

mengen weitgehende Konstanz aufweisen und in einer festen Relation zu der verabfolgten Dosis *l*-Dioxyphenylalanin zu stehen scheinen, wenn man möglichst gleichschwere und gleichartig vorbehandelte Tiere zum Versuch benutzt und die Dosierung der Aminosäure dem Körpergewicht des Versuchstieres entsprechend vornimmt. — Die Methode erschien daher geeignet, auf der durch die optisch spezifische Wirkung der Dopadecarboxylase gegebenen Grundlage Untersuchungen zur Frage der *sterischen Umlagerung* von Aminosäuren im Tierkörper am Beispiel des Dioxyphenylalanins zu ermöglichen.

Methodik: Die Versuchstiere erhielten 6 ccm Wasser pro 100 g Körpergewicht mit der Sonde, hierauf bestimmte Mengen *l*- bzw. *dl*-Dopa intramuskulär. Die reine *d*-Form stand nicht zur Verfügung, so daß die Versuche mit dem Racemat gemacht werden mußten. Der innerhalb der folgenden 5 Stunden sezernierte Harn wurde am Katzenblutdruck auf seinen Gehalt an Oxytyramin untersucht.

Wenn die für die Dopadecarboxylase der Organe nicht angreifbare *d*-Komponente des Racemats in größerem Umfang in *l*-Dopa umgelagert wird, müßte das sich darin äußern, daß bei den mit *dl*-Dopa behandelten Tieren ein mehr oder weniger hoher Prozentsatz auch der *d*-Komponente decarboxylierbar und als Oxytyramin in den Harn ausgeschieden würde. Der Harn hätte in diesem Falle *mehr Oxytyramin* enthalten müssen als bei den Tieren, denen nur die *halbe Dosis l*-Dopa injiziert wurde, und bestenfalls die *gleiche Menge Oxytyramin* wie bei den Tieren, welche die *gleiche Dosis l*-Dopa erhielten.

Tabelle 1.

	Meerschweinchen 1	Meerschweinchen 2	Meerschweinchen 3
Körpergewicht	390 g	380 g	380 g
Injiziert pro 100 g Gewicht	5 mg <i>l</i> -Dopa	2,5 mg <i>l</i> -Dopa	5 mg <i>dl</i> -Dopa
ausgeschieden	5,5 mg Oxyty.	2,4 mg Oxyty.	2,7 mg Oxyty.

Das in der Tabelle 1 gegebene Beispiel eines Versuches mit *Meerschweinchen* zeigt, daß eine Konfigurationsänderung der *d*-Aminosäure nicht in größerem Umfang bzw. nicht mit genügender Geschwindigkeit stattgefunden haben kann. Denn die nach Verabfolgung von *dl*-Dopa ausgeschiedene Oxytyraminmenge (Meerschweinchen 3) entspricht derjenigen, die bei alleiniger Decarboxylierung der *l*-Komponente des Racemats zu erwarten gewesen wäre (vgl. Meerschweinchen 2.) — In Untersuchungen an *Kaninchen* über die *hyperglykämische* Wirkung von Dioxyphenylalanin fanden wir⁴, daß diese nicht durch die Aminosäure als solche, sondern durch das intermediär aus ihr entstehende Oxytyramin verursacht wird. Das Racemat — *dl*-Dopa — war nur seinem Gehalt an decarboxylierbarer *l*-Aminosäure entsprechend wirksam. — Aus dem Ergebnis dieser Versuche ergibt sich somit die gleiche Folgerung, wie sie aus den Meerschweinchenversuchen gezogen werden muß: *Meerschweinchen und Kaninchen können d*-Dopa *nicht in nachweisbarem Umfang in die l*-Modifikation umwandeln.

Ein ganz anderes Ergebnis hatten Versuche mit *Ratten* (Tabelle 2).

Tabelle 2.

	Ratte 1	Ratte 2	Ratte 3
Körpergewicht	138 g	134 g	140 g
injiziert pro Tier . . .	4 mg <i>l</i> -Dopa	2 mg <i>l</i> -Dopa	4 mg <i>dl</i> -Dopa
ausgeschieden	955 γ Oxyty.	433 γ Oxyty.	910 γ Oxyty.

Hier erscheint offensichtlich auch die *d*-Komponente des Racemats als Oxytyramin im Harn (Ratte 3), was bei der optischen Spezifität der Fermentwirkung — Dopadecarboxylase greift nur *l*-Dopa an — nur nach vorheriger konfigurativer Umlagerung in die *l*-Form erklärlich ist. Im Gegensatz zu *Meerschweinchen* und *Kaninchen* scheint die *Ratte* somit eine Konfigurationsänderung des nicht natürlichen *d*-Dopa zur natürlich vorkommenden *l*-Aminosäure vornehmen zu können.

Dem Mechanismus der Konfigurationsänderung einer *d*-Aminosäure liegt wahrscheinlich im Sinne der Unter-

suchungen Knoops⁵) ein Abbau zur optisch inaktiven Iminosäure oder Ketosäure und anschließend eine asymmetrische Synthese zum natürlichen optischen Isomeren zugrunde, so daß für die Einleitung des gesamten zur Konfigurationsumwandlung führenden Reaktionsmechanismus der *d*-Aminosäureoxydase ausschlaggebende Bedeutung zukäme. Die *Ratte* ist eine der an *d*-Aminosäureoxydase reichsten Tierarten, *Meerschweinchen* und *Kaninchen* gehören zu den an *d*-Aminosäureoxydase ärmsten Tierarten⁶). Die Ursache für das verschiedene Verhalten der untersuchten Tierarten könnte demnach in dem verschiedenen Gehalt der Organe an *d*-Aminosäureoxydase liegen, wie andererseits innerhalb der Aminosäurereihe mit einem unterschiedlichen Verhalten zu rechnen wäre, je nachdem die betreffende Aminosäure leicht oder weniger leicht dem fermentativen Mechanismus der Konfigurationsänderung unterliegt. Es wird deshalb erforderlich sein, unter dem Gesichtspunkt, daß *Tierart* und damit *unterschiedlicher Gehalt der Organe an d*-Aminosäureoxydase von Bedeutung sind, auch andere Aminosäuren in den Kreis der Untersuchungen einzubeziehen.

Eine Erörterung der Beziehungen, die sich etwa zu den von Kögl⁷) mitgeteilten Beobachtungen über den optisch uneinheitlichen Aufbau der Proteine *maligner Tumoren* und zu den Untersuchungen von Westphal und Lang⁸) über die Hemmung der *d*-Aminosäureoxydase in der Leber *tumorkranker Tiere* ergeben, muß der ausführlichen Arbeit in Hoppe-Seylers Z. vorbehalten bleiben.

Rostock, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, den 12. Mai 1943. PETER HOLTZ. KARL CREDNER.

¹) P. HOLTZ, R. HEISE u. K. LÜDTKE, Arch. f. exper. Path. 191, 87 (1938). — P. HOLTZ, Naturwiss., 1939, 724.

²) P. HOLTZ, K. CREDNER u. A. REINHOLD, Hoppe-Seylers Z. 261, 278 (1939) — Arch. f. exper. Path. 193, 688 (1939); 199, 145 (1942). — Zusammenfassende Darstellung bei P. HOLTZ, Erg. Physiol. 44, 230 (1941).

³) P. HOLTZ u. K. CREDNER: Naturwiss. 1941, 42 — Arch. f. exper. Path. 200, 356 (1942).

⁴) P. HOLTZ u. K. CREDNER, Hoppe-Seylers Z. (im Druck).

⁵) F. KNOOP, Hoppe-Seylers Z. 67, 489 (1910); 71, 252 (1911); 148, 294 (1925); 170, 186 (1927).

⁶) L. BIRKHOFER u. R. WETZEL, Hoppe-Seylers Z. 264, 31 (1940). — P. HOLTZ u. H. BÜCHSEL, Hoppe-Seylers Z. 272, 201 (1941).

⁷) F. KÖGL, Hoppe-Seylers Z. 258, 57 (1939).

⁸) U. WESTPHAL, Hoppe-Seylers Z. 276, 191 (1942). — U. WESTPHAL u. K. LANG, Hoppe-Seylers Z. 276, 205 (1942).

Kreuz-Kapillaranalyse.

Der Tropfen eines Farbstoffgemisches wird auf einer Ecke eines etwa 20 x 20 cm großen Blattes Filtrierpapier eintrocknen gelassen. Läßt man von hier aus Wasser kapillar hochsteigen, so erhält man im Gegensatz zur gewöhnlichen Kapillaranalyse nur einen schmalen Farbstreifen. Die Zerlegung in einzelne Farbstoffbänder ist gewöhnlich nicht so scharf, wie man sie bei der chromatographischen Analyse durch die nachfolgende Entwicklung erreichen kann. Eine noch weitergehende Sonderung kann man aber herbeiführen, wenn man nach dem Trocknen das Papier nochmals so in das Wasser hängt, daß es im rechten Winkel zum erstenmal kapillar aufsteigt. Auch die einzelnen Polymerisationsgrade eines einzelnen Farbstoffs können so nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit räumlich weit voneinander getrennt werden. Das kapillar aufsteigende Wasser kann durch organische Flüssigkeiten, das Filtrierpapier durch eine Gipsplatte usw. ersetzt werden.

Frankfurt a. M., Institut für Kolloidforschung, den 15. Mai 1943. R. ED. LIESEGANG.

Trennung von Benzol und Hexadeuterbenzol durch Thermodiffusion in der Flüssigkeit.

Schon seit der Übertragung der Trennmethode von CLUSIUS und DICKEL auf Flüssigkeiten¹) stellte man sich die Frage nach der Existenz eines Isotopeneffekts der Thermodiffusion in der Flüssigkeit. Bekanntlich haben zuerst CLUSIUS und DICKEL²) eine Konzentrationsverschiebung bei einer Mischung von schwerem und leichtem Wasser mittels ihrer

Trennmethode erhalten. Sie äußerten dabei die Meinung, Jaß der Effekt infolge der Polymerisation des Wassers verhältnismäßig klein sei. Es war nun von Interesse, zu wissen, wie sich andere Wasserstoffverbindungen verhalten, bei denen keine evtl. störenden Faktoren auftreten, wie etwa Polymerisation oder auch Austauschreaktionen. Als zu trennende Stoffe wurden Benzol und Hexadeuterbenzol gewählt. Es wurde nun eine größere Anzahl von Versuchen angestellt, die alle einen einwandfrei positiven Effekt lieferten. Hierbei reicherte sich das schwere Benzol im unteren Vorratsvolumen der Apparatur an. Die Zuordnung des gefundenen Effekts zu den genannten Substanzen wurde dadurch bewiesen, daß man die einzelnen Verbindungen jede für sich in die Apparatur brachte und feststellte, daß dann lediglich ein zu vernachlässigender kleiner Effekt auftrat. Da die reinsten im Handel befindlichen Präparate benutzt wurden, waren auch von vornherein Verunreinigungen unwahrscheinlich. Aus den Versuchen läßt sich der Soretkoeffizient von Hexadeuterbenzol in Benzol berechnen. Er ergibt sich aus der Formel für das Endgleichgewicht³⁾ zu: $D'/D = 0,0007$. Hierbei wurde für den Diffusionskoeffizienten der Mischung 1,5 qcm/Tag bei 50° angenommen. Die Länge der zylindrischen Apparatur betrug 9,6 cm, der Abstand zwischen warmer und kalter Wand war 0,025 cm. Die Versuchszeit war 179 Stunden, die Temperaturdifferenz 42°. In diesem Fall enthielt die Mischung 20% schweres Benzol. Das Verhältnis aus den Konzentrationen im unteren und oberen Vorratsvolumen betrug 2,05. Der Nachweis des Trenneffektes geschah durch Dichtebestimmung mittels eines hierfür angefertigten zweischenkligen Quarzpyknometers. Aus früheren Versuchen⁴⁾ läßt sich auch der Soretkoeffizient von schwerem in leichtem Wasser abschätzen. Es ergibt sich, daß er ungefähr ein Zehntel des Betrages vom Benzol ist, wodurch die Vermutung von CLUSIUS und DICKEL bestätigt wird. Eine genauere Bestimmung des Soretkoeffizienten von schwerem in leichtem Wasser wird anlässlich anderer Versuche vorgenommen werden. Zum Schluß sei noch hervorgehoben, daß dieses Ergebnis nicht den bindenden Schluß zuläßt, daß eine unmittelbare Abhängigkeit des Trenneffektes von der Masse der Moleküle besteht. Es wäre im vorliegenden Falle auch möglich, daß allein der Volumenunterschied der schweren und leichten Benzolmoleküle die Trennung verursacht.

Berlin-Dahlem, Max Planck-Institut der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft, den 15. Mai 1943.

HORST KORSCHING.

- 1) H. KORSCHING u. K. WIRTZ, Naturwiss. 27, 110 (1939).
- 2) K. CLUSIUS u. G. DICKEL, Naturwiss. 27, 148 (1939).
- 3) P. DEBYE, Ann. Physik 36, 284 (1939) — S. R. DE GROOT, Physica 9, 801 (1942).
- 4) H. KORSCHING u. K. WIRTZ, Naturwiss. 27, 367 (1939).

Isotopentrennung durch Thermomodiffusion in Flüssigkeiten nach der kinetischen Theorie.

KORSCHING macht in der vorstehenden Notiz zum erstmaligen Angaben über die Größe von Soretkoeffizienten ($-D'/D$) isotoper Flüssigkeiten, an die einige Bemerkungen vom Standpunkt der kinetischen Theorie geknüpft seien. Wie in einer demnächst in der Physik. Z. erscheinenden Arbeit gezeigt wird, ist der früher¹⁾ abgeleitete Ausdruck für den Soretkoeffizienten einer Mischung aus zwei Isotopen Molekülen ' und '' in einer ausführlichen Form zu schreiben:

$$s' = \frac{1}{\lambda'(1-\lambda')} \frac{d\lambda'}{dT} = -\frac{1}{\lambda'(1-\lambda')} \frac{d\lambda''}{dT} = \frac{(q'_L - q'_H) - (q''_L - q''_H)}{kT^2}, \quad (1)$$

worin q'_L , q'_H „Lochbildungsenergie“ und „Hemmungsenergie“ beim Platzwechsel in der Flüssigkeit und λ' , λ'' die Molenbrüche bedeuten. Nimmt man an, daß der Isotopeneffekt von den Nullpunktsenergieunterschieden der „Gitterschwingungen“ der Moleküle herrührt, so sollte er nur q_H beeinflussen. Wie schon früher gezeigt¹⁾, kann in diesem Fall, wenn

$$h\nu > kT \quad (2)$$

ist, der Wert von $q'_H - q''_H$ einfach abgeschätzt werden:

$$q'_H - q''_H = \frac{h\nu'}{2} \left(\sqrt{\frac{m'}{m''}} - 1 \right), \quad (3)$$

wo m' und m'' die Massen und ν' die Schwingungsfrequenz des ersten Moleküls im Flüssigkeitsgitter bedeuten.

Für H_2O ist nach MAGAT²⁾ $\nu = 4,5 \cdot 10^{12}$. Damit wird $s_{D_2O} \sim -2 \cdot 10^{-5}$, also von der von KORSCHING abgeschätzten Größenordnung, obwohl die Beziehung (2) schon nicht mehr erfüllt ist; es ist $h\nu$ schon etwas kleiner als kT .

Gegen die Vermutung, hier schon die Ursache der Trennung gefunden zu haben, spricht der Befund beim Benzol. Für C_6D_6 und C_6H_6 ist ν nicht bekannt. Nimmt man es zu etwa $1,5 \cdot 10^{12}$ an, so wird $h\nu < kT$, die Voraussetzung (2) ist also nicht mehr erfüllt. Rechnet man dennoch mit (3), so erhält man gewissermaßen als Höchstwert $s_{C_6D_6} \sim -10^{-5}$, also mehr als eine Größenordnung weniger als KORSCHING findet. Auch der für Wasser berechnete Isotopeneffekt ist ja wohl eine obere Grenze. Berücksichtigt man nämlich die von KORSCHING (zur Erklärung der im Vergleich mit Benzol kleinen Wassertrennung) erwähnte Assoziationsmöglichkeit der Wassermoleküle, so sollte nach der kinetischen Theorie auch deren Isotopeneffekt viel kleiner werden als der oben berechnete. Es ist also wahrscheinlich, daß die beobachteten Isotopeneffekte überhaupt nicht von den Nullpunktsenergieunterschieden der äußeren Schwingungen, sondern von den „Lochbildungsenergien“ q_L der Gleichung (1) herrühren, d. h. von Faktoren abhängen, die man am besten durch die Größe der Moleküle beschreibt. Sowohl bei Benzol als auch bei Wasser ist anzunehmen, daß ein schweres Molekül kleiner als ein leichtes ist. (Das spez. Volumen des schweren Eisens ist kleiner als das des leichten!) Dann sollten nach Gleichung (1) die schweren Moleküle am kalten Ende angereichert werden.

Die Ergebnisse von KORSCHING wären danach als Angaben über die Differenz der Lochbildungsenergie anzusehen. Für Moleküle, die sich durch andere Isotopen als die des Wasserstoffs unterscheiden, dürfte diese Differenz kaum noch merklich von Null verschieden sein, so daß die Isotopentrennung durch Thermomodiffusion in Flüssigkeiten zur Zeit wenig hoffnungsvoll erscheint.

Berlin-Dahlem, Max Planck-Institut der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft, den 15. Mai 1943. K. WIRTZ.

¹⁾ K. WIRTZ, Ann. Physik 36, 295 (1939) — Naturwiss. 27, 369 (1939).

²⁾ M. MAGAT, Trans. Far. Soc. 33, 114 (1937).

Eine Farbreaktion des trans-Dehydroandrosterons.

Löst man Oestron in konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man eine grüngelbe Lösung mit blaugrüner Fluoreszenz¹⁾, die beim Verdünnen mit Wasser eine in der Durchsicht rote, im auffallenden Licht grün fluoreszierende Lösung gibt, deren Fluoreszenz durch Zusatz von Phenolen unterdrückt werden kann²⁾. Diese von KOBER²⁾ zur Bestimmung der weiblichen Keimdrüsenhormone angewandte und von anderen abgeänderte Reaktion gilt als spezifisch, indessen finden sich kaum genaue Angaben über die Prüfung anderer verwandter Stoffe nach diesem Verfahren.

Wir haben nun gelegentlich der Prüfung männlicher Keimdrüsenhormone nach der geschilderten Methode (ohne Zusatz von Phenolen) gefunden, daß trans-Dehydroandrosteron eine schöne violettblaue Färbung liefert, die sich zur quantitativen Bestimmung sehr gut eignet.

Löst man Dehydroandrosteron in konzentrierter Schwefelsäure (für quantitative Zwecke ist kurzes Erhitzen zweckmäßig), so entsteht eine gelbe nichtfluoreszierende Lösung, die nach Darüberschichten etwa der gleichen Menge Wasser und Schütteln einen blauvioletten Ring, beim Durchmischen eine ebensolche Lösung liefert. Die Farbe, deren Hauptabsorption bei etwa 560 m μ liegt, ist beständig, verschwindet aber bei weiterem Wasserzusatz, im Gegensatz zur Rotfärbung des Oestrons. Außerdem ist der blaue Farbstoff in Chloroform löslich, während der rote Farbstoff nicht in dieses Lösungsmittel geht. Die Empfindlichkeit des Nachweises ist groß: Es lassen sich etwa 5 γ Dehydroandrosteron im Kubikzentimeter Gesamtflüssigkeit erfassen. Die Spezifität der Farbreaktion ist recht ausgeprägt, wenn auch nicht absolut. Die männlichen Sexualhormone Androsteron, Testosteron und Androstendion reagieren nicht, ebenso-