

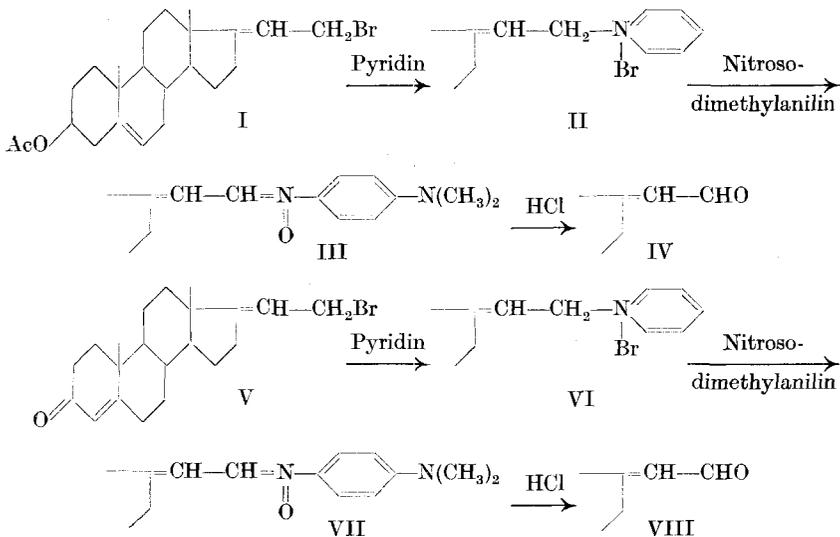
## 25. $\alpha, \beta$ -Ungesättigte Aldehyde der Pregnenreihe

von H. Reich.

(23. I. 40.)

Vor kurzem wurde von *Reich* und *Reichstein*<sup>1)</sup> die Herstellung von Glyoxal-Derivaten des Androstens beschrieben, wobei auf die Vorzüge der für die genannte Teilsynthese benützten eleganten Methode von *F. Kröhnke*<sup>2)</sup> hingewiesen wurde. Da sie sich auch auf substituierte Allylhalogenide anwenden lässt<sup>3)</sup>, die auf diese Weise in die zugehörigen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyde übergeführt werden können, sollte geprüft werden, ob auch die Herstellung einfacher  $\alpha, \beta$ -ungesättigter Aldehyde der Pregnenreihe nach dieser bequemen Methode gelingt. Dies ist in der Tat der Fall.

Ausgehend vom 21-Brom-pregnadien-(5,17)-ol-(3)-acetat (I)<sup>4)</sup> wurde durch Umsetzung mit Pyridin schon bei Zimmertemperatur, rascher beim Erwärmen das schön krystallisierte Pyridiniumsalz (II) erhalten, das mit *p*-Nitroso-dimethylanilin in Gegenwart von 1 Mol Alkali das Nitron (III) liefert, wobei nebenher partielle Verseifung der Acetoxygruppe in 3-Stellung eintritt. Aus dem Nitron wird der entsprechende Aldehyd (IV) mit wässriger Salzsäure in Freiheit gesetzt und durch Nachacetylierung leicht rein erhalten.



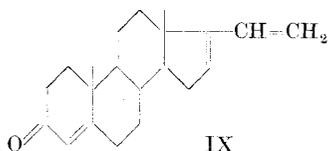
1) *H. Reich, T. Reichstein, Helv. 22, 1124 (1939).*

2) *F. Kröhnke, E. Börner, B. 69, 2006 (1936).*

3) *F. Kröhnke, B. 71, 2583 (1938).*

4) *L. Ruzicka, P. Müller, Helv. 22, 416 (1939).*

Ganz analog konnte aus dem 21-Brom-pregnadien-(4,17)-on-(3) (V)<sup>1)</sup> über die Zwischenstufen (VI) und (VII) das Pregnadien-(4,17)-on-(3)-al-(21) (VIII) erhalten werden. Ein Probe des Pyridiniumsalzes (VI) wurde in Analogie zum 2-Pyridinium-androstan-dion-bromid<sup>2)</sup> im Hochvakuum sublimiert. Es entstand eine stickstoff- und bromfreie Verbindung, der anscheinend die Konstitution eines Pregnatrien-(4,16,20)-ons-(3) (IX) zukommt:



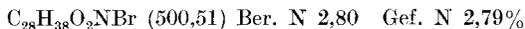
Beide Aldehyde (IV) und (VIII) wurden bereits früher von *Miescher* und Mitarbeitern<sup>3)</sup> auf andere Weise gewonnen. Die hier beschriebene Methode dürfte jedoch die bisher bequemste sein.

Ich danke der *N. V. Organon*, Oss, für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

3-Acetoxy-21-pyridinium-pregnadien-(5,17)-bromid (II).

206 mg 3-Acetoxy-21-brom-pregnadien-(5,17) (I) (Smp. unscharf bis 137°) wurden mit 1 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es trat zuerst Lösung ein, dann erstarrte das Gemisch bald zu einem Krystallbrei. Am nächsten Tage wurde nach Zugabe von 10 cm<sup>3</sup> Benzol abgesaugt, mit Benzol und Äther gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Der rohe Smp. betrug 214—216° und die Ausbeute 84,5%. Das Pyridiniumsalz ist in Alkohol und Chloroform leicht löslich, sehr wenig dagegen in Benzol und Äther. Eine Probe wurde zur Analyse aus Alkohol-Benzol durch Einengen umkrystallisiert, wonach der Smp. 216 bis 217° korr. betrug, und 1 Stunde im Hochvakuum bei 105° getrocknet.



Verwendet man bei der Darstellung des 3-Acetoxy-21-brompregnadiens aus Vinyl-androsten-diol-monoacetat und Phosphortribromid mehr Pyridin als  $\frac{2}{3}$  Mol pro 3 Mol Substanz<sup>4)</sup>, so erhält man als Reaktionsprodukt sofort das oben beschriebene Pyridiniumbromid, das sich bereits beim Verdünnen der Chloroformlösung mit Äther abscheidet.

Nitron aus 3-Acetoxy-21-pyridinium-pregnadien-(5,17)-bromid und p-Nitroso-dimethylanilin (III).

250 mg Pyridiniumbromid (II) (Smp. 206—216°) = 0,0005 Mol wurden in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und bei Zimmertemperatur mit 75 mg

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka, P. Müller, Helv. 22, 416 (1939).*

<sup>2)</sup> *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, R. Aeschbacher, Helv. 21, 870 (1938).*

<sup>3)</sup> *K. Miescher, A. Wettstein, C. Scholz, Helv. 22, 894 (1939).*

<sup>4)</sup> Vgl. *A. Juvala, B. 63, 1990 (1930).*

p-Nitroso-dimethylanilin und 0,5 cm<sup>3</sup> wässriger n. Natronlauge versetzt. Die Lösung färbte sich allmählich gelbbraun. Nach 2 Stunden wurden 4,5 cm<sup>3</sup> Wasser zugefügt und die Mischung im Eisschrank aufbewahrt. Bis zum nächsten Tage hatten sich dunkelgelbe verfilzte Nadeln abgeschieden, die abgesaugt, mit 10 cm<sup>3</sup> 20-proz. Alkohol und mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet wurden. Es konnten so 106 mg Krystalle vom Smp. ca. 170° gewonnen werden. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser war der Schmelzpunkt unverändert. Zur Analyse wurde eine Probe 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,621 mg Subst. gaben 0,187 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 757 mm)

C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (490,67) Ber. N 5,71 Gef. N 5,95%

Aus der Mutterlauge liessen sich noch Krystalle vom Smp. 133 bis 135° gewinnen, die möglicherweise das Nitron mit freier Hydroxylgruppe in 3-Stellung darstellen. Nach Zersetzung mit Salzsäure und nachfolgender Acetylierung wurde derselbe Aldehyd erhalten wie aus dem bei 170° schmelzenden Nitron.

### 3-Acetoxy-pregnadien-(5,17)-al-(21) (IV).

58 mg Nitron (III) wurden in einem Scheidetrichter mit Äther aufgeschlemmt und mit 2-n. Salzsäure zersetzt. Die Ätherlösung wurde noch mehrmals mit Salzsäure, dann mit Wasser, Kaliumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 42 mg Rohprodukt erhalten, die zur Nachacetylierung in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,3 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid gelöst wurden. Nach 17-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Salzsäure und Sodalösung neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der 41 mg betragende Rückstand vom Smp. 182 bis 190° wurde in 20 cm<sup>3</sup> Benzol-Pentan 1 : 4 gelöst und durch eine Säule von 1,3 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Mit Benzol-Pentan 1 : 4 und 1 : 1 liessen sich Eluate gewinnen, die nach Abdampfen des Lösungsmittels leicht gelb gefärbte Nadeln vom Smp. 183—186° lieferten, in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Miescher* und Mitarbeitern<sup>1)</sup>, die für das analysenreine Präparat einen Smp. von 185—187° korr. fanden. Durch Umlösen aus Aceton-Wasser konnten die Krystalle vollkommen farblos erhalten werden. Sie reduzierten alkalische Silberdiamminlösung ziemlich langsam und gaben mit 1,4-Dioxy-naphthalin starke Rotfärbung.

In einem zweiten Versuch wurde der rohe Aldehyd bei 0,04 mm und 170° Badtemperatur sublimiert. Nach Umlösen aus Aceton-Wasser wurden ebenfalls farblose Nadeln vom Smp. 182—186° korr. erhalten.

<sup>1)</sup> K. *Miescher*, A. *Wettstein*, C. *Scholz*, *Helv.* **22**, 894 (1939).

21-Pyridinium-pregnadien-(4,17)-on-(3)-bromid (VI).

Aus 400 mg Vinyl-testosteron und 0,05 cm<sup>3</sup> Phosphortribromid wurden nach der Vorschrift von *Ruzicka*<sup>1)</sup> 482 mg 21-Brom-pregnadien-(4,17)-on-(3) in Form eines farblosen Sirups gewonnen, dessen Krystallisation nicht abgewartet wurde. Er wurde direkt in 2 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst, worauf bereits nach 1 Minute die Abscheidung von weissen Krystallen einsetzte. Am nächsten Tage wurde mit 10 cm<sup>3</sup> Benzol verdünnt, abgesaugt und mit Benzol und Äther nachgewaschen. Es wurden so 300 mg Krystalle vom Smp. 213 bis 214<sup>0</sup> korr. u. Z. erhalten, die in Alkohol und Chloroform leicht löslich, fast unlöslich in Benzol und Äther waren. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol-Benzol durch Einengen umkrystallisiert, wodurch sich der Schmelzpunkt jedoch nicht mehr änderte, und bei 0,04 mm und 105<sup>0</sup> 1 Stunde getrocknet.

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ONBr (456,46) Ber. N 3,07 Gef. N 3,00%

Nitron aus 21-Pyridinium-pregnadien-(4,17)-on-(3)-bromid und p-Nitroso-dimethylanilin (VII).

228 mg Pyridiniumbromid (VI) = 0,0005 Mol wurden in 1 cm<sup>3</sup> Wasser und 6 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 75 mg p-Nitroso-dimethylanilin und 0,5 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge versetzt. Nach 2-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden 2 cm<sup>3</sup> Wasser zugefügt und die Mischung 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt. Die ausgeschiedenen, gelbbraunen Krystalle wurden abgesaugt, mit je 10 cm<sup>3</sup> 50-proz. und 30-proz. Alkohol gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Die Ausbeute betrug 102 mg, und der Smp. lag bei 155<sup>0</sup>. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser wurden bräunlich-gelbe Krystalle erhalten, die bei 148<sup>0</sup> zu sintern begannen und bei 152 bis 155<sup>0</sup> korr. schmolzen. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 0,07 mm und 100<sup>0</sup> getrocknet.

3,350 mg Subst. gaben 0,178 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20,5<sup>0</sup>, 761 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (446,61) Ber. N 6,27 Gef. N 6,19%

Die Mutterlauge konnten direkt auf Aldehyd verarbeitet werden.

Pregnadien-(4,17)-on-(3)-al-(21) (VIII).

80 mg Nitron (VII) wurden in frisch destilliertem Äther aufgeschlemmt und durch kräftiges Schütteln mit 2-n. Salzsäure zersetzt. Die Ätherlösung wurde noch mehrmals mit Salzsäure, dann mit Wasser, Kaliumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die Krystallisation wurde durch Zugabe von Pentan vervollständigt. Nach Waschen mit Pentan wurden 39 mg Krystalle

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka P. Müller, Helv. 22, 416 (1939).*

vom Smp. 140—148° erhalten, während die Mutterlauge noch 18 mg weniger reines Produkt lieferte. Die Rohausbeute betrug somit 100 %. Beide Anteile wurden vereinigt, in einer Mischung von 60 % Benzol und 40 % Pentan gelöst und durch eine Säule von 1,7 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Die Elution erfolgte mit steigende Mengen Benzol enthaltenden Gemischen und schliesslich mit reinem Benzol. Der Aldehyd wurde in all diesen Eluaten gefunden und krystallisierte nach Umlösen aus Aceton-Wasser in weissen Prismen vom Smp. 147—152° korr. Die Mischprobe mit einem von Hrn. Dr. *Miescher* zur Verfügung gestellten, bei 149 bis 152° korr. schmelzenden Präparat zeigte keine Schmelzpunkt-Erniedrigung. Der Aldehyd reduzierte alkalische Silberdiamminlösung ziemlich langsam und gab mit 1,4-Dioxy-naphtalin eine starke Rotfärbung. In gleicher Weise liess er sich auch aus den wässrig-alkoholischen Mutterlauge des Nitrons bereiten, die im Vakuum stark eingengt, mit Äther versetzt und mehrmals mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt wurden. Die weitere Behandlung erfolgte wie oben beschrieben.

Thermische Zersetzung des 21-Pyridinium-pregna-  
dien-(4,17)-on-(3)-bromids (VI).

36 mg Pyridiniumbromid vom Smp. 211—213° wurden bei 0,025—0,015 mm und 215—218° sublimiert, was ca. 2 Stunden in Anspruch nahm. Bis auf einen geringen Rest ging alles über. Das Sublimat wurde in Alkohol gelöst, die Lösung stark eingengt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurden die Ätherlösungen mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand krystallisierte sofort in Nadeln, die nach Waschen mit Pentan bei 122—133° schmolzen. Sie wurden in 5 cm<sup>3</sup> Benzol-Pentan 1:1 gelöst und über 1 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert. Zum Eluieren wurden jedesmal 5 cm<sup>3</sup> der nachfolgenden Mischungen verwendet:

- 1) 50% Benzol-50% Pentan . . . . . Spuren
- 2) 50% „ 50% „ . . . . . Krystalle Smp. 126—140°
- 3) 50% „ 50% „ . . . . . Krystalle
- 4) 50% „ 50% „ . . . . . Krystalle Smp. 127—141°
- 5) 70% „ 30% „ . . . . . Krystalle
- 6) 90% „ 10% „ . . . . . wenig Krystalle Smp. 123—138°
- 7) 100% Benzol . . . . . äusserst wenig.

Die Fraktionen 2—6 wurden vereinigt und aus Methanol umkrystallisiert. Es wurden feine Nadeln vom Smp. 122—129° korr. erhalten. Die Mutterlauge lieferte auf Zusatz von etwas Wasser noch ebensolche Krystalle vom Smp. 124—135°. Auf eine endgültige Reinigung wurde in Anbetracht der kleinen Menge verzichtet. Die Pro-

ben auf Stickstoff und Halogen waren negativ. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 105° getrocknet.

4,837 mg Subst. gaben 14,945 mg CO<sub>2</sub> und 4,030 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O (296,43) Ber. C 85,08 H 9,52%  
Gef. „ 84,30 „ 9,32%

Anscheinend handelt es sich um noch nicht ganz reines Pregnatrien-(4,16,20)-on-(3).

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

## 26. Die biologische Aktivität der natürlichen K-Vitamine und einiger verwandter Verbindungen

von H. Dam<sup>1)</sup>, J. Glavind und P. Karrer.

(26. I. 40.)

Im Anschluss an die Feststellung von *Almquist* und *Klose*<sup>2)</sup>, dass Phthiocol eine gewisse Vitamin-K-Wirkung besitzt, sind in der letzten Zeit eine Reihe von Naphtochinonderivaten auf antihäorrhagische Eigenschaften untersucht worden<sup>3-19)</sup>. Die Ergebnisse dieser Prüfungen zeigen nicht immer gute Übereinstimmung; es geht dies so weit, dass ein und dieselbe Verbindung in einem Laboratorium wirksam, in einem anderen unwirksam befunden wurde. Die Ursache dafür liegt anscheinend darin, dass einige der benutzten Standardisierungsmethoden recht primitiv waren und vielleicht auch in dem Umstand, dass viele Mitteilungen in einem so frühen Zeitpunkt veröffentlicht wurden, dass selbst mit zuverlässigen Bestimmungsmethoden kein sicherer Zahlenwert erreicht werden konnte. Wir haben daher die Vitamin-K-Aktivität verschiedener Naphtochinon-

<sup>1)</sup> Mit Unterstützung der *Josiah Macy Jr. Foundation*.

<sup>2)</sup> *Am. Soc.* **61**, 1611 (1939).

<sup>3)</sup> *Almquist* und *Klose*, *Am. Soc.* **61**, 1923 (1939); <sup>4)</sup> *Almquist* und *Klose*, *Am. Soc.* **61**, 2557 (1939); <sup>5)</sup> *Almquist* und *Klose*, *J. Biol. Chem.* **130**, 787 (1939); <sup>6)</sup> *Ansbacher, Fernholz*, *Am. Soc.* **61**, 1924 (1939); <sup>7)</sup> *Ansbacher, Fernholz*, *Science* **90**, 215 (1939); <sup>8)</sup> *Ansbacher, Fernholz* und *MacPhillamy*, *Soc. Exptl. Biol. Med.* **42**, 655 (1939); <sup>9)</sup> *Fieser, Bowen, Campbell, Fieser, Fry, Jones, Riegel, Schweitzer* und *Smith*, *Am. Soc.* **61**, 1925 (1939); <sup>10)</sup> *Fieser, Bowen, Campbell, Fry, Gates*, *Am. Soc.* **61**, 1926 (1939); <sup>11)</sup> *Fieser, Campbell, Fry*, *Am. Soc.* **61**, 2206 (1939); <sup>12)</sup> *Fieser, Campbell, Fry, Gates*, *Am. Soc.* **61**, 2559 (1939); <sup>13)</sup> *Thayer, Cheney, Binkley, MacCorquodale, Doisy*, *Am. Soc.* **61**, 1932 (1939); <sup>14)</sup> *Thayer, Binkley, MacCorquodale, Doisy, Emmett, Brown, Bird*, *Am. Soc.* **61**, 2563 (1939); <sup>15)</sup> *Binkley, MacCorquodale, Thayer, Doisy*, *J. Biol. Chem.* **130**, 219 (1939); <sup>16)</sup> *MacCorquodale, McKee, Binkley, Holcomb, Thayer, Doisy*, *J. Biol. Chem.* **130**, 433 (1939); <sup>17)</sup> *Tishler, Sampson*, *Am. Soc.* **61**, 2563 (1939); <sup>18)</sup> *Kuhn, Wallenfels, Weygand, Moll, Hepding*, *Naturw.* **27**, 518 (1939); <sup>19)</sup> *Sjögren*, *Z. physiol. Ch.* **264**, 1 (1939).