

4,4'-Dithiazolyl ist, wie bereits angegeben, in Wasser fast unlöslich. Bei Gegenwart von Ferrosulfat tritt keine Färbung auf, jedoch löst sich 4,4'-Dithiazolyl in Gegenwart von Ferrosulfat in heissem Wasser klar auf, ohne sich beim Erkalten der Lösung wieder abzuschcheiden. Inwieweit sich hierbei stabile farblose Anlagerungskomplexe bilden, wie sie *F. Blau* mit Äthylendiamin beobachtet hat¹⁾, werden erst weitere Untersuchungen ergeben.

Die nach der Methode von *Rheinbold* aufgenommenen Schmelzdiagramme der Verbindungspaare 4,4'-Dithiazolyl — 2,2'-Dithiazolyl und 4,4'-Dithiazolyl — 2,2'-Dipyridyl ergeben keine Anzeichen für Mischkrystallbildung, sondern zeigen in beiden Fällen das Vorhandensein eines Eutektikums an.

Über weiter vergleichbare 2- und 4-Derivate des Thiazols und 4,4'-Dithiazolylverbindungen werden wir später berichten.

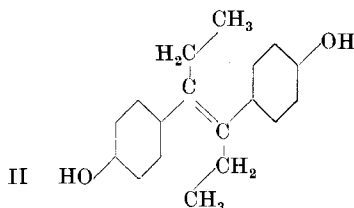
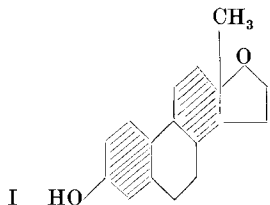
Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

113. Über oestrogen wirksame Substanzen

von Robert M. Kunz.

(1. VI. 39.)

Die Versuche zur Darstellung von dem Oestron (I) konstitutionell nahestehenden oder vergleichbaren Körpern²⁾ haben in dem von *Dodds*, *Robinson* und Mitarbeitern aufgefundenen 4,4'-Dioxy- α , β -diäthylstilben (Diäthylstilboestrol) (II) ihren vorläufigen Abschluss gefunden³⁾. Diese Verbindung, die in der Dosis von 0,4 γ oestrogen wirksam ist und deren physiologische Eigenschaften auch sonst weitgehend mit denen des natürlichen Hormons übereinstimmen, gehört wie dieses zur Gruppe der p,p'-Dioxy-diphenyl- bzw. p-Oxydiphenyl-Derivate.



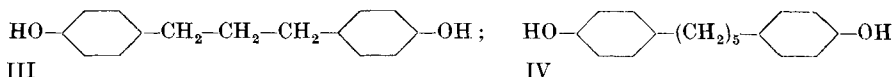
¹⁾ loc. cit. S. 650, 664.

²⁾ *Lancet* **226**, 931, 987, 1048 (1934). — *Chem. & Ind.* **55**, 642 (1936). — *Helv.* **19**, E 49 (1936). — *Proc. Roy. Soc. Lond. [B]* **121**, 133 (1936). — *Nature*, **137**, 996 (1936).

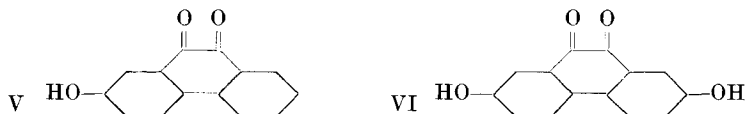
³⁾ *Nature*, **141**, 247 (1938).

Vorliegende Versuche haben zwar nicht zur Auffindung von Verbindungen ähnlich hoher spezifischer Aktivität geführt; da sie aber doch gewisse Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und oestrogener Wirkung erkennen lassen, sollen sie im folgenden kurz beschrieben werden.

Von einfacheren Dioxy-diphenyl-Derivaten wurden Bis-(p-oxyphenyl)-1,3-propan (III) und Bis-(p-oxyphenyl)-1,5-pentan (IV) geprüft.

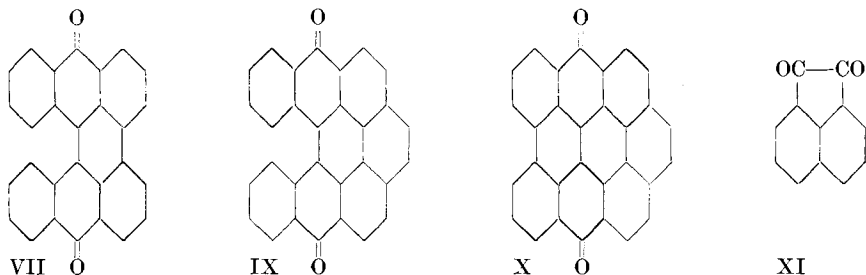


Als Oxy-diphenyl-Derivate im weiteren Sinne untersuchten wir 2-Oxy-phenanthrenchinon (V) und 2,7-Dioxy-phenanthrenchinon (VI).



Diese Körper entsprechen in gewisser Hinsicht dem natürlichen Oestron, das gleichzeitig als Phenanthren- wie als Oxy-diphenyl-Derivat aufgefasst werden kann.

Auf Grund ähnlicher Überlegungen wurden die hochmolekularen Dianthronderivate ms-Benzdianthron (VII), x-Oxy-ms-benzdianthron (VIII), allo-ms-Naphthodianthron (IX) und ms-Anthradi-anthron (X) auf oestrogene Wirkung untersucht.



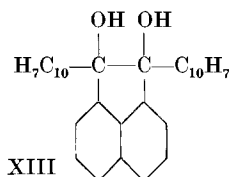
Gleichzeitig wurden auch Vorversuche zur Darstellung bestimmter, ebenfalls höher molekularer Verbindungen begonnen, welche im Organismus an „labilen Stellen“ der Molekel möglicherweise in charakteristische Spaltstücke zerlegt würden. Die Untersuchung derartiger Verbindungen ist auch im Hinblick auf die von *Dodds* geäußerte Vermutung gerechtfertigt, dass die Wirkung der oestrogen wirksamen Substanzen nicht diesen Stoffen selbst, sondern ihren im Organismus gebildeten Abbau- bzw. Umwandlungsprodukten zugeschrieben werden könne.

Weiterhin gelangten Acenaphthenchinon (XI) und 1,8-Naphthal-säure (XII) zur Untersuchung, welche als Verwandte des Acenaphthen-1,2-glykols, des Grundkörpers des stark oestrogen wirksamen 1,2-Dioxy-1,2-dinaphthyl-acenaphthens (XIII) anzusehen sind.

Von allen untersuchten Verbindungen waren nur III und IV oestrogen wirksam. Sie bewirkten bei Ratten in Dosen von 100 mg, subcutan injiziert, einen vollen, 3 Tage währenden Oestrus. Die Wirk-samkeit beider Verbindungen war etwa die gleiche. 10 mg-Dosen bewirkten nur noch Pro-oestrus. Die Wirkungsspezifität der p-Oxy-diphenyle zeigt sich also auch noch dort, wo die Oxy-phenylreste durch eine aliphatische Kette von 5 Gliedern getrennt sind.

Aus der Unwirksamkeit der p-Oxy- bzw. Dioxy-phenanthren-chinone V und VI möchte man schliessen, dass nur Verbindungen mit freistehenden Oxy-phenylgruppen oestrogene Wirksamkeit be-sitzen. Immerhin besteht aber auch die Möglichkeit, dass einige der geprüften Verbindungen infolge ihrer geringen Löslichkeit und Resor-bierbarkeit nicht an den Erfolgsort gelangten.

Zur Ergänzung der hier beschriebenen Untersuchungen wurde schliesslich der wirksamste ihrer damals bekannten Vertreter, das 1,2-Dioxy-1,2-dinaphthyl-acenaphthen (XIII) einer Prüfung im Stoff-



wechselfersuch unterworfen. Nach Darreichung selbst grosser Sub-stanzmengen scheidet das Kaninchen keine oestrogen wirksamen Stoffe mehr im Harn aus. Hierin unterscheidet sich das synthetische Produkt vom natürlichen Oestradiol.

Dieses Ergebnis, sowie die bisherigen Befunde über die Zu-sammenhänge zwischen chemischer Konstitution und oestrogener Wirkung von Dioxy-diphenyl- und Phenanthren-Derivaten berech-tigen, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass ein Übergang ein-facher, aktiver Dioxy-diphenyl-Derivate in Phenanthren-Derivate als ausgeschlossen erscheint, zu dem Schluss, dass auch die Wirkung des Diäthyl-stilboestrols nicht über ein Cyclohexyl-phenanthren-Derivat zustande kommt, sondern auf seiner spezifischen p,p'-Dioxy-diphenyl-Struktur beruht.

Herrn Prof. E. C. Dodds möchte ich an dieser Stelle für die mir an seinem Institut gewährte Gastfreundschaft und das Interesse, das er meiner Arbeit entgegen-brachte, bestens danken.

Experimenteller Teil.

Bis-(p-oxyphenyl)-1,3-propan.

p-Methoxy-acetophenon¹⁾ wurde mit Anisaldehyd zum p,p'-Dimethoxy-benzal-acetophenon kondensiert²⁾. Die $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ Brücke der Benzalverbindung liess sich durch Hydrierung ihrer Acetonlösung unter Normalbedingungen in Gegenwart von wässriger Palladium(II)-chloridlösung³⁾ direkt zu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ reduzieren. Die Versuchsdauer betrug bei einem Ansatz mit 8 g Substanz (0,2 g PdCl_2 , 20° C, 761 mm Hg) ca. 14 Stunden, die Ausbeute 100 %. Das gebildete p,p'-Dimethoxy-1,3-diphenylpropan wurde durch mehrstündiges Kochen mit Jodwasserstoffsäure ($D = 1,6$) verseift. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt, der Niederschlag in Äther aufgenommen, mit Natronlauge extrahiert und durch Säurezusatz erneut zur Abscheidung gebracht. Das Rohprodukt wurde in sehr wenig heissem Alkohol mit Tierkohle behandelt, zur Trockne gedampft und aus Wasser umkrystallisiert: lange, gezackte, silberglänzende Lamellen vom Smp. 104—105°. Die Ausbeute betrug 83,5 % der Theorie.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$	Ber. C 78,90	H 7,07%
	Gef. „ 78,68	„ 6,93%

Bis-(p-oxyphenyl)-1,5-pentan.

p-Oxy-benzaldehyd wurde mit Aceton zum p-Dioxy-dibenzal-aceton kondensiert⁴⁾ und katalytisch zum Bis-(p-oxyphenyl)-1,5-pentan-(3) hydriert⁵⁾. Dieses wurde nach *Clemmensen* zum Bis-(p-oxyphenyl)-1,5-pentan reduziert⁶⁾. Das harte, glasige Rohprodukt wurde in kleinen Portionen in heissem, 30—40-proz. Alkohol gelöst. Nachdem ölige Niederschläge von der erkalteten Lösung abzentrifugiert waren, krystallisierte das Diphenol langsam in langen, weissen, meist trigonalen Prismen aus. Es ist in Wasser praktisch unlöslich, in Alkohol leicht löslich.

2-Oxy-phenanthrenchinon.

Phenanthrenchinon wurde nitriert⁶⁾ und das gebildete 2-Nitrophenanthrenchinon (nach Trennung vom gleichzeitig entstandenem 4-Nitrokörper) mit Zinn und konz. Salzsäure zum 2-Amino-phenanthrenchinon reduziert⁷⁾. Die katalytische Hydrierung des Nitrochinons mittels Palladium(II)-chlorid in Aceton (unter Normalbedingungen) führte zum 2-Amino-phenanthrenhydrochinon, welches an der Luft wieder ins Chinon überging. Auch bei mehrere Tage fortgesetzter Hydrierung und mehrfacher Erneuerung des Katalysators

¹⁾ Proc. chem. Soc. **28**, 332.

²⁾ G. **54**, 699 (1924).

³⁾ A. **439**, 297 (1924).

⁴⁾ B. **36**, 130 (1902).

⁵⁾ B. **52**, 2078 (1919).

⁶⁾ B. **36**, 3730 (1903).

⁷⁾ B. **16**, 1942 (1885).

ging die Reduktion nicht über die Hydrochinonstufe hinaus. Das Aminochinon wurde über sein Diazotat in 2-Oxy-phenanthrenchinon übergeführt¹⁾.

2, 7-Dioxy-phenanthrenchinon.

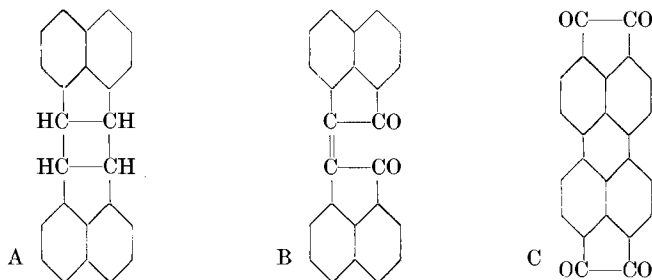
Phenanthrenchinon wurde nitriert und das gebildete 2,7-Dinitrophenanthrenchinon²⁾ zum 2,7-Diamino-phenanthrenchinon reduziert³⁾. Dieses entstand auch bei der katalytischen Reduktion aus intermediär gebildetem, farblosem Diamino-phenanthren-hydrochinon durch Oxydation an der Luft. Eine Reduktion über die Hydrochinonstufe hinaus gelang nicht. Das Diaminochinon wurde über sein Diacetat in 2,7-Dioxy-phenanthrenchinon übergeführt⁴⁾.

x-Oxy-ms-benzdianthron.

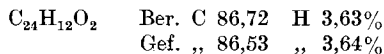
x-Oxy-ms-benzdianthron wurde aus ms-Benzdianthron durch Oxydation mit Chromtrioxyd in siedendem Eisessig gewonnen. Es löste sich mit rotbrauner Farbe in Schwefelsäure und ist in Natronlauge fast unlöslich. allo-ms-Naphthodianthron und ms-Anthradianthron liessen sich auf diesem Weg nicht hydroxylieren.

Versuche mit Acenaphthenon und Acenaphthenchinon.

Die Kondensation von Acenaphthenon zum Bis-naphthylen-(1,8,1',8')-cyclobutan (A) blieb vorläufig erfolglos. Bei mehrstün-



digem Erwärmen mit Natriumacetat in Essigsäure-anhydrid entstand, infolge partieller Oxydation des Acenaphthenons zum Acenaphthenchinon, Bis-acenaphthyliden-diketon (B), in Form gelbroter Nadeln vom Smp. 285—286°.



Unter anderen Kondensationsbedingungen entstand ein bisher noch nicht näher identifiziertes Reaktionsprodukt vom Smp. 223° (aus Eisessig). Möglicherweise wird das Bis-naphthylen-cyclobutan durch photochemische Dimerisation von Acenaphthylen zugänglich.

¹⁾ B. **36**, 3741 (1903).

³⁾ B. **18**, 1942 (1885).

²⁾ B. **36**, 3730 (1903).

⁴⁾ B. **36**, 3741 (1903).

Die Darstellung von *ms*-Benz-bis-acenaphthenchinon (C) erfolgt wohl am besten durch Kondensation von 4-Brom- oder 4,5-Dibrom-acenaphthenchinon mit Kupfer. Die direkte Aluminiumchlorid-Schmelze des Chinons lieferte in geringer Ausbeute zwei Reaktionsprodukte, die durch Sublimation im Hochvakuum aus dem Umsetzungsgemisch abgetrennt wurden. Sublimat I: hellrotes Krystallpulver vom Smp. 250° (aus Nitrobenzol), Farbe in Schwefelsäure grün, Küpe in alkalischem Hydrosulfit blau. Sublimat II: gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt oberhalb 315° (aus Nitrobenzol), Farbe in Schwefelsäure violett-rot, Küpe violett.

Bei der Einwirkung von *n*-Hexyl-magnesium-bromid auf Acenaphthenchinon in Äther bei 0° entstand nicht das erwartete 1,2-Dioxy-1,2-di-*n*-hexyl-acenaphthen, sondern das bereits erwähnte Bis-acenaphthyliden-di-ke-ton (B). Die *Grignard*-Verbindung hatte demnach das Chinon partiell zu Acenaphthenon reduziert und gleichzeitig zur Kondensation mit jenem veranlasst.

Stoffwechselfersuch mit 1,2-Dioxy-1,2-dinaphthyl-acenaphthen.

Vier geschlechtsreifen Kaninchen wurden drei Wochen nach erfolgter Ovariectomie während 17 Tagen insgesamt 3,2 g 1,2-Dioxy-1,2-dinaphthyl-acenaphthen in 16 Teildosen à je 50 mg in Sesamöl subcutan injiziert. Die Harnmengen¹⁾ der Injektions- und einer zwölf-tägigen Nachinjektionsperiode wurden getrennt voneinander kontinuierlich mit Benzol extrahiert, und zwar in je drei Fraktionen: 1) alkalischer Originalharn, 2) mit Salzsäure angesäuertem Harn ($p_H \sim 4-6$), 3) mit Salzsäure 90 Minuten gekochter, d. h. hydrolysiertem Harn ($p_H \sim 1$). Die Benzolextrakte wurden filtriert und im Vakuum zur Trockne gedampft. Zur Wirksamkeitsbestimmung wurden je 100 mg von jedem Extraktionsrückstand einer ovariectomierten Ratte subcutan injiziert. In keiner der Fraktionen liess sich eine oestrogen wirksame Substanz nachweisen.

Stoffwechselfersuch mit Oestradiol-benzoat.

Zwei geschlechtsreifen Kaninchen wurde 24 Tage nach erfolgter Ovariectomie während 10 Tagen insgesamt 1 mg Oestradiol-benzoat in 20 Teildosen à 25 γ in Sesamöl subcutan injiziert. Der Harn der Injektions- und einer 14-tägigen Nachinjektionsperiode wurde wiederum in je drei Fraktionen mit Benzol extrahiert. Der Extraktionsrückstand des alkalischen Injektionsharns erwies sich in 100 mg-Dosen bei Ratten als stark oestrogen wirksam (5—6-tägige Oestrusdauer). Die Extraktionsrückstände des sauer bzw. nach Hydrolyse mit Salzsäure extrahierten Harns der Injektions- und Nachinjektionsperiode enthielten keine oestrogen wirksamen Bestandteile.

¹⁾ Bis zur Aufarbeitung wurde der Harn unter Toluol aufbewahrt.

Wirksamkeitsprüfung der synthetischen Oestrogene.

Die zu prüfende Substanz wurde, in Sesamöl gelöst oder suspendiert, an drei aufeinander folgenden Tagen ovariectomierten Ratten in sechs Teildosen subcutan injiziert. Die Vaginalabstriche wurden zweimal täglich untersucht. Nur bei völlig gekörntem Epithel und sicherer Abwesenheit von Leukoocyten im Abstrich wurde eine Verbindung als oestrogen wirksam betrachtet.

Courtauld Institute of Biochemistry, Middlesex Hospital,
London.

114. Vitamin K aus Alfalfa

von P. Karrer und A. Geiger.

(1. VI. 39.)

Vor kurzem¹⁾ haben wir über die Isolierung und einige Eigenschaften eines Vitamins K aus Alfalfa berichtet. Nunmehr teilen *Doisy* und Mitarbeiter²⁾ mit, dass ihnen die Darstellung dieses Vitamins K aus Alfalfa ebenfalls gelungen sei (Vitamin K₁) und ausserdem haben sie aus faulem Fischmehl ein zweites, krystallisiertes Vitamin K (K₂) erhalten, das bei 50,5—52° schmilzt; Vitamin K₁ (aus Alfalfa) ist, wie wir s. Z. angegeben haben, bei Zimmertemperatur ein Öl.

Obwohl *Doisy* und Mitarbeiter für Vitamin K₁ (aus Alfalfa) dieselben Analysenresultate, dasselbe Molekulargewicht und dieselben Absorptionsmaxima im Absorptionsspektrum finden, die wir an unserem Präparat zuerst beschrieben haben, stellen sie die Behauptung auf, unser Präparat sei nur ca. 70-proz., da sie für den Extinktionskoeffizienten der Wellenlänge 248 m μ angeblich einen um ca. 30% höheren Wert finden, als wir ihn für unser Präparat angegeben haben. Diese Behauptung müssen wir zurückweisen. Die Reinheit unseres Präparates wird nicht nur durch sein einheitliches Verhalten bei der chromatographischen Analyse, sondern auch durch das Ergebnis der potentiometrischen Reduktion und durch Untersuchung des acetylierten Reduktionsproduktes bewiesen. Das s. Z. von uns veröffentlichte Absorptionsspektrum besteht zu Recht und bedarf keiner Modifikation.

Herr Prof. *Doisy* hatte die Freundlichkeit, 1,2 mg seines krystallisierten Vitamins K₂ an Herrn Dr. *Dam* (Kopenhagen) zu senden. Die Menge reichte gerade zur biologischen Auswertung und zur Auf-

¹⁾ *Dam, Geiger, Glavind, Karrer, Karrer, Rothschild, Salomon*, Helv. **22**, 310 (1939).

²⁾ *Am. Soc.* **61**, 1295 (1939).