

Isotopen-Markierung organischer Verbindungen durch Neutronen-Bestrahlung^{*)}

Von Dr. ALFRED P. WOLF

Brookhaven National Laboratory, Upton, Long Island, N.Y., USA

Durch Neutronen-Bestrahlung stickstoff-haltiger oder mit einer Stickstoffquelle vermischter organischer Verbindungen läßt sich eine große Zahl ^{14}C -markierter Stoffe darstellen, indem „in situ“ die Reaktion $^{14}\text{N} (\text{n},\text{p}) ^{14}\text{C}$ stattfindet. Dieses auch für einige andere Isotope anwendbare Verfahren hat den Vorteil, die gewöhnlichen Synthesewege für isotopen-markierte organische Verbindungen zu umgehen und beim Vorhandensein entsprechender Reinigungsmethoden große Mengen markierten Materials zu liefern. Es ist allerdings nicht geeignet, wenn die spezifische Markierung einer einzigen Stelle oder die gleichmäßige Markierung aller Stellen eines Moleküls gefordert wird.

Einleitung

1934 beobachteten Szilard und Chalmers¹⁾, daß das bei der Bestrahlung von Äthyljodid mit Neutronen gebildete radioaktive Jod teilweise organisch gebunden bleibt und teilweise mit Wasser extrahiert werden kann. Der extrahierbare Teil erwies sich als trägerfreies ^{128}J , weshalb der Szilard-Chalmers-Prozeß später zur Herstellung von Isotopen hoher spezifischer Aktivität verwendet wurde. Die Tatsache, daß ein Teil des ^{128}J organisch gebunden bleibt, nutzte zuerst Reid²⁾ zur Herstellung von $\text{C}_5\text{H}_{11}^{128}\text{J}$ aus. Ball, Solomon und Cooper³⁾ versuchten mit Hilfe der Reaktion $^{34}\text{S} (\text{n},\gamma) ^{35}\text{S}$ radioaktiv markiertes Cystin darzustellen, doch zeigten Lipp und Weigel⁴⁾ später, daß die im Cystin gefundene Radioaktivität wahrscheinlich nur einer Verunreinigung zuzuschreiben war. Über die Markierung einer organischen Verbindung mit ^{14}C durch Neutronenbestrahlung berichtete zum ersten Mal Edwards im Jahre 1949⁵⁾. Seither erschien eine große Zahl weiterer Arbeiten⁶⁻²³⁾ über dieses Verfahren, das auch zur Markierung organischer Verbindungen mit Tritium angewendet worden ist²⁴⁻²⁸⁾.

Methodisches

Als Neutronenquelle dient ein Reaktor. Zur Markierung mit ^{14}C bestrahlen wir die stickstoff-haltige organische Substanz bei $30 \pm 5^\circ\text{C}$ (Wasserkühlung) mit einem

Neutronenstrom von 10^{18} thermischen Neutronen/ $\text{cm}^2\cdot\text{sec}$. Gleichzeitig erhält das Präparat eine γ -Bestrahlung von $2 \cdot 10^6 \text{r/h}$ und einen Strom von 10^{13} schnellen Neutronen/ $\text{cm}^2\cdot\text{sec}$. Die Zahl der gebildeten ^{14}C -Atome kann nach der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$N^* = N_x \cdot \sigma_x \cdot \Phi_x \cdot t$$

Darin bedeuten N^* = Zahl der insgesamt gebildeten ^{14}C -Atome, N_x = Zahl der ^{14}N -Atome, σ_x = Einfangquerschnitt des ^{14}N für thermische Neutronen = $1,75 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^2$, Φ_x = thermischer Neutronenstrom, t = Dauer der Bestrahlung [sec].

Ist die Bestrahlungsdauer von gleicher Größenordnung wie die Halbwertszeit λ des gebildeten Isotops, so verwendet man die Gleichung

$$N^* = \frac{N \cdot \Phi \cdot \sigma}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}),$$

in der N^* und N beliebige Isotope sind.

Zur Bestrahlung wird die organische Substanz am besten in Aluminium- oder Quarz-Gefäße eingeschlossen. Pyrex-Glas ist wegen der starken Radioaktivität, die während der Bestrahlung im Glas selbst entsteht, nicht geeignet. Einige Gefäße sind in Abb. 1 wiedergegeben^{6, 29)}.

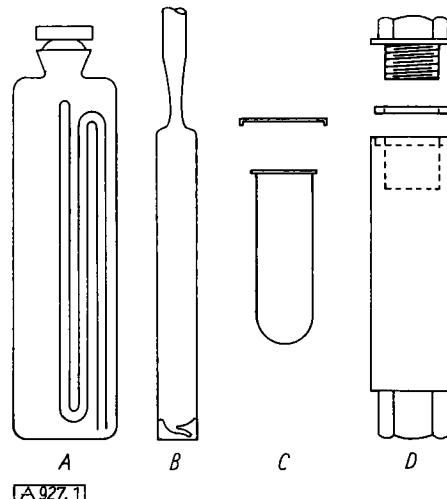


Abb. 1. Gefäße für die Bestrahlung organischer Verbindungen mit Neutronen. A, B: Quarz-Gefäße für kurze Bestrahlungen. C: Aluminium-Gefäß zur Bestrahlung fester Stoffe; D: Aluminium-Gefäß zur Bestrahlung unter Druck

Gegenwärtig lassen sich im Brookhaven-Reaktor 80 g einer Flüssigkeit oder 100 g eines festen Stoffes auf einmal bestrahlen. In Kürze sollen diese Werte auf das Dreifache gesteigert werden.

Die optimale Bestrahlungszeit soll ein Maximum an erzeugter Radioaktivität bei minimaler Zerstörung des bestrahlten Stoffes ergeben. Nach Collinson und Swallow³⁰⁾ ist in besonderen Fällen eine qualitative Abschätzung der

²⁹⁾ A. P. Wolf u. A. O. Oltman, J. appl. Rad. 3, 169 [1958].
³⁰⁾ E. Collinson u. A. J. Swallow, Chem. Reviews 56, 471 [1956].

zu erwartenden Zerstörung des bestrahlten Materials möglich. Z. B. läßt sich Acridin nach 20-tägiger Bestrahlung zu 76% wiedergewinnen³¹), wogegen L(+)-Alanin nach 6-tägiger Bestrahlung bereits zu 78% zerstört ist³¹.

Die mit ¹⁴C zu markierende Substanz kann den Stickstoff gebunden enthalten (z. B. ¹⁴C-Acridin aus Acridin, ¹⁴C-Benzoesäure aus Benzamid oder Benzhydrazid), oder sie kann in homogener Lösung in einem stickstoff-haltigen Lösungsmittel bestrahlt werden (z. B. ¹⁴C-Pentan aus Pentan in Anilin). Das Lösungsmittel soll ein hohes N:C-Verhältnis haben, stabil gegen Bestrahlung sein und sich leicht vom gewünschten Reaktionsprodukt trennen lassen. Heterocyclische Verbindungen, wie 2-Methylpyrazin, sind besonders geeignet, aliphatische, wie 3,3'-Diamino-dipropyl-amin, weniger, weil sie durch Bestrahlung leicht zerstört werden. Flüssiges NH₃ ist nur dann brauchbar, wenn sich der zu bestrahlende Stoff mit hoher Konzentration darin löst³²). Heterogene Mischungen ergeben normalerweise nur schlechte Ausbeuten an ¹⁴C-markierter Verbindung, weil die Flugstrecke des aus dem ¹⁴N entstehenden ¹⁴C-Kernes nicht ausreicht, um die Stickstoffquelle (z. B. (NH₄)₂CO₃) zu verlassen und die organischen Moleküle zu erreichen (s. u.).

Theoretisches

Bei der Bestrahlung entsteht eine große Zahl verschiedener Produkte, was durch den Mechanismus der Markierungsreaktion eine Erklärung findet. Abb. 2 zeigt schematisch was geschieht, wenn ¹⁴N-Atome von thermischen Neutronen (d. h. Neutronen mit einer kinetischen Energie von 0,025 eV^{32a}) getroffen werden: die Neutronen werden absorbiert, es entstehen ¹⁵N-Atome

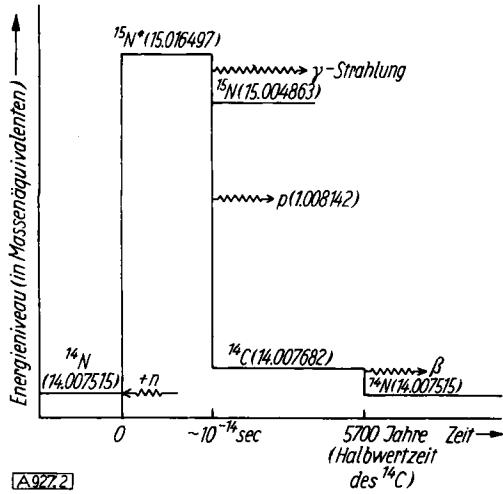


Abb. 2. Schematische Darstellung der Reaktion ¹⁴N(n,p) ¹⁴C

im angeregten Zustand (¹⁵N*), von denen ein Teil seine Anregungsenergie (die 0,011634 Masseneinheiten entspricht) sehr rasch durch γ -Emission verliert und in den stabilen Grundzustand übergeht. Eine große Zahl von ¹⁵N*-Atomen zerfällt jedoch in ein Proton und ein ¹⁴C-Atom, wobei die Anregungsenergie des ¹⁵N* als kinetische Energie der beiden Zerfallsprodukte in Erscheinung tritt. Auf Grund des Impulserhaltungs-Satzes müssen die beiden Fragmente in entgegengesetzter Richtung mit gleichem Impuls auseinanderfliegen, d. h. beim Zerfall des ¹⁵N* erfährt der übrigbleibende ¹⁴C-Kern durch die Aussendung des Protons einen Rückstoß, dessen Energie (etwa 45000

³¹⁾ A. P. Wolf u. C. S. Redvanly, unveröffentl.

³²⁾ A. P. Wolf, unveröffentl.

^{32a)} 1 eV = 1,602 · 10⁻¹² erg; 6,02 · 10²³ eV = 23,1 kcal/mol; Bindungsenergien betragen normalerweise 3 bis 5 eV.

eV) groß genug ist, um alle Bindungen, die das ursprüngliche ¹⁴N in einer molekularen Struktur hielten, zu sprengen (Szillard-Chalmers-Effekt). Das entstandene ¹⁴C fliegt also frei davon.

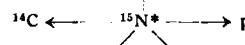


Abb. 3a zeigt schematisch sein weiteres Schicksal: es verliert seine kinetische Energie zunächst durch Elektronenanregung³³), unterhalb 15000 eV durch Rutherford-Streuung und unterhalb 5000–6000 eV durch Zusammenstöße, bei denen jeweils etwa die Hälfte der noch vorhandenen Energie abgegeben wird. Die letzten 100–200 eV verliert das ¹⁴C-Fragment auf ziemlich kleinem Raum.

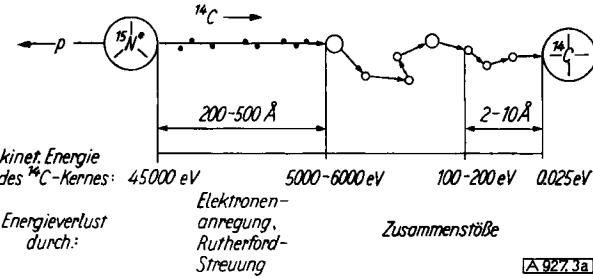


Abb. 3a. Weg des ¹⁴C-Fragmentes von seiner Entstehung bis zum Einfang durch ein Molekül der bestrahlten organischen Verbindung

Wenn seine Energie auf 25 bis 50 eV abgesunken ist, kann es nur noch diffundieren, seine Bewegungsfreiheit ist also eingeschränkt. Es verhält sich, als säße es in einem Käfig, dem sog. Frank-Rabinowitch-Käfig. Durch Zusammenstöße „kühl“t sich das ¹⁴C-Atom weiter ab, bis es schließlich nur noch thermische oder nahezu thermische Energie besitzt und von irgendeinem Molekül seiner Umgebung in kovalenter Bindung aufgenommen wird. Dieses Molekül muß nicht unbedingt dasselbe sein, an das der ¹⁴C-Kern seine letzte Energie abgegeben hat, da innerhalb des Käfigs auch noch die durch frühere Zusammenstöße angeregten Moleküle vorhanden sind. Die genaue Energie des Teilchens im Zeitpunkt der Aufnahme kovalenter Bindungsbeziehungen läßt sich nur schwer abschätzen. Sie sollte in der Größenordnung von 0,025 bis 10 eV liegen und damit auf jeden Fall größer sein als die Energien, mit denen der organische Chemiker gewöhnlich zu tun hat.

Auf dieser Wiederaufnahme des ¹⁴C-Fragmentes in organische Bindung beruht die Verwendbarkeit des Verfahrens zur Isotopen-Markierung. Der ¹⁴C-Kern befindet sich, wenn er schließlich eingefangen wird, einige 100 Å von seinem Entstehungsort entfernt³⁴).

Abb. 3b zeigt eine zweite Möglichkeit für den Einfang des ¹⁴C-Kernes: durch Zusammenstoß mit einem Atom nahezu gleicher Masse (z. B. ¹²C) wird der ¹⁴C-Kern gestoppt, das gestoßene Atom übernimmt praktisch den gesamten Impuls sowie fast die gesamte kinetische Energie und fliegt davon. Der abgebremste ¹⁴C-Kern tritt statt des hinausgestoßenen Atoms in den Molekularverband ein. Voraussetzung ist natürlich, daß die kinetische Energie des ¹⁴C-Kernes vor dem Zusammenstoß noch beträchtlich größer ist als die Energie, die zum Hinausstoßen des ¹²C-

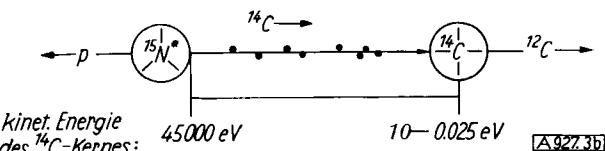


Abb. 3b. Einfang des ¹⁴C-Kernes durch Impuls-Übertragung

³³⁾ G. H. Kinchin u. R. S. Pease, Rep. Progr. Physics 18, 1 [1955].

³⁴⁾ P. E. Yankwich, Canad. J. Chem. 34, 301 [1956].

Atomes aus seiner molekularen Bindung erfordert wird. Darin unterscheidet sich dieser Einfang-Mechanismus von dem in Abb. 3a dargestellten.

Beide Vorgänge sind noch längst nicht in allen Einzelheiten geklärt. Das hier gegebene qualitative Bild gründet sich auf Hypothesen von *Seitz und Koehler*³⁵), *Kinchin und Pease*³⁶) und *Yankwich*³⁴). Frühere Theorien haben *Libby*³⁸) und *Willard*³⁷) entwickelt.

Art der markierten Produkte

Die Bildung der markierten Reaktionsprodukte lässt sich am besten in 3 Stufen beschreiben, deren jede Art und Menge der entstehenden Stoffe beeinflussen kann⁶⁾:

1. Stufe: Abbremsen und lockerer Einfang des ¹⁴C-Kernes an einer reaktionsbereiten Stelle eines Moleküls durch elastische und unelastische Prozesse.
2. Stufe: Bildung unbeständiger Zwischenprodukte, die sich in der
3. Stufe in die beständigen Endprodukte umwandeln.

Während die Vorgänge der 1. und 2. Stufe wesentlich durch die kinetische Energie des ¹⁴C-Kernes unmittelbar vor dem Einfang und die durch frühere Zusammenstöße hervorgerufene Anregung der einfangenden Molekel bestimmt werden, ist in der 3. Stufe für Art und Verteilung der Endprodukte die Fähigkeit der Zwischenprodukte sich zu stabilisieren verantwortlich.

Vergleicht man die Strukturen der entstandenen, markierten Verbindungen mit dem bestrahlten Ausgangsprodukt, so kann man sich jene aus diesem auf dreierlei Weise gebildet denken:

1. durch Einfangen des umgewandelten Elementes unter Beibehaltung der Struktur,
2. durch synthetische Strukturerweiterung (C_{n+1}),
3. durch Abbau, Oxydation, Reduktion.

Tabelle 1 zeigt diese Einteilung der Reaktionsprodukte am Beispiel der Stoffe, die nach Neutronenbestrahlung von Nicotinsäure isoliert wurden.

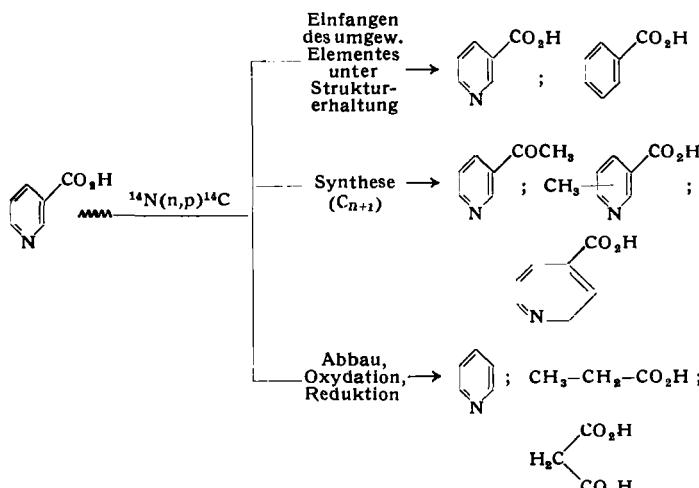


Tabelle 1
14C-markierte Verbindungen, die nach Neutronenbestrahlung von Nicotinsäure isoliert wurden

Als 4. Gruppe wären Polymerisations- bzw. Polykondensationsprodukte zu nennen, doch ist deren Reindarstellung meist so schwierig, daß sie hier nicht behandelt werden sollen.

³⁵) F. Seitz u. J. S. Koehler: Solid States Physics, Academic Press, Inc., New York, 1956, S. 305.

³⁶) W. F. Libby, J. Amer. chem. Soc. 69, 2523 [1947].

³⁷) J. E. Willard, Ann. Rev. of Nuclear Sci. 1953, 193.

In Tabelle 2 (s. S. 240) ist eine Zusammenstellung der bisher durch Neutronen-Bestrahlung mit ¹⁴C markierten Verbindungen gegeben.

Die ungefähre spezifische Aktivität der durch Bestrahlung markierten Verbindungen kann man berechnen nach:

$$SA_x = \frac{A_g \cdot P_g}{M_C \cdot 100}$$

Darin bedeuten: SA_x = zu erwartende spezifische Aktivität [me/mg Kohlenstoff], A_g = während der Bestrahlung erzeugte Gesamtaktivität [mc], P_g = Anteil der Aktivität der Verbindung x an der Gesamtaktivität [%], M_C = mg Kohlenstoff in der Verbindung x .

Reindarstellung der markierten Verbindungen

Dies kann eine besonders schwierige Aufgabe sein, denn während der Bestrahlung entsteht eine große Zahl sehr verschiedener Verbindungen, jede jedoch nur in einer Menge von etwa 10^{-8} bis 10^{-9} g/g bestrahlter Substanz. So liefert z. B. die Bestrahlung von Acridin Mikrogramm-Mengen markierten Acridins neben ebenso geringen Mengen von Syntheseprodukten (Methyl-acridine, Verbindungen mit erweiterten Ringen), die sich auf Grund ihrer starken chemischen und physiko-chemischen Ähnlichkeit mit dem Acridin und infolge ihres bloß spurenweisen Vorhandenseins nur äußerst schwer vollständig abtrennen lassen. Während für die Isolierung des markierten Acridins die bestrahlte Substanz selbst als Träger dienen kann, ist es für die Reindarstellung der Syntheseprodukte erforderlich, Trägermaterial hinzuzusetzen. Da sich aber kaum voraussagen lässt, welche Syntheseprodukte bei einer Bestrahlung entstehen werden, und außerdem nicht alle möglichen Syntheseprodukte auch chemisch leicht zugänglich sind, ist die Reindarstellung des unter völliger Strukterhaltung markierten Stoffes weit schwieriger als die Abtrennung und Reinigung eines einzelnen Syntheseproduktes.

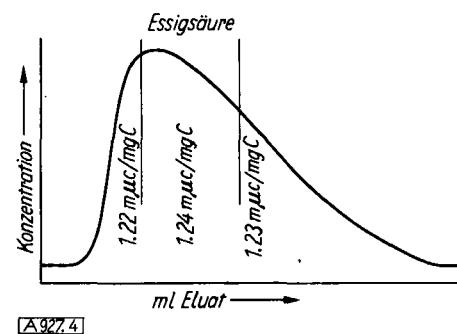


Abb. 4
Spezifische Radioaktivität von Fraktionen einer gaschromatographisch gereinigten ¹⁴C-Essigsäure (Bestrahlung von Acetamid)

Über die chemische Einheitlichkeit eines isolierten Produktes gibt am besten seine spezifische Radioaktivität vor und nach einer Reinigungsoperation Auskunft. Ändert sie sich nicht, so bezeichnet man die Verbindung als radiochemisch rein. Konstanter Schmelzpunkt, Dichte, Molrefraktion, Infrarot-Spektrum oder Elementaranalyse sind häufig keine ausreichenden Kriterien für radiochemische Reinheit. Abb. 4 zeigt ein Beispiel von ¹⁴C-Essigsäure, die durch Bestrahlung von Acetamid gewonnen und nach mehreren Reinigungsschritten schließlich gaschromatographiert wurde.

Die drei Fraktionen der Essigsäure-Zone haben gleiche spezifische Aktivitäten, was auf die radiochemische Reinheit der Verbindung schließen lässt. Es ist jedoch notwendig, einen solchen Befund stets mit Hilfe mehrerer Verfahren zu kontrollieren.

bestrahlt	Reaktionsprodukt	Ausbeute % *)	spez. Akt.	Lit.	bestrahlt	Stickstoff-Quelle	Reaktionsprodukt	Ausbeute % *)	spez. Akt.	Lit.
Acetamid	Aceton	0,13	0,068 [†]	⁸⁾			Glutarsäure	3,6		
	Essigsäure	7,3	0,7				Bernsteinsre.	1,4		
	Propionsäure	5,7	2,2 [†]				Malonsäure	2,9		
Acridin	Acridin	3,5	0,22	¹⁵⁾			Propionsäure	1,8		
	Anthracen	0,2	0,32 [†]				Amelensäure	4,2		
L(+)-Alanin	L(+)-Alanin	0,2	0,06	²¹⁾	Pyridin-oxalat		Benzol	7,6		⁸⁾
Ammonium-nicotinat	Nicotinsäure	4,1		²⁰⁾	Anthracen	flüss. NH ₃	Anthracen	0,009 ⁺⁺	0,01	²²⁾
	Benzoësäure	1,5			Benzol	aliphat. Amin	Benzol	1,9 ⁺⁺	0,10	^{23a)}
	Glutarsäure	3,2				(NH ₄) ₂ (Ni(CN) ₄)	Toluol	3,4 ⁺⁺	0,20 ⁺	
	Valeriansre.	1,5					Benzol	4,0		¹²⁾
	Propionsäure	2,3					Benzol	1,44	0,63	¹⁶⁾
Anilin	Malonsäure	16,3			1,1-Dimethyl-cyclopentan	2-Methylpyrazin	1,1-Dimethyl-cyclopentan	0,1 ⁺⁺		⁴⁸⁾
	Anilin	2,9	0,10	²¹⁾	trans-1,2-Dimethylcyclopentan	2-Methylpyrazin	trans-1,2-Dimethylcyclopentan			
	Anilin	3,0		²⁰⁾	trans-1,3-Dimethylcyclopentan	2-Methylpyrazin	trans-1,3-Dimethylcyclopentan	0,3 ⁺⁺		⁴⁸⁾
	Toluol	0,7			n-Pentan	Anilin	n-Pentan	0,4 ⁺⁺		⁴¹⁾
	Toluol	0,074	0,006 ⁺	²¹⁾			iso-Pentan	2,1 ⁺⁺		²¹⁾
	Benzol	0,35	0,03 ⁺				n-Hexan	3,6 ⁺⁺		
	Benzol	0,1		²⁰⁾			2-Methylpentan	12,2 ⁺⁺		
4-Äthyl-pyridin	4-Äthyl-pyridin	1,0		²⁹⁾			3-Methylpentan	4,5 ⁺⁺		
Azobenzol	Azobenzol	2,3	0,05	²⁸⁾			8,3 ⁺⁺			
5,6-Benz-acridin	5,6-Benz-acridin	4,0		²²⁾			n-Pentan	1,9 ⁺⁺	0,04	⁴²⁾
	5,6-Benz-anthracen	0,2			n-Pentan	2-Methylpyrazin	n-Hexan	4,4 ⁺⁺	0,09 ⁺	
Benzamid	Benzamid	4,1		¹⁸⁾			2-Methylpentan	2,9 ⁺⁺	0,03 ⁺	
	Acetophenon	0,7					3-Methylpentan	1,3 ⁺⁺	0,03 ⁺	
Benzanilid	Benzoësäure	3,8	0,5	⁴³⁾	Iso-Pentan	Anilin	iso-Pentan	3,8 ⁺⁺		²¹⁾
Chinolin-oxalat	Benzanilid	1,5		¹⁴⁾			n-Pentan	1,3 ⁺⁺		
Nicotinamid	Chinolin	1,6		⁸⁾			2-Methylpentan	6,7 ⁺⁺		
	Naphthalin	8,4					3-Methylpentan	8,7 ⁺⁺		
	Nicotinamid	3,4	0,93	⁴²⁾	Iso-Pentan		Neopentan	3,2 ⁺⁺		
Phenylalanin	Benzoësäure	0,4	1,81 ⁺				Stilben	1,3 ⁺⁺	0,05	²⁸⁾
	Phenylalanin	2,8		²²⁾			Azobenzol	1,9	0,05	
	Glutaminsre.	2,9					Tetrachlor-kohlenstoff	31,0 ⁺⁺		⁴⁰⁾
	Asparaginsäure	4,7					Toluol	1,6 ⁺⁺	0,1	⁴²⁾
	Lysin	1,4					o-Xylool	0,33 ⁺⁺	0,04 ⁺	
	α -Amino-valeriansäure	2,0					m-Xylool	0,37 ⁺⁺	0,02 ⁺	
	α -Amino-buttersäure	1,2					p-Xylool	0,16 ⁺⁺	0,04 ⁺	
	Serin	1,0					Äthylbenzol	0,50 ⁺⁺	0,06 ⁺	
	Phenylpropionsäure	3,7								

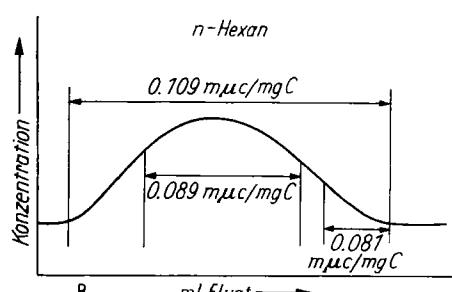
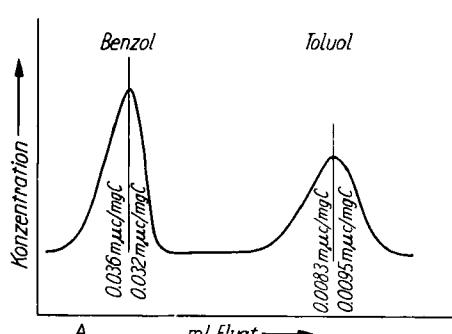
Tabelle 2. Durch Neutronen-Bestrahlung mit ¹⁴C markierte Verbindungen

*) Ausbeute an radiochemisch reiner Substanz berechnet nach: Gesamtaktivität der gereinigten Substanz gesamte während der Bestrahlung erzeugte Aktivität · 100

**) Bei einem Molverhältnis Benzol:Amin = 7:3. Die Ausbeute ändert sich mit Art und Konzentration des Amins, ist jedoch von letzterer nicht linear abhängig.

†) Spezifische Aktivität des Trägers.

++) Nicht für Verdünnung durch die Stickstoffquelle korrigiert.

Abb. 5. Spezifische Radioaktivität von ¹⁴C-markierten Verbindungen nach gaschromatographischer Reinigung

In Abb. 5 sind weitere Beispiele dargestellt: bei A handelt es sich um Benzol und Toluol, die nach Zusatz von Trägersubstanz aus bestrahltem Anilin isoliert wurden. Hexan (Abb. 5B) ist bei der Bestrahlung von Pentan in Gegenwart von 2-Methyl-pyrazin entstanden. In allen drei Fällen sind die durch Gaschromatographie erhaltenen Zonen noch nicht radiochemisch rein. Durch weitere Reinigungsschritte gelang jedoch die Gewinnung vollkommen einheitlichen Materials aus den Fraktionen mit der niedrigsten spezifischen Aktivität.

Stellung des ¹⁴C in den Reaktionsprodukten

Bis heute ist es nicht möglich gewesen, durch Neutronenbestrahlung die alleinige Markierung einer einzigen Stellung zu erreichen^{6, 17, 18)}. Auch die gleichmäßige

³⁸⁾ A. P. Wolf u. J. Yang, unveröffentl.

^{38a)} A. P. Wolf u. Mitarb., unveröffentl.

³⁹⁾ U. Bellucco, unveröffentl. (mit Genehmigung des Autors).

⁴⁰⁾ R. E. Hein u. Mitarb., Science [Washington] 125, 195 [1957].

Markierung aller Stellungen im Molekül gelingt nur in Ausnahmefällen, d. h. bei hochsymmetrischen Verbindungen wie Benzol oder Cyclohexan. Normalerweise ist das Isotop ungleichmäßig über das Molekül verteilt.

Tabelle 3 gibt vier Beispiele für Reaktionsprodukte, die durch Einfang des umgewandelten Elementes unter Erhaltung der Struktur entstanden sind. Hier wäre die gleichmäßige Markierung aller Stellungen zu erwarten, was für zwei der aromatischen Systeme tatsächlich annähernd erfüllt ist. In den beiden aliphatischen Säuren ist dagegen die Carboxylgruppe überwiegend markiert, und bei der Bestrahlung von Anilin wird offenbar die NH₂-Gruppe bevorzugt durch ¹⁴C ersetzt.

	Essigsäure (Bestrahlung von Acetamid, anschließend basische Hydrolyse)		D-Alanin (Bestrahlung von D-Alanin)			
Verteilung des ¹⁴ C		COOH		NH ₂ CH	COOH	
berechnet *)	50 %	50 %	33,3 %	33,3 %	33,3 %	
gefunden	38 %	62 %	14 %	7 %	79 %	
	Benzoësäure (Bestrahlung von Benzamid, anschließend Hydrolyse)		Toluol (Bestrahlung von Toluol in Gegenwart von 2-Methylpyrazin als ¹⁴ N-Quelle)		Toluol (Bestrahlung von Anilin)	
Verteilung des ¹⁴ C		COOH		CH ₃		CH ₃
berechnet *)	85,7 %	14,3 %	85,7 %	14,3 %	85,7 %	14,3 %
gefunden	87 %	13 %	89 %	11 %	14 %	86 %

*) Berechnet unter der Annahme gleichmäßiger Verteilung über alle Stellungen

Tabelle 3

Verteilung des ¹⁴C nach Neutronenbestrahlung ¹⁴N-haltiger organischer Verbindungen

Die alleinige Markierung einer einzigen Stellung sollte in Reaktionsprodukten verwirklicht sein, die aus der bestrahlten Verbindung durch Synthese entstanden gedacht werden können. Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, daß dies nicht zutrifft und daß offenbar neben der Synthese gleichzeitig noch der Ersatz von ¹²C-Atomen unter Strukturerhaltung an der Bildung eines Reaktionsproduktes beteiligt ist. Die oben vorgenommene Einteilung der Reaktionsprodukte nach der Beziehung zwischen ihrer Struktur und der des Ausgangsmaterials hat also vor allem ordnenden Wert und vermag nur wenig über die tatsächliche Bildungsweise

	Toluol (Bestrahlung *) von Benzol)		Propionsäure (Bestrahlung von Acetamid)		
Verteilung des ¹⁴ C		CH ₃		CH ₃	COOH
berechnet **)	0 %	100 %	100 %	0 %	0 %
gefunden	12 %	88 %	51 %	25 %	24 %
	o-Xylool (Bestrahlung *) von Toluol)		Äthylbenzol (Bestrahlung *) von Toluol)		
Verteilung des ¹⁴ C		CH ₃ CH ₃		CH ₃	CH ₃
berechnet **)	0 %	100 %	0 %	0 %	100 %
gefunden	11 %	89 %	5 %	9 %	86 %

*) In Gegenwart von 2-Methylpyrazin als ¹⁴N-Quelle.

**) Berechnet unter der Annahme spezifischer Markierung.

Tabelle 4

Verteilung des ¹⁴C in Reaktionsprodukten, die durch Synthese entstanden gedacht werden können

der markierten Stoffe auszusagen. Vermutlich hat die chemische Natur der Reaktionszwischenprodukte den größten Einfluß auf die schließliche Verteilung des ¹⁴C im Endprodukt.

Wegen dieser unregelmäßigen Markierung der Reaktionsprodukte kann das Verfahren der Neutronenbestrahlung nur dann zur Einführung eines Isotops in organische Verbindungen benutzt werden, wenn hinsichtlich dessen Stellung im Molekül keine besonderen Anforderungen bestehen. Dann ist es aber den herkömmlichen, synthetischen Verfahren häufig überlegen. Z. B. kann im Ring markierte Nicotinsäure synthetisch nur mit schlechter Ausbeute gewonnen werden. Durch Neutronenbestrahlung markierte Nicotinsäure ist dagegen leichter zugänglich und mit Erfolg für biochemische Untersuchungen verwendet worden⁴¹). Einfache, durch Neutronenbestrahlung markierte Kohlenwasserstoffe haben in der Erdölindustrie zur Untersuchung von Verbrennungsvorgängen in Motoren Anwendung gefunden⁴²).

Markierung mit Tritium

Zur Markierung mit Tritium durch Neutronenbestrahlung verwendet man am besten die Reaktion ⁶Li (n,α) ³H^{24–28}).

Zwar kommt ⁶Li im natürlichen Lithium nur zu 7,3 % vor, doch wird dieser Nachteil durch seinen hohen Einfangquerschnitt (945 barn) mehr als ausgeglichen. Die zu bestrahlende Verbindung wird mit fein gepulvertem Li₂CO₃ vermischt. Im Gegensatz zur ¹⁴C-Markierung ist hier die heterogene Reaktion erfolgreich, weil der

³H-Kern gegenüber dem ¹⁴C die 6-fache Rückstoßenergie erhält und dabei nur $\frac{1}{6}$ der Masse hat, was bedeutet, daß der bis zum Einfang zurückgelegte Weg größer wird als der durchschnittliche Korn-Durchmesser in fein gemahlenen Pulvern. Man kann sogar eine optimale Größe des Pulverkernes finden, bei der das ³H-Fragment den größten Teil seiner kinetischen Energie im Li₂CO₃ verliert, bevor es auf eine organische Molekkel trifft.

Die Markierung flüssiger Stoffe mit ³H ist infolge der schlechten Löslichkeit von Li₂CO₃ schwieriger als beim ¹⁴C. LiCl verbindet mit besserer Löslichkeit den Nachteil, auch radioaktives Chlor zu liefern. Kolloidale Lösungen scheinen brauchbar zu sein, wäßrige Lösungen²⁶) oder Aufschlammungen dagegen weniger.

Obwohl man eine Erhöhung der spezifischen Aktivität im Endprodukt bei einer Vermehrung der Li₂CO₃-Menge im Bestrahlungsansatz erwarten sollte, hat sich gezeigt, daß es eine optimale Li-Konzentration von 1 bis 15 Gew.-% gibt. Dies hängt damit zusammen, daß Triton und α-Teilchen zusammen eine kinetische Energie von 4,8 MeV besitzen und daß durch den hohen Einfangquerschnitt des ⁶Li in der Zeiteinheit und je Gewichtseinheit Li₂CO₃ eine wesentlich größere Zahl von Kernumwandlungen stattfindet als beim ¹⁴N mit einem Einfangquerschnitt von nur 1,75 barn. Die durch den Zerfall von (⁶Li + n) hervorgerufene Zersetzung organischer Substanz wird dadurch umfangreicher als die infolge der Reaktorstrahlung auftretende Zersetzung, woraus sich sowohl für die Li₂CO₃-Menge als auch für die Bestrahlungsdauer eine obere Grenze ergibt.

Vorteilhaft gegenüber der Markierung mit ¹⁴C ist die beträchtlich höhere spezifische Aktivität der mit ³H markierten Reaktionsprodukte. Tabelle 5 gibt einige typische Beispiele.

⁴¹ R. G. Dawson u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 78, 2645 [1956].

⁴² B. Gordon u. Mitarb., unveröffentl.

bestrahlte*) Verbindung	Lithium-Quelle		Ausbeute %**)	spezif. Aktivität $\mu\text{c}/\text{mg H}_2$	Literatur
	Art	Gew.-%			
Äthanol	LiCl	12	23	0,27	²⁸⁾
Nicotinsäure	Li ₂ SO ₄	10	6	3,3	⁴³⁾
Benzoësäure	Li ₂ CO ₃	17		18,2	⁴⁴⁾
Cholestan***)	Li ₂ CO ₃	10	19	1,4	⁴⁵⁾
Galactose***)	Li ₂ CO ₃	10	12	1,2	²⁵⁾
Glucose	Li ₂ CO ₃	50	10	0,04	²⁶⁾
β -Phenylessigsäure	Li ₂ CO ₃	3	31	0,15	⁴⁶⁾
Reserpin***)	Li ₂ CO ₃	3	18	1,4	⁴⁷⁾

*) Der Neutronenstrom variierte zwischen $6 \cdot 10^8$ und $2 \cdot 10^{12}$ n/cm²sec. Die Bestrahlungsdauer betrug 3 h bis 3 Tage. Einzelheiten siehe ⁴⁸⁾.

**) Ausbeute an Verbindung mit erhaltener Struktur. Berechnet nach der unter Tabelle 2 angegebenen Gleichung.

***) Über 50 % der Substanz wurden während der Bestrahlung zerstört.

Tabelle 5

Tritium-Markierung organischer Verbindungen durch Neutronenbestrahlung in Gegenwart von ⁶Li

Das durch Neutronenbestrahlung eingeführte ³H ist ebenfalls weder auf eine einzige Stellung der Moleköl beschränkt noch gleichmäßig über alle verteilt. Doch gelingt es durch Behandeln des Reaktionsproduktes mit Wasser, Funktionen mit labilem Wasserstoff (z. B. Methylen- in Nachbarschaft zu Carbonylgruppen, Hydroxylgruppen) gänzlich von Tritium zu befreien und so eine beschränkte Spezifität der Markierung zu erreichen.

Markierung mit anderen Isotopen

Tabelle 6 gibt eine Übersicht von Isotopen, die sich ebenso wie ¹⁴C und ³H durch Neutronenbestrahlung in organische Verbindungen einführen lassen. Sie sind bisher jedoch nur in Arbeiten untersucht worden, die sich um ein Verständnis des Szillard-Chalmers-Prozesses bemühen.

Isotop	Reaktion	Halbwertszeit
³⁸ Cl	³⁷ Cl (n,γ) ³⁸ Cl	38,5 min
⁸² Br	⁸¹ Br (n,γ) ⁸² Br	36 h
¹²⁸ I	¹²⁷ I (n,γ) ¹²⁸ I	25 min
³⁵ S	³⁴ S (n,γ) ³⁵ S	87,1 d
³⁵ Cl	(n,p) ³⁵ S	
³³ P	³¹ P (n,γ) ³³ P	14,3 d
⁷⁵ As	⁷⁵ As (n,γ) ⁷⁵ As	26,1 h
⁷⁶ Se	⁷⁴ Se (n,γ) ⁷⁶ Se	12,8 d
⁵⁹ Fe	⁵⁸ Fe (n,γ) ⁵⁹ Fe	45,1 d
⁵¹ Cr	⁵⁰ Cr (n,γ) ⁵¹ Cr	27,8 d

Tabelle 6

Isotope, die sich durch Neutronenbestrahlung in organische Verbindungen einführen lassen

Phenyl-, Diphenyl- und Triphenyl-Arsin-(⁷⁰As) erhält man durch Bestrahlung von Triphenyl-Arsin-(⁷⁵As)⁴⁹⁾. ⁵⁹Fe-Ferrocen entsteht aus ⁵⁸Fe-Ferrocen in radiochemischer Reinheit mit einer Ausbeute von 21 %⁵⁰⁾. Herr⁵¹⁾ fand, daß bei der Bestrahlung von Platin- und Iridium-Phthalocyanin der größte Teil des gebildeten Metall-Isotops organisch gebunden bleibt. Enttäuschend war das Versagen des Verfahrens der Neutronenbestrahlung bei der Markierung von Vitamin B₁₂ mit ⁶⁰Co^{52,53)}.

49) R. C. Anderson u. Mitarb., unveröffentl.

50) F. S. Rowland, unveröffentl.

51) M. Tsutsui, unveröffentl.

52) R. Wolfgang, unveröffentl.

53) F. S. Rowland, unveröffentl.

48) J. B. Evans, J. E. Quintan u. J. E. Willard, AECU 3625 [1957].

49) A. G. Maddock u. N. Sutin, Trans. Faraday Soc. 51, Tell 2, 184 [1955].

50) N. Sutin u. R. W. Dodson, J. inorg. nucl. Chem. 6, 91 [1958].

51) W. Z. Herr, Z. Naturforsch. 7b, 201 [1952].

52) P. Numerof u. J. Kowald, J. Amer. chem. Soc. 75, 4350 [1953].

53) D. T. Woodbury u. C. Rosenblum, ebenda 75, 4364 [1953].

Die Halogen-Isotope haben den Nachteil kurzer Halbwertszeiten, der sich jedoch durch die Verwendung rasch arbeitender Trenn- und Reinigungsverfahren ausgleichen läßt^{48, 54-56)}. Einfache organische Halogenverbindungen sind häufig untersucht worden und mehrere Veröffentlichungen^{57, 54, 57, 58)} enthalten ein ausführliches Literaturverzeichnis. Infolge des großen Einfangquerschnittes können schwache Neutronenquellen (z. B. Ra/Be oder Po/Be) statt eines Reaktors zur Bestrahlung verwendet werden. Ausbeuten bei radiochemischer Reinheit sind im allgemeinen sehr viel größer als bei der Markierung mit ¹⁴C. Z. B. liefern n-Propyl-bromid und iso-Propyl-bromid markierte Produkte mit erhaltenem Struktur mit einer Ausbeute von 18 bzw. 10 %⁵⁸⁾. Im Falle der Jodide sind die entsprechenden Zahlen 32 % bzw. 24 %⁵⁸⁾. n-Butyl-jodid und iso-Butyl-jodid ergaben Ausbeuten von 30 % und 20 %. Die Chloride werden dagegen in geringerer Menge erhalten, doch lassen sich in einigen Fällen die Ausbeuten durch Bestrahlung in fester Phase beträchtlich erhöhen⁶⁰⁾.

Bei Aromaten ist die Bildung ⁸⁰Br-markierter Substitutionsprodukte in Abhängigkeit von der Struktur der Ausgangsverbindung untersucht worden. So beobachteten May und Mitarb.⁶¹⁾ bei der Neutronenbestrahlung von Äthylbromid in Gegenwart von Benzol und Naphthalin eine siebenmal so hohe ⁸⁰Br-Aktivität im Brom-naphthalin wie im Brom-benzol. Gavoret und Ivanoff⁶²⁻⁶⁴⁾ haben die entsprechenden Verhältnisse für Benzoësäure und Nitrobenzol untersucht. Schließlich kann man die Isotopen-Markierung durch Neutronenbestrahlung mit der durch chemische Synthese vorteilhaft kombinieren, wie das folgende Beispiel zeigt: ³⁵S-Methionin läßt sich durch Neutronenbestrahlung zwar herstellen, doch sind Ausbeute und spezifische Aktivität gering und man braucht umständliche Reinigungsoperationen. Dagegen ist ³⁵S-Methylmercaptan mit guter Ausbeute durch Neutronenbestrahlung von ³⁴S-Methyl-mercaptan darstellbar und durch Gaschromatographie leicht zu reinigen. Seine Umsetzung mit 5-Brom-äthyl-hydantoin⁶⁵⁾ führt in zwei Schritten zum ³⁵S-Methionin, womit auf die zwar elegante aber schwierige und zeitraubende Biosynthese⁶⁶⁾ dieser Verbindung verzichtet werden kann.

Die meisten der beim ¹⁴C und ³H bereits besprochenen Probleme treten auch bei der Markierung mit anderen Elementen auf. Bei einigen ergibt sich die zusätzliche Komplikation, daß mehr als ein Isotop des bestrahlten Elementes Neutronen absorbiert und so verschiedene Isotope das Reaktionsprodukt markieren. Z. B. haben ⁷⁹Br und ⁸¹Br beide einen beträchtlichen Einfangsquerschnitt für Neutronen, und es entstehen nebeneinander ⁸⁰Br* und ⁸²Br. Ersteres geht mit einer Halbwertszeit von 4,6 h in den Grundzustand über und zerfällt dann mit einer Halbwertszeit von 18 Minuten. Man muß also eine ausreichende Zeit vergehen lassen, damit der ⁸⁰Br-Gehalt praktisch zu Null wird. Noch komplizierter sind die Verhältnisse beim Selen, das aus sechs Isotopen besteht. Zum Glück sind die Produkte der Neutronenabsorption jedoch bis auf ⁷⁵Se stabil oder haben so kurze Halbwertszeiten, daß sie beim Arbeiten mit dem radioaktiven Isotop nicht stören.

54) Vgl. A. A. Gordus u. J. E. Willard, ebenda 79, 4609 [1957].

55) B. Suryanarayana u. A. P. Wolf, J. physic. Chem. 62, 1369 [1958].

56) R. Wolfgang u. F. S. Rowland, Analytic. Chem., im Druck.

57) J. E. Willard, Annu. Rev. of physic. Chem. 6, 141 [1955].

58) C. E. McCauley u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 78, 3246 [1956].

59) J. C. W. Chien u. J. E. Willard, ebenda 79, 4872 [1947].

60) M. S. Fox u. W. F. Libby, J. chem. Physics 20, 487 [1952].

61) S. May u. Mitarb., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 228, 1865 [1949].

62) G. Gavoret, J. Chim. physique 50, 183 [1953].

63) G. Gavoret, ebenda 50, 434 [1953].

64) N. Ivanoff u. G. Gavoret, ebenda 50, 524 [1953].

65) J. E. Livak, u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 67, 2218 [1945].

66) H. Schlüssel u. Mitarb., Biochem. Z. 322, 226 [1951].

Verwendung von Ionisierungsverfahren und beschleunigten Ionen

Hier ist vor allem eine von Wilzbach⁶⁷⁻⁶⁹) entwickelte Technik zur Markierung organischer Verbindungen mit Tritium zu erwähnen. Die Substanz wird in einem kleinen, verschlossenen Behälter mit gasförmigem Tritium (2 bis 20 Curie) einige Tage bei Raumtemperatur oder etwas darüber stehen gelassen. Flüssigkeiten und feste Stoffe lassen sich so mit ³H markieren. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht in der hohen spezifischen Aktivität, die man erhält, dem Fortfall aller Löslichkeitsprobleme und Strahlungsschäden und seiner Einfachheit. Außerdem ist die Reinigung leichter als nach einer Neutronenbestrahlung. Nachteilig ist, daß immer nur Mengen von 0,2 bis höchstens 5 g umgesetzt werden können und daß das ³H auch hier weder gleichmäßig über das ganze Molekül verteilt noch auf eine einzige Stellung beschränkt ist.

Tritium-Markierung durch ³H-Ionen, die in einer Gasentladungsröhre beschleunigt werden, beschreiben Wolfgang und Mitarbeiter⁷⁰). Bei einem T₂-Gasdruck von 0,03 bis 0,06 mm Hg wurden die Tritonen auf eine Energie von 100 eV gebracht, bevor sie die zu markierende Verbindung trafen, die sich als Überzug auf der Kathode befand.

¹⁴C-Markierung, ebenfalls in einer Gasentladungsröhre, diskutieren Zifferero und Mitarbeiter⁷¹). Benzoesäure mit ¹⁴C in der Carboxyl-Gruppe wurde so aus Benzol und ¹⁴CO₂ erhalten. Allerdings waren die Ausbeuten nur gering.

¹⁴C-Ionenstrahlen sind gleichfalls zur Markierung organischer Verbindungen verwendet worden⁷¹⁻⁷⁴): ¹⁴CO

- ⁶⁷) K. H. Wilzbach, J. Amer. chem. Soc. 79, 1013 [1957].
⁶⁸) P. Riesz u. K. H. Wilzbach, J. physic. Chem. 62, 6 [1958].
⁶⁹) Vgl. S. Bergstrom u. S. Linstedt, Acta chem. scand. 11, 1275 [1957].
⁷⁰) R. Wolfgang, T. Pratt u. F. S. Rowland, J. Amer. chem. Soc. 78, 5132 [1956].
⁷¹) M. Zifferero u. Mitarb., Intl. J. Appl. Rad. and Isotopes 2, 256 [1957].
⁷²) M. Calvin u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 78, 6414 [1956].
⁷³) B. Aliprandi, F. Cacace u. G. Giacomello, Ricerca sci. 26, 3029 [1956].
⁷⁴) B. Aliprandi u. F. Cacace, Ann. Chimica 46, 1204 [1956].

oder ¹⁴CO₂ wurde in einem Massenspektrometer ionisiert, beschleunigt und der Ionenstrahl, bestehend aus ¹⁴CO⁺, ¹⁴CO₂⁺ und ¹⁴C⁺, auf die Substanz gelenkt. Die Ausbeuten an radio-chemisch reiner, markierter Verbindung sind den bei Neutronenbestrahlung erhaltenen vergleichbar, jedoch waren die spezifischen Aktivitäten gering. Dieses Verfahren sollte sich vor allem für die Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Mechanismus der Markierungsreaktion, Art und Menge der Reaktionsprodukte und kinetischer Energie des eingefangenen Teilchens als nützlich erweisen, da letztere hier reproduzierbar verändert werden kann. Zur Markierung selbst dürfte es jedoch weniger geeignet sein, weil teures ¹⁴C als Ausgangsmaterial verwendet werden muß gegenüber dem natürlich in großer Menge vorkommenden ¹⁴N-Isotop bei der ¹⁴C-Markierung durch Neutronenbestrahlung.

Zusammenfassung

Das Verfahren der Isotopenmarkierung organischer Verbindungen durch Neutronenbestrahlung ist besonders dann brauchbar, wenn große Mengen markierten Materials mit geringer spezifischer Aktivität benötigt werden. Erforderlich ist weiterhin, daß die gesuchte Substanz leicht zu reinigen und die Verteilung des Isotops im Molekül ohne Bedeutung ist. Obgleich diese Bedingungen die Anwendbarkeit des Verfahrens begrenzen, ist es doch in vielen Fällen den herkömmlichen Techniken der Isotopen-Markierung überlegen und stellt damit eine nützliche Ergänzung synthetischer Methoden dar.

Der Autor dankt Dr. R. C. Anderson, Dr. D. Christman, Dr. B. Suryanarayana, Dr. J. Yang, Mr. B. Gordon und Miss C. Redvanly für ihre Hilfe, ihr Interesse und ihre fleißige Arbeit. Er hofft, daß dieses neue Gebiet der organischen Chemie in Zukunft noch weiter entwickelt werden kann.

Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg.

Eingegangen am 8. August 1958 [A 927]

Analytisch-technische Untersuchungen

Herstellung von reinstem Anthracen durch azeotrope Destillation mit Äthylenglykol

Von Dr. R. SIZMANN

Laboratorium für technische Physik der T. H. München

Aus technischem, tetracen-haltigem Anthracen wird durch azeotrope Destillation (197°C) mit Äthylenglykol über eine Rektifizierkolonne reinstes Anthracen gewonnen, dessen Tetracen-Gehalt unter $5 \cdot 10^{-5}$ Mol-% liegt.

Einleitung

Anthracen ist heute wohl die zum Nachweis energiereicher Strahlung bei kernphysikalischen Untersuchungen meistbenutzte feste Szintillator-Substanz¹). Es wird in Form eines glasklaren Einkristalles, der auf dem lichtempfindlichen Kopf eines Photomultipliers montiert ist, verwendet. Solche Einkristalle lassen sich ohne allzu große experimentelle Schwierigkeiten in einem Kristallzüchtungsofen aus der Schmelze ziehen²). Das Anthracen muß sehr rein sein, da bereits äußerst geringe Beimengungen die Szintillationseigenschaften empfindlich verändern können. Die am meisten störende Verunreinigung des technischen

Anthracens ist sein höheres Homologe Tetracen (Naphthalen), das bei der Aufbereitung des Steinkohlenteers zusammen mit dem Anthracen destilliert³).

Reinstes Anthracen fluoresziert im UV-Licht oder bei Anregung mit energiereichen Teilchen intensiv blau-violett mit dem Emissionsmaximum bei der Wellenlänge 4120 Å (Abb. 1). Eine geringfügige Zugabe von Tetracen löscht diese blaue Fluoreszenz, und es tritt ein gelbgrünes Leuchten mit dem Maximum bei 4950 Å auf⁴) (Abb. 2). Die Lösung Q = (S-S')/S' (Abb. 1 und 2) der blauen Anthracen-Bande ist für eine 10^{-4} -molare Tetracen-Zumischung bereits 4.0, für eine 10^{-3} -molare Zumischung 54. Bei UV-An-

¹) A. Winterstein u. K. Schön, Naturwissenschaften 22, 237 [1934].

²) D. C. Northrup u. O. Simpson, Proc. Roy. Soc. [London] Ser. A, 234, 136 [1956]; B. D. Saksema, J. chem. Physics 23, 987 [1955].