

7. Die verschiedenen Aminosäuren des Myosins müssen im Krystalliten statistisch verteilt sein. Es lässt sich jedoch nicht entscheiden, ob dies schon für die einzelne Peptidkette zutrifft oder ob mehr oder weniger regelmässig gebaute Ketten mit statistischen Verschiebungen in der Längsrichtung vorliegen.

8. Aus der Schärfe der Interferenzen lässt sich schliessen, dass die Querausdehnung der Krystallite im getrockneten Präparat wesentlich grösser ist als diejenige der Myosinbündel im gequollenen Zustand, wie sie aus dem Verhalten der Doppelbrechung gefolgert wurde.

Aarau,  
Cambridge, Zoological Laboratory.

### 61. *d,l*-2,3-Dioxy-3-methyl-butyryl- $\beta$ -alanin

von W. Schindler und T. Reichstein.

(28. III. 42.)

Für vergleichende Versuche wurde 2,3-Dioxy-3-methyl-butyryl- $\beta$ -alanin (III) benötigt, ein niederes Homologes der Pantothenensäure (I)<sup>1</sup>). Zur Synthese dieses Stoffes sollte zunächst versucht werden, 2,3-Dioxy-3-methyl-buttersäure-methylester (V) mit  $\beta$ -Alaninester (VI) umzusetzen. Schon die Bereitung der 2,3-Dioxy-3-methyl-buttersäure (IV) nach Kögl und Mitarbeitern<sup>2</sup>) stiess auf Schwierigkeiten. Sie liess sich dann allerdings leicht aus  $\beta$ , $\beta$ -Dimethyl-acrylsäure (VII) durch Hydroxylierung mit Silberchlorat und Osmiumtetroxyd nach der Methode von Hofmann<sup>3</sup>) herstellen<sup>4</sup>). Das aus dem Ester mit Ammoniak oder Hydrazin bereitete Amid bzw. Hydrazid krystallisierte jedoch nicht. Dies erschwerte die Bestimmung der zum Umsatz mit dem empfindlichen  $\beta$ -Alaninester nötigen Bedingungen, weshalb dem folgenden Weg<sup>5</sup>) der Vorzug gegeben wurde.

$\beta$ , $\beta$ -Dimethyl-acrylsäure (VII) wurde in das Chlorid (VIII) übergeführt und dieses in Pyridinlösung mit  $\beta$ -Alanin-äthylester (VI) umgesetzt. Es entstand der Dimethyl-acryloyl- $\beta$ -alanin-äthylester (IX),

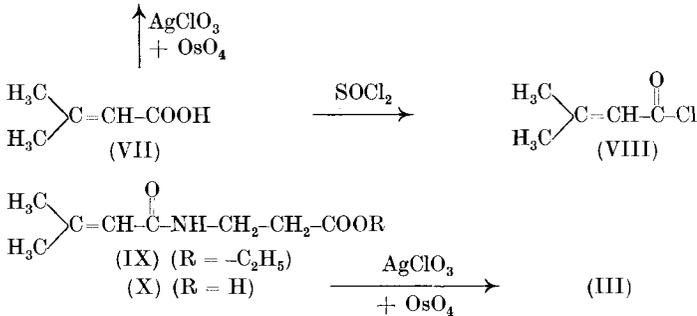
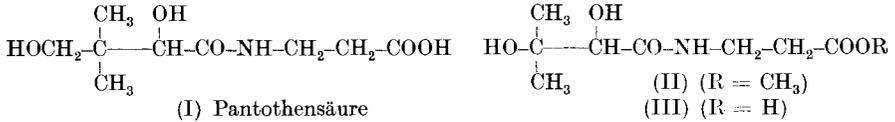
<sup>1</sup>) R. J. Williams, R. T. Major, Science **91**, 246 (1940).

<sup>2</sup>) F. Kögl, H. Duisberg, H. Erxleben, A. **489**, 156 (1931).

<sup>3</sup>) K. A. Hofmann, O. Ehrhart, O. Schneider, B. **46**, 1657 (1913).

<sup>4</sup>) Es wurde die von J. W. E. Glattfeld und E. C. Lee, Am. Soc. **62**, 354 (1940), für die Herstellung von *d,l*-Threonsäure aus 3-Oxy-crotonensäure beschriebene Ausführungsform benützt. Vgl. auch T. Reichstein, A. Grüssner, Helv. **23**, 650 (1940).

<sup>5</sup>) Die Bereitung von  $\alpha$ , $\delta$ -Dioxyvaleryl- $\beta$ -alanin auf einem ähnlichen Weg, wobei aber die Hydroxylierung mit Permanganat durchgeführt wurde, ist von B. Lythgoe, T. F. Macrae, R. H. Stanley, A. R. Todd, E. Work, Biochem. J. **34**, 1335 (1940), beschrieben worden.



aus dem sich durch alkalische Verseifung leicht die gut krystallisierende freie Säure (X) gewinnen liess. Hydroxylierung derselben mit Silberchlorat und Osmiumtetroxyd lieferte das gesuchte Produkt (III), das über den im Hochvakuum destillierbaren Methylester (II) gereinigt, als Bariumsalz isoliert und als gut krystallisierendes Benzylthiuroniumsalz charakterisiert wurde.

### Experimenteller Teil.

2, 3-Dioxy-3-methyl-buttersäure-methylester (V).

5 g  $\beta$ ,  $\beta$ -Dimethyl-acrylsäure (VII)<sup>1)</sup> wurden in 250 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit 25 mg Osmiumtetroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und dann innerhalb 24 Stunden in drei Portionen mit der Lösung von 3,18 g Silberchlorat in 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Schon bei der ersten Zugabe trübte sich die Lösung unter Bildung von Silberchlorid. Nach Ablauf der 24 Stunden wurde filtriert, das Filtrat kurz mit Schwefelwasserstoff behandelt und nochmals über eine Spur Kohle blank filtriert. Das farblose Filtrat wurde nun im Vakuum zum Syrup eingedampft und dieser während 4 Minuten mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung geschüttelt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im *Claisen*-Kolben destilliert. Bei 0,2 mm Druck und 58—60° wurden 4 g Ester als farbloses Öl erhalten. Das daraus bereitete Amid und Hydrazid krystallisierten nicht.

<sup>1)</sup> Diese Säure wurde uns von der *J. R. Geigy A.G.*, Basel, freundlichst zur Verfügung gestellt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Dimethyl-acryloyl- $\beta$ -alanin-äthylester (IX).

2 g  $\beta$ ,  $\beta$ -Dimethyl-acrylsäure (VII) wurden mit 10 cm<sup>3</sup> reinem, frisch destilliertem Thionylchlorid  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde destilliert und das bei 145—150° übergehende Säurechlorid<sup>1)</sup> aufgefangen. Die Ausbeute betrug 1,8 g.

1,6 g frisch im Vakuum destillierter  $\beta$ -Alanin-äthylester<sup>2)</sup> wurden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin versetzt und auf -10° abgekühlt. Unter Umschwenken wurde hierauf die Lösung von 1,8 g Dimethyl-acrylsäure-chlorid in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zugegeben, wobei ein Niederschlag von Pyridin-hydrochlorid ausfiel. Die Mischung wurde zunächst 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann in einen Scheidetrichter gespült, dreimal mit wenig gesättigter Pottaschelösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 2,2 g eines gelblichen Öles, das in einem *Claisen*-Kolben im Hochvakuum destilliert wurde. Erhalten wurden 1,5 g eines schwach gelblichen Öles vom Sdp. 115—117° bei 0,08 mm.

Dimethyl-acryloyl- $\beta$ -alanin (X).

1,5 g des obigen Esters wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 550 mg (= 1,2 Mol) Kaliumhydroxyd in 12 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 7 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Kohlendioxyd auf Lackmus neutralisiert, im Vakuum zu dünnem Syrup eingeengt, dieser mit 2-n. Schwefelsäure bis zur stark kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde stark eingeengt, worauf sich in reichlicher Menge farblose Krystalle abschieden. Sie schmolzen nach Abnutschen, Waschen mit Äther und Trocknen im Vakuum bei 100—101°. Die Ausbeute betrug 920 mg, entsprechend 71% der Theorie. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

2,041 mg Subst. gaben 0,157 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°; 725 mm)  
 C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N (171,19) Ber. N 8,18 Gef. N 8,52%

2, 3-Dioxy-3-methyl-butryryl- $\beta$ -alanin-methylester (II).

900 mg Dimethyl-acryloyl- $\beta$ -alanin (X) vom Smp. 100° wurden unter leichtem Wärmen in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, abgekühlt, mit 25 mg Osmiumtetroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und dann innerhalb 24 Stunden in drei Portionen mit der Lösung von 350 mg Silberchlorat ( $\frac{1}{3}$  Mol) in 10 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, wobei sofort die Abscheidung von Silberchlorid einsetzte. Zum Schluss wurde noch 72 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann filtriert, die klare Lösung kurz mit Schwefelwasserstoff behandelt und über wenig Kohle nochmals fil-

<sup>1)</sup> H. Staudinger, E. Ott, B. **44**, 1636 (1911).

<sup>2)</sup> E. Abderhalden, A. Fodor, Z. physiol. Ch. **85**, 118 (1913).

triert. Das klare Filtrat wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur zum Syrup eingedampft. Dieser wurde in wenig Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 4 Minuten stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,005 mm Druck und 105—108° Badtemperatur destilliert. Erhalten wurden 720 mg farblosen Öles, von dem eine Mittelfraktion zur Analyse gesandt wurde.

$C_9H_{17}O_3N$  (219,24) Ber. N 6,39 Gef. N 6,90%

Benzyl-thiuroniumsalz des 2, 3-Dioxy-3-methyl-butyril- $\beta$ -alanins.

235 mg Methylester (II) wurden mit einer filtrierten Lösung von 170 mg Bariumhydroxyd (= 1 Mol) in 10 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde von wenigen Flocken abfiltriert und Kohlendioxyd eingeleitet, wobei eine Spur Bariumcarbonat ausfiel, das abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 70° Badtemperatur eingedampft, der zurückbleibende Syrup in wenig Methanol gelöst, die Lösung filtriert und mit viel Aceton versetzt. Das ausfallende Bariumsalz wurde abgenutscht, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 160 mg. Aus der Mutterlauge liessen sich durch starkes Einengen im Vakuum und Zugabe von Aceton noch 45 mg Bariumsalz derselben Reinheit gewinnen.

205 mg Bariumsalz wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit der Lösung von 162 mg Benzyl-thiuronium-sulfat in 10 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt. Das ausfallende Bariumsulfat wurde abzentrifugiert, mit Methanol gewaschen und die klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit viel Aceton ausgekocht, die Acetonlösung blank filtriert und stark eingengt, wobei reichliche Krystallisation eintrat. Die ausfallenden Krystalle wurden abgenutscht und noch dreimal analog aus Aceton umkrystallisiert. Auf diese Weise wurden 170 mg farblose Nadeln vom Smp. 154—156° erhalten, die zur Analyse im Hochvakuum bei 60° getrocknet wurden.

$C_{16}H_{25}O_5N_3S$  (371,45) Ber. C 51,73 H 6,79 N 11,31 S 8,63%  
Gef. „ 51,85 „ 6,84 „ 11,22 „ 8,45%

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.