

Oxyketonform $C_{18}H_{22}O_2$ (Oestron) zur Herstellung eines Standardpräparates zu verwenden. Die internationale Einheit (I. E.) wurde damals definiert als die spezifische Brunstwirkung, die durch 0,1 γ dieses Standards im Zellinhalt des Vaginalsekrets einer kastrierten Maus oder Ratte ausgelöst werden kann. Es wurde aber darauf hingewiesen, daß Hormonzubereitungen, die in der Art ihrer physiologischen Wirkung vom Oxyketon $C_{18}H_{22}O_2$ differieren (z. B. Derivate des Hormons) in ihrer Wirksamkeit nicht direkt durch die vorgeschlagene Einheit definiert werden könnten. In der Zwischenzeit sind auf Grund des Fortschritts in der wissenschaftlichen Bearbeitung des Hormons höher wirksame und therapeutisch wertvollere Präparate des Follikelhormons auf den Markt gebracht worden, welche die Dioxyform $C_{18}H_{24}O_2$ (Oestradiol) und ihre Ester (besonders das Benzoat) enthalten. Ihre Eichung mit Hilfe des alten Standardpräparates hat sich als unmöglich erwiesen, da ihre Reaktionsart sich grundsätzlich von der des Oxyketons unterscheidet. Um dieser Schwierigkeit zu entgehen und um eine bereits bestehende Verwirrung zu beseitigen, wurde die Einführung eines zweiten internationalen Standardpräparates beschlossen, das aus dem reinen Mono-benzoat (Schmp. 194/195°) des hochwirksamen Oestradiols $C_{18}H_{24}O_2$ besteht. Die Einheit wird als „Benzoat-Einheit“ bezeichnet und ist definiert durch die spezifische Wirkung von 0,1 γ des Standardpräparates. Die Auswertung der benzylierten Zubereitungen des Oestrons oder Oestradiols, die gegenwärtig die wichtigsten Präparate darstellen, kann nunmehr durch Vergleich mit dem neuen Standard geschehen, der (wie der ursprüngliche) im National Institute Hampstead-London aufbewahrt und von dort verteilt wird. Von der Einführung weiterer Standardpräparate auf dem Gebiet des Follikelhormons ist zunächst Abstand genommen worden.

II. Internationale Einheit für das männliche Hormon. Um eine international gültige Eichung von Zubereitungen des männlichen Keimdrüsenhormons zu ermöglichen, wurde das reine kristallisierte Androsteron $C_{18}H_{30}O_2$, Schmp. 182 bis 183° (korr.), $[\alpha]_D = +94^\circ$ zum internationalen Standardpräparat gewählt. Die „internationale Einheit“ des männlichen Keimdrüsenhormons ist definiert als die spezifische Wirksamkeit von 0,100 mg des Standardpräparates, gemessen am Wachstum des Kappaunkamms. Der Vergleich des unbekannten Präparates mit dem internationalen Standard soll geschehen, indem man beide Zubereitungen in völlig gleicher Weise verabreicht und eine Testmethode anwendet, die einwandfrei gestattet, eine Dosis des zu eichenden Präparates zu finden, die unter gleichen Bedingungen des Testes genau den gleichen Effekt auslöst, wie eine bekannte Dosis des Standardpräparates.

III. Internationale Einheit für das Corpus-luteum-Hormon. Als internationales Standardpräparat zur Eichung von Zubereitungen des Corpus-luteum-Hormons wurde reines kristallisiertes Progesteron vom Schmp. 121° (Modifikation β-Progesteron) gewählt, und als internationale Einheit wurde die spezifische Wirksamkeit von 1 mg des Standardpräparates, gemessen an der proliferierten Uterusschleimhaut, festgesetzt. Die vergleichende Auswertung eines unbekannten Präparates mit dem Standard kann entweder nach der Methode von Corner und Allen oder nach der von Clauberg an der natürlich oder künstlich proliferierten Uterusschleimhaut des Kaninchens geschehen, doch ist eine völlig gleichartige Handhabung der Auswertungstechnik bei der Durchführung des Vergleichs innezuhalten.

IV. Allgemeine Beschußfassungen: Die Konferenz hat sich auf den Standpunkt gestellt, daß es wünschenswert ist, bei allen Keimdrüsenhormonen so schnell und soweit wie möglich die Präparate auf reine Zubereitungen der Hormone, ihrer definierten Derivate oder bekannter Gemische der reinen Stoffe zu beschränken, damit in Zukunft der Wert der Präparate gewichtsmäßig deklariert werden kann. Das bedeutet, daß die „internationalen Einheiten“ später soweit wie möglich durch rein gewichtsmäßige Angaben ersetzt werden sollen. Bis zu dem Zeitpunkt, an dem dieses letzte Ziel erreicht sein wird, kann man nicht auf die internationalen Einheiten verzichten — jedoch sind die folgenden Beschlüsse des Komitees als Schritt zu dem angestrebten Ziel anzusehen:

1) Es wird empfohlen, bei allen Handelspräparaten, die bereits heute reine Zubereitungen der Hormone enthalten, die chemische Natur und das Gewicht der Inhaltsstoffe anzugeben. Soweit die Inhaltsstoffe mit einem der internationalen Standardpräparate identisch sind, soll der gewichtsmäßigen Deklarierung die Anzahl der I. E. hinzugefügt werden.

2) Die Aktivität eines unvollständig gereinigten Präparates soll in I. E. angegeben werden, doch wird empfohlen, durch einen Zusatz zum Ausdruck zu bringen, welcher Gewichtsmenge des Standardpräparates die angegebene Aktivität entspricht; außerdem erscheint es wünschenswert, den Packungen solcher Präparate einen kleinen Schriftsatz beizufügen, aus dem hervorgeht, unter welchen Bedingungen das Präparat mit dem internationalen Standard verglichen worden ist. In jedem Falle sollten unvollständig gereinigte Präparate als solche kenntlich gemacht werden und die Angabe enthalten, aus welchem natürlichen Ausgangsmaterial sie dargestellt worden sind.

V. Zur Nomenklatur der Keimdrüsenhormone. Um die Vielzahl von Namen im Gebiet der Keimdrüsenhormone zu beseitigen, hat die Konferenz erneut den Versuch unternommen, eine Einigung unter den Bearbeitern über die zweckmäßig anzuwendende Nomenklatur herbeizuführen. Das Ergebnis kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: 1) Im Gebiet des Follikelhormons ist eine vollständige Einigung nicht möglich gewesen; immerhin ist erreicht worden, daß der weitaus größte Teil der Bearbeiter — darunter sämtliche europäische Autoren — sich bereit erklärt hat, in der wissenschaftlichen Literatur die Namen Oestron für das Oxyketon $C_{18}H_{22}O_2$ (α-Follikelhormon, Theelin), Oestradiol für das Diol $C_{18}H_{24}O_2$ (Dihydro-Follikelhormon) und Oestriol für das Triol $C_{18}H_{24}O_3$ (Follikelhormonhydrat, Theelol) zu verwenden. 2) Im Gebiet des männlichen Sexualhormons haben die von Butenandt bzw. Laqueur geprägten Bezeichnungen Androsteron, Dehydro-androsteron, Androstandin, Testosteron usw. für die einzelnen reinen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe allgemeine Anwendung gefunden. 3) Im Gebiet des Corpus-luteum-Hormons ist zwischen den in London anwesenden Bearbeitern dieses Wirkstoffes Einigkeit darüber erzielt worden, in der wissenschaftlichen Literatur die bisher gebräuchlichen Bezeichnungen „Progesterin“ und „Luteosteron“ durch den Namen Progesteron für den reinen Wirkstoff zu ersetzen.

Colloquium des Kaiser Wilhelm-Instituts für medizinische Forschung.

Heidelberg, den 18. November 1935.

Vorsitz: O. Meyerhof.

Isolde Hausser und Richard Kuhn: „Dielektrische Eigenschaften organischer Zwitterionen mit besonderer Berücksichtigung der Gehirn- und Nerven-Substanzen.“

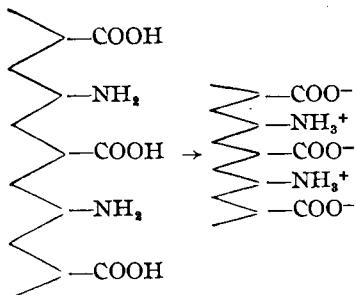
Chemischer Teil (R. Kuhn):

Die meisten physikalischen Eigenschaften organischer Moleküle ändern sich mit dem chemischen Aufbau nur quantitativ, z. B. Schmelzpunkt, Siedepunkt, Löslichkeit, Lichtabsorption. Qualitative Unterschiede trifft man weitaus seltener und zwar im Verhalten gegenüber polarisiertem Licht und im Verhalten im magnetischen und elektrischen Felde. Die Feststellung dieser Eigenschaften ist für die Ermittlung der Atomkonfiguration im Molekül besonders wichtig. Die Mehrzahl der organischen Verbindungen (etwa 98 %) ist polar, sie erhöhen beim Auflösen die Dielektrizitätskonstante (DK) des Lösungsmittels. Unter den polaren Verbindungen gibt es 1—2 %, die eine besonders große Erhöhung der DK bewirken, die sogenannten Zwitterionen. Außer den typischen Vertretern dieser Gruppe, den Betainen, zählen hierzu die Phenolbetaine, die Sulfbetaine, die aliphatischen Aminosäuren, Peptide und — als neue Gruppe — die Phosphobetaine, zu denen die Lecithine und Sphingomyeline gehören. Die Messungen wurden ausgeführt einerseits an Verbindungen vom Typus $(CH_3)_3N^+—(CH_2)_n—COO^-$ ($n_{max} = 16$), die aus nach Ziegler erhaltenen cyclischen Ketonen durch Oximierung, Beckmannsche Umlagerung in cycl. Säureamid, Hydrolyse und N-Methylierung dargestellt wurden. Es ergab sich, daß

diese Verbindungen im wesentlichen langgestreckte Dipole darstellen, entsprechend folgender Ladungsverteilung:

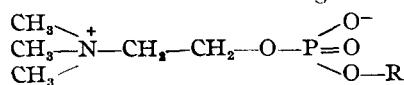


Vortr. weist darauf hin, daß hiermit die von K. H. Meyer aufgestellte Theorie über die Muskelkontraktion entsprechend folgendem Schema:



nicht vereinbar ist.

Andererseits erstreckten sich die Messungen auf Cholin-phosphorsäureester der Zusammensetzung:



(R = Difettsäureglycerinester oder Sphingosinfettsäureester)

wie sie im Lecithin und Sphingomyelin vorliegen. Diese Phosphatide lösen sich in polaren Lösungsmitteln unter Volumenkontraktion monomolekular. Aus der starken Erhöhung der DK wird gefolgt, daß folgende Ladungsverteilung



In unpolaren Lösungsmitteln (Benzol) assoziieren diese Phosphatide stark und bewirken keine Erhöhung der DK. Zur Bildung von echten polaren Ringen bzw. von Endosalzen, wie sie Grün angenommen hat, kommt es also auch in diesem Falle nicht. Kephalin (in Benzol) und Cerebron ergeben keine DK-Erhöhung. Die Bedeutung der ausgeprägten Dipolmomente des Lecithins und Sphingomyelins für die elektrischen Vorgänge in Nerv und Gehirn sowie für die Permeabilität der Zellwand wird kurz besprochen.

Physikalischer Teil (I. Hausser):

Die DK von Lösungen der verschiedenen Verbindungen wurden kapazitiv mit Hilfe der Resonanzmethode bei einer Meßfrequenz von etwa 10⁸ Hz gemessen. Diese Methode verlangt praktisch nichtleitende Lösungen, was besonders bei den Phosphatiden sehr schwer zu erreichen war. Dem Plattenkondensator des Meßkreises war ein kleiner Flüssigkeitsplattenkondensator in unmittelbarer räumlicher Verbindung (zwecks Vermeidung schädlicher Selbstinduktion) parallel geschaltet. Bei den Messungen wurde jeweils das Lösungsmittel mit der zu untersuchenden Lösung verglichen. Als Lösungsmittel dienten Wasser, Methanol und Äthan. Es wurde die Änderung der DK der Lösungen gegen das Lösungsmittel ($\Delta\epsilon$) in Abhängigkeit von der Temperatur, der molaren Konzentration (c) und der Meßfrequenz bestimmt. In den untersuchten Bereichen wächst die DK der Lösung linear mit c. — In der Reihe der Betaine der oben angegebenen Zusammensetzung wurde mit steigender Kettenlänge eine steigende Erhöhung der DK bis zu Werten $\frac{\Delta\epsilon}{\Delta c} = 350$ für das längste Betain (n = 16) beobachtet. Die langgliedrigen Verbindungen zeigten in dem zunächst verwendeten Wellenbereich (3—7 m) anomale Dispersion, die auf der Reibung bei der Drehung zwischen den gelösten Molekülen und dem Lösungsmittel, also auf dem Relaxationseffekt beruht. Dieser Effekt tritt in weniger viscosen Lösungsmitteln wie Methanol erst bei höheren Frequenzen auf. Kürzere Moleküle zeigen den Effekt ebenfalls, wenn man sie in weniger beweglichen Lösungsmitteln löst, so z. B. das ω -n-Caprobetaein in Amylalkohol. — Die Erhöhung der DK durch Lecithin und Sphingomyelin wurde in $m_{20}^m - m_{40}^m$ -alkoholischer Lösung gemessen. Die starke Erhöhung beweist die Zwitterionen-Struktur dieser Verbindungen. Auch hier wurde anomale Dispersion gefunden, die infolge fehlenden Einflusses

der Viscosität des Lösungsmittels durch Pendelbewegung des Dipolarms bei „Stillstand“ der langen Seitenketten im Lösungsmittel, also durch eine neuartige molekulare Resonanzerscheinung, erklärt wird. Vortr. weist darauf hin, daß von Werner Kuhn nach der Debyeschen Theorie, wie sie aus dem Clausius-Mosotti'schen Gesetz über den Zusammenhang der DK und dem Dipolmoment folgt, sehr kleine Werte für das Dipolmoment (μ)

aus den gemessenen Werten für $\frac{\Delta\epsilon}{\Delta c}$ errechnet worden sind; z. B. für Hexaglycylglycin ($\frac{\Delta\epsilon}{\Delta c} = 234$) $\mu = 3,4 \cdot 10^{-18}$ e. s. E., also kleiner als z. B. das Dipolmoment von Nitrobenzol oder Acetonitril. Da das Clausius-Mosotti'sche Gesetz in seinen Voraussetzungen die Wechselwirkung zwischen den gelösten Molekülen und denen des Lösungsmittels vernachlässigt, lehnt Vortr. seine Anwendung auf die starkpolaren Moleküle in polaren Lösungsmitteln ab. Es zeigte sich, daß Acetonitril, dessen Dipolmoment mit $\mu = 3,5 \cdot 10^{-18}$ e. s. E. aus Messungen in nichtpolaren Lösungsmitteln bekannt ist,

in Alkohol gelöst, kaum eine Erhöhung der DK ($\frac{\Delta\epsilon}{\Delta c} = 1,03$) ergibt, während der Wert für Hexaglycylglycerin 234 beträgt. Andererseits berechnet sich nach Debye die Relaxationszeit des Betains mit $n = 16$ aus $\tau = 4\pi\eta a^3/kT$ zu etwa $0,8 \cdot 10^{-8}$ sec. (Moleküldurchmesser $2a = 25,2$ Å, Reibungskonstante $\eta = 1,22 \cdot 10^{-2}$, $k = \text{Boltzmannsche Konstante}$, $T = \text{abs. Temp.}$). Dieser Wert steht in guter Übereinstimmung mit der Lage des gefundenen Gebietes anomaler Dispersion, so daß aus diesen Resultaten geschlossen werden kann, daß die vielgliedrigen Betaine in polaren Lösungsmitteln im wesentlichen langgestreckt und monomolekular vorliegen.

Aussprache: Meyerhof wies auf den Ausgangspunkt dieser Arbeit, nämlich die Doppelbrechungsänderungen im tätigen Muskel hin. Hausser bemerkte, daß die Untersuchung der Doppelbrechung der genannten Verbindungen im elektrischen Felde geplant ist.

Deutsche Physikalische Gesellschaft.

Berlin, den 22. November 1935.

Prof. Dr. H. A. Kramers, Leyden: „Magnetische Eigenschaften von Kristallen“¹⁰⁾.

Die Erzeugung von sehr tiefen Temperaturen (die niedrigste bisher erreichte beträgt 0,0044° abs.) gelingt nach dem zuerst von Debye und von Giauque angegebenen Verfahren der adiabatischen Entmagnetisierung. Zur Ausführung dieses Verfahrens benötigt man Kristalle von solchen Ionen, die ein permanentes paramagnetisches Moment besitzen. Diese werden bei der Temperatur des flüssigen Heliums durch ein starkes magnetisches Feld orientiert und dann thermisch isoliert. Bei Abschalten des Feldes gehen die ausgerichteten Ionen wieder in den ungeordneten Zustand über. Die dazu notwendige Energie wird auf Kosten der Wärmeenergie geliefert, so daß die Temperatur sinkt. Da alle Temperaturnessungen in diesem Gebiet versagen, läßt sich die erreichte Temperatur nur aus den magnetischen Eigenschaften der Ionenkristalle selbst berechnen. Diese müssen also genau bekannt sein. Vortr. hat die sehr komplizierten quantenmechanischen Berechnungen für die Alaune von Fe⁺⁺⁺, Mn⁺⁺, Cr⁺⁺, V⁺⁺ und Ti⁺⁺ durchgeführt. Bei der tiefen Ausgangstemperatur kann die Entropie, welche von der Ionenschwingung herführt, vernachlässigt werden. Dann sollte das magnetische Moment und die Entropie nur noch eine Funktion von H/T sein, wobei H die Größe des äußeren Magnetfeldes angibt. Bei der adiabatischen Entmagnetisierung müßte also die Temperatur ebenso sinken wie das Magnetfeld, z. B. auf den 10000. Teil. Im Kristall ist das einzelne magnetische Ion aber nicht frei, sondern im elektrischen Feld der Nachbarionen und in magnetischer Wechselwirkung mit den übrigen paramagnetischen Ionen. Das elektrische Feld bewirkt eine Aufspaltung des Grundzustandes der Ionen in mehrere benachbarte Zustände, deren Zahl sich nach der Zahl der vorhandenen Einzelelektronen richtet, die vom Ti zu Fe von 1 auf 5 anwächst. Jeder dieser Zustände spaltet im äußeren Magnetfeld noch einmal auf. Von der Lage und dem Abstand dieser letzten Zustände ist der erreichbare

¹⁰⁾ Vgl. diese Ztschr. 47, 705 [1934].