

## 104. Eine neue Synthese des Pantethins.

Vorläufige Mitteilung<sup>1)</sup>

von M. Viscontini, K. Adank, N. Merklng, K. Ehrhardt und P. Karrer.

(21. IV. 53.)

Pantethin wurde von *Th. Wieland & E. Bokelmann*<sup>2)</sup> durch Kondensation von Pantothersäure mit Cystamin nach dem Prinzip der Peptidsynthesen mittels gemischter Säureanhydride<sup>3)</sup> dargestellt. Eine Synthese des Pantethins haben *J. Baddiley & E. M. Thain*<sup>4)</sup> beschrieben. In dieser wurde Carbobenzoxy- $\beta$ -alanin-azid mit 2-Benzylthioäthylamin zum entsprechenden Carbobenzoxy- $\beta$ -alanyl-[S-benzyl-thioäthyl]-amid kondensiert, in diesem Carbobenzoxy- und Benzylrest reduktiv entfernt und das entstandene N- $\beta$ -Alanyl-2-mercapto-äthylamin mit D(-)-Pantolacton kondensiert. Eine weitere Synthese des Pantethins hat *R. Schwyzer*<sup>5)</sup> mitgeteilt, die zu S-Acyl-pantetheinderivaten führt.

Wir haben Pantethin auf einem weiteren Weg hergestellt, der sich nicht nur durch Einfachheit, sondern auch durch die guten Ausbeuten als vorteilhaft erweist.

Bromäthyl-phtalimid (I)<sup>6)</sup> wurde mittels  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  in das „Bunte-Salz“<sup>7)</sup> II verwandelt, dieses durch Jod zum Di-[phtalimidoäthyl]-disulfid (III) oxydiert, letzteres durch Bromwasserstoff oder Hydrazin gespalten, wobei neben Phtalsäure bzw. Phtalsäurehydrazid Cystamin (IV) entstand. Dieses liess sich durch Phtalyl- $\beta$ -alanylchlorid (V) in Di-[phtalyl- $\beta$ -alanyl]-cystamin (VI) und letzteres mittels Hydrazin in Di-[ $\beta$ -alanyl]-cystamin (VII) überführen. Schliesslich reagiert Di-[ $\beta$ -alanyl]-cystamin mit 2 Mol. D(-)- $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta$ -dimethyl-butyro- $\gamma$ -lacton (D(-)-Pantolacton) unter Bildung des Pantethins (VIII):

<sup>1)</sup> Vorgetragen am 1. März 1953 in der Sitzung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft (Neuchâtel), vgl. *Chim.* **7**, 91 (1953).

<sup>2)</sup> *Naturwiss.* **38**, 384 (1951).

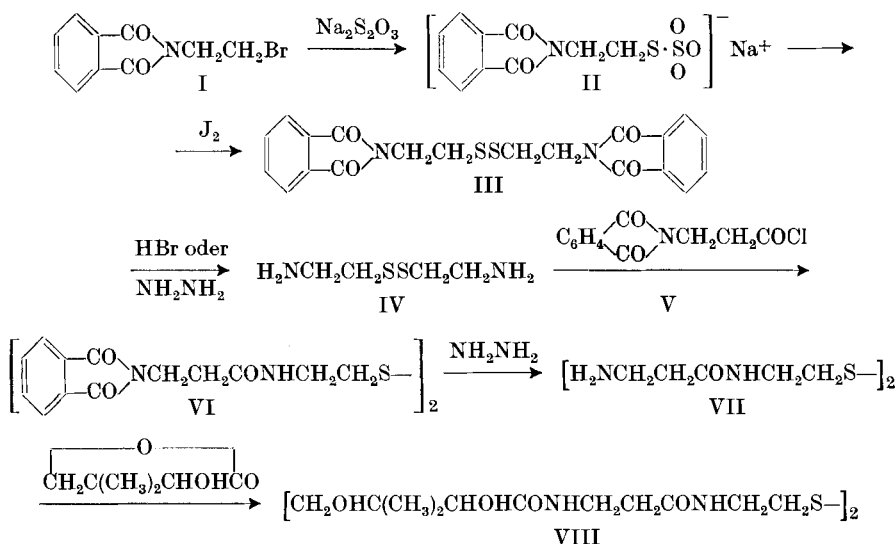
<sup>3)</sup> *A.* **569**, 122 (1950); **572**, 190 (1951).

<sup>4)</sup> *Soc.* **1952**, 800.

<sup>5)</sup> *Helv.* **35**, 1903 (1952).

<sup>6)</sup> *Org. Syntheses* **7**, 19.

<sup>7)</sup> *H. E. Westlake jr. & G. Dougherty*, *Am. Soc.* **63**, 658 (1941); **64**, 149 (1942). *G. G. Stoner & G. Dougherty*, *Am. Soc.* **63**, 987 (1941). *W. Dirscherl & F. W. Weingarten*, *A.* **574**, 131 (1951).



Di-[phthalimidoäthyl]-disulfid (III), Smp. 138°, krist.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$  (412,2) Ber. N 6,80 S 15,57% Gef. N 6,85 S 15,30%

Cystamin (IV). Dihydrochlorid Smp. 209—210° krist. Dihydrobromid Smp. 238—239° krist.

$\text{C}_4\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$  (225,2) Ber. S 28,47 Cl 31,53% Gef. S 28,3 Cl 31,4%

Di-[phthalyl- $\beta$ -alanyl]-cystamin (VI), Smp. 210°, krist.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2$  Ber. C 56,30 H 4,72 N 10,10 S 11,56%  
(554,3) Gef. ,, 56,82 ,, 4,92 ,, 10,28 ,, 11,41%

Di-[ $\beta$ -alanyl]-cystamin-oxalat (VII), Smp. 186°, krist.

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_2$  (COOH)<sub>2</sub> Ber. C 37,47 H 6,29 N 14,57%  
(384,3) Gef. ,, 36,91 ,, 5,90 ,, 14,44%

Pantethin (VIII) wurde durch Verteilungschromatographie an *Whatman*-Cellulosepulver gereinigt und in analysenreiner, aber bisher nur in amorpher Form als in Wasser leicht und in Alkoholen ziemlich gut lösliche Verbindung erhalten. Sie gibt eine stark positive, beständige Biuretreaktion.

$\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$  Ber. C 47,63 H 7,64 N 10,10 S 11,57%  
(554,7) Gef. ,, 47,34 ,, 7,55 ,, 9,83 ,, 11,34%

$[\alpha]_D^{22} = +17,7^\circ (\pm 0,3^\circ)$  (in Wasser)

Nach Mitteilung von Herrn Prof. *F. Leuthardt*, Zürich, besitzt das Präparat in Gegenwart von ATP und des spezifischen Apoenzyms die volle enzymatische, acetylierende Wirksamkeit des Coenzyms A. Unter denselben Bedingungen erwiesen sich Pantothensäure und eine Mischung von Pantothensäure und Cystamin enzymatisch inaktiv.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.