

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).

derivate mit grösstmöglicher Genauigkeit ermittelt und teilen heute unsere Versuchsergebnisse mit.

Die Bestimmungen erfolgten nach der Methode von *Dam* und *Glavind*<sup>1)</sup>. Als Vitamin-K-freie Nahrung für Küken wurde folgende besonders geeignete Zusammensetzung benutzt:

Nahrung 508.	
Erbsmehl, ätherextrahiert . . . . .	320
Hefe, getrocknet . . . . .	100
Fischmehl, ätherextrahiert . . . . .	100
Saccharose . . . . .	450
Dorschlebertran . . . . .	10
Weizenkeimlingsöl . . . . .	10
Salzgemisch*) . . . . .	10
	1000
*) Natriumchlorid . . . . .	4800
Eisen(III)-citrat . . . . .	840
Kupfer(II)-sulfat, kryst. . . . .	60
Mangan(II)-sulfat, kryst. . . . .	300
Dijodtyrosin . . . . .	0,05
	6000,05

Die Berechnung der K-Aktivitäten geschah durch Aufzeichnung einer Kurve für die ermittelten *R*-Werte als Funktion der verabreichten Dosen und Vergleich mit der Standardkurve. Die Ordinate (*R*-Werte = reziproke Prothrombinwerte) wurden in logarithmischem Masstab, die Abszissen (Dosis pro Gramm Körpergewicht pro Tag) linear und in einem solchen Masstab aufgetragen, dass die Kurve für die untersuchte Substanz mit derjenigen der Standardsubstanz möglichst genau zusammenfällt. Das Grössenverhältnis der Abszissen ist dann gleich dem Aktivitätsverhältnis der beiden Substanzen.

Die zur Prüfung verwendeten Substanzen waren:

- Phyllochinon (Vitamin K<sub>1</sub> = 2 Methyl-3-phytyl-1,4-naphtochinon),
- Vitamin K<sub>2</sub>,
- Phyllohydrochinon-diacetat,
- 2-Methyl-1,4-naphtochinon,
- 2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-diacetat,
- 2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-disuccinat,
- 2-Phytyl-1,4-naphtochinon,
- 2-Oxymethyl-1,4-naphtochinon-acetat,
- 1,4-Naphtochinon,
- 2-Methyl-naphtochinon-monoxim,
- 2-Methyl-1-oxy-4-aminonaphtalin.

---

<sup>1)</sup> Biochem. J. **32**, 1018 (1938).

Datum	Küken Nr.	mg Substanz pro g Körper- gewicht pro Tag	R (= reziproke Pro- thrombinaktivität)	
			vor der Eingabe	nach der Eingabe
Phyllochinon aus Luzerne (Präparat 1).				
27. 1. 39	5025	0,0000735	24	0,62
— —	5030	0,000060	15	0,42
— —	6010	0,000104	33	0,95
28. 1.	6017	0,000137	90	0,70
— —	6019	0,00020	40	0,60
— —	6020	0,00010	80	0,50
— —	6026	0,00010	40	0,50
9. 2.	6024	0,000033	90	2,0
— —	6027	0,000013	28	1,36
10. 2.	6031	0,000055	60	1,47
— —	6034	0,0000104	100	1,82
14. 2.	5045	0,0000062	28	3,9
— —	5050	0,0000048	25	9,2
— —	5057	0,0000066	41	8,6
— —	5058	0,0000064	32	10,8
— —	5044	0,000045	10	0,8
dasselbe (Präparat 2)				
8. 6. 39	5390	0,000046	5	1,23
— —	5392	0,0000086	48	14
— —	5395	0,000044	17	1,28
— —	5396	0,0000135	34	8,8
19. 6.	5419	0,000047	48	3,0
22. 6.	5411	0,000050	25	2,6
26. 6.	5467	0,000045	25	1,56
— —	5413	0,000033	32	1,87
27. 6.	5414	0,000051	15	2,3
30. 6.	5461	0,000023	38	3,4
1. 7.	5522	0,000033	22	1,73
— —	5528	0,0000254	37	4,8
dasselbe (Präparat 3)				
27. 11. 39	6432	0,0000167	80	11,4
2. 12.	6425	0,0000324	52	5,2
— —	6453	0,000062	88	1,2
5. 12.	6428	0,000046	18	1,0
7. 12.	6423	0,000054	125	2,1
— —	6435	0,000042	150	3,8
8. 12.	6417	0,000030	167	4,0
dasselbe (synthetisches Präparat)				
11. 12. 39	6429	0,000035	65	1,5
— —	7069	0,000051	94	3,57
14. 12.	6454	0,000122	71	1,4
21. 12.	6540	0,000038	32	0,83
— —	7077	0,000058	26	1,2
8. 1. 40	7087	0,000050	100	1,2
— —	7088	0,0000276	50	2,5

Datum	Küken Nr.	mg Substanz pro g Körper- gewicht pro Tag	R (= reziproke Pro- thrombinaktivität)	
			vor der Eingabe	nach der Eingabe
Vitamin K <sub>2</sub> .				
16. 3. 39	5170	0,00012	67	1,3
20. 3.	5185	0,000029	10	1,0
23. 3.	5181	0,0000060	8	8
— —	5232	0,000011	55	26
27. 3.	5161	0,0000182	66	6,7
— —	5163	0,0000148	48	7,5
— —	5164	0,0000137	40	6,4
— —	5167	0,000028	12	3,5
— —	5168	0,0000191	20	3,9
4. 4.	5228	0,000010	140	20
— —	5230	0,000020	29	4,7
— —	6164	0,000032	116	2,5
8. 4.	5221	0,000015	100	12,5
— —	5222	0,000025	31	3,0
— —	5223	0,000029	28	3,5
— —	5238	0,000020	112	9,2
19. 6.	5453	0,000048	48	4,9
22. 6.	6257	0,000059	37	1,2
26. 6.	5385	0,000034	25	2,5
— —	5418	0,000048	75	1,78
27. 6.	5430	0,000060	15	2,3
30. 6.	5518	0,000033	33	1,2
— —	5551	0,000025	62	2,0
— —	5524	0,000063	18	1,4
1. 7.	5523	0,000025	43	2,95
— —	5532	0,000035	33	3,37
— —	5534	0,0000285	26	3,2
Phyllohydrochinon-diacetat.				
6. 6. 39	5371	0,00044	10	2,0
— —	5372	0,000043	32	32
26. 6.	5383	0,00060	10,4	1,56
1. 7.	5536	0,000096	43	7,5
— —	5538	0,00011	26	3,65
23. 11.	6424	0,00031	108	3,3
— —	6436	0,00019	27	2,9
2-Methyl-1,4-naphtochinon.				
21. 8. 39	5552	0,000225	25	0,5
— —	5654	0,000375	22	0,6
— —	5667	0,000524	15	0,75
— —	5697	0,000846	5,7	0,75
— —	5653	0,000562	15	0,5
— —	5657	0,00079	5,7	0,25
— —	5658	0,000233	35	1,1
— —	5666	0,000353	18	0,31
2. 9.	5691	0,000215	17	1,2
— —	5695	0,00010	16	1,7
7. 9.	5678	0,000044	26	1,2
— —	5682	0,0000168	12	2,9
11. 9.	5668	0,0000054	26	4,8
23. 9.	5665	0,0000049	29	3,5

Datum	Küken Nr.	mg Substanz pro g Körper- gewicht pro Tag	R (= reziproke Pro- thrombinaktivität)	
			vor der Eingabe	nach der Eingabe
2-Methyl-1,4-naphtochinon (Fortsetzung)				
23. 9. 39	5674	0,000029	33	9,4
— —	5751	0,000085	49	2,9
3. 10.	5671	0,000012	100	2,6
— —	5768	0,000027	71	2,2
5. 1. 40	6555	0,000073	69	7,7
— —	6562	0,0000145	55	3,1
11. 1.	6554	0,000019	46	0,6
2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-diacetat.				
28. 9. 39	5670	0,000095	57	1,62
— —	5684	0,00049	8	1,38
— —	5757	0,00019	29	1,46
5. 10.	5756	0,000064	38	1,7
— —	5687	0,000017	76	1,0
— —	5795	0,000026	92	4,2
— —	5810	0,00010	169	1,0
9. 10.	5770	0,000088	38	3,6
— —	5792	0,0000155	110	3,7
— —	5804	0,000036	19	1,1
— —	5805	0,000018	77	3,6
12. 10.	5799	0,000055	100	1,1
— —	5813	0,000061	130	1,4
2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-disuccinat.				
15. 12. 39	6476	0,000069	13,5	0,95
— —	6484	0,000032	20	1,25
— —	7062	0,000018	57	3,0
22. 12.	6538	0,000030	36	1,6
— —	6539	0,000020	39	4,2
— —	6541	0,000010	33	5,2
3. 1. 40	6576	0,000021	63	3,1
— —	7091	0,0000345	28	1,9
2-Phytyl-1,4-naphtochinon.				
31. 10. 39	5797	0,00076	95	4,7
3. 11.	5806	0,0029	120	12,3
— —	5809	0,00135	107	32,3
6. 11.	5929	0,0087	65	3,2
9. 12.	6437	0,00118	80	8,9
— —	6451	0,00073	74	25
12. 12.	6448	0,00176	36	1,7
2-Oxymethyl-naphtochinon-acetat.				
3. 11. 39	5812	0,00084	27	3,8
9. 11.	6410	0,0042	133	3,8
11. 11.	6408	0,00107	175	11,1
14. 11.	6355	0,0192	16	1,0
— —	6405	0,0074	60	2,2
— —	6420	0,0103	51	0,64

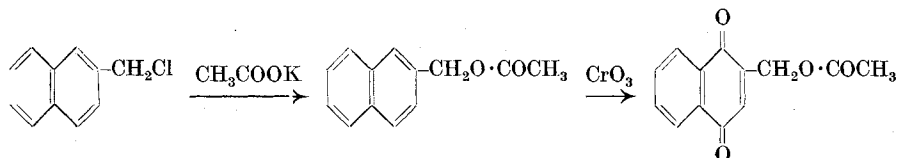
Datum	Küken Nr.	mg Substanz pro g Körper- gewicht pro Tag	R (= reziproke Pro- thrombinaktivität)	
			vor der Eingabe	nach der Eingabe
1,4-Naphtochinon.				
12. 12. 39	6455	0,0109	50	1,7
18. 12.	6479	0,0023	35	6
— —	6480	0,0028	45	8
11. 1. 40	6567	0,0036	85	4,1
2-Methyl-1,4-naphtochinon-monoxim.				
14. 12. 39	6456	0,00233	71	1,5
18. 12.	6477	0,00093	20	1,0
21. 12.	6478	0,000090	26	1,8
22. 12.	6531	0,0000212	46	14
— —	6532	0,000044	43	3,9
2-Methyl-1-oxy-4-aminonaphtalin (Chlorhydrat).				
14. 12. 39	6481	0,0128	30	0,62
18. 12.	7061	0,00068	55	0,32
— —	7063	0,00138	45	0,40
21. 12.	6482	0,000086	26	1,9
22. 12.	6533	0,0000204	36	2,9
— —	6534	0,0000422	39	3,2

Aus den obigen Zahlen ermittelte K-Aktivitäten:

Substanz	Einheiten pro Gramm
Vitamin K <sub>1</sub> . . . . .	12 000 000
Vitamin K <sub>2</sub> . . . . .	8 000 000
Phyllohydrochinon-diacetat . . . . .	1 000 000
2-Methyl-1,4-naphtochinon . . . . .	25 000 000
2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-diacetat . . . . .	14 000 000
2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-disuccinat . . . . .	15 000 000
2-Phytyl-1,4-naphtochinon . . . . .	ungefähr 50 000
2-Oxymethyl-1,4-naphtochinon-acetat . . . . .	ungefähr 100 000
1,4-Naphtochinon . . . . .	ungefähr 50 000
2-Methyl-naphtochinon-monoxim . . . . .	5 000 000
2-Methyl-1-oxy-4-aminonaphtalin-chlorhydrat . . . . .	10 000 000

Die Mehrzahl der untersuchten Verbindungen sind bereits bekannt. Bei der Bestimmung von Phyllochinon hatten wir Gelegenheit, das aus Luzerne isolierte natürliche Vitamin mit der synthetischen Verbindung, die uns in liebenswürdiger Weise von Hrn. Prof. *Fieser*, Harvard University, zur Verfügung gestellt wurde, zu vergleichen. Prof. *Doisy*, University of Saint Louis, hatte die grosse Freundlichkeit, uns eine Probe von Vitamin K<sub>2</sub> aus gefaultem Fischmehl zu

überlassen. Für die Überlassung von 2-Methyl-1,4-naphtochinon sind wir Hrn. Dr. *Ansbacher*, Squibb Institute, New Brunswick, zu Dank verpflichtet. *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, haben uns mit 2-Methyl-1,4-naphtochinon, 2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-diacetat und 2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-disuccinat versehen. Die übrigen Verbindungen wurden im chemischen Institut der Universität Zürich hergestellt. 2-Oxymethyl-1,4-naphtochinon-acetat ist noch nicht beschrieben worden. Wir erhielten es auf folgendem Weg:



Es krystallisiert in Nadeln und schmilzt bei 110°. Smp. des 2-Acetoxy-methyl-naphtalins 61°.

Ebenso waren 2-Methyl-naphtochinon-monoxim (Smp. 165°) und 2-Methyl-1-oxy-4-aminonaphtalin bei Beginn dieser Versuche noch nicht bekannt. Die letztere Verbindung wurde inzwischen auch von *Doisy* und Mitarbeitern kurz erwähnt<sup>1)</sup>.

#### Besprechung der Ergebnisse.

$K_1$  wird wie früher<sup>2)3)</sup> stärker als  $K_2$  gefunden. Der seinerzeit mitgeteilte Wert, 20000000 Einheiten pro g für  $K_1$ , muss aber auf 12000000 herabgesetzt werden. Die einzelnen Bestimmungen von  $K_1$  liegen mehr gestreut als diejenigen für  $K_2$ , was vielleicht mit einer leichteren Zerstörbarkeit dieser Substanz in Verbindung steht. Das synthetische Phyllochinon hat dieselbe Aktivität wie das natürliche; *Ansbacher* und Mitarbeiter<sup>4)</sup> fanden eine verhältnismässig kleinere Aktivität für synthetisches  $K_1$  als für ein Konzentrat aus Luzerne, was mit unseren Beobachtungen nicht übereinstimmt. Das Aktivitätsverhältnis für  $K_1/K_2$  ist mit dem von *Doisy* und Mitarbeitern<sup>5)</sup> ungefähr übereinstimmend. Für Phyllohydrochinon-diacetat wurde eine Aktivität von nur  $\frac{1}{12}$  des Phyllochinons gefunden. *Binkley* und Mitarbeiter<sup>6)</sup> sowie auch *MacCorquodale* und Mitarbeiter<sup>7)</sup> und *Ansbacher* und Mitarbeiter<sup>4)</sup> fanden für diese Verbindungen ein Aktivitätsverhältnis von 1/2.

<sup>1)</sup> Science **1939**, 407.

<sup>2)</sup> Helv. **22**, 310 (1939).

<sup>3)</sup> Helv. **22**, 945 (1939).

<sup>4)</sup> *Ansbacher*, *Fernholz* und *MacPhillamy*, Soc. Exptl. Biol. Med. **42**, 655 (1939).

<sup>5)</sup> *McKee*, *Binkley*, *Thayer*, *MacCorquodale* und *Doisy*, J. Biol. Chem. **131**, 327 (1939).

<sup>6)</sup> *Binkley*, *MacCorquodale*, *Thayer*, *Doisy*, J. Biol. Chem. **130**, 219 (1939).

<sup>7)</sup> *MacCorquodale*, *McKee*, *Binkley*, *Holcomb*, *Thayer*, *Doisy*, J. Biol. Chem. **130**, 433 (1939).

2-Methyl-1,4-naphtochinon wurde ungefähr doppelt so stark wie  $K_1$  gefunden. In der Literatur findet man sehr verschiedene Angaben für das Aktivitätsverhältnis zwischen dieser Verbindung und  $K_1$ , z. B. sogar von  $\frac{1}{100}$ <sup>1)</sup> bis  $4^2)^3)^4)$ . Die letzterschiedenen Arbeiten<sup>3)^2)^4)</sup> stimmen mit der oberen Grenze überein. Unsere Bestimmungen gaben aber keinen Anhaltspunkt für einen so grossen Aktivitätsunterschied. *Sjögren*<sup>5)</sup> fand für 2-Methyl-1,4-naphtochinon, unabhängig von uns, aber mit derselben Methode, 30—35 Mill. Einheiten pro g. Unser Ergebnis für 2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-diacetat (14 Mill. Einheiten pro g) stimmt mit demjenigen anderer Verfasser überein, welche diese Substanz ungefähr halb so stark wie das entsprechende Chinon gefunden haben<sup>6)^1)</sup>. *Sjögren*<sup>5)</sup> fand 20 Mill. Einheiten pro g. Das Diacetat ist, wie andere Verfasser auch bemerkt haben, gegen Licht nicht so empfindlich wie das entsprechende Chinon. Es könnte deshalb zweckmässig als Standardsubstanz für Vitamin K-Aktivität benutzt werden, indem man dieser Substanz 14 Mill. Einheiten pro g zumisst. Dies wäre deshalb besonders praktisch, weil man sowohl im Tierexperiment wie auch in der Klinik ungefähr 1 Einheit pro g Körpergewicht geben muss, um die Prothrombinaktivität des Blutes von fast 0 bis auf 100 % des Normalwertes zu bringen. Die therapeutische kurative Dosis bei peroraler Verabreichung wäre demnach auch nach der Wahl des neuen Standards 1 Einheit pro g Körpergewicht. Die Verwendung des Diacetats als Standardsubstanz ist auch von *Ewing, Vandenbelt* und *Kamm*<sup>7)</sup> vorgeschlagen worden. Diese Wahl ist unzweifelhaft zweckmässiger als die von *Thayer* und Mitarbeitern<sup>8)</sup>, wonach man das 2-Methyl-1,4-naphtochinon als Standard benutzen sollte.

2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon-disuccinat ist bisher nicht untersucht worden. Die Aktivität entspricht ungefähr derjenigen des Diacetats. Wegen der Wasserlöslichkeit des Natriumsalzes erscheint diese Verbindung für intravenöse und intramuskuläre Injektion besonders geeignet.

Die Zahlen für 2-Phytyl-1,4-naphtochinon, 1,4-Naphtochinon und 2-Oxymethyl-1,4-naphtochinon-acetat zeigen, dass die Aktivität nur gering ist, wenn die Methylgruppe fehlt. Dagegen haben 2-Methyl-naphtochinon-monoxim und dessen wasserlösliches Hydrierungs-

---

1) *Thayer, Cheney, Binkley, MacCorquodale, Doisy*, Am. Soc. **61**, 1932 (1939).

2) *Almquist und Klose*, J. Biol. chem. **130**, 787 (1939).

3) *Ansbacher, Fernholz*, Science **90**, 215 (1939).

4) *Fieser, Campbell, Fry, Gates*, Am. Soc. **61**, 2559 (1939).

5) *Sjögren*, Z. physiol. Ch. **264**, 1 (1939).

6) *Ansbacher, Fernholz und MacPhillamy*, Soc. Exptl. Biol. Med. **42**, 655 (1939).

7) *J. Biol. Chem.* **131**, 345 (1939).

8) *Thayer, Binkley, MacCorquodale, Doisy, Emmett, Brown, Bird*, Am. Soc. **61**, 2563 (1939).



produkt, das 2-Methyl-1-oxy-4-aminonaphtalin-chlorhydrat eine erhebliche Aktivität; möglicherweise ist ihre Wirkung darauf zurückzuführen, dass sie im Organismus in 2-Methyl-naphtochinon-(1,4) verwandelt werden.

Anhang.

Ausser den oben erwähnten Verbindungen haben wir eine Reihe anderer Substanzen orientierend untersucht. Diese sind alle viel schwächer als die natürlichen Vitamine.

Substanz	Datum	Küken Nr.	mg Substanz pro g Körpergewicht pro Tag	R (= reziproke Prothrombinaktivität)	
				vor der Eingabe	nach der Eingabe
2-Hydroxy-1,4-naphtochinon . .	30. 6. 39	5459	0,0049	12	2,0
dasselbe . . . . .	8. 1. 40	6553	0,0015	45	3,5
2,3,5-Trimethyl-1,4-naphtochinon	21. 12. 39	6483	0,057	26	27
2,3,6-Trimethyl-1,4-naphtochinon	12. 12. 39	6416	0,025	64	28
dasselbe . . . . .	9. 12.	6421	0,0032	62	26
3,5,7-Trimethyl-1,4-naphtochinon	12. 12. 39	6404	0,034	64	100
3,6,7-Trimethyl-1,4-naphtochinon	12. 12. 39	6434	0,072	36	3,1
dasselbe . . . . .	9. 12.	6427	0,0035	37	36
3,5,7-Trimethyl-1,2-naphtochinon	14. 12. 39	7067	0,064	53	34
Triäthyl-chinon . . . . .	30. 6. 39	5469	0,0044	18	7
dasselbe . . . . .	11. 1. 40	5558	0,0158	78	22
Trimethyl- $\gamma$ -oxybutyl-benzoichinon	30. 6. 39	5464	0,0054	19	12
Thymoichinon . . . . .	22. 12. 39	6536	0,094	13	12
Carvacrochinon . . . . .	22. 12. 39	6530	0,107	23	26
Duroichinon . . . . .	1. 7. 39	5537	0,0039	12	10
dasselbe . . . . .	2. 12. 39	6352	0,118	44	24
Chinon aus $\alpha$ -Tocopherol . . . .	1. 7. 39	5531	0,0044	11	12
Anthrachinon . . . . .	17. 11. 39	6407	0,055	10	3,5
dasselbe . . . . .	23. 11. 39	6438	0,136	11	1,1
Phenanthrenchinon . . . . .	2. 12. 39	6348	0,092	22	10
dasselbe . . . . .	11. 1. 40	6549	0,065	35	48

Die Aktivität des 2-Hydroxyl-1,4-naphtochinons ist von derselben Grössenordnung wie diejenige des 2-Oxymethyl-1,4-naphtochinon-acetats (100000 Einheiten pro g).

Von sehr wenig aktiven Substanzen muss man den Versuchstieren so viel verabreichen, dass die Unvollständigkeit der Resorption das Ergebnis beeinflussen kann.

Die oben aufgeführten Trimethyl-naphtochinone, für deren Überlassung wir Hrn. Dr. O. Kruber (Duisburg-Meiderich) dankbar sind, erwiesen sich alle als sehr schwach aktive (0 bis 5000 Einheiten pro g).

In der Benzochinonreihe haben *Ansbacher* und *Fernholz*<sup>1)</sup> und *Kuhn* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> für gewisse Verbindungen eine geringe K-Aktivität gefunden. Wir haben bei einigen dieser Verbindungen auch eine Andeutung einer Wirkung gesehen, die aber so gering ist, dass die Zahl von Einheiten nicht mehr angegeben werden kann.

Bemerkenswert ist, dass Anthrachinon aktiv, Phenanthrenchinon aber fast unwirksam ist.

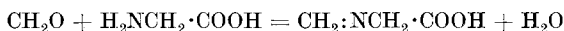
Kopenhagen, Biochemisches Institut der Universität, und  
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 27. Über das Gleichgewicht von Formaldehyd mit Glykokoll

von *Emil Baur*.

(26. I. 40.)

Wenn man wässrige Lösungen von Aminosäuren mit Formaldehyd versetzt, gibt es eine Kondensation mit Methinbindung; für Glykokoll (= Glycin) nach der Gleichung:



Die Methylenverbindung des Glycins wollen wir zur Abkürzung „Methin“ nennen. Da sich das Methin mit Phenolphthalein titrieren lässt — Formoltitration nach *Soerensen*<sup>3)</sup> —, muss es eine starke Säure sein; auch muss das Gleichgewicht in Richtung auf Methinbildung sich rasch einstellen. Das Methin ist säure-empfindlich im Sinne der Lösung der Methin-Bindung. Die Umsetzung ist daher auch umkehrbar.

Die Geschwindigkeit der Bildung des Methins lässt sich messend verfolgen durch die Zunahme der Leitfähigkeit nach der Vermischung von Glycin und Formaldehyd. Desgleichen lässt sich der Rückgang der Kondensation durch die Abnahme der Leitfähigkeit messen, wenn das fertige Gleichgewicht verdünnt wird. Der Versuch zeigt, dass das Gleichgewicht von beiden Seiten rasch erreicht wird, in etwa zehn Minuten von links, in entschieden kürzerer Zeit von rechts. Es scheint eine deutliche Dissymmetrie der Geschwindigkeit in Richtung auf Synthese und in Richtung auf Dissoziation vorzuliegen. Mit einer geeigneten Einrichtung zur Selbstregistrierung des Ablaufs dürfte es sich ermöglichen lassen, die vermutliche Einseitigkeit der Gleichgewichtseinstellung quantitativ nachzuweisen.

<sup>1)</sup> J. Biol. Chem. **131**, 399 (1939).

<sup>2)</sup> *Kuhn, Wallenfels, Weygand, Moll. Hepding*, Naturw. **27**, 518 (1939).

<sup>3)</sup> B. **52**, 1211 (1920).