est-ce que par une chance extraordinaire, Ehrlich est tombé du premier coup sur le meilleur médicament de la série? — Je crois plutôt qu'il est très difficile de faire plusieurs fois un lancement aussi considérable que celui qui a été mis en oeuvre pour le 606 et ses

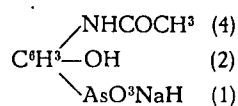
dérivés. Les médecins en ont maintenant une telle habitude et ils le manient si remarquablement qu'il faudrait être très sûr de l'efficacité d'un produit pour leur demander de faire pour lui l'effort qu'ils ont fait pour le *Salvarsan*.

Il valait mieux chercher dans une voie toute différente des arsénoïques et fournir aux médecins des produits d'un emploi beaucoup plus facile pour qu'ils consentissent à tenter des essais.

On se mit donc à regarder de plus près les travaux d'Ehrlich et on constata que les cas d'intoxication nerveuse qui lui avaient fait écarter les acides arséniques, étaient trop peu nombreux pour permettre de rejeter définitivement des substances d'un emploi tellement commode. — D'autre part, l'étude attentive des expériences sur les spirochètes montrait que dans certains cas l'écart entre les acides arséniques et les arsénoïques correspondants était vraiment faible du point de vue de leur action curative. Simultanément en Amérique, à l'Institut Rockefeller et dans mon Laboratoire, on reprit l'étude des acides arséniques. Avec mes élèves, M. et Mme Tréfouël, je m'attachai tout particulièrement aux isomères de l'acide oxyaminophénylarsinique qui avait servi de matière première pour le 606.

Il en existe 10, dont plusieurs étaient connus et dont nous avons réussi à préparer la série complète après des recherches assez longues. Nous avons mis immédiatement en évidence les propriétés curatives remarquables de deux d'entre eux: l'acide p-oxy-m-aminophénylarsinique, et l'acide o-oxy-p-aminophénylarsinique qui furent d'abord essayés sur les trypanosomes puis sur la syphilis. Tous deux agissent sur les trypanosomes; un seul sur la syphilis.

Ces acides sont altérables à cause des fonctions phénoliques et aminées libres et leur emploi ne pouvait pas être envisagé. Par contre leurs dérivés acétylés sont parfaitement stables, bien cristallisés. L'un est le *stovarsol*, et l'autre l'*orsanine* ou 270.



Chose très intéressante, l'acétylation de l'acide qui fournit le *stovarsol* fait disparaître presque entièrement ses propriétés trypanocides, mais laisse intacte son action sur la syphilis. Par contre, l'acétylation de l'acide o-oxy-p-aminophénylarsinique, non seulement ne lui fait pas perdre ses propriétés trypanocides, mais les exalte.

Le *stovarsol*, mis dans les mains de Levaditi, aidé par mon collaborateur Navarro-Martin, a révélé une propriété des plus importantes; son action par la voie buccale. C'était alors le seul arsenical connu agissant de cette manière. — Fait remarquable; administré par la voie digestive au moment, ou même 2-3 jours après l'infection syphilitique, il empêche le développement de cette dernière.

La principale objection qu'on a faite au traitement préventif de la syphilis par la voie buccale a été celle-ci. — Il est possible qu'après l'absorption du médicament les phénomènes apparents de la syphilis ne se manifestent pas, et c'est justement cela qui est dangereux car on ne peut pas savoir si le parasite ne s'est pas logé dans des organes profonds et même dans le cerveau. Cette guérison apparente peut donc tromper le malade, empêcher un traitement énergique,

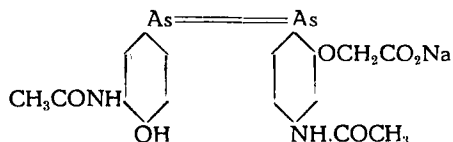
et être la cause de graves accidents de syphilis nerveuse.

Ces objections sont sérieuses; il faut le reconnaître et seul le temps dira si elles sont fondées.

Des expériences récentes qui ont été faites sur des souris semblent cependant montrer qu'il y a vraiment une pénétration du stovarsol dans les centres nerveux. Quand on introduit des morceaux de chancre syphilitique sous la peau des souris, on ne retrouve plus de spirochètes, à la place de l'injection, même peu de temps après et on ne voit aucune manifestation syphilitique extérieure. La souris peut vivre pendant des mois d'une façon apparemment normale; on a même cru pendant longtemps qu'elle était réfractaire. Cependant, si on sacrifie l'animal quelques semaines après l'infection, si on introduit une bouillie faite avec son cerveau dans le scrotum d'un lapin, on détermine chez ce dernier un chancre syphilitique. La souris s'est comportée, comme bien souvent les hommes; la syphilis s'est développée sans aucune manifestation extérieure.

D'autres expériences ont été faites en introduisant directement du virus syphilitique dans le canal rachidien des lapins. Eh bien, si au moment de l'infection, et même plusieurs jours après, on traite les animaux, souris ou lapin, par du stovarsol, le cerveau des souris ne contient jamais de spirochètes, et ces derniers disparaissent également du canal rachidien des lapins. Du reste on traite actuellement de plus en plus la paralysie générale par des injections de stovarsol sodique. Bien des syphiligraphes l'emploient même comme traitement d'assaut en injection intramusculaire sous la forme de sel de diéthylamine (acétylarsan). Grâce à M. Marchoux, ce médicament a également trouvé un emploi très étendu dans le traitement de la dysenterie amibienne, le pian, maladie très répandue en Afrique et qui est une sorte de syphilis, cutanée (Bouffard), et enfin, soit seul, soit combiné à la quinine dans le traitement du paludisme. (Marchoux).

Dans ces derniers temps on est revenu, dans une certaine mesure, aux arsénobenzènes et on a essayé de les rendre injectables sous la peau. Le *solusalvarsan*, dû à Streitwolf, Fehrlé et Herrmann, représente un des efforts entrepris dans cette direction. C'est un arséno mixte du stovarsol et du dérivé oxyacétylé de l'orsanine:



En dehors de ces diverses maladies, le grand emploi des arsenicaux, c'est le traitement des trypanosomiasés, du moins de la trypanosomiasé humaine dite: *maladie du sommeil*.

Cette maladie se manifeste sous deux états qui comportent deux phases séparées l'une de l'autre par un intervalle qu'il est très difficile d'apprécier mais qui peuvent coexister. — Dans la première phase, on trouve généralement des trypanosomes dans le sang ou dans certains ganglions cervicaux. Dans la seconde phase, le parasite pénètre dans les centres nerveux, et des ponctions lombaires sont nécessaires pour établir un diagnostic et par suite un traitement rationnel.

Quand il y a seulement infection sanguine, l'atoxyl

donne d'excellents résultats, mais quand les centres nerveux sont atteints, il n'a pour ainsi dire pas d'action. Si on traitait tous les malades exclusivement par l'atoxyl, la moitié environ seraient guéris complètement, et tous les autres malades dont les centres nerveux sont déjà atteints au moment du traitement, évolueraient presque fatalement vers la mort.

A la suite de patientes recherches, les chimistes américains, Jacobs et Heidelberger, aidés des bactériologistes, Brown et Miss Pearce, ont choisi parmi plusieurs substances un dérivé très simple de l'atoxyl: l'acide glycinamide arsinique ou *tryparsamide*. C'est une substance très peu active sur les animaux de laboratoire et elle agit même moins bien que l'atoxyl dans la première période de la maladie du sommeil; par contre, elle a une action merveilleuse dans la seconde période, et on peut dire qu'elle a sauvé près de 80 % des malades que ne pouvait atteindre l'atoxyl.

Aussi le traitement de la maladie du sommeil, tel qu'il est maintenant pratiqué par presque tous les médecins coloniaux, consistait, jusqu'à ces derniers temps, dans l'emploi de l'atoxyl (qu'on désigne encore sous le nom de trypoxyl) pour tous les malades manifestement de la première période, et la *tryparsamide*, pour tous ceux qui sont à la deuxième période. Comme les ponctions lombaires ne sont pas toujours praticables en pleine brousse on traitait jusqu'ici les malades alternativement par l'atoxyl et la *tryparsamide*.

Mais nous avons préparé, il y a quelques années, une substance arsenicale dont j'ai parlé tout à l'heure, l'*orsanine*; dont l'emploi a subi des vicissitudes nombreuses, mais qui, grâce à la tenacité de quelques médecins coloniaux, semble devoir prendre une place importante dans le traitement de la maladie du sommeil, pour la raison suivante.

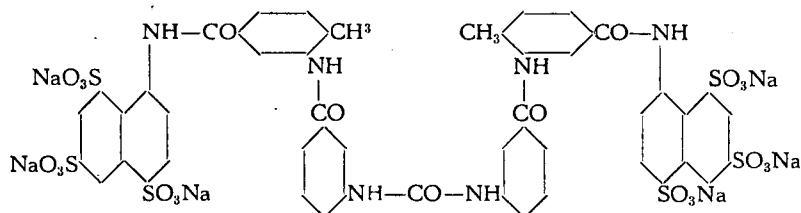
L'*orsanine* agit mieux que l'atoxyl dans la période primaire, et presque aussi bien que la *tryparsamide* dans la période secondaire. Il y aurait toutefois une petite différence en faveur de la *tryparsamide* pour les cas très avancés. Il résulte d'un très grand nombre d'expériences faites par le Dr Sicé que, si on traite comme je viens de le dire, les malades à la première période exclusivement par l'atoxyl, on observe 50 % de rechutes nerveuses qu'on est obligé de soumettre à la *tryparsamide*, sinon elles évolueraient vers la mort, et si on traite les malades exclusivement par la *tryparsamide*, on n'en guérit qu'un petit nombre à cause du peu d'action sur l'infection sanguine. Au contraire, en soumettant les malades immédiatement à l'*orsanine*, 3 à 4 % tout au plus sont atteints finalement de troubles nerveux, et doivent être soignés par la *tryparsamide*. — Il semble qu'il y ait donc là un très grand progrès, car on n'aurait plus besoin de pratiquer l'examen du liquide céphalorachidien.

Bien entendu, étant donnée la facilité d'obtention des acides arsiniques, on en a préparé un grand nombre d'autres. Plusieurs sont actifs sur les trypanosomiasés des souris, quelques-uns ont été essayés chez l'homme.

Mais, jusqu'ici, on n'a pas entendu parler de résultats probants en trypanosomiasé humaine.

Je signalerai toutefois une série tout à fait nouvelle qui a été découverte par Binz et Râth. Elle se distingue de tous les autres arsenicaux connus par le



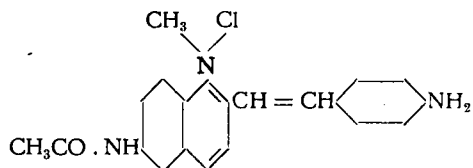


Les places qu'occupent, dans la molécule, les deux acides aminobenzoïques, sont très importantes, et on ne pourrait pas, par exemple les inverser, car on ferait presque entièrement disparaître l'action thérapeutique.

La propriété la plus remarquable du 205, en dehors de son action directe sur les trypanosomes, est qu'il confère à l'organisme une immunité qui peut être de très longue durée. C'est là un fait tout à fait nouveau qui apparente le 205 aux vaccins. Injecté même à de très faibles doses à des souris, il rend celles-ci absolument réfractaires à une infection, même forte, par le nagana, et cette immunité peut persister pendant deux à trois mois. Il est difficile d'admettre que le médicament reste assez longtemps dans l'organisme, et cependant on ne trouve pas d'autre raison pour expliquer cette immunité.

Le 205 n'a pas donné, chez l'homme, les résultats espérés, du moins comme médicament curatif. Cependant de nouveaux essais, faits surtout en l'associant à l'arsenic, à l'antimoine, permettent de penser qu'il trouvera dans la thérapeutique des trypanosomiasés la place qui lui est due.

On peut ranger dans cette série de médicaments ceux qui ont été découverts par Pyman, et étudiés par Browning et Cohen etc. Ces substances appartiennent à la série des styryl-amino-quinoléines. — Le chlorométhylate de l'aminostyryl-acétylamino-quinoléine, qu'on peut représenter par la formule suivante, guérirait une souris atteinte de trypanosomiasés avec une dose 50 fois inférieure à la dose toxique:



Bien que jusqu'ici on n'ait pas entendu parler de l'emploi en grand de ces substances, étant donné leur nouveauté, il m'a semblé intéressant de vous en dire quelques mots.

**Antimoine.** Dès le début des recherches de chimiothérapie Plimmer et Thomson (1907) et presque en même temps, Laveran et Mesnil, constatèrent que l'émétique; ou l'orpiment, possédait une action très intense sur les trypanosomiasés. Malheureusement ce produit est très toxique et on ne pouvait en injecter des quantités suffisantes pour stériliser à coup sûr l'animal. Néanmoins l'indication était précieuse et on se préoccupa naturellement, étant donnée la parenté étroite qui existe entre l'antimoine et l'arsenic, de préparer des dérivés antimoniés construits sur le même modèle que l'atoxyl.

On se heurta à de nombreuses difficultés jusqu'au moment où Schmidt en collaboration avec le Maison von Heyden, puis avec l' I. G., employant une méthode identique à celle de Bart, c'est à dire en traitant les diazoïques par de l'antimoine de soude, réussit à

fixation directe de l'antimoine sur une molécule organique.

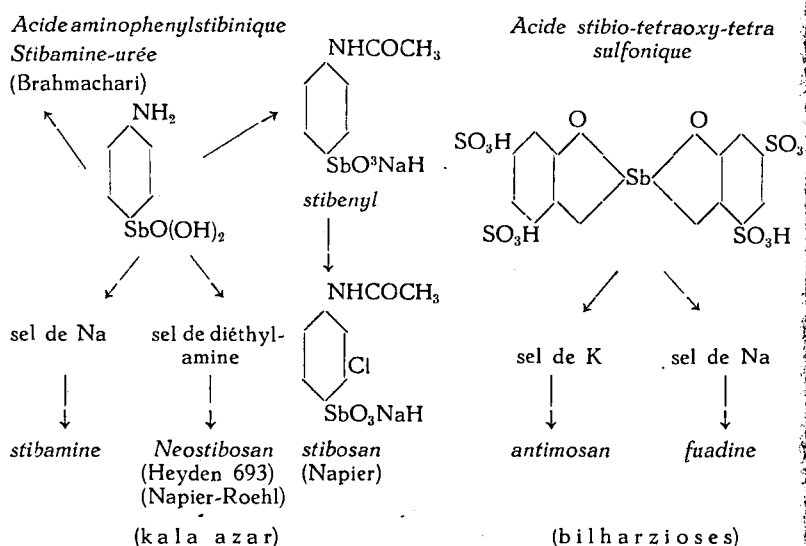
La Maison von Heyden et l'I.G. ont préparé ainsi un grand nombre de produits antimoniés, et en particulier des corps correspondants à l'atoxyl et à l'acétylatoxyl. Ils furent essayés par Uhlenhuth qui est certainement celui qui a contribué le plus au développement de la thérapeutique par l'antimoine après avoir été un des pionniers de la médication arsenicale.

L'antimoine, sous sa forme simple, agissant beaucoup mieux que l'acide arsénieux sur les trypanosomes, on pouvait supposer qu'introduit dans la molécule organique il conserverait sa supériorité. Or, il s'est trouvé que les dérivés antimoniés correspondants aux acides phénylarsiniques n'avaient qu'une action très faible sur les trypanosomiasés. Par contre, ils agissent d'une façon remarquable sur les infections très voisines, les leishmanioses, qui font de grands ravages dans le proche Orient et en Extrême Orient. (Vianna (1913) a découvert l'action de l'antimoine sur les leishmanioses).

Une de ces maladies est très redoutable : c'est le kala azar qui est une grande cause de mortalité dans l'Inde. En Grèce, en Turquie, en Syrie, il existe une leishmaniose très voisine du kala azar, sinon identique, qui est répandue par l'intermédiaire des chiens. — Une autre, le Bouton d'Orient, n'est pas une maladie très grave, mais elle provoque des accidents cutanés pénibles et si fréquents que presque aucun indigène n'en est indemné dans le proche Orient.

En dehors de l'émétique et de l'orpiment, toujours très employés, les dérivés de l'antimoine appartiennent à trois séries différentes : les acides phénylstibiniques; les dérivés sulfurés de l'antimoine dont le type est l'acide stibio-thio-glycolique (thiomalate d'antimoine et de sodium, stibiothiopropansulfonate de sodium; (Roziar, Bull. soc. pharm. 41, 631 (1934)), le thiosalicylate d'antimoine, et enfin des dérivés de l'acide pyrocatechine disulfonique.

Le tableau suivant résume très suffisamment nos connaissances dans le domaine de l'antimoine :



Si les progrès dans la série de l'antimoine n'ont pas été aussi rapides que dans la série arsenicale, cela tient à ce que le travail dans cette série est beaucoup plus difficile et nécessite une main d'oeuvre très exercée. Mais c'est un domaine qui a beaucoup d'avenir, car c'est par millions qu'on compte les mala-



des atteints de leishmanioses ou de maladies très voisines qui jusqu'ici sont exclusivement guéries par les dérivés de l'antimoine, et les progrès suivent maintenant un rythme accéléré.

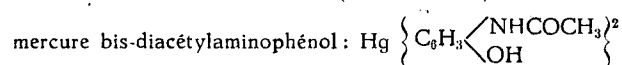
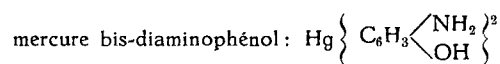
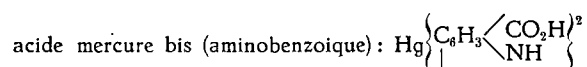
*Mercuré.* De tout temps le mercure a été employé dans le traitement de la syphilis. Encore à l'heure actuelle, c'est un médicament indispensable. L'échec de la „therapia sterilisans magna” dans le traitement de la syphilis, la nécessité de plus en plus grande de trouver des médicaments pouvant agir par la voie buccale, permettant des traitements en dehors de tout centre, poussent maintenant les syphiligraphes à demander aux chimistes de revenir au mercure.

Or, jusqu'ici, on s'est toujours heurté à la grande toxicité de ce médicament, et pour éclairer les difficultés que rencontre un chimiste dans ce domaine, je dois vous donner quelques indications sur les combinaisons du mercure avec des noyaux organiques et en même temps sur les particularités de l'action toxique de ce métal. En mettant de côté le mercure sous la forme au minimum dont on ne connaît aucun exemplaire en dehors de la série minérale et dont le *calomel* est le type, nous connaissons les sels de mercure, comme le *bichlorure*, et comme premier type de dérivés organiques, le *cyanure de mercure*, qui est un terme intermédiaire entre les sels et les combinaisons organométalliques. Parmi ces derniers on connaît des substances dans lesquelles le mercure est lié par une seule valence; à cette série appartiennent le *salicylate de mercure*, mis dans le commerce sous le nom d'*enesol*, l'*hermophényle*, le *novasurool* — et les combinaisons dans lesquelles le mercure est lié par ses deux valences à des noyaux organiques dont le type est le *diphénylmercure*.

Or, quand on a voulu faire des essais de chimiothérapie de la syphilis avec des dérivés mercuriels, on s'est rendu compte, d'une part qu'il était impossible d'employer les sels de mercure simples qui ne permettaient pas, comme avec le 606, la guérison immédiate des chancres syphilitiques à cause de leur extrême toxicité, et que, d'autre part, les dérivés mercuriels dont une seule valence était liée à une molécule organique étaient toxiques dans la mesure où ils contenaient du mercure. On ne trouvait pas dans cette série des différences surprenantes qu'on rencontrait dans la série arsenicale. En un mot, quelles que soient les variations apportées à la molécule organique, elles n'augmentent pas sensiblement les propriétés thérapeutiques ou, si vous le préférez, ne diminuent pas notablement la toxicité.

Il ne reste plus qu'une ressource, s'est de s'adresser aux dérivés du mercure dans lesquels le métal est lié par deux valences. C'est dans cette voie, d'après moi, qu'il faut s'engager, parce que jusqu'ici c'est la seule dans laquelle on a trouvé des grandes différences de toxicité quand on apporte des modifications dans la molécule organique.

Voici, par exemple, trois types de dérivés mercuriels où le mercure est lié par ses deux valences:



Le premier n'est presque pas toxique. Le deuxième est presque aussi toxique que le sublimé. — Le troisième est entre les deux.

Ce qui complique les travaux dans la série du mercure, c'est la difficulté d'établir la toxicité des produits mercuriels. Quand on injecte à un lapin, par exemple, des petites doses de mercure, on ne tue pas l'animal immédiatement. Au début les symptômes sont même très peu apparents. Cependant l'animal maigrit, quelquefois sans arrêt, et au bout d'un mois, un mois et demi, il meurt dans un état de cachexie effrayant. Parfois quand la dose est moins forte, l'animal, après avoir perdu du poids pendant quelques jours, se rétablit, reprend son poids normal et on peut le considérer comme sauvé.

J'ai proposé, il y a quelque temps, de considérer comme dose toxique celle qui fait maigrir l'animal pendant plus de six jours. J'ai remarqué, en effet, que si après cette période l'animal continuait à maigrir, il ne se rétablit plus. C'est donc bien la dose toxique.

Une autre remarque faite par mon élève André Girard et confirmée plus tard par Melville, c'est que la toxicité est très influencée par le régime alimentaire de l'animal, et si on donne à boire au lapin, il supporte une dose de mercure notablement supérieure à celle qui le tue certainement quand on lui donne l'alimentation habituelle. Il faut donc, dans les essais de toxicité mercurielle, tenir grand compte de ce régime alimentaire.

*Bismuth.* Parmi les médicaments antisiphilitiques introduits récemment dans la thérapeutique, le bismuth joue un rôle de plus en plus important.

Balzer est le premier qui ait utilisé le bismuth dans la thérapeutique antisiphilitique. Il fut malheureusement arrêté par quelques accidents tels que : troubles digestifs, amaigrissement, stomatite. Des essais furent également faits en Allemagne par Ehrlich, mais sans résultat. Il faut arriver aux recherches de Sauton et Robert, publiées en 1916, pour pouvoir mettre en lumière d'une façon définitive l'importance du bismuth dans la chimiothérapie des spirilloles et des spirochétoses.

— Les recherches de Sauton et Robert avaient porté exclusivement sur les spirilloles des poules, mais ces chimistes se proposaient de les étendre à la fièvre récurrente et à la syphilis. La mort de Sauton interrompit ces expériences qui furent reprises par Sazerac et Levaditi en 1921 et aboutirent à l'introduction du bismuth dans la thérapeutique de la syphilis.

Les premiers essais montrèrent que le tartro-bismuthate alcalin, ou trépol, exerçait une action efficace, rapide et définitive sur les chancres syphilitiques des lapins. Les résultats étaient si démonstratifs que, peu de temps après ces études sur les animaux, furent entrepris des essais sur l'homme, à l'hôpital Cochin, dans le service du Dr Fournier. Ils furent couronnés d'un grand succès.

Les dérivés bismuthiques communément employés peuvent se diviser en trois groupes:

a) — Ceux qui sont solubles dans l'eau, dont le type est le tartrobismuthate de sodium, ou *trépol*.

b) — Les produits insolubles : bismuth métallique, colloïda, oxyde de bismuth, iodobismuthate de quinine.

c) — Enfin les derniers venus, solubles dans l'huile: camphocarbonate de bismuth (*cardyl, embial*.)

Leur action thérapeutique est à peu de chose près la même : ils agissent en proportion du bismuth qu'ils contiennent, et l'élimination du métal se fait à peu près toujours dans les mêmes conditions. Bref, on n'a trouvé jusqu'ici dans ce domaine rien de comparable à ce qui l'on rencontre parmi les dérivés de l'arsenic, de l'antimoine, des matières colorantes, du 205 et du mercure, c'est à dire des combinaisons dans lesquelles l'élément actif est fortement lié et où l'influence, sur l'action thérapeutique, des modifications chimiques, parfois les plus infimes, subit des oscillations d'une amplitude démesurée. C'est la raison pour laquelle nous ne nous étendons pas sur ce chapitre, malgré la grande importance du bismuth en thérapeutique.

## II. Paludisme.

J'arrive maintenant au traitement de la malaria qui doit intéresser tout particulièrement les Hollandais.

Parmi toutes les affections qui sévissent dans les pays chauds, et même dans une partie des pays tempérés, le paludisme est la plus pernicieuse non seulement parce qu'elle rend indisponibles le plus grand nombre d'individus au point qu'elle diminue dans un pourcentage d'environ 25 % la valeur de la main d'oeuvre dans les colonies, mais c'est également celle qui cause le plus de mortalité.

On ne peut pas dire que la quinine guérisse vraiment le paludisme. Elle coupe, il est vrai, les accès de fièvre; prise d'une façon continue elle garantit dans une certaine mesure l'organisme contre l'infection, mais elle ne fait pas disparaître complètement les parasites. Voilà cependant plusieurs centaines d'années qu'on utilise exclusivement le quinquina, puis la quinine pour combattre le paludisme, et ce n'est que dans ces derniers temps qu'on est arrivé, sinon à la remplacer, du moins à en augmenter notablement l'efficacité grâce à l'adjonction de deux ou trois nouveaux médicaments : la *plasmoquine* et l'*atebrine* (quinacrine et rhodoquine).

Il faut dire que le problème de la chimiothérapie de la malaria est assez compliqué, et pour en comprendre les difficultés il est nécessaire d'avoir quelques notions sur la façon dont cette maladie se développe.

Le germe de la malaria est introduit dans le sang par la piqûre d'un moustique du genre anophèle. Ce germe se présente à ce moment sous la forme d'un filament qu'on désigne sous le nom de sporozoïte. Le parasite, dès qu'il arrive dans le sang, s'y promène quelque temps, puis pénètre dans un globule rouge. — Là, il se développe aux dépens de l'hémoglobine, prend peu à peu la forme d'un anneau plus ou moins vague, et finalement il remplit totalement le globule.

Suivant la nature de la fièvre, le parasite atteint son développement, soit en 48 h, soit en environ 72 h. — Il se divise alors en segments qui sortent du globule. Ces segments du parasite primitif portent le nom de mérozoïtes. Ils peuvent évoluer, soit vers une forme asexuée (schizontes) et ils pénètrent à leur tour dans les globules rouges, s'y développent, se segmentent, et ainsi de suite, soit vers une forme sexuée, et ils donnent alors naissance à un élément mâle et à un élément femelle qui, tous les deux, s'introduisent séparément dans les hématies : ce sont les gamètes.

Le moustique, en piquant un individu atteint de

malaria, absorbe avec son sang les parasites asexués ou schizontes, en même temps que les gamètes. — Les premiers sont détruits dans l'estomac du moustique. — Les parasites sexués, au contraire, s'accouplent. Le gamète mâle donne naissance à des filaments qui vont à la recherche de l'élément femelle. Un seul contribue à la fécondation, les autres disparaissent.

Quand l'élément femelle est fécondé, il devient un oeuf, une zygote qui traverse la paroi du tube digestif et se fixe en arrière du premier plan cellulaire. Il s'arrondit alors, grossit rapidement et prend le nom d'oocyste. A un moment donné ces oocystes, sortes de sacs contenant une multitude de petits fuseaux dont chacun représente un sporozoïte, s'accumulent dans les grandes salivaires de l'insecte, s'échappent au moment de la piqûre par le moustique — se répandent dans le sang de l'animal piqué — et le cycle recommence.

Quant aux éléments sexués qui sont restés dans le sang de l'homme, après la piqûre la plus grande partie est détruite, et une autre, composée seulement d'éléments femelles, s'accumule dans les quelques organes et donnerait naissance, sous des influences diverses, à des mérozoïtes, ce qui expliquerait les rechutes.

La malaria humaine n'est pas transmissible aux petits animaux de laboratoire, mais fort heureusement certains oiseaux, les canaris, sont souvent porteurs de germes qui ressemblent à ceux du paludisme et qui se transmettent également par des insectes piqueurs. Avec un porteur de germes on peut, par introduction de son sang à un autre canari, provoquer chez ce dernier une maladie identique à celle du porteur. D'autres oiseaux, les calfats, contiennent presque tous des d'hématozoaires dans leur sang et il n'est pas nécessaire avec eux de faire des passages. Ces hématozoaires surtout ceux du serin sont sensibles aux médicaments qui agissent sur l'homme, et c'est sur les oiseaux qu'ont été faits les essais de chimiothérapie qui ont conduit à la plasmoquine.

La principale différence qu'il y a entre l'infection du calfat et celle du serin, c'est que chez le calfat on ne rencontre dans le sang que des gamètes, tandis que dans le sang du canari on trouve, comme chez l'homme, toutes les formes de parasites. Par conséquent, il faut tenir compte de cette différence pour l'essai des médicaments et choisir le calfat surtout quand on veut étudier l'action des médicaments sur les gamètes. Chez le calfat, d'autres formes de parasites sont logés dans des organes et sont très difficilement atteints par les médicaments. Aussi, jusqu'à ces derniers temps, on n'était pas arrivé à guérir complètement ces animaux mais seulement à faire disparaître momentanément les parasites de la circulation sanguine.

En résumé, les deux oiseaux : serin et calfat, sont nécessaires pour étudier les médicaments contre le paludisme.

Ces explications, qui vous ont peut être paru un peu longues, étaient nécessaires pour vous faire comprendre l'action des médicaments sur le paludisme.

Comme vous le voyez, il y a, en fait, trois formes du parasite : le sporozoïte, l'élément asexué ou schizonte et l'élément sexué ou gamète. — Or ces trois formes réagissent d'une façon différente vis à vis des médicaments et en particulier de la quinine. Cette dernière n'a qu'une action très faible sur les gamètes; par contre, elle agit très bien sur les schizon-

tes; elle agit également un peu, mais très peu, sur les sporozoïtes.

Or les gamètes sont les agents de propagation de la maladie. Sans eux, le paludisme s'éteindrait de lui-même.

D'autre part, la persistance des gamètes femelles dans l'organisme provoque des rechutes. Il était donc de toute nécessité de découvrir un remède contre ces formes sexuées.

L'idéal aurait été évidemment d'en trouver contre toutes les formes, c'est à dire tuant à la fois les sporozoïtes, les schizontes et les gamètes.

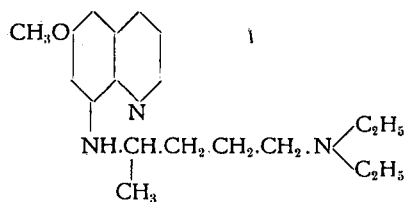
Déjà en 1923-1924 je signalais l'effort intense fait par les Allemands pour d'assurer la maîtrise en chimiothérapie et effectuer en particulier la synthèse de médicaments destinés à remplacer la quinine. — „On consomme, en effet — disais-je — annuellement près de 800 millions de francs de quinine. Le problème en vaut la peine et bien peu de billets de loterie ont autant de chance de gagner le gros lot. Seuls les Allemands savent sacrifier des sommes importantes en vue d'un résultat incertain mais considérable. Aussi y a-t-il des probabilités pour qu'une telle découverte scientifique, qui serait en même temps un grand succès financier, soit faite en Allemagne.”

Comme il fallait s'y attendre, c'est effectivement dans les laboratoires allemands qu'a été trouvé le premier remède vraiment efficace contre le paludisme.

Quand on examine la formule de la quinine et qu'on se propose de la modifier en vue d'en renforcer l'action thérapeutique, on constate qu'il y a plusieurs parties de cette molécule sur lesquelles peuvent porter les modifications.

C'est à la fois un amino-alcool, une quinoléine, une base forte dérivée de l'hydroquinoléine. — Il est difficile de savoir quelles sont les idées qui ont dirigé les chimistes de l'I.G., Schuleman et ses collaborateurs, aidés par Mühlens, Roehl, etc. mais il est probable qu'ils ont fait porter tous leurs efforts sur le noyau quinoléinique, en maintenant autant que possible le reste méthoxylé.

Un dérivé aminé de la méthoxyquinoléine s'étant trouvé légèrement actif sur la malaria des oiseaux, ils ont essayé alors d'y ajouter des chaînes fortement basiques, comme celle du 2ème noyau de la quinine, et ils sont arrivés ainsi à la *plasmoquine* ou *praechine* qui possède la formule suivante:



La plasmoquine a certains inconvénients. En premier lieu, elle est assez toxique et son emploi doit être très étroitement surveillé. — En second lieu, elle agit mal sur les formes asexuées et on est obligé de l'associer à la quinine. On donne donc très rarement la plasmoquine seule, mais presque exclusivement un mélange contenant une très forte proportion de quinine.

La plasmoquine a, par contre, de grands avantages sur la quinine. Elle agit sur les gamètes, et par conséquent détruit la source de propagation de la mala-

die. Elle agit très bien également sur les sporozoïtes, ainsi que l'a montré le Dr James, aussi a-t-elle une action préventive remarquable : même administrée à de très petites doses elle empêche l'infection de se développer après la piqûre du moustique.

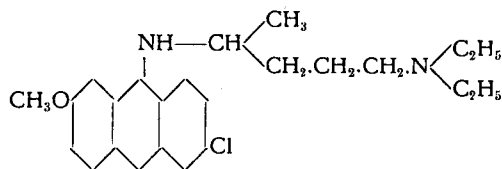
Des recherches complétant, dans une certaine mesure, celles des laboratoires de l'I.G., ont été entreprises dans plusieurs centres spécialisés, en particulier à l'Institut Pasteur. Dans ce dernier, on a surtout essayé le dérivé triméthylé correspondant à la plasmoquine. Ce produit, 710 F. ou *rhodoquine*, est aussi actif que la plasmoquine, sa toxicité se porte sur d'autres organes, aussi un mélange de plasmoquine et de rhodoquine, à parties égales, est aussi actif qu'un poids égal de chacun des composants du mélange et moitié moins toxique.

Tout récemment Rabe a réalisé la synthèse de l'hydroquinine. C'est un travail remarquable, première étape vers la synthèse de la quinine. Bien entendu la quinine synthétique n'est pas prête à concurrencer la quinine naturelle.

Ce qui paraît plus probable, c'est le remplacement progressif des alcaloïdes du quinquina par des produits synthétiques, prenant ou non la quinine comme point de départ.

Il semble que les Allemands approchent de près la solution du problème. Sous le nom d'*atébrine*, l'I. G. vient de lancer un alcaloïde synthétique, sorte de plasmoquine à noyau acridinique, dû aux chimistes Mietsch et Mauss, et au bactériologiste Kikuth successeur de Roehl à Elberfeld.

La formule de l'atébrine ou quinacrine est la suivante:



L'atébrine n'agit pas bien sur les gamètes; par contre, elle est très active sur les schizontes. Elle s'apparente donc plutôt à la quinine qu'à la plasmoquine, mais elle est plus active que la quinine. — L'association atébrine-plasmoquine peut stériliser complètement les calfats, chose qui n'a jamais été réalisée jusqu'ici avec d'autres médicaments.

L'arsenic agit, lui aussi, dans certaines formes de la malaria, surtout associé à la quinine. Le *quiniostovarsol* en particulier, semble être le meilleur remède de la tierce maligne qui, si elle n'est pas la plus répandue parmi les variétés du paludisme, est la plus grave. L'arsenic semble agir, moins comme parasiticide direct, que comme tonique reconstituant les globules rouges et permettant à l'organisme affaibli de résister aux atteintes du mal.

Contre une maladie aussi compliquée, il faut naturellement plusieurs armes, jusqu'à ce qu'on en trouve une qui, comme un explosif puissant, supprime toutes les formes de ce parasite. Les médecins possèdent, à l'heure actuelle: les alcaloïdes du quinquina, l'atébrine ou quinacrine, la plasmoquine ou la rhodoquine (710 F.), le stovarsol, le quiniostovarsol.

Bien d'autres substances que celles que je viens de vous citer sont employées dans le traitement des maladies à protozoaires et des infections dues à des parasites plus évolués, tels que les helminthes, et

même des maladies bactériennes. On traite encore la lèpre par l'huile de *chaulmoogra* et ses dérivés, bien que l'efficacité en soit douteuse. Le tellure est certainement plus actif, d'après les travaux récents du Dr. Marchoux, mais on en est à la période des essais. Le selenium, l'or et le vanadium agissent très bien dans la syphilis, ainsi que Levaditi l'a montré, mais ici aussi on cherche encore des remèdes maniabiles.

Toutefois l'or trouve un emploi qui s'étend de plus en plus, au point de devenir une lourde charge pour les dispensaires et les hôpitaux, dans le traitement de certaines formes de la tuberculose et du rhumatisme articulaire aigu; dans ce dernier cas on assiste à de véritables résurrections. — Presque tous les produits employés sont des sulfures, à proprement parler des mercaptans, l'or y est fixé au soufre et la molécule possède en outre des fonctions acides qui permettent la solubilité de l'ensemble de la molécule sous forme de sels alcalins. On en connaît quatre types : la *cristalbine* ou *sanocrysine*, de beaucoup la plus employée; le *solganal B* (thioglucosate d'or); l'*allocrysine* Lumière (thiopropanolsulfonate d'or et de sodium); la *myochrisine* Rhone-Poulenc (thiomalate d'or et de sodium.).

L'huile de chenopodium, le tetrachlorure de carbone, sont utilisés par tonnes contre les ankilostomiasés; l'émétine et le yatréne, dans le traitement des dysenteries à côté du stovarsol, etc.

Dans le domaine des anthelminthiques on a fait des travaux très intéressants sur les lactones et les phénols, hexylrésorcine : rexorcène qui sont vraiment du domaine de la chimiothérapie en ce sens que suivant la longueur des chaînes des phénols, leur position, le poids moléculaire des lactones, etc., l'action antiseptique varie d'une manière sensible.

Enfin si on n'est pas arrivé à guérir les maladies bactériennes, on est parvenu à obtenir des antiseptiques d'une puissance extrême et il me faudrait tout une conférence pour traiter cette question des antiseptiques microbiens.

Vous voyez que la Chimie joue un rôle de plus en plus important dans le traitement des maladies. Une grande partie des infections échappent encore aux chimistes et le champ reste ouvert à l'activité des chercheurs. Je ne saurais trop engager les jeunes gens à s'orienter vers la chimiothérapie et je serais heureux si cette conférence encourageait certains d'entre vous à considérer la pratique des méthodes de la chimie organique, non pas comme une simple cuisine, mais comme un moyen très efficace pour servir l'humanité.

*Bibliographie* — La bibliographie relative à la Chimiothérapie est considérable. Fort heureusement un ouvrage tout récent, et dont on ne saurait trop recommander l'acquisition malgré son prix élevé, fournit à peu près tous les renseignements nécessaires jusqu'en 1932: *Handbuch der Chemotherapie* par Viktor Fischl et Hans Schlossberger. (Editeur. Fischer, Leipzig).

En outre, une revue également récente est due à Schnitzer (*Deut. med. Wochenschr.* 1934, Nos. 40, 43, 44, 47, 49).

Voici enfin une liste de quelques monographies et ouvrages fort utiles à consulter:

A. Berthelm, *Handbuch der organischen Arsenverbindungen* (1913); Ferd. Enke, Stuttgart.

Houben, *Fortschritte der Heilstoffchemie*; W. de Gruyter & Co., Berlin & Leipzig.

J. A. Kolmer, *Principle and Practice of Chemotherapy with special reference to the specific and general treatment of syphilis*. W. B. Saunders Co, Philadelphia and London.

Lebeau & Courtois, *Traité de pharmacie chimique*; Masson, Paris 2 vol. (1929).

M. Mayer, *Exotische Krankheiten*. J. Springer, Berlin (1929).

G. T. Morgan, *Organic Compounds of Arsenic and Antimony*; Longmans, Green and Co. London (1918).

F. C. Whitmore, *Organic Compounds of Mercury*; The Chemical Catalog Co, New York (1921).

I. G. Farben-Industrie, *Leverkusen a Rhein, Medizin und Chemie, 1933-1934*.

Muhlen, *Praktische Erfahrungen bei der chemotherapeutischen Behandlung tropischer Infektionen*; *Wissenschaftliche Woche zu Frankfurt a. M.*, 2—9 Sept. 1934; G. Thieme, Verlag, Leipzig, III, p. 217.

Kolle, *Chemotherapie der Syphilis*; même vol., p. 190.

Schröder, *Chemotherapie der Tuberculose*; même vol., p. 205.

Khalil Bey, *Chemotherapie der Schistosomiasis*; même vol., p. 231.

Paris, Institut Pasteur, Laboratoire de chimie thérapeutique.

## BOEKAANKONDIGINGEN.

54(05) (492)

Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas. Tables générales des tomes 1—50. Volume II: tables des tomes 39—50. La Haye, Édition de la Société Chimique Néerlandaise (*Nederlandsche Chemische Vereeniging*). Imprimerie de la Soc. An. ci-devant C. de Boer Jr., den Helder, 322 pp., gebrocheerd f 5.—, gebonden f 6.50 (zie verder op blz. 89 van deze aflevering van het Chem. Weekblad de mededeeling over het Recueilregister).

Dit deel van het algemeen register zal vermoedelijk nog meer belangstelling ondervinden dan het eerste deel. Het heeft nl. betrekking op het Recueil sedert dit tijdschrift het wetenschappelijk orgaan van de Nederlandsche Chemische Vereeniging is geworden, dus te beginnen met 1920. Evenals deel I is het samengesteld door Dr. J. van der Lee onder medewerking van Prof. Holleman en Prof. Olivier.

Hoewel niet alle Nederlandsche chemici hun verhandelingen in het Recueil doen verschijnen en zij, die wel in het Recueil schrijven, ook vaak elders publiceeren, geeft toch een blik in dit register een denkbeeld van het omvangrijke werk door hen verricht.

In welke mate dit register het opzoeken van zekere publicaties, en het nagaan van hetgeen over bepaalde onderwerpen of verbindingen is geschreven, vergemakkelijkt, beseft men eerst goed, wanneer men het ter hand neemt. Hun, die het nog niet bestelden, en nog twijfelen aan de waarde, die het voor hen kan hebben, wordt aangeraden het ter inzage te vragen. De kennismaking er mede leidt dan stellig tot aanschaffing.

W. P. Jorissen.

\* \* \*

A. E. van Arkel, Nieuwere inzichten in de Scheikunde. Intree-rede aan de Universiteit te Leiden, 26 Oct. 1934. Den Haag, Martinus Nijhoff, 15 pp., 16 × 24 cm, f 0.60.

Gewezen wordt op de buitengewone belangrijkheid van de moderne fysieke onderzoekingsmethoden voor de scheikunde; met voorbeelden wordt de belangrijkheid der bedoelde methoden belicht. Van Arkel bepleit een grondigere fysieke en mathematische vóóropleiding der chemici.

Vanzelfsprekend biedt een intree-rede niet de gelegenheid om diep in te gaan op de moeilijkheden, welke ongetwijfeld verbonden zullen zijn aan een meer natuurkundige oriëntering der scheikundigen. Het is dan ook te hopen, dat de nieuwe hoogleraar, die als weinig anderen bevoegd is, om te oordeelen over de belangrijkheid der moderne fysieke methoden, zich in het openbaar nader zal willen uiten over den weg, die volgens hem in de toekomst bewandeld zal moeten worden bij de opleiding der chemici.

P. Cohen Henriquez.

\* \* \*

547.962.3 : 637.427

M. Sørensen, The carbohydrate content of the proteins in the white of hens' eggs. Compt. rend. trav. Lab. Carlsberg 20, No. 3 (1934); 19 pp., 1 Kr.

M. Sørensen verdeelt kippenewit door uitzouting in vijf verschillende fracties en onderzoekt den aard en de hoeveelheid van het complex gebonden koolhydraat in elk daarvan.

L. W. Janssen.

\* \* \*

577.156.2 : 593.9(022)

T. Philipson, Studies on enzymatic histochemistry VII, The peptidase in the eggs of psammechinus miliaris. Compt. rend. trav. Lab. Carlsberg 20, No. 4 (1934); 8 pp., 40 Øre.

Zeëgel-eieren worden door cytolyse en intensief centrifugeeren gesplitst in eenige fracties, waarvan met behulp van de microtechniek van Lindeström-Lang en Holter het peptidase-gehalte wordt bepaald.

L. W. Janssen.

\* \* \*

577.153.2.084(022)

D. Glick, Studies on enzymatic histochemistry VIII, A micromethod for the determination of lipolytic enzyme activity. Compt. rend. trav. Lab. Carlsberg 20, No. 5 (1934); 5 pp., 30 Øre.

Dit artikel beschrijft de toepassing van de microtechniek van Lindeström-Lang en Holter voor de bepaling van kleine enzymatische splitsingen voor het geval van lipase.

L. W. Janssen.

\* \* \*

614.8(08)

Naleving der Veiligheidswet en Ongevallen. 's-Gravenhage, Algemeene Landsdrukkerij, 1934, 112 pp., 17 × 25 cm, f 0.50.

Deze overdruk omvat hoofdstuk 5 uit het „Centraal verslag der arbeidsinspectie over 1933". Men ziet er uit, hoe door kleine oorzaken dikwijls betrekkelijk grote ongelukken kunnen gebeuren, vnl. bij hout-, metaal- en leerbewerkingsmachines, persen e.d. Verder blijkt, dat de verantwoordelijke leiders van bedrijven dikwijls nog zeer laks zijn in het treffen van veiligheidsmaatregelen (gelukkig zijn er evenwel goede uitzonderingen). Ook gebeurt het echter wel, dat arbeiders zelf de beveiligingen buiten werking stellen met vaak noodlottige gevolgen.

Het blijkt, dat door eenvoudig overleg tussen de directies enerzijds en de arbeidsinspectie anderzijds, zonder veel moeite of kosten de veiligheid gediend en betere wasinrichtingen, enz. voor de arbeiders verkregen kunnen worden.

Het boekje geeft in logische volgorde de verschillende constructies, die gevaar kunnen opleveren, tezamen met de te nemen maatregelen en de ongevallen, die zijn voorgekomen. Het bevat statistische gegevens en is voorzien van een achttal illustraties, die de maatregelen verduidelijken, welke tegen bepaalde ongevallen genomen moeten worden (bij zanderijen, houtbewerkingsmachines, koekenbrekers en steigers bij bouwwerken).

Druk en uitvoering zijn goed.

K. F. Waldkötter.

\* \* \*

539.15(021)

C. H. D. Clark, The Electronic Structure and Properties of Matter. Chapman and Hall Ltd., London, 1934, XXV + 374 pp., 33 fig., 14 × 21 cm, 21/-.

Dit is het eerste deel van een serie werken, die uitgegeven wordt onder den titel „A comprehensive treatise on atomic and molecular structure" en waarvan nog in voorbereiding zijn, deel II „The fine structure of matter" en deel III „The interpretation of bandspectra". Het plan bestaat om verder eenige deelen te publiceeren over zaken van speciaal chemisch belang.

In dit eerste deel wordt, (na een algemeene inleiding over de rangschikking der elementen en atomaire electronen, over lijnspectra, waardigheid en chemische binding, enz.) het verband besproken tusschen de moleculaire constitutie en verschillende fysieke eigenschappen, zooals smelt- en kookpunt, parachoor, electr. geleidbaarheid, atoomradii e.a. De behandeling van de stof is betrekkelijk kort, doch zeer duidelijk en, behoudens een enkele uitzondering, niet-mathematisch. Schr. geeft steeds de oorspronkelijke litteratuur op en wel met den volledigen titel der publicatie. Behalve een eenigszins vreemde fout in de tijdschriftenlijst, nl.: „Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas et de la Belgique" \*) maakt het geheel een uitstekend verzorgden indruk. Vooral voor den chemicus, die zich op de hoogte wil stellen van verschillende fysieke problemen, een zeer aanbevelenswaardige uitgave, waarvan de verschijning van de volgende deelen met belangstelling tegemoet mag worden gezien.

E. de Roy van Zuydewijn.

\* \* \*

547.841(022)

F. Ph. A. Tellegen, Dioxaan en derivaten, Diss. Delft 1934. W. D. Meinema N.V., Delft, 1934, 147 pp., 16 × 24 cm, f 2.50.

Een dissertatie, die in den handel gebracht wordt, moet op twee manieren beoordeeld worden, n.l. als dissertatie en als handelsobject.

Als dissertatie mag, waar Böeseken als promotor optreedt, iets voortreffelijks verwacht worden. Inderdaad geeft de inhoud, ook dank zij vele literatuurverwijzingen, een goed inzicht in de huidige kennis van het dioxaan en zijn derivaten. De vraag rijst echter, in hoeverre het verantwoord is, conclusies te baseeren op experimenteel werk, dat grootendeels door studenten is verricht; de kwestie is zuiver principiëel, zonder ook maar iets aan de waarde van het werk der betreffende onderzoekers af te doen.

De inhoud is verdeeld in vier deelen, nl.: Dioxaan en homologen, De inwerking van halogenen op dioxaan, Reacties van dichloordioxaan, en Isomerie. De halogeen-derivaten van dioxaan, en voornamelijk het 2, 3-dichloordioxaan, blijken goede uitgangsmaterialen te vormen voor de bereiding van verschillende andere derivaten.

Bij de beschouwing der dissertatie als handelsobject slechts de vraag: „waarom dissertaties in den handel gebracht?". Dit mag slechts door zeer gegronde redenen gerechtvaardigd worden, en die zijn m.i. hier niet aanwezig (behalve wellicht in het gedeelte dat over isomerie handelt). Als inleiding tot „Isomerieverschijnselen bij

\*) Dit was de naam gedurende eenige jaren vóór 1920. Red.

dioxaanderivaten" geeft de schr. namelijk een hoofdstuk over definitie en algemeene indeeling der isomerie dat met eenige tabellen en duidelijke figuren een goed, gecompri-meerd, overzicht over dit gebied geeft, waarvan natuurlijk Böeseken's inzichten de ruggegraat vormen.

De typografische verzorging is van een zeer hooge kwaliteit; soms is echter de gemakkelijke chemische leesbaarheid hieraan opgeofferd.

W. Gaade.

\* \* \*

547.962.1(022)

K. E. Rasmussen, Investigations of Clupein, I. Preparation and fractionation of clupein, Compt. rend., trav. Lab. Carlsberg, Vol. 20, No. 6. Copenhagen, 1934, 19 pp., 16 × 24 cm, 1 Kr.

In deze publicatie bespreekt Rasmussen zijn eenige jaren geleden uitgevoerde onderzoekingen over de samenstelling van clupeïne, een der eiwitten, die voorkomen in haring-sperma. Deze met zorg uitgevoerde onderzoekingen hebben geleid tot wijziging van de opvatting over de constitutie van clupeïne.

J. Ruttink.

### CHEMISCHE KRINGEN.

*Delftsche Chemische Kring.* In de vergadering van Woensdag 20 Februari, in Hotel Central, Wijnhaven 7, te 8 uur, zal Ir. R. H. Dewald iets mededeelen over het uit de hand vervaardigen van holle spiegels, waarna Ir. D. J. van Wijk zal spreken over: Gaszwart en zijn invloed op de eigenschappen van ge vulcaneerde rubbermengsels.

Op initiatief van Prof. Dr. W. Reinders organiseert de Delftsche Chemische Kring een *Photografisch Symposium* op 12 en 13 April 1935. Nadere bijzonderheden hieromtrent zullen te zijner tijd worden bekend gemaakt.

\* \* \*

*Haagsche Chemische Kring.* Vergadering op Dinsdag 19 Februari 1935, des avonds te 8 uur, in Dilgentia, Lange Voorhout 5. Spreker: Dr. J. Blomberg, apoth. Onderwerp: „Kris kras door Indië", met lichtbeelden. Introductie tot deze vergadering aan te vragen en adresveranderingen s.v.p. op te geven aan de 2e secretaresse. Den leden wordt verzocht hunne contributie (f 2.—) te voldoen door storting op de postrekening No. 108432 van den penningmeester, Ir. A. H. Kerstjens te Voorburg.

\* \* \*

*Haarlemsche Chemische Kring.* Bijeenkomst op Dinsdag 19 Februari 1935 om 8.15 precies in het gebouw der 2de H.B.S. 5 jaar cursus aan het Santpoortplein (ingang Hedastraat). Spreker: Dr. J. H. de Boer (Eindhoven), Onderwerp: Monomoleculaire laagjes (met demonstraties).

\* \* \*

*Chemische Kring Leeuwarden.* Bijeenkomst op Dinsdag 19 Februari 1935, 's avonds om 8 uur in Hotel de Kroon. Spreker: Drs. U. Rommerts. Onderwerp: Het mechanisme van eenige intramoleculaire atoomverschuivingen.

\* \* \*

*Rotterdamsche Chemische Kring.* Vergadering op Maandag-avond 18 Februari 1935, om 8<sup>1</sup>/<sub>4</sub> uur, in het gebouw der H. B. S. aan den 's Gravendijkwal. Spreker: Prof. Dr. J. P. Wibaut (Amsterdam). Onderwerp: Nieuwe onderzoekingen over substitutiereacties in verband met synthetische methoden.

### PERSONALIA, ENZ.

Te 's-Gravenhage is overleden Dr. W. B. van Eldik Thieme, scheikundig ingenieur aan de Kon. Stearinekaarsenfabriek Gouda.

\* \* \*

Aan de Universiteit te Leiden is bevorderd tot doctor in de wis- en natuurkunde, op proefschrift „Explosiviteit van gasmengsels", de heer E. W. Lindeijer, geboren te Kethel en Spaland.

\* \* \*

Aan de Technische Hoogeschool te Delft is geslaagd voor het propaedeutisch examen voor scheikundig ingenieur de heer H. L. Spier.

\* \* \*

Aan de Universiteit van Amsterdam zijn bevorderd tot apotheker mejuffrouw A. A. G. Minderhoud en de heer C. Suir.

\* \* \*

Aan de Universiteit te Groningen is geslaagd voor het doctoralexamen wis- en natuurkunde, hoofdvak chemie, de heer H. G. Kemper.

\* \* \*

Aan de Universiteit te Utrecht zijn geslaagd: voor het doctoralexamen wis- en natuurkunde, hoofdvak chemie, Mevrouw M. S. J. Gonda—van der Grient, voor het candidaatsexamen wis- en natuurkunde F mejuffrouw M. Bruyel en de heer J. Hamaker en voor het candidaatsexamen wis- en natuurkunde L mejuffrouw T. J. Kalis.

\* \* \*

Op 12 Februari heeft Prof. Dr. R. Eder (Zürich) een voordracht gehouden over „Die Auffindung von Arzneimitteln" voor de Philosophische Faculteit van het Utrechtsch Studentencorps en voor Unitas Pharmaceuticorum.

Voor de Philosophische Faculteit der Leidsche Studenten heeft hij op 14 Februari eveneens gesproken over „Die Auffindung von Arzneimitteln".

\* \* \*

De oud-directeur van het Centraal Laboratorium voor de volksgezondheid, Dr. P. A. Meerburg, heeft te Bussum een hygiënisch-chemisch laboratorium geopend. Naar wij vernemen, worden physiologisch-chemische onderzoekingen voor geneeskundigen, chemisch-bacteriologische drinkwateronderzoekingen, hygiënisch-chemische onderzoekingen van levens- en genotsmiddelen en onderzoekingen op het gebied van pharmacologie en toxicologie verricht. Ook worden met name adviezen over het jodeeren van drinkwater ter bestrijding van de krop (struma) gegeven na bepaling van het jodiumgehalte van het betrokken drinkwater, hygiënische onderzoekingen, expertises en controle-onderzoekingen van levensmiddelenbedrijven verricht.

\* \* \*

In den Gezondheidsraad is een nieuwe commissie van advies ingesteld inzake het Rijksinstituut voor de volksgezondheid.

Deze commissie bestaat behalve uit den voorzitter van den Gezondheidsraad Dr. N. M. Josephus Jitta, uit den directeur-generaal voor de volksgezondheid, Mr. L. Lietart Peerbolte, den directeur van het Rijksinstituut voor de volksgezondheid, Dr. W. Aeg. Timmerman, den directeur van het Staatsvee-artsenijkundig Onderzoekingsinstituut Dr. H. S. Frenkel en den hoogleraar in de gezondheidsleer Prof. L. K. Wolff (Utrecht), terwijl aan deze commissie als deskundigen zijn toegevoegd de heeren W. Antheunissen, Prof. Dr. H. R. Kruyt en Prof. Dr. N. Schoorl (van de Rijksorganisatie voor toegepaste natuurwetenschappelijk onderzoek).

\* \* \*

Het aantal ingeschrevenen aan de Technische Hoogeschool te Delft bedroeg op 1 Februari 1935 1880 (vorig jaar 1921), waarvan in de afdeling voor scheikundig ingenieur 333 (vorig jaar 371). Hieronder zijn begrepen voor de eerste maal ingeschreven 356 (vorig jaar 329), waarvan in de afdeling voor scheikundig ingenieur 47 (vorig jaar 57).

\* \* \*

In plaats van het driemaandelijksche „Bulletin de la Société de chimie industrielle" verschijnt thans het maandblad „Nouvelles de la chimie" (Organe mensuel d'information du centre de documentation chimique), 28, Rue Saint-Dominique, Paris (7e). Administrateur is Jean Gérard.

### TER BESPREKING ONTVANGEN BOEKEN

(aanvragen te richten tot de redactie).

G. Hahn, Die homöopolare Bindung. W. Isensee, Frankfurt a. M., 1934, 96 pp., RM. 2.50.

VDI-Jahrbuch 1935, Die Chronik der Technik. VDI-Verlag G. m. b. H., Berlin, 1935, 183 pp., RM. 3.15.

Röntgenoskopie und Elektronoskopie von dispersen Systemen, Fäden, Filmen und Grenzschichten, Sonderheft d. Kolloid-Z., Haupt-Vorträge gehalten a. d. 10. Hauptversamml. der Kolloid-Ges. in Hannover vom 17.—20. Sept. 1934. Th. Steinkopff, 1935, 138 pp., 139 fig., RM. 9.—.

Colloidal Electrolytes, A general discussion held by "The Faraday Society", London, Jan, 1935, 421 pp., geb. 18/6.

A. S. T. M., Proc. of the 37th annual meeting, June 1934, vol. 34, part I, 1325 pp. Ibid. vol. 34, part. II, 943 pp.

- F. Kayser, Métabolismes des corps créatiniques, Act. scient. et ind. Hermann et Cie, Paris, 1934, 83 pp., fr. 15.—  
 F. Kayser, Créatine et Créatinine, Act. scient. et ind. Hermann et Cie, Paris, 1934, 90 pp., fr. 15.—  
 R. Audubert, Propriétés électrochimiques des protéines, Act. scient. et ind. Hermann et Cie, Paris, 1934, 51 pp., fr. 12.—  
 G. Malfitano et M. Catoire, Les grandeurs des unités micellaires, Act. scient. et ind. Hermann et Cie, Paris, 1934, 60 pp., fr. 15.—  
 O. Serafinowicz, Verwertung und Schutz von Erfindungen in der U.S.S.R. Carl Heymanns Verlag, Berlin, 1935, 788 pp., RM. 38.—, geb. RM. 40.—  
 H. Holter and B. Andersen, A comparison of the pepsin and rennin activities of the gastric secretion of different animals. Compt. rend. trav. Lab. Carlsberg, 1934, 18 pp., 90 Ore.  
 Deutsches Bergbau-Jahrbuch 1935, 26. Jahrg., herausgeg. vom Deutschen Braunkohlen-Industrie-Verein E. V. W. Knapp, Halle, 1935, 358 pp., geb. RM. 14.50.

## CORRESPONDENTIE, ENZ.

Een onzer lezers vraagt de opneming eener uiteenzetting van de viscositeit (definitie, afleiding formules, verschillende viscosimetertypen, toepassingen, enz.); eveneens een soortgelijke behandeling van de oppervlaktespanning.

\* \* \*

Een onzer lezers vestigt de aandacht op de industriële films, die de Vereniging „Nederlandsch Fabrikaat“, Badhuisweg 145, den Haag, in huur geeft. Zij hebben o.a. betrekking op suikerraffinieren, bierbrouwen, biscuitfabricage, enz.

\* \* \*

Een andere lezer vraagt, of bij toepassing van kwantitatieve microchemische bepalingen behalve materiaalbesparing ook (volgens de ervaring van hen, die de methoden toepassen) tijd- en arbeidsbesparing wordt verkregen.

\* \* \*

*Bulletin de l'association des chimistes.* De redactie van dit tijdschrift (abonnementsprijs voor het buitenland 110 francs) wenscht dit te ruilen met het Recueil.

Indien een lid onzer Vereniging genoemd Bulletin voor f 6.50 wenscht te ontvangen (de kosten van een ruilexemplaar van het Recueil), gelieve hij dit aan het Redactie bureau mede te deelen. Het Januari-nummer van het Bulletin (No. 1 van jaarg. 52) wordt gaarne ter inzage gezonden.

\* \* \*

Voor den drukker bestemde handschriften behooren op slechts aan ééne zijde beschreven of getypte bladen te worden ingezonden. (Hoewel dit een wel algemeen bekende eisch is, wordt hier nogmaals de aandacht op gevestigd, omdat onlangs een handschrift op aan twee zijden beschreven bladen werd ingezonden).

\* \* \*

*Lijst van chemische fabrieken in Nederland.* Abusievelijk is in de „rubriek voor handel en industrie“ op blz. 32 nog eens het oude bericht daarover opgenomen. Gelukkig was in die rubriek op blz. 35 de juiste mededeeling geplaatst, welke men ook aantreft op blz. 88, 2de kolom onderaan, van den gewonen tekst van het Chem. Weekblad.

\* \* \*

*Chem. Weekblad.* In de eerstvolgende afleveringen zullen o.a. worden opgenomen:

- J. A. van Dijk, Kritische beschouwing over de methoden ter bepaling van naphthaline in gas met behulp van pikrinezuur.  
 R. Houwink, De invloed van één- en driedimensionalen micelgroei op sommige eigenschappen van eenige kolloïden.  
 Verslag van de jongste vergadering der Nederl. Vereniging voor Biochemie (waarin opgenomen de daar gehouden voordrachten).  
 J. H. de Boer, Electronen-geleiding als gevolg van een niet-stoichiometrische samenstelling der stoffen.  
 G. Berkhoff, De bereiding van grofkristallijn ammoniumsulfaat.  
 H. A. Boekenoogen, De bestanddelen van plantaardige oliën.  
 J. Bonner, De pectinstoffen.  
 L. J. N. van der Hulst en P. Cohen Henriquez, Fysische methoden in de chemie. II.  
 P. Bruin, Seizoenschommelingen in de pH van den grond.  
 B. van Steenberg, De toepassing van de bepaling der dielectriciteitsconstante in de industrie.

\* \* \*

*Rec. trav. chim.* In de Februari-aflevering van het Recueil verschijnen de volgende verhandelingen:

- C. J. van Nieuwenburg and Miss P. M. van Zon, Semi-quantitative measurements of the solubility of quartz in supercritical steam.  
 F. H. Cohen, Ein einfacher Apparat zur objektiven Fluoreszenz-messung mittels einer Selensperschichtzelle.  
 H. I. Waterman and J. J. Leendertse, The physical constants of the polymerisation products of unsaturated hydrocarbons.  
 Alph. Steger and J. van Loon, Ucuhubafett.  
 L. J. Curtman and H. Schneiderman, A new procedure for the detection of bromide and its application to the systematic analysis of mixtures of thiocyanate, iodide, bromide and chloride.  
 J. Böeseken et P. Pols Jr., Sur la détermination microchimique de l'insaturation par exposition aux vapeurs de brome.  
 H. J. Backer et A. E. Beute, Les acides  $\beta$ -chloracryliques.  
 H. J. Backer et J. Strating, La structure des sulfones cycliques, dérivés de butadiènes.  
 H. J. Backer et C. C. Bolt, Constants de dissociation de quelques acides arsoniques aliphatiques.  
 H. J. Backer, Amides radiaires et imides spirocycliques de l'acide carbonotétracétique.  
 H. J. Backer et A. E. Beute, L'acide  $\alpha$ -sulfoacrylique.  
 H. J. Backer, Acide diéthyléther-2,2'-disulfonique.  
 G. Klaver, Dérivés des acides méthioniques.  
 H. J. Backer, L'acide pentanesulfonique tertiaire.  
 J. Gillis et J. Swenden, Recherches sur l'électrolyse de métaux pendant le raclage simultané, au moyen d'un diamant, de l'anode et de la cathode.  
 M. C. Geerling, Investigations on the nitration of the monobromotoluenes. II. The influence of cresol on the nitration.  
 J. A. M. van Liempt and J. A. de Vriend, Studien über das Aluminium- und Aluminium-Magnesiumlicht.  
 H. I. Waterman, J. J. Leendertse and A. C. ter Poorten, Polymerisation of cyclohexene.  
 H. J. Prins, Syntheses of polychloro-compounds with aluminium chloride. I. The condensation of chloroform with tetrachloroethylene.  
 H. A. J. Schoutissen, A new method for the preparation of the hydrochloride of *m*-dihydrazinobenzene via the bis-diazonium compound from *m*-diaminobenzene.

*Leden der Nederl. Chem. Vereniging* betalen voor een jaargang van ongeveer 1100 bladzijden slechts f 6.—. Men melde zich aan bij den secretaris-penningmeester Dr. G. J. van Meurs.

\* \* \*

*Vacantiecurssussen 1935.* De aandacht van onze lezers zij gevestigd op de mededeeling van Prof. Dr. D. van Os op blz. 104 dezer aflevering.

\* \* \*

*Laatste berichten.* Mededeelingen over te houden vergaderingen van Chem. Kringen enz. kunnen nog in de eerstvolgende aflevering opgenomen worden, indien zij den hoofdredacteur uiterlijk Woensdagavonds bereiken aan zijn particulier adres. De opgemaakte aflevering wordt dien avond ter afdrinking verzonden. Liefst ontvangt hij de berichten echter eerder en dan geadresseerd aan het Redactie bureau.

## Aangeboden betrekkingen, werk, subsidies, enz. \*\*)

Bij de Centrale Magazijnen voor Militaire Kleeding en Uitrusting, Sarphatistr. 110, Amsterdam, komt te vaceren de betrekking van lid der keuringscommissie (lederdeskundige). Geëischt wordt praktische kennis van alle ledersoorten. Liefst ook practijk in looien en verwerking van leer. Leeftijd 30—35 jaar. Salaris f 2700—f 5200. Sollicitaties, schriftelijk op zegel, te richten aan den Directeur.

\* \* \*

De Nederlandsche afdeeling der Commissie ter uitvoering van het verdrag betreffende intellectuele toenadering tusschen Nederland en België maakt bekend, dat ten behoeve van een of meer afgestudeerden, studenten, geleerden of kunstenaars van naam, die hun studiën in 1935 aan een Universiteit of Hoogeschool in België wenschen voort te zetten of aldaar onderzoekingen of andere werkzaamheden wenschen te verrichten, beschikbaar is een bedrag aan beurzen, tezamen groot f 1200.

Gegadigden kunnen zich uitsluitend schriftelijk aanmelden bij den secretaris der Nederlandsche afdeeling, Mr. H. J. Smidt,

\*\*) Men raadplege ook steeds de advertenties.

Departement van Onderwijs, Kunsten en Wetenschappen te 's Gravenhage vóór 1 Maart 1935.

\* \* \*

De N.V. Pieter Schoen & Zoon, verf- en vernisfabriek te Zaandam, zoekt voor den technischen voorlichtingsdienst (buitendienst) een ingenieur (of algemeen technisch ontwikkeld persoon) met commerciële aanleg. Sollicitaties te zenden aan de Directie, afd. L. T. V.

\* \* \*

Hun, die in aanmerking wenschen te komen voor de toekenning van een toelage van £ 300.— voor uitzending naar Engeland om daar in eenig laboratorium gedurende den cursus 1935/1936 oorspronkelijke chemische onderzoekingen uit te voeren, wordt verzocht zich vóór 1 Maart 1935 aan te melden bij Prof. Dr. P. van Romburgh te Baarn.

De candidaat voor het "Fellowship" moet Nederlandsch onderdaan zijn, den graad van doctor of doctorandus (met als hoofdvak chemie bij het doctoraal examen) in de wis- en natuurkunde aan een Nederlandsche Universiteit of Hoogeschool, dan wel den titel van scheikundig ingenieur hebben behaald, of anders ten genoegen van de Commissie voor Advies van het "Fellowship" aantonen, dat hij de bekwaamheid bezit, noodig om in aanmerking te komen.

### Gevraagde betrekkingen \*) (plaatsing gratis voor leden).

No. 22. Chemicus met akte M.O., ervaren analyticus met vele jaren Indische en Nederlandsche praktijk in het chemisch en fysisch-chemisch onderzoek van levensmiddelen, textielstoffen en grondsoorten, zoekt passende betrekking.

No. 33. Dr. in de scheikunde, physico-chemicus, ook analytisch en anorganisch-chemisch goed onderlegd, bekend met bacteriologisch werk, zoekt werkkring, ook buitenslands.

No. 43. Dr. in de scheikunde, 29 jaar (org.-chemie, levensmiddelenleer), 2 jaar werkzaam op het gebied der oliën en vetten (onderzoek, scheiding van mengsels van vetten en/of oliën) wenscht van betrekking te veranderen.

No. 84. Chem. drs., 28 jaar, organicus en bacterioloog, laboratoriumpraktijk levensmiddelenonderzoek en chem.-pharm. industrie, zoekt betrekking.

No. 90. Chem. drs., bekend met levensmiddelenleer en bacteriologie, zoekt betrekking.

No. 94. Dr. in de scheikunde te Amsterdam is bereid lessen te geven in scheikunde bij het gymnasium en middelbaar onderwijs en met studenten te repeteeren: anorg., organ., fysische en physiol. chemie.

No. 243. Chem. drs. met goede talenkennis, bekend met geneesmiddelfabricage en bacteriologie, zoekt betrekking.

No. 244. Scheik. ing., in bezit van laboratorium, verricht analyses, ook elementairanalyses; tevens researchwerk en literatuurrecherches.

No. 258. Chem. drs., bekend met levensmiddelenleer en bacteriologie, met goede talenkennis, zoekt betrekking.

No. 269. Chem. drs. (scheikunde, natuurkunde, microbiologie), 33 jaar, 7½ jaar werkzaam in de Java-suikerindustrie, zoekt verandering van positie (Indië of Nederland, eventueel ook buitenland).

No. 271. Scheikundig ingenieur, 38 jaar, met ruim 15-jarige praktijk in leidende functies bij groot concern (o.a. laboratoriumchef en fabrieksleider), met uitstekende referenties, grondige talenkennis, algemeen techn. en chem. ontwikkeld, zoekt werkkring.

No. 277. Chem. drs., bekend met levensmiddelenleer en bacteriologie, zoekt betrekking.

### Vacantiecursussen 1935.

Aan de Besturen van de Chemische Kringen der Ned. Chem. Vereeniging en van de Departementen der Ned. Maatschappij t.b.d. Pharmacie.

In het jaar 1934. werd een programma opgemaakt voor een groot aantal vacatiecursussen. Door geringe deelneming konden echter slechts twee cursussen doorgaan.

\*) Brieven te richten tot de Chem. Arbeidsbeurs, Keizersgracht 732, Amsterdam (met ingesloten porto voor doorzending).

De Commissie voor de vacatiecursussen wil thans trachten in deze deelneming verbetering te brengen en wendt zich tot bovengenoemde Besturen om te vragen de Commissie bij haar voorbereidend werk voor 1935 te helpen teneinde meer succes met de vacatiecursussen te verkrijgen.

In de eerste plaats verzoekt de Commissie de Besturen in de eerstvolgende vergadering van Chemischen Kring of Departement den leden te vragen, voor welke onderwerpen eventueel een vacatiecursus in den vorm van één of meer voordrachten of van een practicum gewenscht wordt. Daarbij kunnen desgewenscht sprekers of leiders opgegeven worden.

Verder verzoekt de Commissie mede te deelen, hoeveel leden aan de genoemde cursussen zullen willen deelnemen.

Indien de antwoorden der besturen tijdig (lieft vóór 15 Maart) worden ingezonden aan den Voorzitter, kan de Commissie voor de genoemde onderwerpen, sprekers en leiders zoeken en dan een gedetailleerd programma samenstellen en publiceeren. De cursussen kunnen bij voldoende deelneming zoo mogelijk ter plaatse van Kring of Departement gehouden worden of anders in één der Universitaire centra, terwijl getracht zal worden verscheidene cursussen in één stad gedurende een week te organiseren, zoodat de cursisten in die week meer dan een cursus met zoo weinig mogelijk kosten kunnen volgen.

Een spoedig antwoord met volledige opgaven zal ten zeerste op prijs worden gesteld.

Namens de Commissie voor de  
Vacatiecursussen

D. VAN OS, Voorzitter,  
Groningen, Verlengde Heerenweg 108.

### VRAAG EN AANBOD.

correspondentie wordt over deze rubriek niet gevoerd: de Redactie zendt alleen brieven door, waarvoor men porto insluit).

#### Ter overneming gevraagd:

Toluol- of andere goed regelbare droogstoof.

Analytische balans en laboratoriuminventaris.

Microscop voor metaalmicroscopie.

P. R. Partington, Chemical thermodynamics.

Rec. trav. chim. 1934.

Lorentz, Beginselen der natuurkunde.

Algem. werken in 't Nederlandsch over natuurk., scheik., electric. en mineralogie.

Jean Barbaudy, Contribution à l'étude de la distillation des mélanges ternaires hétérogènes, Diss. Parijs 1925.

#### Ter overneming aangeboden:

Rec. trav. chim. 1929 t/m 1934, in afl. compleet.

Chem. Weekblad 1930, 1932, 1933, in afl. compleet.

Schmidt, Kurzes Lehrb. d. org. Chemie (1920).

Autenrieth-Rojahn, Quantit. chem. Analyse (1931).

Lorentz, Beginselen d. natuurkunde, 2 dln. (1925).

Strassburger, Lehrbuch d. Botanik (1923), 16e druk.

Moll, Handb. d. plantenbeschrijving (1925), 2e druk.

Kolthoff, Gebrauch der Farbenindikatoren (1926).

Adams and Johnson, Elementary Labor. Exper. (1928).

J. Am. Chem. Soc. 1931 en 1932.

Het aangeboden en gevraagde wordt driemaal geplaatst. Wenscht men daarna nog plaatsing, dan is daarvoor een nieuwe opgave noodig. Men wordt dringend verzocht, dadelijk kennis te geven, indien plaatsing niet meer noodig is.

### VERBETERING.

Leden der Nederl. Chem. Vereeniging, die voor de ledenlijst nog niet de door hen bekleede betrekking opgaven, wordt dringend verzocht deze op te geven aan den Secretaris, Dr. G. J. van Meurs, 23f Burgem. de Raadsingel, Dordrecht (niet aan het Redactiebureau).

Opgaven van niet-leden zende men zoo spoedig mogelijk aan het Redactiebureau (zie blz. 88, 2de kolom).