

## 7. Internationaler Krebskongreß

vom 6. bis 12. Juli 1958 in London

An dem Kongreß der „International Union against Cancer“ nahmen etwa 2500 Wissenschaftler aus 60 Ländern teil; über 500 Vorträge wurden gehalten.

Zum Thema Blasenkrebs berichtete *Boyland* über interessante Ergebnisse. Er untersuchte die im menschlichen Harn vorkommenden Abbauprodukte des Eiweißbestandteils Tryptophan und stellte fest, daß die 3-Hydroxyanthranilsäure im Tierversuch carcinogen war. Die Hydroxyanthranilsäure wird — wie allgemein o-Aminophenole — im Organismus durch Glucuronsäure (oder Schwefelsäure) an der Hydroxyl-Gruppe gebunden und entgiftet. Die entstandenen Phenolester können im Harn durch die Glucuronidase (bzw. Sulfatase) wieder gespalten werden. Nun hat man bei Blasenkrebskranken tatsächlich eine vermehrte Ausscheidung von der carcinogen-wirkenden Hydroxyanthranilsäure und von  $\beta$ -Glucuronidase festgestellt, und da man die Glucuronidase durch 1,4-Glucosaccharolacton hemmen und damit das Freiwerden des aktiven Carcinogens verhindern kann, empfiehlt *Boyland* zur Behandlung von natürlichem Blasenkrebs die Einnahme von 1,4-Glucosaccharolacton, das von *Kemball-Bishop*, London, auf den Markt gebracht wird. Bei akuter Gefährdung durch Amine in der Industrie, z. B. bei Betriebsstörungen und Reparaturen, schlägt er vorübergehend die Einnahme von 3–4 g pro Tag vor.

Über Blasenkrebsfälle, die bei der Fabrikation von 4-Aminodiphenyl auftraten, berichtete der Urologe *Melick*, USA. Den kurzen Expositionszeiten nach zu schließen, handelt es sich um eine sehr stark carcinogene Substanz, die in Deutschland und England deshalb nicht hergestellt wird. *Wingler*, Leverkusen, wies auf die umfangreichen Arbeiten und Schutzmaßnahmen in der Industrie, die Einstellung der  $\beta$ -Naphthylamin-Fabrikation in Deutschland, Schweiz und England und die Tätigkeit der Berufskrebskommission der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ hin, die einen internationalen Erfahrungsaustausch über den bisherigen Rahmen (Schweiz, England) hinaus anstrebt.

In Dänemark ist nach dem Bericht von *Clemmesen* in den letzten Jahren statistisch eine merkliche Zunahme des natürlichen Blasenkrebs bei der männlichen Bevölkerung der Städte, nicht auf dem Land, verzeichnet worden.

Als mögliche Ursache für die bekannte starke Zunahme des Lungenkrebses bei Männern wurde der Einfluß durch Zigarettenrauchen und durch Luftverunreinigung (Benzpyren) eingehend diskutiert. In einem Land wie Norwegen, wo mit einem Benzpyren-Gehalt der Luft nicht zu rechnen ist und wo der Industriellungenkrebs nicht ins Gewicht fällt, kommt als Ursache der Zunahme der Bronchialcarcinome nur das Zigarettenrauchen in Frage. (Über das Vorhandensein und die Wirkung von Radikalen im Zigarettenrauch siehe Aufsatz *H. Oettel*, dieses Heft, S. 532). Der Anteil Nichtraucher: Raucher unter den Lungenkrebskranken ist nach *Kreyberg*, Oslo, in Norwegen 1:25, in anderen Ländern 1:30 bis 1:40. Da eine Campaigne gegen das Inhalieren von Zigarettenrauch wenig Erfolg verspricht, versucht man in USA nach *Wynder* 1. die Menge des beim Rauchen entstehenden Teeres durch bessere Zigarettenfilter und Tabakauswahl zu vermindern, 2. Substanzen, wie Wachs, die bei der Verbrennung zur Entstehung polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe führen können, im Tabak zu beseitigen, 3. Katalysatoren zuzusetzen, die die hohe Verbrennungswärme, bei der sich die carcinogenen Kohlenwasserstoffe bilden, herabsetzen.

In USA wurde unter den Nichtrauchern in den Großstädten gegenüber dem Land eine doppelt so hohe Lungenkrebsrate festgestellt (*Wynder*). Trotzdem werden direkte Zusammenhänge zwischen Luftverunreinigung und Lungenkrebs-Zunahme von verschiedenen Seiten noch nicht als erwiesen angesehen (*Waller*). Auch cocarcinogene Effekte zwischen dem Einfluß des Rauch-Inhalierens und der Luftverunreinigung wurden in Betracht gezogen. (Vgl. hierzu Aufsatz *H. Oettel*, dieses Heft S. 532).

In seinem Vortrag über den Einfluß von Hormonen bei der Krebsentstehung sagte *Mühlbock*, Holland, daß bei der üblichen therapeutischen Anwendung von Hormonen beim Menschen keine Krebsgefahr drohe, da die Hormone über zu kurze Zeit appliziert würden. In Tierversuchen konnte er nur Tumoren beobachten, wenn das Hormon kontinuierlich über lange Zeit (1 Jahr) gegeben wurde, nicht dagegen, wenn dieselbe Gesamtmenge in Einzeldosen appliziert wurde.

Die Behauptung, daß Kunststoffe bei einer Implantation cancerogen wirken, ist durch die Untersuchungen von *Nothdurft* (vgl. Aufsatz *H. Oettel*, dieses Heft, S. 532) widerlegt worden. *Oppenheimer*, USA, berichtete über Versuche, die zu demselben Ergebnis führten wie die *Nothdurftschen* Arbeiten: Nicht die chemische Struktur des implantierten Materials ist ausschlaggebend für einen Tumorauslösenden Effekt, sondern die Form. In Scheibenform lösen Kunststoffe ebenso wie Metall, Glas, Elfenbein usw. den Effekt aus, nicht dagegen in Pulverform. Nach *Nothdurfts* neuen Versuchen mit *Mohr* entsteht der Tumor in der Bindegewebskapsel entfernt vom Implantat. Diese Feststellung wurde von *Horning* im Cancer Institute des Chester Beatty Hospital, London, bestätigt.

*L. Gross*, USA, hat eine Theorie über eine Art der Krebsentstehung aufgestellt, nach der ein Virus im latenten Zustand vorliegt, der sich über Generationen fortpflanzt, um dann plötzlich durch verschiedenartigste Einflüsse, z. B. Röntgenstrahlen, aktiv zu werden. *Gross* hat aus Mäuse, die durch massive Röntgenbestrahlung leukämisch gemacht werden konnten, filtrierte Extrakte gewonnen, die auf frischgeborene Mäuse übertragen Leukämie hervorriefen. *Graff*, Berlin, hat auch aus bestimmten transplantablen Mäusetumoren zellfreie Extrakte hergestellt, die bei frisch geborenen Mäusen nach längerer Latenzzeit Leukämie erzeugten. Er berichtete über die nähere Untersuchung der Extrakte. *Timojejevsky*, Moskau, fand elektronenmikroskopisch im Extrakt von menschlichen Tumoren aus Brust-, Magen- und Lungenkrebs virusähnliche runde Körper, die in Gewebekulturen und im Material aus Hühnerembryonen gezüchtet werden konnten.

Über Chemotherapie des Krebses berichteten *Farber*, Boston, und *Larionov*, Moskau, in Plenarvorträgen. Nach *Larionov* gibt es heute schon mehr als 30 verschiedene Antikrebsmittel. Im Vordergrund stehen sogenannte Alkylierungsmittel vom Typ des Stickstofflost und der Äthylenimine. Durch Einführung von „Transportgruppen“, wie Peptide, versucht man, die Wirkung dieser Verbindungen selektiver zu gestalten (Sarcosin). Im Chester Beatty Cancer Institute (*Haddow, Bergel*) ist man der Ansicht, daß die Lostypen wegen ihrer starken allgemein chemischen Wirksamkeit mehr eine Notlösung darstellen, und daß die Entwicklung in Richtung weniger aggressiver Verbindungen gehen wird. Diese sind nach *Farber* aussichtsreich bei den Folsäure- und Purinantagonisten und bei Nucleinsäure-Inhibitoren, also bei Mitteln, die eine indirekte Wirkung entfalten.

[VB 98]

## Deutsche Physiologische Gesellschaft

27. bis 31. Mai 1958 in München

### Nieren-Funktion

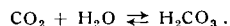
Im Hauptreferat berichtete *K. Kramer* (Göttingen) zunächst über die Entwicklung der Nierenphysiologie und behandelte dann zwei Probleme, nämlich das der Regulation des Säurebasenhaushaltes durch die Niere und das der Harn-Konzentrierung ausführlicher. Die heutige Ansicht, daß beim Menschen in ca. 2 Mill Nierenkörperchen durch den Blutdruck ein Ultrafiltrat von 125 cm<sup>3</sup>/min abgepreßt wird und daß daraus in einem differenzierten Kanälchensystem durch Rückresorption von Wasser und gelösten Stoffen sowie auch durch Sekretion einiger Stoffe der endgültige Urin entsteht, beruht hauptsächlich auf drei Daten:

1. Mikropunktion einzelner Nierenkörperchen und Nierenkanälchen (Lumen ca. 20  $\mu$ ) und Mikroanalyse des gewonnenen Urins auf Cl, Glucose, Kreatinin, Gefrierpunkt, p<sub>H</sub> (*Richards, Walker* und Mitarbeiter);

2. Auffindung von Substanzen (Inulin, Kreatinin), die nur filtriert werden, deren Ausscheidung also stets proportional ihrer Konzentration im Blutplasma ist. Für diese Stoffe gilt: die pro Zeiteinheit filtrierte Menge ist gleich der pro Zeiteinheit im Urin ausgeschiedenen Menge. Die sog. „Clearance“ dieser beiden Substanzen, d. h. die im Urin pro Zeiteinheit ausgeschiedene Menge: Konzentration im Blutplasma (Konz. im Filtrat) gibt die Größe des Filtrates an. (*Richards, Homer Smith*);

3. für viele in den Kanälchen rückresorbierte oder sezernierte Stoffe konnte nachgewiesen werden, daß die Transportleistung der Kanälchenzellen begrenzt ist (*Shannon, Homer Smith*).

Glänzend gelöst wurde vor allem durch *Pitts* die Frage, wie die Niere fixe Basen (vor allem  $\text{Na}^+$ ) für den Körper einbehält und die bei Verbrennung von Eiweißen, Nucleinsäuren und Lipoiden überschüssig entstehenden Phosphat- und Sulfat-Ionen ausscheidet, desgl. die Acetessigsäure bei der Zuckerkrankheit. Der niedrigste im Urin auftretende  $\text{pH}$ -Wert ist 4,8. Der hauptsächlichste im Urin vorhandene Puffer ist der Phosphat-Puffer. Die Konservierung von Natrium geschieht nun dadurch, daß in einem Austauschprozeß Natrium-Ionen die Nierenkanälchen verlassen und dafür  $\text{H}^+$ -Ionen in die Kanälchen eintreten. Die  $\text{H}^+$ -Ionen stammen aus der durch Carboanhydrase katalysierten Reaktion:



Wird nämlich die Carboanhydrase durch Sulfanilamid (besonders Diamox) gehemmt, so stehen weniger  $\text{H}^+$ -Ionen zur Verfügung. Der Urin wird nicht sauer und Natrium-Ionen werden vermehrt ausgeschieden. Außerdem ist die Ausscheidung titrierbarer Säure um so größer, je mehr Puffer der Niere zur Ausscheidung zur Verfügung stehen. Dabei sind die Puffer am günstigsten, deren  $\text{pK}$  bei 6,0 (Mitte zwischen 4,8 und 7,4, dem  $\text{pH}$  des Blutes) liegt. Normalerweise kommt nur der Phosphat-Puffer in Frage, wobei  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  durch Ionenaustausch in  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  umgewandelt wird. In einem zweiten Mechanismus für die Konservierung fixer Basen werden Natrium-Ionen gegen  $\text{NH}_4$ -Ionen ausgetauscht. Die  $\text{NH}_4$ -Ionen stammen, wie *van Slyke* und Mitarbeiter nachweisen konnten, aus der  $\gamma$ -Amino-Gruppe des Glutamins. Das entsprechende Enzym, die Glutaminase I, findet man dann vermehrt im Nierengewebe, wenn die  $\text{NH}_4$ -Ausscheidung z. B. bei einer Acidose vermehrt ist.

Der Anstoß zur Lösung der Frage, wie die Niere aus dem Filtrat mit einem osmotischen Druck von 0,3 osmol einen Urin mit einem osmotischen Druck bis zu 2,0 osmol bildet, wurde von einem physikalischen Chemiker gegeben. *Werner Kuhn* äußerte 1951 die Ansicht: die anatomische Anordnung der Nierenkanälchen spreche dafür, daß der Urin mit Hilfe eines Gegenstromsystems konzentriert würde. *Wirz, Hargitay* und *Werner Kuhn* erbrachten vor allem mit Hilfe der Mikrokryoskopie (in 0,1–1  $\gamma$  Flüssigkeit) starke Stützen für ihre Haarnadelgegenstrom-Theorie. *Ullrich* und Mitarbeiter erhoben in den letzten Jahren eine Reihe von Befunden, die für die Theorie sprechen und vor allem Anhaltspunkte geben, in welchen Kanälchenabschnitten die aktiven Mechanismen des Gegenstromsystems lokalisiert sind und welche Einzelprozesse (Natrium-Transport, Wassertransport, Ionenaustausch) dort stattfinden. Das komplizierte Problem ist jedoch noch nicht gelöst. Die Aufmerksamkeit und Ziele der Forschung sind zurzeit auf die Permeabilitätsverhältnisse der einzelnen Nierenabschnitte, die Determinanten der Transport- und Austausch-Mechanismen sowie die Transportmechanismen selbst gerichtet.

In folgenden Einzelvorträgen berichteten *Ullrich, Hilger, Klümper* und *Eigler* (Göttingen) über die Lokalisation des Austausches  $\text{Na}^+ \rightleftharpoons \text{H}^+$  und  $\text{Na}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$  im letzten Kanälchenabschnitt, den Sammelrohren (Methode: Katheterisierung der Sammelrohre mit Polyäthylen-Kathetern von 30–50  $\mu$  Durchmesser, Mikromethode für Inulin (0,07  $\gamma$ ) und  $\text{NH}_4$  mit Überdestillation und Neßlerisation (0,01–0,05  $\gamma$ ). Photometrie im Zeiß-Monochromator bzw. Beckman DU mit einer Mikroküvette von 5 mm<sup>3</sup> Fassungsvermögen).

*Harth, Kreienberg* und *Lutz* (Mainz) stellten fest, daß bei der Extraktion von p-Aminohippursäure, die normalerweise bei einem Durchgang durch die Niere zu 90 % aus dem Blut verschwindet, bei steigender Geschwindigkeit des Blutes weniger p-Aminohippursäure extrahiert wird, also die Kontaktzeit eine Rolle spielt.

*J. Janssen* und *G. Grupp* (Freiburg) fanden an Hundenieren, daß Wärmebildung und Sauerstoff-Verbrauch in gewissen Grenzen unabhängig von der Durchblutung des Organes konstant sind. Erst unterhalb von 2 cm<sup>3</sup>/g Niere min wird die aus der älteren Literatur bekannte Abhängigkeit beobachtet.

*Thurau* und *Kramer* untersuchten das Problem der Autoregulation der Niere, d. h. die Unabhängigkeit der Nierendurchblutung von Durchströmungsdruck oberhalb 80 mm Hg. Ihre Befunde sprechen dafür, daß die Blutgefäßmuskulatur auf die steigenden hydrostatischen Drucke mit zunehmender Kontraktion ohne Beteiligung nervöser Elemente antworten kann. Durch muskultrope Substanzen (Papaverin und Derivate, ATP) läßt sich dieses Verhalten der Muskulatur ausschalten. Die Durchblutung zeigt dann eine direkte Abhängigkeit vom Perfusionsdruck. Dabei treten Blutungen in den Nierenkörperchen auf, woraus sie folgern, daß die Autoregulation als Schutzeinrichtung der Niere aufzufassen sei.

Den Chemiker interessierende Probleme wurden in einzelnen Vorträgen zur Frage der Atemregulation und  $\text{O}_2$ -Aufnahme in der Lunge behandelt.

## Atmung

*H. H. Loeschke* kam auf Grund von Versuchen am Menschen zu dem überraschenden Schluß, daß „die Ruheatmung normalerweise zur Hauptsache weder von  $\text{CO}_2$  noch von  $\text{O}_2$ -Mangel-Impulsen angetrieben ist“. Der Antrieb der Ruheatmung muß daher zentral liegen. *Loeschke* vermutet, daß  $\text{pH}$ -empfindliche Strukturen am „Liquorifer“ vorhanden sind, die Anteile am Zustandekommen der Normalatmung haben könnten.

*Thews* und *Niesel* prüfen mit Hilfe der neu entwickelten Spektralphotometer hohen zeitlichen Auflösungsvermögens die Auf-sättigungs- bzw. Entsättigungszeit von Hämoglobin mit Sauerstoff in zwei verschiedenen Versuchsanordnungen. In der ersten wird eine Blutlamelle untersucht, deren Dicke der Dicke eines Blutkörperchens entspricht, in dem zweiten wird Blut in sauerstoff-freie Ringerlösung eingeschossen (Mischzeit 7 msec). Die Sättigungs- bzw. Entsättigungskurven werden mit den von *Thews* an anderer Stelle unter Berücksichtigung der chemischen Bindung entwickelten Diffusionsgleichungen verglichen, wobei sich hervorragende Übereinstimmung ergibt, wenn man einen Diffusionskoeffizienten von  $1 \cdot 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/sec für Sauerstoff im Erythrozyten annimmt. Für eine wesentliche Behinderung der Diffusion durch die Erythrozytenmembran bleibt kein Platz. Die Schwierigkeiten, die einer einfachen Deutung der Sauerstoff-Aufnahme in der Lunge als Diffusionsprozeß entgegenstanden, erscheinen den Vortr. damit behoben. Die Annahme eines aktiven Transports des Sauerstoffs sei nicht notwendig.

## CO<sub>2</sub>-Elektrode

*Gertz* und *Loeschke* berichteten über eine  $\text{CO}_2$ -Elektrode. Nach der *Henderson-Hasselbalch*-schen Gleichung ist das  $\text{pH}$  eines Bicarbonat-Puffers bei konstanter Bicarbonat-Konzentration ein Maß für den Druck des in ihm gelösten  $\text{CO}_2$ . Überzieht man eine stabförmige Glaselektrode mit einer Polyäthylen-Hülse von etwa 0,02 mm Dicke und ist der kapillare Spalt zwischen Glasmembran und Hülse mit m/1000 Bicarbonat-Lösung gefüllt, so diffundiert das  $\text{CO}_2$  aus einer Außenlösung durch die Hülse bis zum Druckausgleich. Da die Hülse für gelöste Ionen undurchlässig ist, läßt sich so der  $\text{CO}_2$ -Druck einer Lösung unabhängig von deren  $\text{pH}$  bestimmen. Die Einstellzeit dieser  $\text{CO}_2$ -empfindlichen Elektrode beträgt etwa 10 min, die Meßgenauigkeit 3 % des  $\text{CO}_2$ -Druckes.

[VB 76]

## GDCh-Ortsverband Berlin

am 16. Juni 1958

*M. BRENNER*, Basel: Aminoacyl-Einlagerungs-Reaktion und Peptid-Chemie.

Die Definition der Aminoacyl-Einlagerungs-Reaktion<sup>1)</sup> ist zu eng gefaßt: Außer O-( $\alpha$ -Aminoacyl)- $\beta$ -hydroxysäure-amiden lassen sich auch  $\beta$ -(Aminoacyl)- $\alpha$ -hydroxysäure-amide,  $\beta$ -(Aminoacyl)- $\beta$ -hydroxysäure-amide und  $\alpha$ -(Aminoacyl)- $\alpha$ -hydroxysäure-amide umlagern<sup>2)</sup>. Es ist wahrscheinlich, daß auch noch andere O-(Aminoacyl)-hydroxysäure-amide der Reaktion zugänglich sind; prinzipielle Umlagerungsfähigkeit dürfte in jedem Fall gegeben, die Realisierung der Umlagerung dagegen von der Beschaffung eines geeigneten Katalysators abhängig sein. Eine zusätzliche Erweiterung der Definition unter Einschluss von O-aminoacylierten Oxysäuren ergibt sich aus der Umlagerung von O-Glycyl-salicylsäure zu Salicyl-glycin<sup>3)</sup>. Schließlich ist es gelungen, Aminoacyl-Einlagerung auch bei N-(Aminoacyl)-aminoacyl-amide nherbeizuführen: Phenylalanyl-glycin-amid gibt in Gegenwart von tert. Butylat in tert. Butanol Glycyl-phenylalanin-amid. Umgekehrt läßt sich auch dieses zu ersterem isomerisieren.

Unter Berücksichtigung der Variationsbreite der Aminoacyl-Einlagerung ist das letzte Ergebnis besonders interessant: Es weist auf die Möglichkeit einer überraschenden Sequenz-Tautomerie bei Peptiden hin. Die Isomerisierung einer gegebenen Sequenz zu einer beliebigen anderen Sequenz wäre danach nur eine Frage von katalytisch regulierbaren Reaktionsgeschwindigkeiten. Während diese Folgerung vorläufig rein spekulativ ist, steht bereits fest, daß die prinzipielle Umlagerungsfähigkeit durch Aminoacyl-Einlagerung die Polyamide in charakteristischer Weise von anderen Substanzklassen unterscheidet<sup>4)</sup>.

[VB 79]

<sup>1)</sup> Helv. chim. Acta 40, 1497 [1957].

<sup>2)</sup> Chimia [Zürich] 11, 342 [1957].

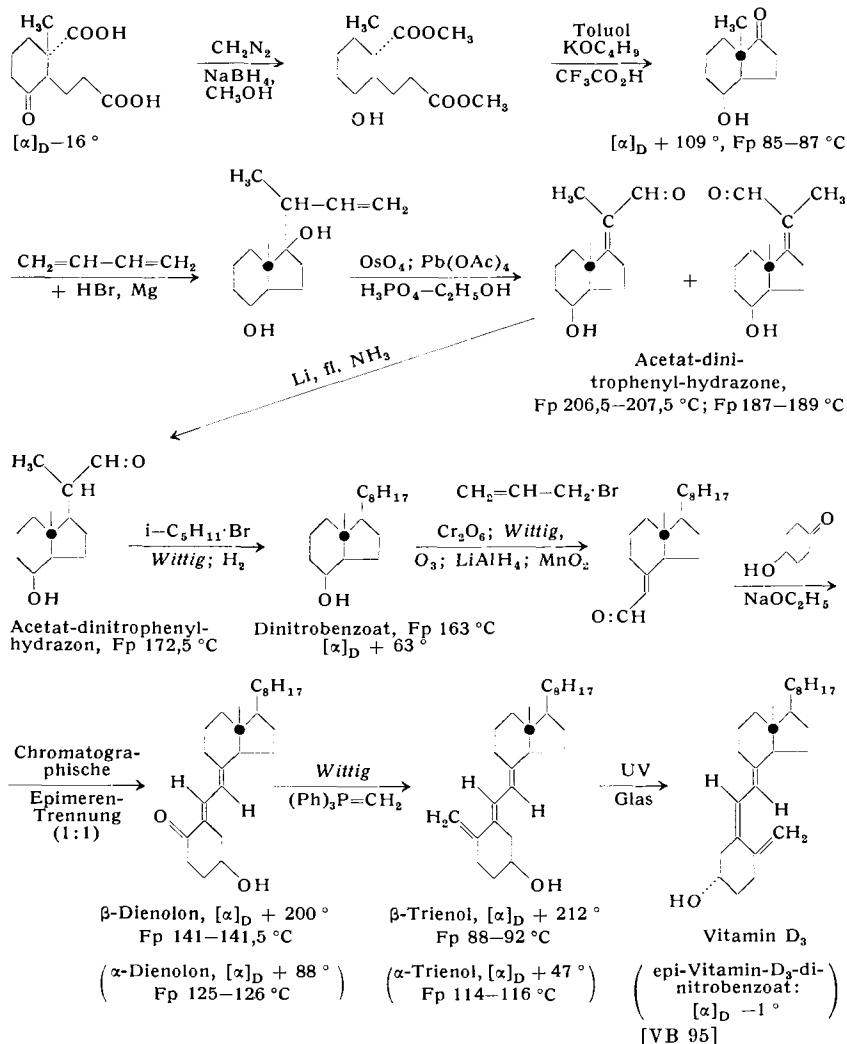
<sup>3)</sup> Helv. chim. Acta 41, 467 [1958].

<sup>4)</sup> Vgl. auch diese Ztschr. 70, 80 [1958].

am 3. Juli 1958

## GDCh-OV Mainz-Wiesbaden

am 24. Juli 1958 in Mainz

H. H. INHOFFEN, Braunschweig: Totalsynthese des Vitamins D<sub>3</sub>.Ausgehend von der bekannten Prinz-Säure wurde die Racemat-Trennung ausgeführt und die (–)-Säure mit der Drehung  $[\alpha]_D = -16^\circ$  in die nachstehende Reaktionsfolge eingesetzt:

## GDCh-Ortsverband Braunschweig

am 14. Juli 1958

J. K N A B E, Braunschweig: Dehydrierung von tertiären Aminen mit Quecksilber(II)-acetat unter Zusatz von Äthylendiamin-tetraessigsäure. Die Konstellation von Laudanosin, Narkotin und Hydrastin.

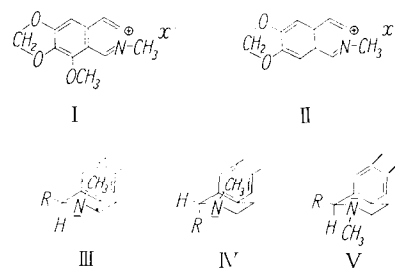
Vorbedingung für einen glatten Verlauf der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung ist nach Leonard und Mitarb.<sup>1)</sup>, daß das einem tertiären N-Atom benachbarte C-Atom ein H trans-ständig zum freien Elektronenraum am N trägt (stereoelektronisches Prinzip). Die Dehydrierungstendenz nimmt in der Reihenfolge tertiärer, sekundärer, primärer Kohlenstoff ab.

Nebenreaktionen wie Allyl-Hydroxylierung und C-Mercurierungen werden durch Zusatz von Äthylendiamintetraessigsäure in äquimolekularem Verhältnis zur  $\text{Hg}(\text{Ac})_2$ -Menge ausgeschaltet. Papaverin, das sonst mit  $\text{Hg}(\text{II})$ -acetat Papaverinol<sup>2)</sup> ergibt, wird hierdurch praktisch nicht verändert, Spartein wird normal zu A5-Dehydrospartein dehydriert. Laudanosin ergibt abweichend von der üblichen  $\text{Hg}(\text{II})$ -acetat-Dehydrierung<sup>3)</sup> N-Methyl-Papaverinium-Salz neben N-Methyl-3,4-dihydropapaverinium-Salz, Narkotin Tareoninmethyläther (I), Hydrastin Hydrastonin (II).

<sup>1)</sup> N. J. Leonard u. D. F. Morrow, J. Amer. chem. Soc. 80, 371 [1958].<sup>2)</sup> J. Gadamer u. W. Schülemann, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges., 253, 284 [1915].<sup>3)</sup> J. Gadamer u. R. Kondo, ebenda 253, 281 [1915].

Die entsprechenden in 1-Stellung nicht substituierten Verbindungen werden ausschließlich zu 3,4-Dihydro-Produkten dehydriert.

Aus den Dehydrierungsergebnissen geht hervor, daß im Laudanosin, Narkotin und Hydrastin der Substituent in 1 äquatorial, die N-CH<sub>3</sub>-Gruppe axial stehen müssen (III).



Der Elektronenraum des Stickstoffs und der Wasserstoff am C<sub>1</sub> stehen cis, es tritt primär Dehydrierung N-C<sub>3</sub> und anschließend Aromatisierung ein. Im Laudanosin kann der Stickstoff durchschwingen, wobei die energetisch ungünstige diaxiale Konstellation IV entsteht. Umlappen führt zur diaquatorialen Konstellation V, aus der die Entstehung der 3,4-Dihydro-Verbindung zu verstehen ist. Das Durchschwingen von III über IV nach V sollte um so leichter vonstatten gehen, je kleiner R am C<sub>1</sub> ist. In Übereinstimmung damit entstehen aus 1-Methylhydrohydrastinin mehr als 50 % 3,4-Dihydro-Verbindung neben dem Aromaten, aus 1-Phenylhydrohydrastinin etwa 50 % und aus Laudanosin etwa 20 %. Narkotin und Hydrastin ergeben keine Dihydro-Verbindung. Hier ist III stabilisiert durch eine Beziehung des Lacton-carbonyls zum einsamen Elektronenpaar am Stickstoff. Modellbetrachtungen zeigen, daß Konstellation III die Annäherung der C=O-Gruppe an das einsame Elektronenpaar des Stickstoffs gestattet. [VB 93]

## GDCh-Ortsverband Freiburg-Südbaden

am 18. Juli 1958 in Freiburg/Brsgr.

W. L Ü T T K E, Freiburg: Infrarotuntersuchungen an isotopen Stickstoff-Verbindungen und an Indigo-Farbstoffen.

Gemeinsam mit R. Kübler wurde das schwere Stickstoff-Isotop <sup>15</sup>N zur Analyse der Schwingungsspektren von Molekeln und mehratomigen Ionen und damit zur spektroskopischen Strukturbestimmung herangezogen. An Hand der Spektren von Systemen mit wenigen Atomen ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NH}_4^+$ -Ion,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$ ) sowie der von anderen Autoren bisher publizierten Daten ( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{NO}_2^+$ -Ion) wurde nachgewiesen, daß die beim Vergleich der Spektren der „leichten“ und der „schweren“ Substanz beobachteten Frequenzverschiebungen davon abhängen, wie weit bei einer bestimmten Normalschwingung das betr. N-Atom mitbewegt wird. In erster Linie werden diejenigen Normalschwingungen stärker verschoben (ca. 5–50/cm), welche die von dem isotonen-substituierten N-Atom ausgehenden Bindungen und Valenzwinkel beanspruchen; die übrigen erfahren infolge Schwingungskopplung nur geringe (ca. 1–5/cm) oder gar keine Frequenzverschiebung.

So wird die von Mecke und Spiesecke<sup>1)</sup> gegebene Zuordnung der Skelettschwingungen des Urotropins bestätigt, ferner eine völlig eindeutige Zuordnung der Phenyl-Substituent-Schwingungen von Benzol-Derivaten ( $-^{14}\text{N} = ^{15}\text{N}$ -Azobenzol, Nitrobenzol, Nitrosobenzol, p-Chlor- und p-Dimethylamino-nitro- und nitrosobenzol) erreicht. Die Frequenzzuordnung der Nitroso-Dimeren<sup>2)</sup> bei trans- und bei cis-Konfiguration wird bestätigt. Beim p-Nitroso-dimethylanilin und beim p-Nitroso-phenolat-Ion ließ sich nunmehr die NO-Frequenz bei 1372 bzw. 1326/cm lokalisieren; ihre sehr niedrigen Zahlenwerte erweisen, daß am Grundzustand dieser Substanzen die chinoide Grenzformel relativ stark beteiligt ist. Aus den Spektren des p-Nitroso-dimethylanilin-hydrochlorids und des p-Nitrosophenols<sup>3)</sup> folgt mit Sicherheit, daß beide Substanzen im krist. Zustand eine Chinonoxim-Gruppierung enthalten: sie tragen ihr Proton daher am Sauerstoff-Atom der NO-Gruppe.

<sup>1)</sup> R. Mecke u. H. Spiesecke, Chem. Ber. 88, 1997 [1955].<sup>2)</sup> W. Lüttke, diese Ztschr. 68, 417 [1956], 69, 99 [1957]; Z. Elektrochem. 61, 302, 976 [1957].<sup>3)</sup> Vgl. hierzu D. Hadzi, J. chem. Soc. [London] 1956, 2725.

Die IR-Spektren von 40 Indigo-Farbstoffen (z. T. mit *M. Klesinger*) zeigen, daß der Zahlwert der C=O-Valenzfrequenz einerseits von der Konfiguration (trans- oder cis-) der Substanz, andererseits von der Natur des Hetero-Atoms im Fünfring (NH, =N-, S, Se, O) abhängt. Beim Indigo selbst beeinflusst die NH...O=C-Wasserstoff-Brücke die Lage der C=O-Frequenz nur sehr wenig, wie aus dem Vergleich mit N,N-Dimethylindigo folgt. Die Diskussion dieser Befunde und der Elektronenanzordnung von Leuko-Indigo, Indigo und Dehydro-Indigo auf der Grundlage der Molecular Orbital-Theorie macht die verschiedenartige Lage der C=O-Frequenzen verständlich und charakterisiert die Elektronenübergänge, welche für die Farbe der Indigo-Farbstoffe verantwortlich sind. Nach den Spektren weiterer Indigoide wird indigoide Charakter bereits durch einen Ring folgender Art (X = Heteroatom) mit acht  $\pi$ -Elektronen bedingt; Verdoppelung sowie Angliederung von Benzol-Ringen ist nicht notwendig. Den Indigoiden wird daher eine fulvenoide Struktur zugeschrieben. [VB 87]



am 26. Juli 1958 in Freiburg/Brsg.

*B. WITKOP*, Bethesda/Md.: *Oxydations-Mechanismen physiologisch wichtiger Verbindungen.*

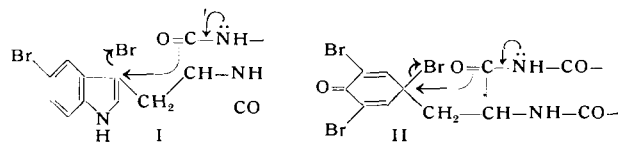
Vom Arbeitskreis um *S. Udenfriend* wurden in letzter Zeit in Bethesda Patienten mit Leber-Carcinoid und mit Phäochromocytoma-Geschwulst studiert. Im ersten Fall ist die Serotonin-, im zweiten Fall die Noradrenalin-Erzeugung im Körper um ein Vielfaches höher als im normalen Patienten. Diese Arbeiten gaben die Anregung zur Synthese von neuen Stoffwechselprodukten. Zum Beispiel geht Serotonin in Gegenwart von Monaminoxidase-Hemmstoffen in einigen Organismen in ein wohl an der phenolischen Hydroxyl-Gruppe mit Glucuronsäure gepaartes sehr wasserlösliches Produkt über. Harmin, Harmalin, Tetrahydroharmane und substituierte Tryptophane sind starke Hemmstoffe der 5-Oxy-tryptophan-Decarboxylase und der Serotonin-Monaminoxidase. Im Stoffwechsel des (Nor-)Adrenalins wurde der Weg über die Verätherung der meta-ständigen phenolischen Hydroxyl-Gruppe und der an der para-ständigen phenolischen Hydroxyl-Gruppe erfolgenden Paarung mit Glucuronsäure als Hauptweg in den meisten Organismen erkannt (*J. Axelrod*), auf dem die hochwirksamen biogenen Amine Adrenalin und Noradrenalin in Stoffwechselprodukte übergehen, die nur noch etwa  $1/300$  bis  $1/500$  der Toxizität und der Pressoren-Eigenschaften der unverätherten Hormone besitzen. Ob diesen neuen Halbäthern nicht doch eine Rolle als humorale Agentien bei der Fortleitung von zentralen Nervenimpulsen zukommt, läßt sich im Augenblick noch nicht sagen. Im Unterschied zum Stoffwechsel der Brenzcatechin-Amine wird Brenzcatechin selbst von der phenolytischen Oxygenase „Pyrocatechase“ (*O. Hayaishi*) aufgespalten, wobei zwar nicht o-Chinon, vermutlich aber ein intermediäres Hydroperoxyd als labiler Vorläufer der als Endprodukt gefundenen cis-cis-Muconsäure in Frage kommt. Chemisch ließ sich nur ein vom Dimeren des o-Chinons abgeleitetes Hydroperoxyd darstellen.

Bei der Biogenese des Noradrenalins hat sich der Schritt der Hydroxylierung des Vorläufers „Dopamin“ enzymatisch noch nicht klären lassen. Beide möglichen Mechanismen konnten demonstriert werden. Einmal ließ sich durch direkte Beteiligung von molekularem Sauerstoff in einer schwermetall-katalysierten Autoxydations-Reaktion die Bildung von Noradrenalin aus Dopamin, dessen Amino-Gruppe zweckmäßig durch eine Benzoyl- oder Carbobenzyloxy-Gruppe geschützt war, nachweisen. Andererseits entstanden aus einer Lösung des N-acylierten Dopamin-Chinons bei der durch Säurekatalyse beschleunigten Anlagerung von Wasser oder Methanol unter anderen Produkten durch 1,4-Addition 6-Hydroxy- oder 6-Methoxydopamin-Derivate. Als vinyloge Ester wurden sie als Chinone und nicht, wie erwartet, als Brenzcatechine isoliert, da die in 6-Stellung substituierten Catechol-Amine ein weniger als halb so großes Redox-Potential als die unsubstituierten Brenzcatechin-Amine besitzen und somit bei der Bildung von überschüssigem Dopamin-chinon-Derivat autoxydiert werden. Auf 10000 Molekeln 6-Methoxy- oder 6-Hydroxy-N-carbobenzyloxy-dopamin(chinon) wird eine Molekel (N-Carbobenzyloxy)Noradrenalin gebildet, was durch Verwandlung in Adrenochrome und Adrenolitin im *Bowman-Aminco* Spektrofluorimeter und durch die Blutdrucksteigerung am isolierten Arterien-Präparat nachgewiesen wurde. So war Unterscheidung möglich zwischen Noradrenalin und dem isomeren 3,4,6-Trihydroxyphenyläthylamin, die sich chromatographisch in  $\text{SO}_2$ -HCN-Atmosphäre nicht trennen ließen. Die Bildung von Noradrenalin hat man sich wohl so vorzustellen, daß in der Lösung des N-Acyldopamin-chinons das tautomere Chinon-Methid in 1,6-Anlagerung Wasser oder Methanol addiert, eine Reaktion, für die sich beim Antibioticum Fusicin (*D. H. R. Barton*, 1957) sowohl wie bei den 2,6-Di-tert.butyl-4-isopropylphenolen Analoga finden lassen. In

Gemeinschaft mit *S. Senoh* und *S. Udenfriend* wurden diese Umwandlungen an mit Isotopen markierten Dopaminen studiert, nämlich an Gemischen von Dopamin-2,2'- $^3\text{H}$  und Dopamin-2- $^{14}\text{C}$ . In typischen Experimenten mit Ochsenhirnbrei wurde das Verhältnis  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$  im isolierten Noradrenalin als ungefähr halb so groß wie im ursprünglich eingesetzten Dopamin bestimmt. Es erfolgt also an der Benzyl-methylen-Gruppe außer dem Ersatz eines Tritium-Atoms durch die Hydroxyl-Gruppe kein nennenswerter Verlust des verbleibenden Tritium-Atoms, wie er in einem Chinon-Chinonmethid-Gleichgewicht wohl denkbar wäre. Der genaue Mechanismus der Adrenalin-Biogenese wird weiter mit neuartiger  $^{18}\text{O}$ -Technik untersucht. Hypothalamusgewebe produziert weit mehr Noradrenalin aus Dopamin als Gewebe aus anderen Hirnabschnitten (*S. Udenfriend*). Hier zeichnen sich Anfänge einer topographischen Neurochemie ab.

Zu Oxydationsstudien an Proteinen, Enzymen und Polypeptiden mit selektiven Oxydantien wie N-Bromsuccinimid gaben die bekannten photosensibilisierten Autoxydationen von Aminosäuren und Proteinen Anlaß, wobei hauptsächlich Histidin, Tryptophan und Tyrosin chemisch verändert werden. Gemeinsam mit *K. Freter* und *H. Kny* ließ sich die außerordentlich labile Natur von 4(5H)-Imidazolonen feststellen, wie sie beim Übergang von Xanthin zu Formiminoglycin, oder von Imidazol-Essigsäure zu Formimino-asparaginsäure als enzymatisch und spektrophotometrisch in Lösung charakterisierte, in Substanz jedoch nicht isolierbare Zwischenprodukte auftreten. Mit *A. Patchornik* und *W. B. Lawson* ließ sich die Reaktion von Enzymen oder Peptiden mit standardisierten N-Bromsuccinimid-Lösungen zu einer „Schnelltitration“ von Tryptophan als auch zu einer neuartigen selektiven Spaltung der C-Tryptophyl-Peptid-Bindung ausarbeiten. Sie wurde u. a. angewandt bei der Begleitsubstanz des Insulins, dem hyperglykämischen, glykogenolytischen Glucagon, das aus 29 Aminosäuren, darunter einem Tryptophan besteht. Mit hinreichender Ausbeute ließ sich das bekannte endständige Tetrapeptid Leucin-Methionin-Asparagin-Threonin durch Spaltung der vorausgehenden Tryptophan-Peptid-Bindung nachweisen. Mannigfaltige Anwendungen solcher chemischen „Peptidase“-Reaktionen, die auch mit anderen Aminosäuren zur Zeit in Arbeit sind, deuten darauf hin, daß es möglich ist, durch Einbeziehung der reaktionsträgen Peptid-Gruppe in 1,5- oder 1,6-Eliminierungs-Reaktionen sog. benachbarte Gruppeneffekte zu Peptid-Spaltungen auszunutzen, die selektiver und rascher verlaufen als wohl alle bekannten enzymatischen Peptidase-Reaktionen.

Den Reaktionsmechanismus dieser chemischen Peptid-Spaltungen hat man sich so vorzustellen, daß intramolekulare Zwischenwirkung der Peptid-carbonyl-Gruppe mit dem labilen (vinylogen)  $\alpha$ -Bromketon I und II nach Eliminierung des Bromid-Anions zu cyclischen Iminoäthern führt, die leicht zu Lactonen und der Amino-Komponente hydrolysieren. Nach dem Prinzip II



haben *L. A. Cohen* und *G. Schmier* Tyrosinpeptide gespalten in einer Reaktion, die zuerst von *DuVigneaud* bei der Bromwasser-Einwirkung auf Oxytocin beobachtet wurde. [VB 94]

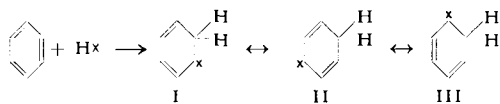
## GDCh-Ortsverband Mainz-Wiesbaden

am 12. Juni 1958 in Mainz

*W. HÜCKEL*, Tübingen: *Reduktionen in flüssigem Ammoniak.*

Die Reduktionen aromatischer Kohlenwasserstoffe nach *Bamberger* mit Natrium und Alkohol, nach *Hückel-Bretschneider* mit Natrium in flüssigem Ammoniak und nach *Birch* mit Natrium in flüssigem Ammoniak und Alkohol zugleich wurden miteinander verglichen. Die *Birch*-Reduktion ist kein additives Verfahren, wie aus der Nebeneinanderstellung der reduzierbaren Verbindungen hervorgeht; sie ist nämlich das einzige, welches isolierte aromatische Kerne angreift. Hierbei findet stets eine 1,4-Addition von Wasserstoff in der Weise statt, daß bei alkylierten Benzolen nach Möglichkeit eine Doppelbindung alkyliert ist, die andere nicht. Aus Benzol, Toluol, o-Xylol, Mesitylen, Isopropylbenzol und Durol entstehen so die  $\Delta_{1,4}$ -Dihydro-kohlenwasserstoffe, deren Konstitution infolge der verschiedenen Geschwindigkeit der Oxydation durch Benzopersäure für eine alkylierte und nicht-alkylierte Doppelbindung leicht zu ermitteln ist. Die Leichtigkeit der Reduktion nimmt in der angegebenen Reihenfolge ab. Die Sonderstellung der *Birch*-Reduktion wird in einem ihr eigenen Chemismus gesucht. Dieser besteht nicht in der primären Auf-

nahme eines Elektrons wie bei den Reduktionen mehrkerniger Kohlenwasserstoffe, sondern wegen der geringen Elektronenaffinität des isolierten Benzolkerns in dem Angriff atomaren Wasserstoffs, die von der Aufnahme eines Elektrons und Anlagerung



eines Protons aus dem Alkohol gefolgt ist. Die Paarung des aufgenommenen Elektrons geschieht im Sinne der Grenzformel II. Das erste Wasserstoff-Atom wird als solches, das zweite als Proton angelagert.

Ein Beweis für diesen Verlauf gibt der Einfluß von Metallen, welche die Vereinigung von H-Atomen an ihrer Oberfläche katalysieren; Pt, Ni, Cu drücken die Ausbeute erheblich herab, Fe und Hg beeinflussen sie nicht. Da bei der Hydrierung des Naphthalins nach Birch auch die erstgenannten Metalle keinen Einfluß haben, wird hier auch die Birch-Reduktion durch die Aufnahme eines Elektrons eingeleitet. Dafür, daß Benzol und Naphthalin nach einem verschiedenen Mechanismus reduziert werden, spricht auch das Ergebnis der Reduktion von Gemischen aus Benzol und Naphthalin, die sich dabei ganz anders verhalten als Gemische aus Benzol mit alkylierten Benzolen.

Das Verfahren von Hückel und Bretschneider, bei dem sich in flüssigem Ammoniak allein mit dem Natrium tieffarbige metallorganische Verbindungen bilden, gestattet nicht nur durch deren Zersetzung mit Ammonchlorid oder Alkoholen dihydrierte Kohlenwasserstoffe zu gewinnen, sondern auch durch Umsetzung mit Methylbromid methylierte Dihydrokohlenwasserstoffe, die durch Dehydrierung mit Chinonen leicht in methylierte aromatische Kohlenwasserstoffe übergehen. Dabei tritt Methyl nicht an die gleiche Stelle wie der Wasserstoff bei der Zersetzung der metallorganischen Verbindung. So werden aus Fluoren 9-Methyl- und 9.9-Dimethylfluoren, aus Naphthalin 1.2-Dimethyl-naphthalin, aus 1-Methyl-naphthalin 1.2.4-Trimethyl-naphthalin und aus 2-Methyl-naphthalin 1.2.3-Trimethyl-naphthalin erhalten. Mit dem 2-Methyl-naphthalin wurde die Methylierung durch Wiederholung der Operation noch weiter zu einem Pentamethyl-tetrahydro-naphthalin getrieben, das bei der Dehydrierung über Palladiumasbest 1.2.3.4-Tetramethyl-naphthalin lieferte. [VB 64]

## Max-Planck-Institut Heidelberg

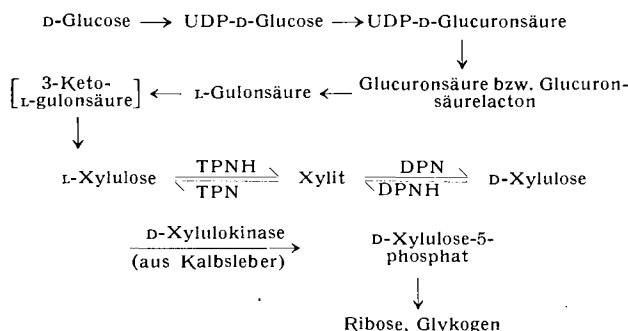
am 23. Juni 1958

O. TOUSTER, Nashville/Tenn. (USA), z. Zt. Oxford: A new metabolic cycle in mammals involving D-glucuronate and the xyluloses. (Ein neuer Stoffwechselcyclus bei Säugetieren unter Beteiligung von D-Glucuronat und Xylulose.)

Im Gegensatz zur Galactosurie stellt die Pentosurie eine harmlose Störung des Kohlenhydratstoffwechsels dar. Dabei wird im Harn L-Xylulose ausgeschieden. Während diese Anomalie eindeutig erblich bedingt ist, gibt es auch eine sog. alimentäre Pentosurie, die nach Zufuhr großer Mengen von Pentosen durch Genuß bestimmter Nahrungsmittel auftritt. Bei der Untersuchung genetischer Fragen zeigte es sich, daß bei gesunden Menschen und Tieren durch Gabe größerer Mengen von Glucuronsäure bildenden Substanzen oder von D-Glucuronsäurelacton selbst eine vorübergehende Ausscheidung von L-Xylulose erreicht werden kann. Unter diesen Versuchsbedingungen wird bei Patienten mit bestehender Pentosurie noch mehr Ketozucker gebildet. Darüber hinaus fand man mit chromatographischen Methoden auch im Harn normal ernährter Individuen oft L-Xylulose. Dieses Ergebnis verlangt in klinischen Laboratorien bei der Bewertung von positiven Reduktionsproben besondere Beachtung. Mit Glucuronsäurelacton, das mit  $^{14}\text{C}$  markiert war, sowie durch enzymatische Untersuchungen wurde in verschiedenen Laboratorien der Mechanismus der Entstehung von Xylulose aus Uronsäure studiert. L-Gulonsäure scheint bei der Umwandlung ein Zwischenprodukt zu sein. Leberextrakte vermögen ohne Anhäufung von Phosphorsäure-Derivaten L-Xylulose rasch zu Xylit umzusetzen. Es gelang, aus Lebermitochondrien ein für diese Reaktion verantwortliches Enzymsystem in löslicher Form zu gewinnen, das zwei Xylit-dehydrogenasen enthält. Die eine benötigt TPN und bewirkt spezifisch die gegenseitige Überführung von L-Xylulose und Xylit. Die Substratspezifität der anderen ist geringer: neben D-Xylulose und Xylit werden auch andere Polyalkohole und Ketosen ineinander umgewandelt.

L-Xylulose wird schließlich über das wichtige Intermediärprodukt D-Xylulose-5-phosphat auf dem Pentosephosphat-Weg des Kohlenhydratabbaus verbraucht. Da die Bildung von D-Glucuron-

säure aus D-Glucose über die Uridin-diphospho-glucose (UDP-Glucose) anzunehmen ist, wäre der Stoffwechselcyclus in folgender Weise zu formulieren:



Die einzelnen Schritte sind durch Untersuchungen mit Isotopen und Enzymen bewiesen worden. Der erste Teil des Schemas bis zur L-Gulonsäure stellt den vermutlichen Biosyntheseweg der L-Ascorbinsäure bei Tieren dar, die dieses Vitamin synthetisieren können. Die Bedeutung des Abbaus zur Xylulose ist z. Zt. noch nicht bekannt. Es gibt Drogen, welche die Ausscheidung von Zwischenprodukten dieses Cyclus zu stimulieren vermögen. Der Grund dürfte ein höherer Durchsatz von Glucose durch den Cyclus sein.

Die Stelle des enzymatischen Blockes bei der Pentosurie, der zur Ausscheidung von L-Xylulose führt, konnte noch nicht direkt bewiesen werden. Manches spricht dafür, daß er zwischen L-Xylulose und Xylit liegt. Interessant ist, daß neben der L-Xylulose im Harn nicht unbeträchtliche Mengen von L-Arabit gefunden wurden. [VB 84]

## GDCh-Ortsverband Marburg/L.

am 13. Juni 1958

K. CLUSIUS, Zürich: Zur Technologie des  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  und  $^{18}\text{O}$ .

Um Isotope in technischem Ausmaß zu gewinnen, müssen Verfahren ausfindig gemacht werden, bei denen der Trennvorgang möglichst reversibel verläuft. Die Rektifikation erfüllt diese Forderung von allen Prozessen am besten. Um quantitative Unterlagen zu erhalten, wurden gemeinsam mit K. Schleich die Dampfdruckunterschiede der Molekelsorten  $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$  und  $^{15}\text{N}_2$  gegen gewöhnlichen  $\text{N}_2$  sowie von  $^{15}\text{NO}$  und  $\text{N}^{18}\text{O}$  gegen gewöhnliches  $\text{NO}$  gemessen. Die schweren Isotope waren in einer Reinheit von  $\sim 100\%$  in Trennrohranlagen gewonnen worden. Ferner wurde ein Kryostat entwickelt, in dem die Temperatur der beiden Kondensate besser als auf  $10^{-3}$  Grad übereinstimmt und über Zeiträume von 1 h mit dieser Genauigkeit konstant bleibt<sup>1)</sup>.

Zwischen Schmelz- und Siedepunkt werden die Verhältnisse der Dampfdrucke durch folgende Gleichungen dargestellt:

$$\begin{aligned}\log [p(^{14}\text{N}_2)/p(^{14}\text{N}^{15}\text{N})] &= 0,3985/T - 3,43 \cdot 10^{-3} \\ \log [p(^{14}\text{N}_2)/p(^{15}\text{N}_2)] &= 0,7974/T - 6,91 \cdot 10^{-3} \\ \log [p(^{14}\text{N}^{16}\text{O})/p(^{15}\text{N}^{16}\text{O})] &= 3,0230/T - 13,40 \cdot 10^{-3} \\ \log [p(^{14}\text{N}^{16}\text{O})/p(^{14}\text{N}^{18}\text{O})] &= 4,4684/T - 21,03 \cdot 10^{-3}\end{aligned}$$

Aus diesen Beziehungen ergibt sich, daß der Dampfdruck der Mischmolekel  $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$  sehr genau das arithmetische Mittel der Dampfdrucke von  $^{14}\text{N}_2$  und  $^{15}\text{N}_2$  ist. Danach ist es für den Dampfdruckeffekt gleichgültig, ob der schwere Stickstoff als  $^{14}\text{N}^{15}\text{N}$  oder als  $^{15}\text{N}_2$  vorliegt.

Von praktischer Wichtigkeit ist die Feststellung, daß die relativen Dampfdruckunterschiede zwischen gewöhnlichem  $\text{NO}$  und den Molekelsorten  $^{15}\text{NO}$  bzw.  $\text{N}^{18}\text{O}$  etwa drei- bis fünfmal größer sind als bei anderen zweiatomigen Gasen ähnlichen Siedepunkts. Diese Eigentümlichkeit dürfte mit dem Assoziationsvermögen der flüssigen Phase zusammenhängen, durch das die schweren Molekelsorten zusätzlich im Kondensat festgehalten werden. Da Stickstoffmonoxyd technisch bei der Darstellung von Salpetersäure zugänglich ist, eröffnet sich die Möglichkeit, durch seine Rektifikation  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  und  $^{18}\text{O}$  wirtschaftlicher zu gewinnen als durch alle sonstigen bisher bekannten Verfahren. Man erhält so in einem einzigen Prozeß gerade die Nuklide der für chemische und biologische Fragen wichtigen Elemente Stickstoff und Sauerstoff, bei denen man wegen des Fehlens von radioaktiven Isotopen geeigneter Halbwertszeit ausschließlich auf stabile Isotope angewiesen ist. Schwerer Stickstoff ist außerdem für Brutreaktoren von Interesse, wenn er billig genug gewonnen werden kann. [VB 61]

<sup>1)</sup> Näheres bei K. Clusius u. K. Schleich, Helv. chim. Acta, im Druck.