

Schrifttum.

(1) Lettré u. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. Verlag Encke 1936. — (2) L. F. Fieser: The Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene. 2. Aufl. New York 1937. — (3) T. Reichstein, Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe. Ergeb. d. Vitamin- u. Hormonforschung, Band 1, 334, Leipzig 1938. Vgl. auch Miescher, „Nebennierenrinden-hormone“, diese Ztschr. 51, 551 [1938]. — (4) U. Westphal, Über das Hormon des Corpus luteum, Ergeb. d. Physiol. 87, 273 [1935]. — (5) H. Dannenbaum, Die Wirkstoffe der männlichen Keimdrüse, ebenda 88, 796 [1936]. — (6) J. Schmidt-Thomé, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete oestrogener Wirkstoffe (Follikelhormone), ebenda 89, 192 [1937]. — (7) H. Brockmann, Die antirachitischen Vitamine, ebenda 40, 292 [1938]. — (8) R. Tchésche, Die Chemie der pflanzlichen Herzgifte, Krötengifte und Saponine der Cholangeruppe, ebenda 88, 31 [1936]. Vgl. auch Tchésche, „Herzgifte“, diese Ztschr. 47, 729 [1934] und „Saponine“, ebenda 48, 569 [1935].

— (9) L. Zechmeister, Die Carotinoide im tierischen Stoffwechsel, Ergeb. d. Physiol. 89, 117 [1937]. — (10) R. Kuhn, Wirkstoffe in der belebten Natur, Naturwiss. 25, 225 [1937]; R. Kuhn u. N. A. Sörensen, „Über die Farbstoffe des Hummers“, diese Ztschr. 51, 465 [1938]; R. Kuhn, F. Moewus u. D. Jerchel, Über die chemische Natur der Stoffe, welche die Kopulation der männlichen und weiblichen Gameten von Chlamydomonas eugametos im Lichte bewirken, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1541 [1938]. — (11) H. von Euler, Coenzyme, diese Ztschr. 50, 831 [1937]. — (12) F. Kögl, Wirkstoffprinzip und Pflanzenwachstum, Naturwiss. 25, 465 [1937]. — (13) A. Kühn, Grenzprobleme zwischen Vererbungsforschung und Chemie, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, A 107 [1938]. — (14) J. W. Cook, Chemische Beiträge zum Krebsproblem, ebenda 69, 38 [1936]. — (15) W. M. Stanley, Isolation and Properties of Virus Protein, Ergeb. d. Physiol. 89, 294 [1937]. Vgl. auch Lynen, „Das Virusproblem“, diese Ztschr. 51, 181 [1938].

## Anwendung von Isotopen in der chemischen Forschung

Von Dr. phil. habil. K. H. GEIB

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Leipzig

Eingeg. 31. Mai 1938

Das eingehende Studium der Erscheinungen der Radioaktivität, namentlich im Rutherford'schen Institut, stellte im Anfang unseres Jahrhunderts außer jeden Zweifel, daß die vom Chemiker bis dahin als letzte Bausteine der Materie angesehenen Elemente in vielen Fällen gar nicht einheitlich waren und daß das vom Chemiker ermittelte, vorher als einheitlich betrachtete Atomgewicht dann in Wirklichkeit nur einen Mittelwert zwischen den Atomgewichten der einzelnen Bestandteile, der Isotopen, darstellte. In ihrem chemischen Verhalten sind Isotope wenigstens qualitativ gar nicht zu unterscheiden; sie unterscheiden sich vielmehr allein durch ihre verschiedene Masse.

Daß chemisch gleichwertige Atome verschiedene Masse haben können, läßt sich am besten aus den neueren physikalischen Anschauungen<sup>1)</sup> über den Bau des Atomkerns erklären: Danach sind die Kerne der Atome aufgebaut aus den elektrisch positiv geladenen Protonen und den elektrisch neutralen Neutronen; beider Masse ist praktisch gleich der des Wasserstoffatoms. Die Anzahl der positiven elektrischen Ladungen, gleich der Anzahl der Protonen, aus denen sich ein Atomkern zusammensetzt, bestimmt nun, was für ein Element das Atom ist, also welche chemischen Eigenschaften ihm zukommen und welche Kräfte es nach außen hin entfaltet. Die Masse des Atoms aber wird von Protonen und Neutronen geliefert.

Die Häufigkeit, mit der in der Natur stabile Isotope vorkommen, mögen folgende Beispiele<sup>2)</sup> zeigen. Zunächst gibt es überhaupt nur noch recht wenige Elemente, von denen wir nach unseren augenblicklichen Kenntnissen annehmen, daß sie frei von Isotopen sind. Von den wichtigeren Elementen sind dies He, F, Na, Al, P, As, J, Au, Bi. Die größte Zahl von stabilen Isotopen wurde bei Zinn gefunden. Es sind 10 Isotope bekannt, von denen das häufigste zu noch nicht 30, das seltenste zu rund 0,5% in dem Mischelement Sn enthalten ist. Brom und Silber, ebenso Europium, bestehen z. B. zu annähernd 50% aus zwei Isotopen, die sich im Atomgewicht um 2 Einheiten unterscheiden; Chlor enthält die Isotope mit dem Atomgewicht 35 und 37 im Verhältnis von 3:1. Sein mittleres Atomgewicht weicht infolgedessen auch für den Chemiker besonders auffällig von der meist beobachteten Ganzzahligkeit ab.

Die den Chemiker wohl am meisten beschäftigenden Elemente H, O, C, N (vgl. Tab. 1) enthalten nur verhältnis-

mäßig wenig von schwereren Begleitisotopen, weshalb man sie lange Zeit für ganz reine Elemente gehalten hat. Der größte relative Unterschied in den Atomgewichten besteht bei den Isotopen des Wasserstoffs. Das Isotop mit der Masse 2 (Deuterium, D) ist noch einmal so schwer wie der gewöhnliche Wasserstoff. Ein Isotop mit der Masse 3 (Tritium, T) kommt im natürlichen Wasserstoff höchstens mit einer Häufigkeit unter  $10^{-10}$  vor.

Tabelle 1.

Atomgew. d. Isotope	Anteil
H 2	0,02%
C 13	0,7 %
N 15	0,4 %
O { 17	0,04%
18	0,2 %

Die Auffindung von Isotopen ist auf verschiedene Weise möglich. Unter den in der Natur vorkommenden radioaktiven, also instabilen Elementen gibt es einige, die bei näherer Untersuchung sich als identisch mit bereits bekannten stabilen Elementen herausstellten. Hier ist allein schon die Radioaktivität ein Hinweis auf die Isotopie. So gibt es etwa radioaktives Blei und Wismut. Der Kern des stabilen Wismuts besteht z. B. aus 83 Protonen und 126 Neutronen. Außerdem gibt es radioaktive Isotope, die 1 bis 5 Neutronen mehr enthalten; die Abweichung in der Anzahl der Neutronen ist also hier die Ursache der Radioaktivität, der Unbeständigkeit dieser Atome. Ähnlich ist es bei Blei. Man kennt hier stabile Isotope, die aus 82 Protonen und 122—126 Neutronen aufgebaut sind, und instabile mit 128 bis 132 Neutronen.

Besonders geeignet als Nachweis für Isotope ist der Aston'sche Massenspektrograph.

Eine Reihe von Isotopen wurde erstmalig entdeckt bei spektroskopischen Untersuchungen. Die Verschiedenheit in der Masse der Isotope bewirkt eine Verschiebung in der Lage von Spektrallinien, die groß genug ist, um mit empfindlichen Instrumenten gemessen zu werden. Namentlich bei den leichten Elementen<sup>3)</sup>, bei denen die Erhöhung der Atomgewichte um eine Einheit eine relativ große Änderung der Masse bedeutet, ist diese Verschiebung beträchtlich. Und so ist es nicht verwunderlich, daß gerade bei den leichten Elementen, z. B. Wasserstoff und Sauerstoff, auf diesem Weg zum ersten Male Isotope festgestellt wurden.

Die Anwendung von Isotopen in der Hand des Chemikers ist bereits 20 Jahre alt. Die Versuche auf diesem Gebiet mußten sich allerdings zunächst auf die natür-

<sup>1)</sup> Vgl. Heisenberg, diese Ztschr. 48, 799 [1933], und Debye, ebenda 48, 381 [1935].

<sup>2)</sup> Internationale Tabelle der stabilen Isotope, 1937; vgl. a. die Int. Tabelle für 1938, ebenda 51, 574 [1938].

<sup>3)</sup> Vgl. Urey, diese Ztschr. 48, 315 [1935].

lichen radioaktiven Isotope, radioaktives Blei oder Wismut, beschränken<sup>4)</sup>). Von v. Hevesy u. Mitarb.<sup>5)</sup> wurde radioaktives Blei als Indicator verwandt, um die Diffusion von Blei-Ionen in festem Bleichlorid und Bleijodid zu bestimmen. Entsprechende Versuche wurden auch mit radioaktivem Wismut durchgeführt. Eine derartige Anwendung von Isotopen, in diesen Fällen radioaktiven Isotopen, als Indikatoren ist wohl die, die den Chemiker am meisten interessiert, wenn sie auch nicht die einzige ist.

In experimenteller Hinsicht ist die Verwendung radioaktiver Substanzen zu chemischen Untersuchungen besonders ausgezeichnet durch die große Empfindlichkeit und Sicherheit, mit der ihr Nachweis sowohl qualitativ als auch vergleichend quantitativ durchgeführt werden kann. Die Empfindlichkeit ist dabei so groß, daß allerkleinste, noch längst nicht sichtbare Mengen erfaßt werden können, und es bereits ausreichend ist, wenn etwa Blei durch Spuren von radioaktivem Blei verunreinigt ist, um es dadurch zu kennzeichnen. Zum Nachweis der Radioaktivität verwendet man ganz überwiegend die Tatsache, daß durch die beim radioaktiven Zerfall auftretenden Strahlen Gase durch Bildung von geladenen Teilchen elektrisch leitend gemacht werden. Das Ausmaß, in dem das geschieht, kann durch die Geschwindigkeit der Entladung eines Elektroskops oder mit einem Zählrohr verfolgt werden. Ein solches Zählrohr ist eine verhältnismäßig einfache Anordnung, mit der man jeden einzelnen radioaktiven Prozeß, den Zerfall eines einzelnen Atoms bereits registrieren kann. Es besteht für gewöhnlich aus einem Metallrohr, in dessen Achse sich ein Draht, eine metallene Spitze oder dgl. befindet. Das Rohr wird mit einem Gas gefüllt (am besten eignen sich Edelgase bei mäßigem Druck dazu) und Draht und Metallrohr gegeneinander elektrisch so weit aufgeladen, daß gerade noch keine Gasentladung stattfindet. Werden jetzt durch die Strahlung einer radioaktiven Substanz Ionen in dem Gas erzeugt, so findet jedesmal eine kurze Entladung, ein kleiner Funke, statt, der über einen Verstärker nach Art eines Rundfunkverstärkers in einem Telefon als kurzes Knacken gehört oder mit einer Registriervorrichtung gezählt werden kann. Die Häufigkeit der Entladungen ist dann ein Maß für die Radioaktivität des an das Zählrohr herangebrachten Präparates.

In den letzten 5 Jahren hat man gelernt, künstlich radioaktive Isotope zu erzeugen und hat damit den Anwendungsbereich der radioaktiven Indikatoren ungeheuer erweitert. Der experimentell einfachste Weg ist die von Fermi<sup>6)</sup> angegebene Bestrahlung mit einer Neutronenquelle. Als solche benutzt man eine Mischung von Radium oder Polonium mit Beryllium. Bei der Annäherung an den Kern anderer Atome werden die Neutronen, da sie elektrisch neutral sind, nicht abgestoßen, sondern in vielen Fällen mit befriedigender Ausbeute von dem getroffenen Atomkern unter Bildung eines radioaktiven Isotops festgehalten. Daß es sich dabei tatsächlich um die Bildung eines isotopen Elementes und nicht um ein neugebildetes, ganz anderes radioaktives Element handelt, muß natürlich in jedem Fall zunächst erst einmal nachgewiesen werden, etwa dadurch, daß man charakteristische chemische Reaktionen mit der betreffenden Substanz ausführt.

Nicht nur durch Neutronen, sondern ebenso durch Beschleußung mit  $\text{He}^{++}$ ,  $\text{H}^+$  oder  $\text{D}^+$  kann man künstliche Isotope herstellen, doch muß man diese Teilchen zu diesem Zweck in elektrischen Feldern — man wendet oft mehrere Millionen Volt an — so stark beschleunigen, daß sie genügend Energie haben, um die Abstoßung bei der Annäherung und dem Eindringen in den Atomkern zu überwinden.

Damit man nun überhaupt mit radioaktiven Elementen chemisch arbeiten kann, ist Voraussetzung, daß sie sich nicht zu schnell umwandeln, andererseits aber auch nicht so langsam, daß man den Zerfallsprozeß wegen seiner Seltenheit nur mit relativ großen Mengen der Substanz hinreichend sicher verfolgen kann. Künstlich hergestellte radioaktive Isotope, die sich so für chemische Untersuchungen eignen und bereits dafür angewandt wurden, sind:

<sup>4)</sup> Vgl. Paneth, diese Ztschr. **85**, 549 [1922].

<sup>5)</sup> v. Hevesy u. Obrutschewa, Nature **115**, 674 [1925]; v. Hevesy u. Seith, Z. Physik **56**, 790 [1929].

<sup>6)</sup> Fermi, Proc. Roy. Soc., London, Ser. A **146**, 483 [1934].

Künstl. radioakt. Isotope	Herstellung	Halbwertzeit
Cl	$\text{NaCl} + \text{D}^+$	30 min
$\text{Br}^{80}$	$\text{NaBr} + \text{n}$	30 min und 120 min
$\text{J}^{128}$	$\text{J}_2 + \text{n}$	25 min
$\text{S}^{35}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{S}_{34} + \text{D}^+ \\ \text{Cl}_{35} + \text{n} \end{array} \right. (\text{CCl}_4)$	80 d
$\text{P}^{32}$	$\text{S}_{32} + \text{n}$	14 d
$\text{As}^{75}$	$\text{As}_{75} + \text{n}$	26 h
$\text{Mn}^{56}$	$\text{Mn}_{55} + \text{D}^+$	2,5 h

Als Beispiel sei angeführt, wie radioaktiver Schwefel von Andersen<sup>7)</sup> hergestellt wurde. Tetrachlorkohlenstoff wurde einige Wochen bestrahlt mit Neutronen aus einer hineingesenkten Kapsel, die Radium und eine Berylliumverbindung enthielt. Dem  $\text{CCl}_4$  wurde sodann etwas Schwefel zugesetzt, nach dem Abdampfen des  $\text{CCl}_4$  war der zurückgebliebene Schwefel radioaktiv, das aus Chloratomkernen und Neutronen entstandene radioaktive Schwefel-isotop hatte sich mit dem nicht radioaktiven Schwefel zu einem untrennabaren Gemisch vermengt. Mit diesem Schwefel, dessen Radioaktivität sich mit einer empfindlichen Zählrohranordnung nachweisen ließ, konnte dann experimentiert werden.

Für die Nutzbarmachung nicht radioaktiver Isotope für die Zwecke des Chemikers ist es zunächst einmal erforderlich, eine merkliche Verschiebung in dem Mischungsverhältnis gegenüber dem in der Natur vorkommenden zu erreichen. In dem für chemische Untersuchungen erforderlichen Ausmaß ist das bisher nur bei Wasserstoff und Sauerstoff gelungen, bei Kohlenstoff<sup>8)</sup> und Lithium<sup>9)</sup> haben die Bemühungen zu einer nachweisbaren Anreicherung geführt.

Die Aussichten für eine Trennung waren beim Wasserstoff wegen des großen Massenunterschiedes von vornherein besonders günstig. Es hat dann auch nur ein Jahr gedauert von der Feststellung Ureys, daß das schwere Isotop überhaupt existiert, bis von Lewis<sup>10)</sup> durch Elektrolyse ein Wasser erhalten wurde, dessen Wasserstoff vollständig aus dem schweren Isotop besteht, dessen Dichte rund 10% höher ist als die von gewöhnlichem Wasser, und das auch in anderen Eigenschaften als der Dichte vom normalen Wasser etwas abweicht. Der jeweilige Gehalt an schwerem Isotop läßt sich sehr genau durch Bestimmung seiner Dichte, also durch Wägung, ermitteln. Hierfür sind allerdings größere Mengen Wasser erforderlich; mit kleineren Mengen — 1 mg und weniger — kann man mit etwas geringerer, aber immer noch für chemische Zwecke völlig ausreichender Genauigkeit zur Ermittlung des Isotopengehaltes in Wasserstoff oder seinen Verbindungen die Unterschiede im Dampfdruck oder in der Wärmeleitfähigkeit ausnutzen; so kann man etwa durch Messung der Dampfdrücke<sup>11)</sup> bereits entscheiden, ob in einer Probe von 1 mg Wasser 49 oder 50% des schweren Isotops enthalten sind. Da der Wasserstoff in fast allen Verbindungen leicht — etwa durch Verbrennung — in Wasser überführt werden kann, besteht keine nennenswerte Schwierigkeit in der Ermittlung des Gehalts an schwerem Wasserstoff bei irgendeiner Substanz.

Die Erfolge, die beim Wasserstoff bei der Trennung und Reindarstellung des schweren Isotops erzielt wurden, und ebenso die bei den Versuchen damit erhaltenen Ergebnisse ermutigten, eine Isotopenanreicherung auch bei Sauerstoff wenigstens so weit durchzuführen, daß man damit experimentieren kann. Die relative Häufigkeit des Isotops  $\text{O}^{18}$  ist ja überdies 10mal so groß wie die bei den Wasserstoff-isotopen. Man kann zur Anreicherung, wenn man vom gasförmigen Sauerstoff ausgeht, ein allgemein zur Trennung von gasförmigen Isotopenmolekülen geeignetes Verfahren verwenden, welches von Hertz<sup>11)</sup> vor einigen Jahren entwickelt wurde und die Unterschiede in den Diffusionsgeschwindigkeiten ausnutzt, welche für Isotope enthaltende

<sup>7)</sup> B. Andersen, Z. physik. Chem., Abt. B **82**, 237 [1936].

<sup>8)</sup> Urey, Aten u. Keston, J. chem. Physics **4**, 622 [1936].

<sup>9)</sup> Holleck, diese Ztschr. **49**, 33 [1936].

<sup>10)</sup> Lewis u. Macdonald, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3059 [1933].

<sup>11)</sup> Hertz, Naturwiss. **21**, 884 [1933]; Z. Physik **91**, 810 [1934].

Moleküle im Verhältnis der Wurzel aus den Massen verschieden sind. Bei der *Hertzschen* Anordnung werden die Isotopenmoleküle im Gaszustand bei niedrigen Drucken durch ein System von zahlreichen Tondiaphragmen und Diffusionspumpen hindurchgesaugt, und dabei wird eine Fraktionierung erreicht. Die Herstellung größerer Mengen an reinen Isotopen ist nach diesem Verfahren wegen der dazu erforderlichen Zeit kaum möglich, und man muß sich, z. B. beim Sauerstoff, mit einer geringeren Verschiebung des Isotopenverhältnisses zugunsten einer größeren Substanzmenge begnügen.

Neuerdings wird insbes. im Laboratorium *Ureys*<sup>12)</sup> die geringe Verschiedenheit der Dampfdrucke von gewöhnlichem Wasser und  $H_2O^{18}$  zur Anreicherung des schwereren Sauerstoffisotops praktisch benutzt; es sind dazu große Kolonnen zur fraktionierten Destillation gebaut worden, das Wasser konnte auf einen Gehalt von  $O^{18}$  von mehr als 0,5% gegenüber 0,2% im gewöhnlichen Wasser gebracht werden. Da das Molekulargewicht von  $H_2O^{18}$  11% höher ist als das von  $H_2O^{16}$ , und die Molekularvolumina von Isotopenmolekülen praktisch gleich groß sind, bedeutet eine Anreicherung um 3% eine Erhöhung der Dichte um 0,3%, d. h. 10 cm<sup>3</sup> dieses Wassers sind um rund 3 mg schwerer als normales Wasser.

### Ergebnisse.

Der allergrößte Teil der Untersuchungen hat sich mit dem schweren Wasserstoffisotop, vorzugsweise mit dem schweren Wasser befaßt<sup>13)</sup>. Zunächst hatte man sich übertriebene Vorstellungen von den Unterschieden dieses schweren Wassers gegenüber leichtem Wasser gemacht. So hielt man das schwere Wasser eine Zeitlang für sehr giftig, genauere Untersuchungen zeigten aber, daß es von einfachen Organismen bis zu ziemlich hohem Isotopengehalt ohne besondere Schädigung, aber mit deutlicher Verlangsamung der Lebensprozesse vertragen wird. Die Wirkung von schwerem Wasser auf das Wachstum ist vielleicht am ersten zu vergleichen mit einer Erniedrigung der Temperatur. Bei ihrem Wachstum in schwerem Wasser bauen offenbar alle Organismen ihre Körpersubstanz zum Teil aus dem schweren Wasserstoffisotop auf, und aus der Art und dem Ausmaß, in dem dies vor sich geht, konnten bereits wichtige Rückschlüsse auf biologische Prozesse gezogen werden.

Daß die Entwicklung und das Wachstum von einfachen Lebewesen in schwerem Wasser langsamer vor sich geht, findet eine Erklärung schon darin, daß die meisten chemischen Reaktionen mit irgendwelchen Wasserstoffverbindungen etwas langsamer vor sich gehen, wenn man den leichten Wasserstoff durch sein schwereres Isotop ersetzt. Es gibt aber auch einige Reaktionen, z. B. die Inversion von Rohrzucker durch Säuren, bei denen die Reaktion in schwerem Wasser schneller vor sich geht. Solche Abweichungen können dann Aufschluß geben über einen besonders gearteten Mechanismus der Reaktion. In den weitaus meisten Fällen sind Reaktionen mit schwerem Wasserstoff und seinen Verbindungen aber langsamer, so etwa die Jodwasserstoffbildung  $J_2 + D_2 = 2DJ$ , die halb so schnell geht wie die Reaktion vor  $J_2 + H_2 = 2HJ$ . Bei anderen Reaktionen wurden noch weit größere Unterschiede in den Geschwindigkeiten beobachtet. Hierbei ist z. T. die Änderung in der Anzahl der Zusammenstöße zwischen den Gasmolekülen der Anlaß; bei gleicher Tem-

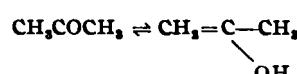
peratur bewegt sich ein  $D_2$ -Molekül wegen seiner doppelt so großen Masse nur  $\sqrt[1]{2}$  mal so schnell wie  $H_2$  und stößt deswegen seltener mit Jodmolekülen zusammen; zum andern Teil ist der Unterschied in der Festigkeit, mit der die beiden Wasserstoffatome im  $H_2$  und im  $D_2$  miteinander verbunden sind, der Anlaß dafür. Denn um die Bildung von zwei getrennten Jodwasserstoffmolekülen zu ergeben, müssen ja die beiden Wasserstoffatome im Molekül irgendwie voneinander getrennt werden, und diese Trennung ist bei  $H_2$  leichter möglich als bei  $D_2$ . Dies liegt nun nicht am Ende daran, daß die chemischen Kräfte, die diese beiden Moleküle zusammenhalten, verschieden wären — sie sind im wesentlichen dieselben —, sondern daran, daß in zwei- und mehratomigen Molekülen auch am absoluten Nullpunkt die Atome noch mit beträchtlicher Energie gegeneinander schwingen. Diese Nullpunktsenergie ist nun im  $H_2$ -Molekül  $\sqrt{2}$  mal so groß wie im  $D_2$  und ermöglicht i. allg. dessen schnellere Reaktion. Die Verschiedenheit der Nullpunktsenergie und der Schwingungsfrequenzen wirkt sich auch in anderen Größen aus, z. B. in der Lage von Gleichgewichten. Die Unterschiede in den Schwingungsfrequenzen können bei spektroskopischen Untersuchungen wertvolle Aufschlüsse geben, ob an einer beobachteten Schwingung Wasserstoffatome wesentlich beteiligt sind oder nicht.

Bei anderen Isotopen, z. B. beim Sauerstoff, ist der Unterschied in der Nullpunktsenergie nur sehr klein, einmal weil der relative Unterschied in den Massen von  $O^{16}$  und  $O^{18}$  viel kleiner ist, zum andern ist auch der absolute Betrag der Nullpunktsenergie im  $O_2$ -Molekül viel kleiner.

So interessant und aufschlußreich auch die Unterschiede in den Eigenschaften von Verbindungen des schweren und leichten Wassers sind, so sieht es doch so aus, als ob für den Chemiker die Anwendung des schweren Wasserstoffs als Indicator, um den Verbleib der Wasserstoffatome einer Verbindung beim Zusammenbringen mit anderen festzustellen, von noch größerem Interesse ist.

Die ersten Versuche dieser Art stammen von *Bonhoeffer* und *Brown*, die bei Zucker und Ammoniumchlorid einen Austausch von Wasserstoffatomen zwischen schwerem Wasser und der darin gelösten Substanz feststellten, und zwar werden im  $NH_4Cl$  alle Wasserstoffatome durch solche des Wassers ersetzt, in Zucker oder in Alkohol nur diejenigen, die an Sauerstoff gebunden sind, während die an Kohlenstoff gebundenen gar nicht oder nur sehr schwer zum Austausch gebracht werden können. Man kann so ganz einfach durch Austauschversuche bei allen Verbindungen des Wasserstoffs eine Klassifizierung der verschiedenen Wasserstoffbindungen erhalten nach der Leichtigkeit, mit der ein solcher Austausch mit Wasserstoffatomen aus dem Wasser oder auch aus anderen Substanzen zustande kommt.

Sehr viel schwerer als der an Sauerstoff und Stickstoff gebundene Wasserstoff ist der an C gebundene zum Austausch mit Wasser zu bringen. Verhältnismäßig leicht und schnell geht dies bei Substanzen, von denen man weiß, daß sie leicht ein Wasserstoffion abdissoziieren, wie z. B. Acetylen, oder daß sie in einer tautomeren Form existieren können, bei der der Wasserstoff an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden ist. Ein derartiger Fall liegt z. B. vor bei Ketonen, bei denen ja ein Gleichgewicht besteht zwischen Keton und Enol, z. B. beim Aceton



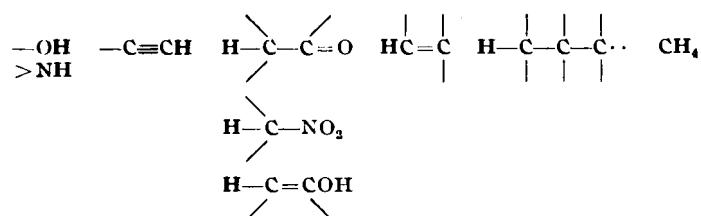
Auch im umgekehrten Fall, wie bei den Phenolen oder beim Pyrrol, wo das Gleichgewicht praktisch vollständig auf der Seite der leicht austauschenden Form liegt, in der das den Austausch vermittelnde Wasserstoffatom an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden ist, kann über solche Gleich-

<sup>12)</sup> *Huffman u. Urey*, Ind. Engng. Chem. **29**, 531 [1937].

<sup>13)</sup> Es soll hier nur sehr kurz darüber referiert werden, da zusammenfassende Darstellungen darüber vorliegen. Vgl. Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **44**, Heft 1 [1938], oder diese Ztschr. **50**, 895 [1937], und die dort angegebene Literatur. Vgl. a. *Adickes*, „Organ. Verbindungen mit schwerem Wasserstoff“, diese Ztschr. **51**, 89 [1938].

gewichtsprozesse schwerer Wasserstoff aus dem Wasser in unmittelbare Bindung an Kohlenstoff gelangen.

Die Geschwindigkeit, mit der an Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome ausgetauscht werden, läßt sich nun außer durch Temperatursteigerung ganz wesentlich auch erhöhen durch Katalysatoren, z. B. wird der Austausch beim Aceton und anderen die CO-Gruppe enthaltenden Substanzen, z. B. auch Essigsäure<sup>14)</sup>, ganz wesentlich beschleunigt durch Zusatz von Säuren oder Laugen. In einem besonders stark sauren Medium, der konzentrierten Schwefelsäure, kann sogar der Austausch von Wasserstoffatomen bei gesättigten Kohlenwasserstoffen erzwungen werden. Heterogene Katalysatoren, fein verteiltes Platin, Palladium oder Nickel, auch einige Enzyme, biologische Katalysatoren, erwiesen sich als geeignet, den Austausch zwischen Wasserstoffatomen aus Wasser und gasförmigem Wasserstoff herbeizuführen. Platin, Palladium und Nickel katalysieren auch den Wasserstoffaustausch zwischen Benzol oder Äthylen und Wasser. In der Leichtigkeit, mit der der Wasserstoffaustausch in verschiedenen gebundenem Wasserstoff in organischen Verbindungen vor sich geht, kann man etwa folgende Reihenfolge feststellen:



<sup>14)</sup> Bok u. Geib, Naturwiss. **26**, 122 [1938] u. diese Ztschr. **51**, 517 [1938].

Die Versuche über Austauschreaktionen, bei denen andere Isotope zur Anwendung kamen, sind in ihrer Anzahl noch nicht annähernd mit denen über schweren Wasserstoff zu vergleichen, doch wurden auch hier bereits interessante Ergebnisse gewonnen (Tab. 2). So hat man unter Benutzung von Wasser, in dem das **Sauerstoffisotop O<sup>18</sup>** angereichert war, feststellen können, daß ein Austausch zwischen dem Sauerstoff von Acetaldehyd, Aceton oder Säuren, z. B. dem Phosphat- oder Sulfation, und Wasser eintritt. Dieser Austausch ist aber verhältnismäßig langsam, erfordert bei Zimmertemperatur einige Stunden und wird durch Zusatz von OH-Ionen sehr beschleunigt. Der Sauerstoff in Essigsäure wird wesentlich langsamer ausgetauscht als der in Chloressigsäure (s. Tab. 2<sup>2</sup>) und der im Alkohol (s. Tab. 2<sup>6</sup>) enthaltene Sauerstoff bei den bisher ausgeführten Versuchen gar nicht. Daß der Sauerstoff im Alkohol sehr fest an den Kohlenstoff gebunden ist, geht auch aus einem Versuch über die Verseifung von Amylacetat<sup>15)</sup> in Wasser, das das Isotop O<sup>18</sup> enthielt, hervor. Bei dieser Reaktion wird ja Sauerstoff aus dem Wasser aufgenommen, und es stellte sich heraus, daß die entstandene Essigsäure und nicht der Alkohol das schwere Sauerstoffisotop enthielt.

Auch zur Untersuchung einer komplizierteren Reaktion wurde das Sauerstoffisotop bereits angewandt. Es wurde festgestellt, daß bei Benzil (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) bei der Benzilsäureumlagerung Sauerstoff mit dem wäßrigen Lösungsmittel ausgetauscht wird (s. Tab. 2<sup>5</sup>).

Mit radioaktivem Chlor<sup>16</sup>, Brom<sup>17</sup> und Jod (s. Tab. 2<sup>7</sup>) stellte man schnelle Austauschreaktionen zwischen

<sup>15)</sup> Polanyi u. Szabo, Trans. Faraday Soc. **30**, 509 [1934].

<sup>16)</sup> Olson, Porter, Long, Halford, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2467 [1936].

<sup>17)</sup> Grosse, Agruss, ebenda **57**, 591 [1935].

Tabelle 2.

**Austauschversuche unter Anwendung von anderen Isotopen als Deuterium.**  
+ = Austausch beobachtet; — = Austausch nicht beobachtet; fett = austauschbare O-Atome.

Reaktionen	Reaktionsweg	Versuchsbedingungen	Verfasser
+ CH <sub>3</sub> CHO . . . . .	Hydratisierung	2 h, 20°	Herbert u. Lauder <sup>1)</sup>
+ CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> . . . . .	Hydratisierung, katalys. H <sup>+</sup> u. OH <sup>-</sup>	24 h, 100°	Cohn u. Urey <sup>2)</sup>
+ CO <sub>2</sub> . . . . .	Hydratisierung	2 h, 25°	Cohn u. Urey <sup>2)</sup>
- CH <sub>3</sub> COOH . . . . .	O-Austausch mit H <sub>2</sub> O <sup>18</sup>		
+ CH <sub>2</sub> ClCOOH . . . . .	Hydratisierung	2 Tg., 25°	Cohn u. Urey <sup>2)</sup>
+ CCl <sub>3</sub> COOH . . . . .	Hydratisierung	2 Tg., 25°	Cohn u. Urey <sup>2)</sup>
+ Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (+ OH <sup>-</sup> ) . . . . .	Hydratisierung	1 n-OH <sup>-</sup> , 20 h, 100°	Datta, Day u. Ingold <sup>3)</sup>
+ K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> . . . . .	Hydratisierung	20°	Herbert u. Blumenthal <sup>4)</sup>
- CH <sub>3</sub> OH . . . . .	Anlagerung v. OH <sup>-</sup>	10 h, 100°	Cohn u. Urey <sup>5)</sup>
+ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (+ OH <sup>-</sup> ) . . . . .	aktivierte Adsorption v. O <sub>2</sub> an Pt	600°	Roberts u. Urey <sup>6)</sup>
+ H <sub>2</sub> O + O <sub>2</sub> . . . . .	aktivierte Adsorption v. O <sub>2</sub> an Pt		Titani <sup>7)</sup>
+ CO <sub>2</sub> + O <sub>2</sub> . . . . .			
+ J <sub>2</sub> + J <sup>-</sup> . . . . .	↔ J <sub>3</sub> <sup>-</sup>		Hull, Shiflett, Lind <sup>7)</sup>
+ J <sub>2</sub> + JO <sub>3</sub> <sup>-</sup> . . . . .		heisse konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 15 min, 90°	Hull, Shiflett, Lind <sup>7)</sup>
- J <sub>2</sub> + C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> J . . . . .		5 min, 100°, in Alkohol	Hull, Shiflett, Lind <sup>7)</sup>
+ NaJ + C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> J . . . . .			Hull, Shiflett, Lind <sup>7)</sup>
- J <sub>2</sub> + CHJ <sub>3</sub> . . . . .			Hull, Shiflett, Lind <sup>7)</sup>
- NaJ + CHJ <sub>3</sub> . . . . .			Hull, Shiflett, Lind <sup>7)</sup>
- MnO <sub>4</sub> <sup>-</sup> + Mn <sup>++</sup> . . . . .		20°	Polissar <sup>8)</sup>
- Mn <sup>IV</sup> + Mn <sup>II</sup> . . . . .		20°	Polissar <sup>8)</sup>
+ Mn <sup>III</sup> + Mn <sup>II</sup> . . . . .		20°	Polissar <sup>8)</sup>
+ AsO <sub>3</sub> <sup>3-</sup> + AsO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> + J <sub>2</sub> (oder J <sup>-</sup> ) . . . . .			Wilson u. Dickinson <sup>9)</sup>
- S <sup>2-</sup> + SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> . . . . .			
- SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> + SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> . . . . .		1,5 Tg., 100°	Voge u. Libby <sup>10)</sup>
- S + SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> ⇌ SSO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> . . . . .	↔ S <sup>2-</sup> + SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	20°	Andersen <sup>11)</sup>
+ S <sup>2-</sup> + SSO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> . . . . .		1 Tg., 100°	Voge u. Libby <sup>10)</sup>
+ S <sup>2-</sup> + SS <sup>2-</sup> . . . . .	S <sub>2</sub> <sup>2-</sup> + S <sup>2-</sup>		Voge u. Libby <sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> Herbert u. Lauder, Trans. Faraday Soc. **34**, 432 [1938].

<sup>2)</sup> Cohn u. Urey, J. Amer. chem. Soc. **60**, 679 [1938].

<sup>3)</sup> Datta, Day, Ingold, J. chem. Soc. London **1937**, 1908.

<sup>4)</sup> Herbert u. Blumenthal, Trans. Faraday Soc. **33**, 849 [1937].

<sup>5)</sup> Roberts u. Urey, J. Amer. chem. Soc. **60**, 880 [1938].

<sup>6)</sup> Titani, Bull. chem. Soc. Japan **13**, 337 [1938].

<sup>7)</sup> Hull, Shiflett, Lind, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1822 [1936].

<sup>8)</sup> Polissar, ebenda **58**, 1372 [1936].

<sup>9)</sup> Wilson u. Dickinson, ebenda **59**, 1358 [1937].

<sup>10)</sup> Voge u. Libby, ebenda **59**, 2474 [1937].

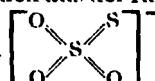
<sup>11)</sup> Buch Andersen, Z. physik. Chem. Abt. B **32**, 237 [1936].

den Halogenionen und freiem Halogen fest. Im Fall des Chlors konnte man sogar feststellen, daß dieser Austausch noch wesentlich schneller ist als die Chlorierung von Acetanilid. Wenn man nämlich Chlor einleitete in eine Acetanilidlösung, die gleichzeitig radioaktives NaCl enthielt, dann war das gebildete Chloracetanilid auch radioaktiv; es mußte also vorher eine Austauschreaktion zwischen dem radioaktiven Chlorion und dem inaktiven Chlor stattgefunden haben.

Man wird annehmen dürfen, daß dieser Austausch über das sich schnell einstellende Gleichgewicht  $\text{Cl}^- + \text{Cl}_2 \rightleftharpoons \text{Cl}_3^-$  vor sich geht. Zwischen Jod und Jodationen findet ein langsamer Austausch von Jodatomen statt, wenn man heiße konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel anwendet. Äthyljodid tauscht bei  $100^\circ$  schnell mit Jodionen, nicht (in 15 min) aber mit Jod aus. Bei Jodoform dagegen wurde weder mit Jod noch mit Jodid ein Austausch beobachtet.

*Polissar* (s. Tab. 2<sup>9</sup>) untersuchte den Austausch zwischen verschiedenen Wertigkeitsstufen von **Mangan**. Nur bei zweiwertigem und dreiwertigem Mangan in Oxalatkomplexen fand er eine Austauschreaktion, die Radioaktivität von zweiwertigem Mangan ging in wäßrigen Lösungen dagegen nicht auf Permanganat oder vierwertiges Mangan über. Mit radioaktivem **Arsen** stellten *Wilson* u. *Dickinson* (s. Tab. 2<sup>9</sup>) fest, daß ein Austausch zwischen  $\text{AsO}_3^{3-}$  und  $\text{AsO}_4^{4-}$  in wäßrigen Lösungen nur dann vor sich geht, wenn Jod oder Jodid zugegen ist. Es ergibt sich dann über ein in beiden Richtungen sich schnell einstellendes Gleichgewicht  $\text{AsO}_4^{4-} + 2\text{HJ} \rightleftharpoons \text{AsO}_3^{3-} + \text{J}_2 + \text{H}_2\text{O}$  eine gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität auf die beiden Arsenverbindungen.

*v. Hevesy*<sup>18</sup>) wandte radioaktiven **Phosphor** an, um Aufnahme und Austausch von Phosphat in pflanzlichen und tierischen Organen festzustellen.

Sehr interessant sind auch die von *Andersen* (s. Tab. 2<sup>11</sup>) sowie *Voge* u. *Libby* (s. Tab. 2<sup>10</sup>) ausgeführten Austauschversuche mit radioaktivem **Schwefel**. *Andersen* stellte Thiosulfat aus radioaktivem Schwefel und  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  her und zerlegte dann das Thiosulfat wieder rückwärts durch Säure. Dabei wurde die Radioaktivität vollständig in dem abgeschiedenen Schwefel wieder erhalten, es fand also kein Austausch statt; es ist dies ein eindeutiger Beweis dafür, daß im  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  den beiden Schwefelatomen eine ganz verschiedene Bedeutung zukommt, wie dies ja auch aus der für das Thiosulfat angenommenen Strukturformel  hervorgeht.

Zwischen Sulfat und Sulfit oder Sulfat und Sulfid trat in  $1\frac{1}{2}$  Tagen kein Austausch ein, dagegen zwischen Sulfid und Disulfid, sowie zwischen Sulfid und Thiosulfat. Diese letzte Reaktion verläuft vielleicht über die intermediäre Bildung von Disulfid und Sulfit.

Wie man aus der angegebenen Literatur entnehmen kann, stehen heute in den verschiedensten Laboratorien dem Chemiker Isotope als Hilfsmittel bei seinen Untersuchungen zur Verfügung. Ihre Anwendung hat in vielen Fällen bereits zu Ergebnissen geführt, die auf andere Weise nicht zu erhalten gewesen wären. [47.]

<sup>18</sup>) *v. Hevesy, Holst, Kroglo, Kong. dansk. Vidensk. Selsk., biol. Medd.* 18, 13 [1937].

## Über Blutgerinnung

Von JOHANNA SCHWANTKE

Chemische Abteilung (Leiter Dozent Dr. Dyckerhoff) des Pathologischen Instituts (Direktor Geheimrat Borst) der Universität München

Eingeg. 16. Juli 1938

Inhalt: I. Die Chemie der Blutgerinnung. — Die Gerinnungskomponenten. — Andere Thrombokinassen. — Hemmungsstoffe. — Die Hemmungskörper des Organismus. — Andere physiologische, die Gerinnung beeinflussende Substanzen. — Zusammenfassung. — II. Die Ergebnisse der Gerinnungsforschung *in vivo*. — Hormone. — Blutstillungsmittel. — Thromboseprophylaktika. — Zusammenfassung.

### I. Die Chemie der Blutgerinnung.

In den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts begann die Wissenschaft, die bis dahin auf reine Spekulation aufgebaute Lehre von der Blutgerinnung auch experimentell zu erforschen und zu begründen. Die Pionierarbeiten von *A. Schmidt*, *C. Hammarsten*, *P. Morawitz*, *W. Fuld* und *K. Spiro*, um nur einige zu nennen, führten zu der klassischen Blutgerinnungstheorie, die 1905, als *P. Morawitz*<sup>1</sup>) eine zusammenfassende Darstellung des Gebietes gab, allgemeine Anerkennung fand.

Im folgenden Zeitabschnitt wandte sich die Chemie der hochmolekularen organischen Substanzen einer mehr physikalisch-kolloidchemischen Betrachtungsweise zu. Von diesem Ideengut blieb auch die Blutgerinnungslehre nicht unbeeinflußt. Während einige Forscher Anhänger der klassischen Theorie blieben, glaubten andere, das Blutgerinnungsgeschehen kolloidchemisch erklären zu können. *E. Wöhlsch*<sup>2</sup>) gab im Jahre 1928/29 in einer ausführlichen und umfangreichen Abhandlung „Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung“ ein zusammenfassendes Bild über den damaligen Stand. Wie damals findet man auch heute große Verschiedenheiten in den Ansichten der einzelnen Bearbeiter, weil in keiner der bisher aufgestellten Theorien alle experimentellen Befunde erschöpfend deuten werden konnten. Einige Forscher machten sich deshalb von der klassischen Lehre völlig frei und gingen neue Wege.

<sup>1</sup>) *Ergebn. Physiol.* 4, 307 [1905].

<sup>2</sup>) *Ebd.* 28, 443 [1929].

Die Nicht-Fermentlehrten. Die Beobachtung, daß durch Zusatz verschiedener Kolloide, z. B. Kohle, zu Plasmen Gerinnungsbeschleunigung erreicht werden kann, führte zu der Ansicht, daß oberflächenaktive Substanzen selbst Gerinnung bewirken<sup>3</sup>). Dieser Schluß ist nicht zwingend, da die Gerinnungsbeschleunigung mit den „Nolfschen thromboplastischen Substanzen“ in Systemen gefunden wurde, die an sich Thrombin enthalten.

Andere Forscher lehnen die Fermentlehre deshalb ab, weil kleine Mengen des *A. Schmidt*schen Thrombins nur beschränkte Mengen Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln vermögen<sup>4</sup>), oder weil sie in dem Auftreten von Thrombin im gebildeten Fibrin den mengenmäßigen Zusammentritt von Thrombin und Fibrinogen erblicken<sup>5</sup>). Sie haben nicht berücksichtigt, daß alle Fermente Affinität zu den gebildeten Spaltprodukten besitzen. Adsorptiv kann das hochmolekulare Fibrin dem Fermentgeschehen große Mengen Thrombin entziehen. Zudem ist das *A. Schmidt*sche Thrombin sicher stark verunreinigt. Die erwähnten Befunde sprechen also keineswegs gegen die Fermentnatur des Thrombins.

Die Erkenntnis, daß Blut, das schon intravasal seiner Calciumionen beraubt worden ist, dennoch gerinnungsfähig bleibt, führte dazu, nicht nur dem Calcium eine andere Bedeutung beizumessen, sondern überhaupt die Ferment-

<sup>3</sup>) *P. Nolfs*, *Ergebn. inn. Med. Kinderheilkunde* 10, 275 [1909].

<sup>4</sup>) *L. J. Rettinger*, *Zbl. Physiol.* 28, 340 [1909].

<sup>5</sup>) *C. A. Mills* u. *S. M. Ling*, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 25, 849 [1928]; *Sep.*; *C. A. Mills*, *Amer. J. Physiol.* 76, 632 [1926].