

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).

nahme des Absorptionsspektrums. Dabei zeigte es sich, dass letzteres sowohl nach Lage wie nach Höhe der Absorptionsmaxima und Minima jenem sehr ähnlich ist, das wir für Vitamin K aus Alfalfa veröffentlicht haben (nur die kurzwelligen Maxima liegen bei unserem Vitamin K-Präparat etwas höher als beim kristallisierten K_2).

Vitamin K_1 (aus Alfalfa) und Vitamin K_2 (aus faulendem Fischmehl) besitzen somit dasselbe chromophore System und es erscheint wahrscheinlich, dass die eine Verbindung ein Derivat oder ein naher Verwandter der anderen ist. Bei dieser Sachlage ist die Angabe von *Doisy* und Mitarbeitern, dass Vitamin K_1 bei der Hydrierung 8, Vitamin K_2 dagegen 18 Atome Wasserstoff aufnimmt, nicht leicht verständlich. Ein so grosser Unterschied im Sättigungsgrad müsste sich in verschiedenartigen Absorptionsspektren ausdrücken.

Herr Dr. *Dam* fand für das *Doisy*'sche Vitamin K_2 eine geringere antihäorrhagische Wirkung als für unser Vitamin K aus Alfalfa (K_1). Ersteres hatte nämlich 8—9 Millionen *Dam*'sche Einheiten pro Gramm, letzteres 20 Millionen Einheiten pro Gramm.

Das hellgelbe Vitamin K_1 (aus Alfalfa), das wir nach einem Vorschlag von Dr. *H. Dam* α -Phyllochinon nennen, kristallisiert bei tiefer Temperatur.

Neue Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen ergaben folgende Werte:

C 82,3% H 10,5% Mol.-Gew. 1) 445 2) 450.

Man kann daraus Formeln berechnen, die etwa zwischen $C_{30}H_{44}O_2$ bzw. $C_{30}H_{46}O_2$ und $C_{32}H_{48}O_2$ bzw. $C_{32}H_{50}O_2$ liegen.

α -Phyllochinon ist eine lichtempfindliche Substanz und wird durch die sichtbaren Strahlen rasch zerstört. Die Verbindung besitzt chinoiden Charakter. Sie lässt sich mit Zink und Essigsäure oder mit Natriumdithionit ($Na_2S_2O_4$) zur farblosen Hydrochinonstufe reduzieren und wird aus dieser durch den Luftsauerstoff rasch zum Chinon zurückoxydiert.

Sehr glatt gelingt die potentiometrische Reduktion mit Natriumdithionit in 80-proz. Alkohol, der mit Natriumacetat (0,02-n.) und Essigsäure (0,02-n.) gepuffert ist¹⁾. Titrationsstemperatur 25°. Wie die Figur 1 zeigt, weist die Titrationskurve einen scharfen Potentialsprung auf. 5,32 mg α -Phyllochinon verbrauchten 1,15 cm³ Natriumdithionitlösung vom Gehalt $2,07 \times 10^{-2}$ g-Äquivalente pro Liter ($Na_2S_2O_4 \longrightarrow Na_2SO_3$). Hieraus berechnet sich das Äquivalentgewicht 223 und für α -Phyllochinon das Molekulargewicht 446, was in vorzüglicher Übereinstimmung mit dem auf andere Weise ermittelten Molekulargewicht steht (vergleiche oben).

¹⁾ Herr Prof. *G. Schwarzenbach* hatte die Freundlichkeit, die potentiometrische Titration auszuführen, wofür wir bestens danken.

Die Kurve entspricht genau einer reversiblen Redoxreaktion, an der zwei Elektronen gemeinsam teilnehmen.

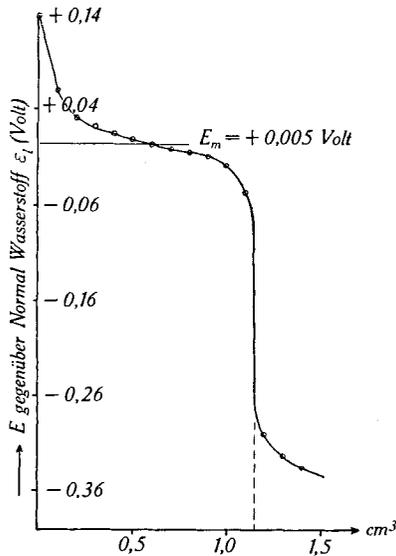


Fig. 1.

Titrationsskurve des α -Phyllochinons.

Das Redoxpotential E_m ist gleich + 0,005 Volt. Dieser Wert ist etwa 300 M.V. negativer als derjenige des Chinon-Hydrochinon-Systems in demselben Lösungsmittel (80-proz. Alkohol) und liegt in der Nähe des Anthrachinon-Hydroanthrachinon-Systems und vieler Farbstoffe wie etwa Indigo-Leukoindigo. Es handelt sich somit beim α -Phyllochinon um ein relativ stark stabilisiertes Chinon.

In Eisessiglösung nimmt α -Phyllochinon bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck 4 Mol Wasserstoff auf (Katalysator: Platinschwarz). Es besitzt keine bei der *Zerewitinoff*-Bestimmung reagierenden H-Atome. In der Molekel sind mehrere C · CH₃-Gruppen vorhanden (gef. 22 % C · CH₃).

Durch reduzierende Acetylierung entsteht aus α -Phyllochinon das farblose Diacetat der Hydrochinonstufe. Die Analyse dieses Diacetyl- α -dihydro-phyllochinons stimmt am besten mit der Formel C₃₁H₄₈O₂(COCH₃)₂ überein (gef. C 78,00 H 10,05 %; berechnet für C₃₁H₄₈O₂(COCH₃)₂ C 78,00 H 10,10 %); fast ebenso gut verträgt sich die Analyse aber auch mit der Formel C₃₀H₄₆O₂(COCH₃)₂ (ber. C 77,80 H 9,98 %) oder C₃₂H₅₀O₂(COCH₃)₂ (ber. C 78,20 H 10,21 %). Die definitive Formel des α -Phyllochinons und seiner Derivate kann sich erst aus der Konstitutionsaufklärung ergeben.

Diacetyl- α -dihydro-phylochinon nimmt bei der katalytischen Reduktion genau 3 Mol Wasserstoff auf, und zwar innerhalb weniger Minuten. Das Absorptionsspektrum der Verbindung ist von demjenigen des Phylochinons vollständig verschieden. Wie Figur 2

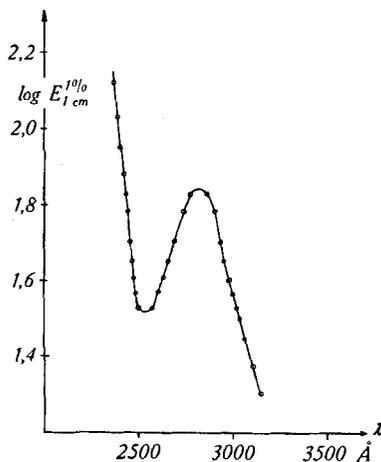


Fig. 2.

Absorptionsspektrum des α -Dihydro-phylochinons.

erkennen lässt, tritt im Spektrum ein Maximum bei 282 m μ und ein Minimum bei 250 m μ auf.

Die Untersuchung des Phylochinons wird fortgesetzt.

Chemisches Institut der Universität Zürich.

115. Zur Kenntnis der Triterpene

(50. Mitteilung¹⁾)

Umwandlung der β -Boswellinsäure in α -Amyrin

von L. Ruzicka und W. Wirz.

(1. VI. 39.)

Vor einiger Zeit wurde die Überführung der Oleanolsäure in β -Amyrin beschrieben²⁾. Die Methode bestand in der Reduktion von Acetyl-oleanolsäure-chlorid zum Aldehyd und Erhitzen des Semicarbazons des letzteren mit Natriumalkoholat. Diese Arbeitsweise wurde sowohl in unserem Laboratorium³⁾ wie auch von anderer

¹⁾ 49. Mitteilung Helv. **22**, 788 (1939).

²⁾ Ruzicka und Schellenberg, Helv. **20**, 1553 (1937).

³⁾ Ruzicka und Marzer, Helv. **22**, 195 (1939).