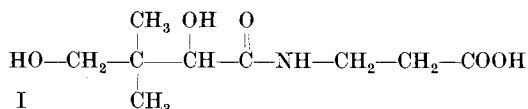


80. Polyoxy-acyl-derivate des β -Alanins

von T. Reichstein und A. Grüssner.

(10. V. 40.)

Polyoxy-acyl-derivate des β -Alanins haben in letzter Zeit erhebliches Interesse erlangt, da *Williams* und Mitarbeiter¹⁾ sowie *Wooley* und Mitarbeiter²⁾ zeigten, dass Pantothensäure sich in eine aliphatische Dioxysäure und β -Alanin spalten lässt. Die Isolierung und Reinigung natürlicher Pantothensäure bereitet ausserordentliche Schwierigkeiten³⁾. Die vollständige Reinigung ist bis heute nicht gelungen. Trotzdem konnten *Williams* und Mitarbeiter³⁾ durch Anwendung speziell ausgewählter Untersuchungsmethoden zunächst die ungefähre Bruttoformel, sowie die funktionellen Gruppen festlegen und in jüngster Zeit die Konstitution im Sinne der Strukturformel (I) aufklären⁴⁾.



Viele biologische Fragen, die wegen der schweren Isolierung und Reinigung dieser interessanten Substanz heute noch ungelöst sind, dürften nun bald durch Verwendung synthetischen Materials abgeklärt werden. Die Herstellung von Stoffen vom Typus der Pantothensäure, also von Dioxo-acyl-derivaten des β -Alanins, ist in letzter Zeit bereits in der Literatur erwähnt worden. So schreiben *Wooley* und Mitarbeiter²⁾, dass sie die durch Spaltung von natürlicher Pantothensäure erhaltene Dioxysäure wieder mit β -Alanin zu aktiver Pantothensäure vereinigen konnten. *Subbarow* und *Rane*⁵⁾ geben an, dass sie aus 2,5-Dioxy-valeriansäure mit β -Alanin ein Derivat erhielten, das an hämolytischen Streptococcen die Wirksamkeit der Pantothensäure zeigte. In beiden Fällen wurde zur Synthese die entsprechende Dioxysäure in ihr acetyliertes Chlorid übergeführt, dieses mit β -Alanin-methylester umgesetzt und das Reaktionsprodukt alkalisch verseift. Diese Methode ist für präparative Zwecke nicht günstig, besonders weil die Herstellung der acetylierten Säurechloride umständlich ist und schlechte Ausbeuten liefert.

¹⁾ *H. H. Weinstock, H. K. Mitchell, E. F. Pratt, R. J. Williams, Am. Soc. 61, 1421 (1939).*

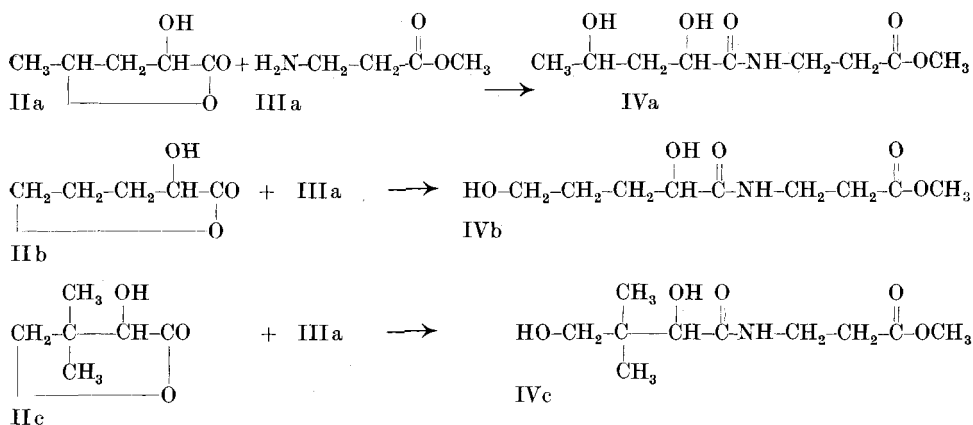
²⁾ *D. W. Wooley, H. A. Waisman, C. A. Elvehjem, Am. Soc. 61, 977 (1939).*

³⁾ *R. J. Williams, H. H. Weinstock, E. Rohrmann, J. H. Truesdail, H. K. Mitchell, C. E. Meyer, Am. Soc. 61, 454 (1939);* frühere Arbeiten siehe daselbst.

⁴⁾ *R. J. Williams, R. T. Major, Science 91, 246 (1940).*

⁵⁾ *Y. Subbarow, L. Rane, Am. Soc. 61, 1616 (1939).*

Bei Untersuchungen über den Ratten-Filtrat-Faktor¹⁾ aus Leber, von dem es noch ungewiss ist, ob er mit Pantothensäure identisch ist²⁾, erhofften wir Aufschluss durch synthetische Modelle. Die benötigten Stoffe wurden nach einer anderen Methode bereitet, die viel bequemer ist und die sich auch zur Herstellung von Pantothensäure eignet. Sie beruht prinzipiell darauf, dass man Lactone von Polyoxysäuren mit Estern des β -Alanins umsetzt. Dies wird anhand der drei folgenden Beispiele erläutert. An Stelle der Ester lassen sich auch Amide und bemerkenswerterweise auch Salze des β -Alanins verwenden.



Erwärmt man eines der Lactone (IIa), (IIb) oder (IIc) mit β -Alanin-methylester (IIIa) in Methanol, so ist die Umsetzung nach einer Stunde beendet, und man erhält in ausgezeichneter Ausbeute die Methylester (IVa), (IVb), (IVc). Sie stellen farblose, dickflüssige Öle dar, die sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren lassen. Durch vorsichtige alkalische Verseifung werden daraus die zugehörigen, freien Säuren, resp. ihre Salze, gewonnen.

In den oben erwähnten Beispielen wurde bei (IIa) optisch inaktives Material verwendet, sodass auch der Ester (IVa) die *d,l*-Form darstellt. Im Falle von (IIb) handelt es sich um das Gemisch der beiden möglichen Racemformen, demnach stellt auch der Ester (IIb) ein Gemisch von vier Stereoisomeren dar. Bei (IIc) wurde sowohl inaktives Material, wie die optisch aktiven Formen verwendet. Die letzteren wurden durch Spaltung des Lactons mit Hilfe von Chinin erhalten. Das aus dem schwer löslichen Chininsalz erhaltene, links-

¹⁾ C. E. Edgar, T. F. Macrae, Biochem. J. **31**, 886 (1937); C. E. Edgar, M. M. El-Sadr, T. F. Macrae, Biochem. J. **32**, 2200 (1938); Chem. and Ind. **57**, 1111 (1938).

²⁾ Y. Subbarow, G. H. Hitchings, Am. Soc. **61**, 1615 (1939).

³⁾ T. F. Macrae, A. R. Todd, B. Lythgoe, C. E. Work, H. G. Hind, M. M. El-Sadr, Biochem. J. **33**, 1681 (1939).

drehende Lacton zeigte eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{17} = -15,3^0 \pm 2^0$ ($c = 2,8$ in Aceton) und war voraussichtlich optisch rein. Der daraus bereitete Ester (IVc) zeigte eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{15} = +37,1^0$ ($c = 2,047$ in Aceton).

Das aus dem leicht löslichen Chininsalz gewonnene Lacton zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{17} = +11,3^0 \pm 2^0$ und war voraussichtlich optisch nicht ganz rein.

Über die Resultate der biologischen Prüfung wird später berichtet. Hier mag nur folgendes bemerkt werden: An Ratten zeigten die beiden Ester (IVa) und IVb) nur höchstens dieselbe geringe Wirksamkeit wie freies β -Alanin¹⁾. Nach vorläufigen, nicht abgeschlossenen Versuchen wirkt sowohl *d,l*-Pantothensäure wie das Lacton (IIc) viel stärker. Für die Prüfung von Konzentraten aus Leberextrakt ist der Rattentest aber unangenehm, da er lange dauert und wenig spezifisch ist. Es wurde daher für die Untersuchungen über den Leber-Filtrat-Faktor im letzten Jahre von uns ein Mikro-Organismus, und zwar ein besonderes Essigbakterium, als Testobjekt verwendet, welches auf einem geeigneten Nährboden erst nach Zugabe von Hefeextrakt oder Leberextrakt wächst und das auf β -Alanin gar nicht anspricht. An diesen Bakterien erwiesen sich die Ester (IVa) und (IVb), sowie die daraus gewonnenen Säuren als völlig unwirksam. Gut wirksam waren das Lacton (IIc), der Ester (IVc) und die daraus gewonnene Säure (I) (als Natriumsalz), besonders wenn etwas Nicotinsäure-amid als Ergänzung gegeben wurde. Dies erklärt die Tatsache, dass die Wirksamkeit unserer Konzentrate aus Leberextrakt gegenüber diesem Testobjekt durch energische Verseifung mit Alkali nicht zerstört wurde, obwohl die Löslichkeitseigenschaften durch diese Behandlung stark geändert werden. Der wirksame Stoff liess sich nämlich aus intakten Leberextrakten mit Phenol (sowohl aus neutraler wie aus saurer Lösung) ausschütteln. Mit Butylalkohol gelang es jedoch, aus solchen Extrakten auch bei stark saurer Reaktion nur einen sehr geringen Teil der Aktivität auszuschütteln. Wurden die ursprünglichen oder besser die durch Phenolextraktion vorgereinigten Extrakte aber durch 1-stündiges Erhitzen mit 2-n. Natronlauge auf 100° verseift, so liess sich nach dem Ansäuern die ganze Aktivität mit Butyl- oder tert.-Amylalkohol ausschütteln.

Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.-G.* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

2,4-Dioxy-valeriansäure-lacton (IIa).

Es wurde prinzipiell nach dem Verfahren von *Fittig*²⁾ gearbeitet, dieses aber in Anlehnung an die von *Hudson*³⁾ für analoge Fälle ausgearbeitete Methodik wie folgt abgeändert:

10 g frisch im Vakuum destilliertes Aldol wurden bei 0° in die Lösung von 7 g Natriumcyanid und 8 g Calciumchlorid (auf wasserfreies Material berechnet) in 100 cm³ Wasser eingetragen und zunächst 6 Stunden bei 0°, dann noch 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reduktionsvermögen war dann verschwunden. Hierauf wurde die Lösung von 10 g Natriumhydroxyd in wenig Wasser zugegeben und die Mischung im Ölbad mehrere Stunden gekocht, bis die Ammoniakentwicklung beendet war. Dann wurde abgekühlt, mit konz. Salzsäure bis zur rein blauen Reaktion auf

¹⁾ *M. Hoffer, T. Reichstein, Nature* **144**, 72 (1939).

²⁾ *R. Fittig, E. Lepère, A.* **334**, 85 (1904).

³⁾ *C. S. Hudson, O. Hartley, C. B. Purves, Am. Soc.* **56**, 1248 (1934).

Kongo versetzt und zur Entfernung kleiner Mengen von Verunreinigungen zunächst zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die verbleibende wässrige Lösung wurde hierauf so oft mit tertiärem Amylalkohol ausgeschüttelt, bis eine Probe des letzten Auszuges beim Eindampfen keinen Rückstand mehr hinterliess. Die Auszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Nach zweimaliger Destillation wurden 5,8 g analysenreines Lacton vom Sdp. 89° bei 0,2 mm erhalten.

$C_8H_8O_3$ (116,11)	Ber. C 51,41	H 6,95%
	Gef. „ 51,15	„ 7,13%

Amid. 1 g Lacton wurde in 5 cm³ Methanol gelöst, mit trockenem Ammoniakgas gesättigt und gut verschlossen 48 Stunden stehen gelassen. Hierauf wurde eingedampft und der Rückstand im Exsikkator gelassen. Es trat bald Krystallisation ein. Das rohe Produkt schmolz bei 70—100° und nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther immer noch sehr unscharf bei 80—100°. Erst nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Essigester wurde ein ziemlich scharfer Smp. von 103—105° korr. erhalten. Das Lacton dürfte daher ein Gemisch der beiden stereoisomeren *d, l*-Formen sein. *Wacek* und *Wagner*¹⁾ geben für ein aus Holztee isoliertes α, γ -Dioxyvaleriansäure-amid den Smp. 99—100° an, für ein nach *Fittig* bereitetes Produkt, das mit dem vorigen eine starke Schmelzpunkts-Erniedrigung gibt, den Smp. 95—96°.

4,5-Dioxy-valeriansäure-lacton aus Allyl-essigsäure.

10 g Allyl-essigsäure wurden in 150 cm³ Wasser gelöst, mit 7,5 g Silberchlorat und, nachdem dieses in Lösung gegangen war, mit 50 mg Osmiumtetroxyd versetzt. Die Mischung blieb kurze Zeit klar, dann begann sich reichlich Silberchlorid abzuscheiden, und nach 16 Stunden war leichte Bräunung eingetreten. Es wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum auf 50 cm³ eingengt, mit Salzsäure bis zur stark kongosauren Reaktion versetzt und zweimal mit Essigester ausgeschüttelt. Der Essigester hinterliess beim Eindampfen 0,5 g Rückstand, der langsam krystallisierte. Die saure wässrige Lösung wurde hierauf sechsmal mit je 100 cm³ tertiärem Amylalkohol ausgeschüttelt, die Auszüge mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum gut getrocknet. Erhalten wurden 9,8 g farbloser Syrup, der wie folgt über das Cadmiumsalz gereinigt wurde. Er wurde 2 Stunden mit überschüssiger, wässriger Barytlösung erwärmt und der Überschuss hierauf mit Kohlendioxyd ausgefällt. Es wurde aufgeköcht, heiss filtriert und das heisse Filtrat genau mit der nötigen Menge heisser Cadmiumsulfatlösung versetzt, bis eine auszentrifugierte Probe weder Barium- noch

¹⁾ A. v. *Wacek*, H. *Wagner*, Österr. Chem. Ztg. 40, 387 (1937); C. 1938, I, 490.

Sulfat-Ionen enthielt. Dann wurde über wenig Kohle abgenutscht und das klare Filtrat im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in heissem Methanol gelöst, durch Filtration von wenig unlöslichem Material befreit und bis zur Krystallisation stehen gelassen. Beim Impfen trat diese sofort ein. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit Methanol und Äther gewaschen. Die Ausbeute betrug 5 g. Zur Analyse wurde eine Probe aus Wasser-Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Das Salz schmilzt bei raschem Erhitzen bei etwa 193° unter Zersetzung und wird hierauf wieder fest. Bei langsamem Erhitzen tritt keine Schmelze, sondern nur allmähliche Zersetzung ein.

$C_{10}H_{18}O_8Cd$ (378,66)	Ber. C 31,72	H 4,79	Cd 29,69%
	Gef. „ 31,69	„ 5,14	„ 28,15%

Das Cadmiumsalz wurde in heissem Wasser gelöst und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Cadmiumsulfid wurde hierauf über wenig Kohle abgenutscht, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand zweimal im Hochvakuum destilliert. Es wurden 3,2 g farbloses Öl erhalten vom Sdp. 100° bei 0,1 mm. Grössere Mengen werden einfacher nach der Vorschrift von *Leuchs*¹⁾ hergestellt. Das so bereitete Lacton gab dasselbe Cadmiumsalz.

d,l-2,5-Dioxy-valeriansäure-lacton (IIb).

Dieses Lacton wurde in geringer Abänderung einer Vorschrift, die uns von der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.-G.* zur Verfügung gestellt wurde, wie folgt bereitet:

100 g [γ -Chlorpropyl]-brom-malonsäure-diäthylester²⁾ wurden in 100 cm³ 94-proz. Alkohol gelöst und mit 300 g wässriger 33,3-proz. Natronlauge versetzt. Beim Umschütteln ging der Ester zunächst mit gelblicher Farbe in Lösung, dann erstarrte alles unter leichter Erwärmung zu einem dicken Krystallbrei. Es wurden 200 cm³ Wasser zugegeben und die Mischung 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde nochmals mit 100 cm³ Wasser versetzt und der Alkohol vollständig abdestilliert. Nach dem Erkalten wurde mit konz. Salzsäure bis zur stark kongosauren Reaktion versetzt und unter Rückfluss so lange gekocht, bis die Gasentwicklung beendet war. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand sechsmal mit warmem Methylalkohol ausgezogen und diese Auszüge eingedampft. Der Rückstand wurde wieder sechsmal mit warmem Essigester ausgezogen, die Lösung filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Nach zweimaliger Fraktionierung wurden 23 g farbloses Öl vom Sdp. 70° bei 0,1 mm oder 123—125° bei 10 mm Druck erhalten.

¹⁾ *H. Leuchs, E. Möbis, B. 42, 1228 (1909).*

²⁾ *E. Fischer, M. Bergmann, A. 398, 121 (1913).*

Das Amid krystallisierte gut, war aber äusserst hygroskopisch. Zur Charakterisierung besser geeignet ist das

Phenylhydrazid. 0,3 g *d,l*-2,5-Dioxy-valeriansäure-lacton wurden mit 0,44 g Phenylhydrazin in 5 cm³ absolutem Alkohol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Lösung färbte sich leicht orange. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther bis zum Auftreten der ersten Trübung versetzt. Sehr bald trat Krystallisation ein. Die Krystalle wurden mit Äther gewaschen und aus Alkohol-Äther umkrystallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 106—107° korr. Zur Analyse wurde bei 0,0005 mm und 70° Blocktemperatur sublimiert.

$C_{11}H_{16}O_3N_2$ (224,26)	Ber. C 58,91	H 7,19	N 12,49%
	Gef. „ 59,21	„ 7,25	„ 12,77%

d,l- α -Oxy- β , β -dimethyl-butylolacton (IIc).

Dieses Lacton wurde von *Glaser*¹⁾ aus β -Oxy- α , α -dimethylpropion-aldehyd²⁾ mittelst der Cyanhydrin-Reaktion bereitet. Wir benützten hierzu die bei der Herstellung von (IIa) beschriebene Modifikation. Das so bereitete Lacton destillierte im Vakuum von 11 mm bei 120°. Es erstarrte sofort und schmolz roh bei 75—78°. *Glaser* gibt einen Smp. von 55° an. Da das Produkt aber sehr hygroskopisch ist, sollte auf diesen Unterschied kein zu grosser Wert gelegt werden. Das Phenylhydrazid krystallisierte bisher nicht. Ebenso wenig gelang es, mit Diphenylhydrazin, p-Nitro-phenylhydrazin und Hydrazin krystallisierte Derivate zu bereiten. Leicht krystallisiert hat bisher nur das

Amid. Dieses wurde wie das von (IIa) hergestellt und aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Es schmolz bei 123—124° korr. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 125° Blocktemperatur sublimiert.

$C_6H_{13}O_3N$ (147,17)	Ber. C 48,96	H 8,90	N 9,52%
	Gef. „ 48,82	„ 8,40	„ 9,30%

Spaltung in optische Antipoden. 1,3 g Lacton wurden in 5 cm³ Wasser gelöst und mit der Lösung von 3,5 g Chinin in 7 cm³ Alkohol 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert, die trübe wässrige Lösung zur Entfernung von Chinin zweimal mit Äther ausgeschüttelt und im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeeengt. Es krystallisierten 1,45 g Salz vom Smp. 185—186° in langen Prismen. Dieses Salz wurde aus Wasser-Methanol umkrystallisiert und gab 1,2 g Krystalle vom Smp. 186—187° (Salz A). Die wässrigen Mutterlaugen wurden im Vakuum ganz eingedampft und der Rückstand zweimal aus Methanol-Äther (1 : 6) umkrystallisiert. Es wurden 1,3 g wollige Nadeln vom Smp. 174—175° erhalten (Chininsalz B). Aus den letzten Mutterlaugen, die noch freies Lacton enthielten, konnten durch nochmaliges Kochen mit Chinin weitere Mengen der beiden Salze erhalten werden.

¹⁾ *E. Glaser*, M. 25, 47 (1904).

²⁾ *L. Wessely*, M. 21, 216 (1900).

Linksdrehendes Lacton. 1,2 g Chininsalz (A) vom Smp. 186—187° korr. wurden in Methanol-Wasser gelöst und mit der wässrigen Lösung von 1,2 g Bariumhydroxyd versetzt. Das ausgefällte Chinin wurde durch Ausschütteln mit Chloroform und Äther entfernt. Aus der wässrigen Lösung wurde das Bariumion mit Schwefelsäure ganz genau ausgefällt. Nach Filtration über eine Spur Kohle wurde die klare wässrige Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 100° Badtemperatur sublimiert. Erhalten wurden 80 mg Lacton, das sofort krystallisierte, aber sehr hygroskopisch war. Es schmolz bei 80—85°. Aus Äther-Pentan liess es sich umkrystallisieren. Die spez. Drehung einer umkrystallisierten Probe betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -15,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 2,80$ in Aceton).

28,0 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{15} = -0,43^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Amid des linksdrehenden Lactons. 40 mg linksdrehendes Lacton wurden wie bei der inaktiven Verbindung ins Amid übergeführt. Dieses wurde aus Methanol-Äther umkrystallisiert und schmolz bei 124—124,5°. Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden *d,l*-Amid schmolz bei 118—120°.

Rechtsdrehendes Lacton. 1 g Chininsalz (B) vom Smp. 176—177° wurden ganz wie das Salz (A) zerlegt. Das erhaltene Lacton wurde zweimal im Hochvakuum sublimiert und schmolz bei 78—80° nach vorherigem Sintern bei 70°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -11,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,68$ in Aceton).

16,8 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,19^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Amid des rechtsdrehenden Lactons. Dieses wurde wie die anderen Amide bereitet. Nach Sublimation und Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton-Äther schmolz es bei 124—124,5°. Es zeigte keine merkbare optische Drehung. Sowohl bei Natriumlicht wie bei grünem Quecksilberlicht wurde $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = 0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,68$ in Methanol) gefunden.

2,4-Dioxy-valeroyl- β -alanin-methylester (IVa).

1 g 2,4-Dioxy-valeriansäure-lacton (IIa) wurden in 2 cm³ Methanol gelöst und in das siedende Gemisch die Lösung von 0,8 g frisch im Vakuum destilliertem β -Alanin-methylester¹⁾ (Sdp. 60 mm, 84°) in 2 cm³ Methanol langsam eingetroppt. Anschliessend wurde noch 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,001 mm destilliert. Bei einer Badtemperatur bis 100° wurde zunächst ein

¹⁾ Lengfeld, Stieglitz, Am. Chem. J. **15**, 508 (1893); W. J. Hale, E. M. Honan, Am. Soc. **41**, 775 (1919); A. P. N. Franchimont, H. Friedmann, R. **25**, 75 (1906).

kleiner Vorlauf abgetrennt. Die Hauptmenge ging bei 135—140° Badtemperatur über. Es wurden 1,1 g farbloses, dickes Öl erhalten.

$C_9H_{17}O_5N$ (219,48) Ber. N 6,39 Gef. N 6,58%

Verseifung. Zur biologischen Prüfung wurde eine Probe wie folgt verseift. 50 mg Ester wurden mit der Lösung von 20 mg Natriumhydroxyd in 2,3 cm³ Wasser 8 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Salzsäure genau neutralisiert und direkt zur Prüfung verwendet.

d,l-2,5-Dioxy-valeroyl- β -alanin-methylester (IVb).

Der Ester wurde, genau wie beim 2,4-Dioxy-derivat beschrieben, gewonnen. Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,001 mm und 135° Badtemperatur destilliert. Der Ester stellt ein farbloses, dickes Öl dar.

Analog wurde der entsprechende Äthylester bereitet.

$C_{10}H_{19}O_5N$ (233,26) Ber. N 6,00 Gef. N 6,09%

Für biologische Versuche wurde wiederum eine Probe alkalisch verseift.

[*d,l*- α,γ -Dioxy- β,β -dimethyl-butyroyl]- β -alanin-methylester (IVc).

(*d,l*-Pantothensäure-methylester.)

1,2 g *d,l*- α -Oxy- β,β -dimethyl-butylolacton und 1,25 g β -Alanin-methylester wurden in 8 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand im Molekularkolben im Hochvakuum destilliert. Unter 0,001 mm Druck wurde bis 100° Badtemperatur ein kleiner Vorlauf abgetrennt. Die verbleibende Substanz ging bei einer Badtemperatur bis 130° vollständig als farbloses, dickes Öl über.

$C_{10}H_{19}O_5N$ (233,26) Ber. C 51,49 H 8,22 N 6,00%
Gef. „ 51,15 „ 8,42 „ 6,17%

Eine Probe des Esters wurde für biologische Versuche, wie bei dem Homologen beschrieben, alkalisch verseift.

Optisch aktive Formen. Die optisch aktiven α -Oxy- β,β -dimethyl-butylolactone wurden genau so mit β -Alanin-methylester umgesetzt. Der aus dem linksdrehenden Lacton [$\alpha_D^{17} = -15,3^\circ$ erhaltene Ester (IVc) zeigte eine spez. Drehung von [$\alpha_D^{15} = +37,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,047$ in Aceton). Ob teilweise Racemisierung eingetreten ist, soll später geprüft werden.

Die Mikroanalysen wurden im Laboratorium der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.-G.* ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.