

Methyl-hexyl-brenztraubensäure: 33 g 2-Brom-octan in 50 ccm absol. Äther mit 4.5 g Magnesium in 10 ccm Äther nach Auflösung des Metalls zu 30 g Oxalsäure-diäthylester in 30 ccm Äther zugetropft ergeben nach Aufarbeitung wie oben 12 g Methyl-hexyl-brenztraubensäure als nicht erstarrendes Öl (38% d.Th.) vom Sdp.₁₅ 140 bis 145°.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186.3) Ber. C 64.50 H 9.75 Gef. C 64.91 H 10.00.

Das als Nebenprodukt auftretende gelbe dick-ölige 7.10-Dimethyl-hexandion-(8.9) wurde noch nicht näher untersucht.

Frl. H. Fremerey danke ich für die eifrige Mithilfe bei der Ausführung der Versuche.

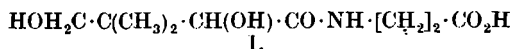
52. Theodor Wieland und Ernst Friedrich Möller: Über biologisch aktive Homologe der Pantothensäure; 2 diastereomere *N*-[α,γ -Dioxy- β -methyl- β -äthyl-butryl]- β -alanine.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 4. November 1947.)

Durch Kondensation von Methyl-äthyl-brenztraubensäure mit Formalin und Kaliumcarbonat wurde die *rac.* γ -Oxy- α -oxo- β -methyl- β -äthyl-buttersäure dargestellt, die sich mit Chinin und Cinchonidin in die optischen Antipoden zerlegen läßt. Diese wurden als Lactone vom Schmp. 32° mit der Drehung $[\alpha]_D$: +45° bzw. -45° erhalten. Sie ließen sich mit gärender Hefe in die beiden diastereomeren α -Oxy- β -methyl- β -äthyl- γ -butyrolactone überführen, welche mit der Natriumverbindung des β -Alanins in Methanol die beiden diastereomeren Homopantothensäuren ergaben. Die wahrscheinlich dem Isoleucintyp angehörende Säure hat etwa 50%, die vom Alloisoleucin abgeleitete etwa 25% der Wuchsstoffwirkung von Pantothensäure an *Strept. plantarum*. Die entsprechenden Sulfonsäuren hemmen das Wachstum derselben Bakterien.

In den Jahren nach der Konstitutionsaufklärung des Vitamins Pantothensäure als *d*(-)-*N*-[α,γ -Dioxy- β,β -dimethyl-butryl]- β -alanin (Pantoyl- β -alanin, I)



durch E. T. Stiller, J. C. Keresztesy und J. Finkelstein¹⁾ und der erfolgreichen Synthese durch denselben Arbeitskreis²⁾ sind zahlreiche pantothensäureähnliche Verbindungen dargestellt worden. Durch Prüfung ihrer Wirkung auf das Wachstum mehrerer Mikroorganismen und ihrer Eignung, das Vitamin im Tierversuch zu ersetzen, sollten, außer auf die Spezifität der Konstitution, durch systematische Abwandlung bestimmter Atomgruppierungen auch Schlüsse auf den Wirkungsmechanismus dieser eigenartig gebauten Verbindung gezogen werden. Überblickt man das vorliegende Versuchsmaterial, so erkennt man, daß schon sehr geringfügige Abänderungen der Vitaminmoleküle zu starker Abschwächung oder zum vollständigen Verlust der Wirksamkeit führen. So zeigt keine einzige der untersuchten Pantoyl- α -aminosäuren eine Spur von Wirksamkeit beim Wachstum von Milchsäurebakterien, und von den in der Pantoylhälfte abgewandelten Molekülen, die z.Tl. in der Tafel I zusammengefaßt sind, waren nur die Kondensationsprodukte der Verbindungen Nr. 2, 3, 5 und 14 mit β -Alanin, allerdings sehr schwach, wirksam. Etwa 20% der Wirksamkeit zeigte das dem Vitamin schon beträchtlich nahestehende *N*-[α,γ -Dioxy- β -methyl- β -oxymethyl-butryl]- β -alanin, dessen Acylkomponente unter Nr. 4 in der Tafel I erscheint.

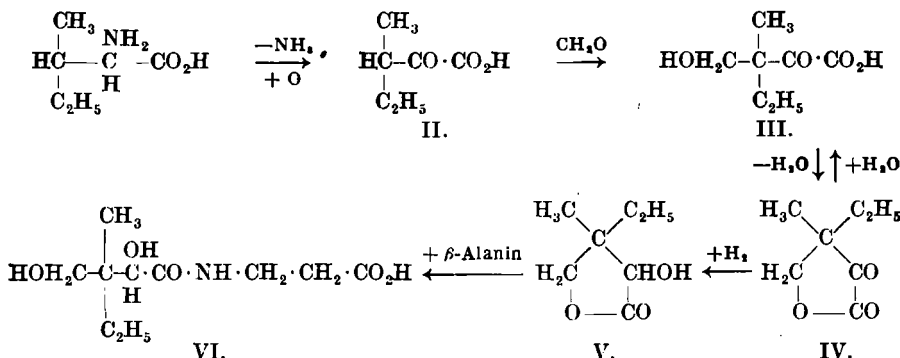
¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 1779 [1940].

²⁾ E. T. Stiller, St. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy u. K. Folkers, Journ. Amer. chem. Soc., **62**, 1785 [1940].

Tafel I. Die Wirksamkeit pantothensäure-ähnlicher Verbindungen im Bakterientest.

Nr.	mit β -Alanin kondensierte Oxysäure	Wirksamkeit (%)
1	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}$	100
2	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3) \cdot \text{CO}_2\text{H}^3)$	~1
3	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}^3)$	~1
4	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}^4)$	20
5	$\text{HO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}^{3,5)}$	>0
6	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}^3)$	0
7	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}^3)$	0
8	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}^6)$	0
9	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}^6)$	0
10	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H}^6)$	0
11	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}^6)$	0
12	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}^6)$	0
13	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}^7)$	+ (Tiervers.)
14	$\text{HOH}_2\text{C} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}^8)$	>0

Nachdem von R. Kuhn und Th. Wieland⁹⁾ für die Biogenese der Pantoylhälfte des Vitamins Valin als Ausgangsmaterial wahrscheinlich gemacht worden war, erhob sich die Frage, ob nicht auch das homologe Isoleucin auf demselben Weg über das entsprechende Ketolacton IV die α,γ -Dioxy- β -methyl- β -äthyl-buttersäure bzw. deren Lacton V liefern könne, die nach Kondensation mit β -Alanin ein Homologes der Pantothensäure (VI) ergeben sollte:



³⁾ K. H. Mitchell, H. H. Weinstock, E. E. Snell, S. R. Stanberry u. R. J. Williams, Journ. Amer. chem. Soc., **62**, 1776 [1940].

⁴⁾ K. H. Mitchell, E. E. Snell u. R. J. Williams, Journ. Amer. chem. Soc., **62**, 1791 [1940]. ⁵⁾ T. Reichstein u. A. Grüssner, Helv. chim. Acta **23**, 650 [1940].

⁶⁾ J. W. Barnett u. F. A. Robinson, Biochem. Journ. **36**, 357 [1942].

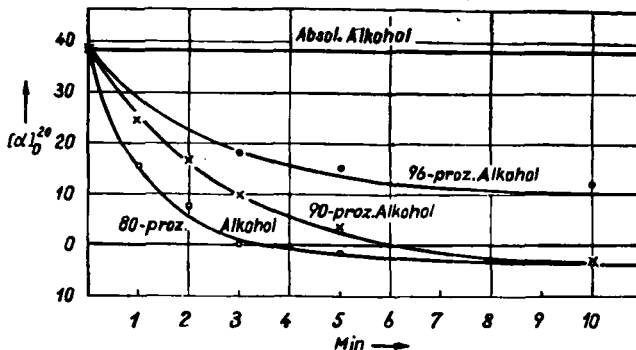
⁷⁾ Hofmann-La Roche u. Co., C. 1942 II, 2176.

⁸⁾ D. W. Woolley u. B. L. Hutchings, Journ. Bacteriol. **38**, 285 [1939]; **39**, 287 [1940]. ⁹⁾ B. **75**, 121 [1942].

Infolge der 2 Asymmetriezentren sind vom Homopantolacton (α -Oxy- β -methyl- β -äthyl- γ -butyrolacton) (V) und von der Homopantotheinsäure (VI) 4 Diastereomere zu erwarten, von denen nur 2, nämlich die mit *d*-Konfiguration am α -Kohlenstoffatom, wie sie die natürliche Pantotheinsäure aufweist, biologische Wirksamkeit versprochen und dargestellt wurden. Durch phytochemische Hydrierung der *d*- und *l*-Form des Ketolactons IV mit gärender Hefe war in Analogie zum selben Vorgang beim α -Oxo- β - β -dimethyl-butyrilacton die ausschließliche Bildung dieser „natürlichen“ Oxy lactone (V) zu erwarten⁹⁾.

Zur Darstellung der beiden diastereomeren Homopantotheinsäuren (VI) gingen wir von der Methyl-äthyl-brenztraubensäure (II) aus, für die eine neue, einfache Synthese in der vorstehenden Arbeit beschrieben ist¹⁰⁾. Sie läßt sich mit Formalin und Kaliumcarbonat mit guter Ausbeute in das Gemisch der beiden optisch aktiven Ketolactone IV überführen. Die Trennung in die Antipoden gelang über das krystallisierte, in Wasser schwerlösliche Chininsalz der linksdrehenden Ketosäure, das nach Zerlegung das rechtsdrehende Ketolacton ($[\alpha]_D: +45^\circ$) vom Schmp. 32° ergab. Nach Entfernung des Alkaloids aus den Mutterlaugen wurde über das in Aceton+Äther schwerer lösliche Cinchonidinsalz der Antipode vom selben Schmelzpunkt erhalten.

Während der Messung der Drehung beobachteten wir an den beiden Ketolacton-Präparaten eine Mutarotation, die dann auftrat, wenn ein wasserhaltiges Lösungsmittel zur Verwendung kam. Eine genauere Untersuchung zeigte, daß die Geschwindigkeit der Drehungsänderung vom Wassergehalt des Lösungsmittels abhängt, wobei in allen Fällen derselbe Endwert, den man in reinem Wasser von Anfang an beobachtet, ($[\alpha]_D: -5^\circ$) erreicht wurde, vorausgesetzt, daß das Lösungsmittel eine im Vergleich zum gelösten Ketolacton genügende Wassermenge enthielt. Die Abbild. 1 gibt die Kurven für drei Alkoholproben verschiedenen Wassergehalts wieder. Wie man sieht, bestehen bedeutende Unterschiede in den Mutarotations-Geschwindigkeiten, womit ein polarimetrisches Verfahren zur Wassergehaltsbestimmung organischer Flüssigkeiten gegeben ist. Die Erscheinung beruht wohl auf der Einstellung eines Gleichgewichts zwischen Ketolacton und offener Ketosäure: $\text{III} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{IV}$.



Abbild. 1. Mutarotation des (+)-Ketolactons IV in Alkohol verschiedenen Wassergehalts.

Durch phytochemische Hydrierung lassen sich die beiden antipodischen Ketolactone erwartungsgemäß glatt und mit guter Ausbeute in die diaste-

¹⁰⁾ Th. Wieland, B. 81, 314 [1948].

reomeren α -Oxy-lactone V überführen, die als nichtkrystallisierende Öle von etwa dem gleichen Sdp.₁₂ 125—130° gewonnen wurden. Überraschenderweise zeigte sowohl das aus dem (+)-Ketolacton erhaltene „Oxylacton A“, als auch das aus dem (-)-Ketolacton entstandene diastereomere „Oxylacton B“ dieselbe spez. Linksdrehung (-25.0° und -25.5° in Methanol). Das optische Verhalten wird demnach nur noch von der Asymmetrie am α -Kohlenstoffatom bestimmt, welche den Molekülen denselben Drehungssinn erteilt, den man auch am natürlichen Pantolacton beobachtet. Durch Erwärmen mit Lauge gehen die Lactone in die Anionen der entsprechenden Buttersäuren über, die nur eine sehr geringe Rechtsdrehung (+0.6°) aufweisen. So zeigen auch die krystallisierten Chininsalze nahezu dieselbe spez. Drehung (-140° und -142°) und sogar fast übereinstimmende Schmelzpunkte (154—156° und 157—158°).

In gewisser Weise erinnert dieses Diastereomerenpaar in seinen Eigenschaften an die beiden diastereomeren Isoleucine, das *d*-Isoleucin und *d*-Allo-isoleucin, die von E. Abderhalden u. W. Zeisset¹¹⁾ näher untersucht worden sind. Auch hier beobachtet man sowohl an den freien Aminosäuren, als auch an einigen Derivaten nahe beieinanderliegende spez. Drehungen, wobei allerdings in den Schmelzpunkten größere Unterschiede bestehen (Tafel 2).

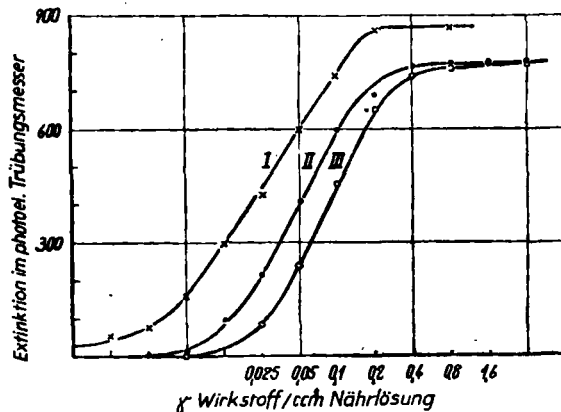
Tafel 2. Eigenschaften von *d*-Isoleucin und *d*-Allo-isoleucin.

	Schmp.	$[\alpha]_D$
<i>d</i> (-)-Isoleucin	283—284°	-41.6°
<i>d</i> (-)-Allo-isoleucin	274—275°	-38.0°
Formyl- <i>d</i> (-)-isoleucin	156°	-26.8°
Formyl- <i>d</i> (-)-allo-isoleucin	126°	-25.2°
Benzolsulfo- <i>d</i> (-)-isoleucin	153—154°	-25.5°
Benzolsulfo- <i>d</i> (-)-allo-isoleucin	147—148°	-30.7°
<i>d</i> (-)-Isoleucin-naphthyl-isocyanat	177—178°	-29.5°
<i>d</i> (-)-Allo-isoleucin-naphthylisocyanat	168°	-25.5°

Bei der nahen physikalischen und chemischen Verwandtschaft der beiden „Homopantolactone“ war es nicht weiter verwunderlich, daß auch die entsprechenden Homopantotheinsäuren, die wir aus ihnen durch Kondensation mit β -Alanin-natrium in Methanol leicht bereiten konnten, in Schmp. und Drehung ihrer krystallisierten Cinchonidinsalze sehr ähnlich waren. Aus dem Oxylacton A entstand mit β -Alanin ein Kondensationsprodukt (Homopantotheinsäure A), dessen Cinchonidinsalz die Drehung $[\alpha]_D$: -61.5° und den Schmp. 193—196° zeigte, während die analogen Werte für das diastereomere Kondensationsprodukt (Homopantotheinsäure B) $[\alpha]_D$: -62.0° und Schmp. 201—203° waren. Immerhin besteht hier in den Schmelzpunkten ein deutlicher Unterschied. Versucht man auf Grund der Schmelzpunktsdaten die biogenetischen Verwandtschaftsverhältnisse zu den Muttersubstanzen Iso- bzw. Allo-isoleucin aufzudecken, so könnte man die Säure A mit dem niedrigeren Schmp. ihres Cinchonidinsalzes dem Allo-isoleucin zuordnen, dessen sämtliche Derivate ebenfalls niedrigere Schmelzpunkte haben, als die des Isoleucins (vergl. d. Tafel 2); von diesem würde sich dann die Säure B ableiten.

¹¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 195, 121 [1931].

Im Hinblick auf diese Hypothese waren die Ergebnisse der biologischen Prüfung am Wachstum von Milchsäurebakterien (*Streptobacterium plantarum* 10 S) von Interesse. Die beiden Homopantothensäuren zeigten kräftige Wachstumswirkung, wenn sie dem Kulturmedium an Stelle des Vitamins zugegeben wurden. Wie man in der Abbild. 2 sieht, ist die zur Erzielung von 50% des maximalen Wachstums benötigte Menge an Säure B nur etwa doppelt so groß (0.04 γ /ccm) wie die an Pantothersäure (0.025 γ /ccm), während von Säure A, die sich ja vermutlich vom Allo-isoleucin ableitet, etwa 4 mal soviel (0.09 γ /ccm) benötigt wird.



Abbild. 2. Wachstum von *Strept. plant. 10 S* bei Zugabe von Pantothersäure (Kurve I), Homopantothensäure B (Kurve II) u. Homopantothensäure A (Kurve III).

Es wäre in diesem Zusammenhang wichtig festzustellen, ob Bakterien, die zum Wachstum *l*(+)-Isoleucin in ihrem Nährmedium benötigen auch mit *l*(+)-Allo-isoleucin an dessen Stelle zum Wachsen kommen können. Solche Versuche sind unseres Wissens auch in den Vereinigten Staaten von Amerika, wo man sich in immer steigendem Maße der mikrobiologischen Methoden zur quantitativen Bestimmung vieler Aminosäuren bedient, bisher noch nicht durchgeführt worden.

Aus der Abbild. 2 geht weiterhin hervor, daß mit den Homopantothensäuren nicht ganz die gleiche maximale Trübung der Bakterienkulturen erzielt werden kann wie mit Pantothersäure. Bei höheren Konzentrationen scheinen die Äthylhomologen eine geringe hemmende Wirkung zu entfalten.

Wir haben fernerhin die Hemmwirkung der den Carbonsäuren VI entsprechenden Sulfonsäuren in Anwesenheit einer doppelt optimalen Pantothersäuremenge an demselben Bakterium näher untersucht und gefunden, daß bei 250 γ der vermutlichen Allosäure und bei 150 γ des Diastereomeren pro ccm Nährmedium eine totale Unterbindung des Bakterienwachstums am 1. Tag nach der Impfung zu beobachten war. Diese Hemmungen waren allerdings nach 4 Tagen vollständig überwunden. Auch bezüglich der hemmenden Konzentration beobachtet man einen Unterschied in der Wirkung der Diastereomeren, der etwa von derselben Größenordnung wie der bei der Wuchsstoffwirkung der Carbonsäuren beschriebene ist. Die der Pantothersäure analoge Sulfonsäure hemmt bekanntlich das Wachstum derselben Bakterien mit 100 γ /ccm völlig während mehrerer Tage¹²⁾.

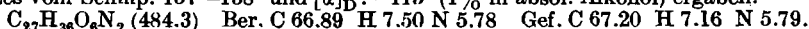
¹²⁾ R. Kühn, Th. Wieland u. E. F. Möller, B. 74, 1605 [1941].

Beschreibung der Versuche.

 α -Oxo- β -methyl- β -äthyl- γ -butyrolacton (IV).

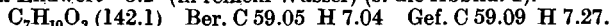
35 g Methyl-äthyl-brenztraubensäure¹⁰) wurden in 10 ccm Wasser mit Kaliumcarbonat neutralisiert, dann wurden 20 ccm 40-proz. Formalin-Lösung und unter Rühren im Verlauf von 1 Stde. 80 g wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben. Nach 15-stdg. Aufbewahren bei 40° war der Formaldehydgeruch verschwunden. Es wurde nun in Wasser gelöst, mit Salzsäure kongosauer gemacht und kurz aufgekocht, sodann kalt mit Natronlauge, später mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 7.2 eingestellt und über Nacht mit Äther extrahiert. Dabei geht als Nebenprodukt entstandenes α -Oxy- β -methyl- β -äthyl- γ -butyrolacton (V) in den Äther, während das Ketolacton beim eingestellten pH quantitativ als Salz der entsprechenden Buttersäure in der wäbr. Phase bleibt. Durch Ansäuern bis zur kongosauren Reaktion und anschließendes 24-stdg. Extrahieren mit Äther wird es der wäbr. Phase entzogen. Man erhält 29 g eines bei 140°/20 Torr übergehenden Öls (76% d.Th.).

Spaltung in die optischen Antipoden; (+)-Ketolacton: 20 g *d.l.*-Ketolacton wurden mit 2 *n* NaOH neutralisiert und mit Wasser auf 1 l gebracht. Nach dem Erhitzen auf 90–100° wurde eine heiße, möglichst konz. wäbr. Lösung von 35 g Chininhydrochlorid zugegeben. Am nächsten Tag hatten sich 15 g lange Nadeln vom Schmp. 138 bis 143° und der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -125.5° (in absol. Alkohol) abgeschieden. Das Salz ergab nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol 9 g vom Schmp. 145–148° und $[\alpha]_D$: -123° (Chininsalz a). Aus der wäbr. Mutterlauge der 1. Chininsalz-Fraktion krystallisierten nach Einengen i.Vak. auf die Hälfte des Volumens weitere 7 g vom Schmp. 140 bis 144° und $[\alpha]_D$: -116° aus, die nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol 4 g Nadeln vom Schmp. 146–149° und $[\alpha]_D$: -120° ergaben (Chininsalz b). Die Salze a und b wurden durch kontinuierliches Ausäthern der kongosauren wäbr. Lösung zerlegt. Nach Abdampfen des Äthers gingen bei 125°/15 Torr 3 g eines Öls von $[\alpha]_D$: $+27^\circ$ über. Da auch bei längerem Aufbewahren im Exsiccator keine Krystallisation eintrat, war die optische Einheitlichkeit unsicher und es wurde mit 3 aus gleichartigen Ansätzen gewonnenen Präparaten ähnlicher Drehung wie oben eine gemeinsame neue Chininfällung vorgenommen. Aus 11 g Lacton erhielt man 22 g dicke Krystallnadeln vom Schmp. 155 bis 156° und $[\alpha]_D$: -115° , die nach dem Umkrystallisieren aus 96-proz. Alkohol 16 g eines Salzes vom Schmp. 157–158° und $[\alpha]_D^{25}$: -115° (1% in absol. Alkohol) ergaben.

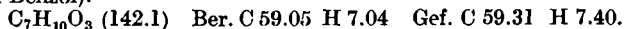


Durch erschöpfende Extraktion der Lösung in wenig 2 *n* H₂SO₄ mit Äther erhielt man nach der Destillation i.Vak. 4 g eines bei 135°/15 Torr übergehenden Öls, das nach tagelangem Aufbewahren im Exsiccator bei 0° zu Nadeln vom Schmp. 32° erstarrte; $[\alpha]_D$: $+44^\circ$ (4.1% in Benzol), $[\alpha]_D$: $+45^\circ$ (10% in absol. Alkohol).

In Äthanolproben verschiedenen Wassergehalts sank die Drehung mehr oder weniger schnell auf den Endwert -5.2° (in reinem Wasser) (s. die Abbild. 1).



(-)-Ketolacton: Die aus den Mutterlauge(n) mehrerer Chininfällungen nach Zerlegung gewonnenen Öle zeigten Linksdrehung. In einem Ansatz wurden 2.7 g in 50 ccm Aceton + 5 ccm Wasser mit 5.5 g Cinchonidin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wonach alle Alkaloidbase in Lösung gegangen war. Dann wurde mit 100 ccm Äther versetzt und über Nacht stehengelassen. Es schieden sich 2.5 g Krystalle vom Schmp. 132° und $[\alpha]_D$: -105° ab, die nochmals aus Aceton + Äther umkrystallisiert wurden. Aus mehreren Ansätzen erhielt man 10 g feine Nadeln vom Schmp. 130–132° und $[\alpha]_D$: -102° (in 96-proz. Alkohol), die nach üblicher Zerlegung 2.5 g des linksdrehenden Lactons (Sdp.₁₂ 135°) ergaben. $[\alpha]_D$: -43.5° (5% in Benzol).



Phytochemische Hydrierung der Ketolactone.

Oxylacton A: In ein gärendes Gemisch von 20 g prim. Natriumphosphat, 400 ccm Wasser von 30° und 60 g Bäckerhefe wurde die Lösung von 2 g (+)-Ketolacton in 50 ccm Wasser rasch eingetropf. Nach beendeter Gärung (4 Stdn.) wurde die Hefe abzentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde i.Vak. auf 50 ccm eingengt, mit 2 *n* NaOH auf pH 7.3 gebracht und 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl, von dem unter 15 Torr bei 125–130° 1.2 g übergingen. Diese wurden in wenig Wasser gelöst; die Lösung wurde heiß mit 2 *n* NaOH eben neutralisiert und dann mit 4 g Chininhydrochlorid in wenig heißem Wasser versetzt. Bald schied sich das Chininsalz der dem Oxylacton ent-

sprechenden Oxysäure in derben Prismen vom Schmp. 154—156° ab (4 g); $[\alpha]_D$: -140° (1% in 96-proz. Alkohol).

$C_{27}H_{38}O_8N_2$ (486.3) Ber. C 66.6 H 7.80 Gef. C 66.7 H 7.44.

Das freie Lacton A wurde durch die übliche Zerlegung des Chininsalzes als farbloses nicht kristallisierendes Öl vom Sdp.₁₃ 125—130° erhalten; $[\alpha]_D$: -25° (3% in Methanol).

$C_7H_{12}O_3$ (144.1) Ber. C 58.2 H 8.40 Gef. C 57.7 H 8.31.

Oxylacton B: Das Chininsalz, aus dem (-)-Ketolacton nach phytochemischer Hydrierung wie oben erhalten, hatte den Schmp. 158° und die Drehung $[\alpha]_D$: -142° (1% in 96-proz. Alkohol). Das daraus durch Zerlegung erhaltene Lacton B ging bei etwa 130°/12 Torr über; $[\alpha]_D^{25}$: -25.5° (3% in Methanol).

$C_7H_{12}O_3$ (144.1) Ber. C 58.2 H 8.40 Gef. C 57.8 H 8.25.

Kondensation der Oxylactone mit β -Alanin.

90 mg trockenes, feingepulvertes β -Alanin wurden in 2.3 ccm einer methanol. Lösung von 25 mg Natrium aufgelöst. Zu 2 solchen Ansätzen gab man je 1.5 ccm einer Lösung von 145 mg der Oxylactone A bzw. B in Methanol und ließ 2 Tage bei 30° stehen. Dann wurde mit einigen Tropfen verd. Salzsäure neutralisiert, i. Vak. verdampft, in Wasser aufgenommen und an 10 g saures Aluminiumoxyd adsorbiert. Nach dem Auswaschen der Säure mit Wasser wurden die gegen Fe^{III} negativen Säulenanteile mit Barytwasser eluiert und aus dem Eluat die Chlor-Ionen mit Silbersulfat genau entfernt. Überschüss. Silber wurde mit Schwefelwasserstoff und überschüss. Sulfat mit Barytwasser genau gefällt.

Cinchonidinsalz des *N*-[α , γ -Dioxy- β -methyl- β -äthyl-butryl]- β -alanins A (Homopantothensäure A): Die kongosäure wäßr., von allen Fremd-Ionen befreite Lösung des Kondensationsansatzes aus Oxylacton A wurde mit einer alkohol. Cinchonidin-Lösung in der Kälte solange versetzt, bis eben bleibende Trübung (freie Base) auftrat. Dann wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand mit Aceton heiß angerieben. Am nächsten Tag war alles durchkristallisiert. Es wurde aus Methyl-äthyl-keton 2 mal umkristallisiert. Bei 157—160° schmilzt die Verbindung, wird bei weiterer Temperatursteigerung wieder kristallin und schmilzt endgültig bei 193—196°; $[\alpha]_D^{25}$: -61.5° (1% in Wasser).

$C_{30}H_{43}O_7N_3$ (557.4) Ber. C 64.60 H 7.77 N 7.53 Gef. C 64.75 H 7.20 N 7.70.

Cinchonidinsalz der Homopantothensäure B: Das auf gleiche Weise ausgehend vom Oxylacton B erhaltene Alkaloidsalz zeigte beim Erhitzen dieselben Erscheinungen. Erster Schmp. 170°, endgültiger Schmp. 201—203°; $[\alpha]_D^{25}$: -62° (1% in Wasser).

$C_{30}H_{43}O_7N_3$ (557.4) Ber. C 64.60 H 7.77 N 7.53 Gef. C 65.09 H 7.93 N 8.10.

Zum Wuchsstofftest an *Streptobacterium plant.* wurden die Cinchonidinsalze mit 14 γ /ccm (= 6 γ Wuchsstoff/ccm) der pantothensäurefreien Nährlösung zugesetzt. Es wurden die in Abbild. 2 dargestellten Ergebnisse erhalten.

Kondensation der Oxylactone mit Taurin.

Es wurde, wie bei β -Alanin beschrieben, mit der äquiv. Menge Taurin umgesetzt. Zur Prüfung auf bakteriostatische Aktivität wurden die Lösungen der rohen Natriumsalze, wie man sie nach 2-tägiger Kondensation, Abdampfen des Methanols und Aufnahmen in Wasser erhielt, verwendet.