

145. Krystallisierte Chininsalze der (+)- und (—)-Pantothensäure und die biologische Wirksamkeit des *d*(+)-Pantothensäure-äthylesters

von A. Grüssner, M. Gätzi-Fichter und T. Reichstein.

(12. IX. 40.)

Vor kurzem beschrieben wir ein einfaches Verfahren zur Herstellung der β -Alanide von Oxysäuren¹⁾, welches darauf beruht, dass man Oxylactone mit Estern, Salzen oder Amiden des β -Alanins umsetzt und das insbesondere auch zur Herstellung von Pantothensäure sehr geeignet ist. In verschiedenen, vor kurzem erschienenen Mitteilungen von *Babcock* und *Jukes*²⁾, *Williams* und Mitarbeitern³⁾⁴⁾⁵⁾, *Stiller* und Mitarbeitern⁶⁾ ist zur Synthese der Pantothensäure und verwandter Stoffe dasselbe Verfahren als besonders geeignet befunden worden. Auch der dort⁶⁾ zur Gewinnung der optisch aktiven Formen beschrittene Weg ist mit dem von uns benützten fast bis in alle Einzelheiten identisch, so wurde die Spaltung der 2,4-Dioxy-3,3-dimethylbuttersäure (I) in die optischen Antipoden auch über die Chininsalze erreicht. Dies ist kein Zufall, denn von allen leicht zugänglichen Alkaloiden ist für diesen Zweck nur Chinin gut geeignet.

In unserer letzten Mitteilung wurde nur die Bereitung des reinen (+)-Pantothensäure-esters beschrieben, wobei einschränkend erwähnt wurde, dass noch weitere Versuche zeigen sollen, ob bei der Bereitung keine partielle Racemisierung eingetreten ist. Es zeigte sich, dass es sich wirklich um die optisch reine Form gehandelt hat. Inzwischen wurde auch der biologisch unwirksame (—)-Pantothensäure-ester bereitet. Da dieser aber neuerdings auch von den Amerikanern⁶⁾ beschrieben wurde, so sollen nur diejenigen Punkte erwähnt werden, die eine Ergänzung darstellen.

Während das zur Bereitung der (+)-Säure als Ausgangsmaterial benötigte (—)-Lacton (II) aus dem schwerlöslichen Chininsalz sofort in optisch reiner Form erhalten wird, ist das aus dem leichtlöslichen Chininsalz erhältliche (+)-Lacton (III) naturgemäss immer mit etwas Racemat verunreinigt. *Stiller* und Mitarbeiter⁶⁾ gewannen es

¹⁾ T. Reichstein, A. Grüssner, *Helv.* **23**, 650 (1940).

²⁾ S. H. Babcock Jr., T. H. Jukes, *Am. Soc.* **62**, 1628 (1940).

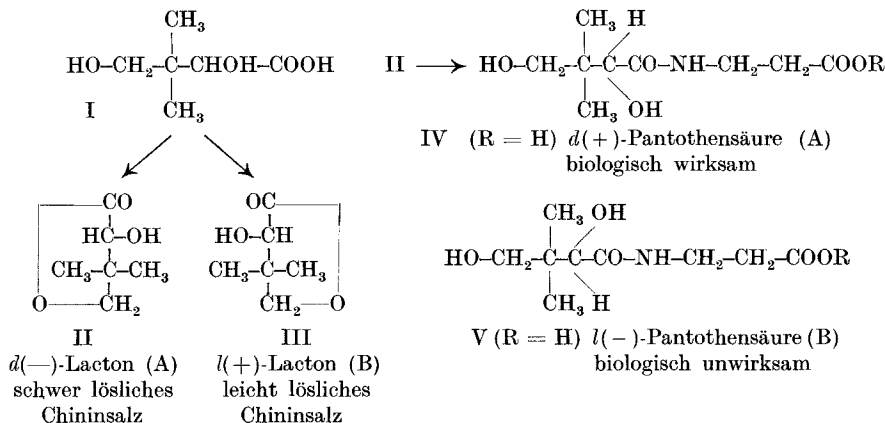
³⁾ H. K. Mitchell, H. H. Weinstock Jr., E. E. Snell, S. R. Stanbery, R. J. Williams, *Am. Soc.* **62**, 1776 (1940).

⁴⁾ R. J. Williams, H. K. Mitchell, H. H. Weinstock Jr., E. E. Snell, *Am. Soc.* **62**, 1784 (1940).

⁵⁾ H. K. Mitchell, E. E. Snell, R. J. Williams, *Am. Soc.* **62**, 1791 (1940).

⁶⁾ E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, K. Folkers, *Am. Soc.* **62**, 1785 (1940).

einfach durch Umkrystallisieren des über das leichtlösliche Chininsalz angereicherten Produktes. Wir fanden, dass auch das Bariumsalz für die Reinigung gut brauchbar ist. Zur Abklärung, welche der beiden Formen (II) oder (III) den beiden Lactonen zuzuordnen sind, haben wir das (—)-Lacton ins Phenylhydrazid verwandelt. Dieses ist ölig, liess sich aber durch Destillation im Hochvakuum reinigen.



Es zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{18^\circ} = +33,2^\circ$ (in Alkohol). Vor- ausgesetzt, dass die *Hudson'sche Regel*¹⁾ auf diesen Stoff anwendbar ist²⁾, so ist dem (—)-Lacton (A) somit Formel (II) zu erteilen, wobei die Projektion wie üblich nach *E. Fischer* definiert ist. Es wäre dann als *d*(—)-Lacton zu bezeichnen, und die daraus resultierende, rechtsdrehende Pantothensäure (IV) als *d*(+)-Pantothensäure.

Die beiden optisch reinen Lactone wurden in die entsprechenden optisch aktiven Pantothensäure-ester (IV) und (V) (R = C₂H₅) über- geföhrt, aus denen sich leicht beliebige Salze gewinnen lassen. Wir geben dem Wege über die Ester den Vorzug vor der direkten Ge- winnung der Salze, die ebenfalls möglich ist^{3) 4) 5) 6)}, da sich die Ester durch Destillation im Hochvakuum besonders leicht reinigen lassen.

Krystallisierte Salze der optisch aktiven Pantothensäuren sind bisher nicht beschrieben worden. *Stiller* und Mitarbeiter⁷⁾ beschrieben dagegen das krystallisierte Benzyl-thiuroniumsalz der racemischen

¹⁾ *C. S. Hudson*, Am. Soc. **39**, 462 (1917).

²⁾ Dies könnte besonders mit Hilfe der Verschiebungsregel von *Freudenberg* geprüft werden. *K. Freudenberg*, B. **66**, 177 (1933).

³⁾ *T. Reichstein*, A. Grüssner, Helv. **23**, 650 (1940).

⁴⁾ *S. H. Babcock Jr.*, *T. H. Jukes*, Am. Soc. **62**, 1628 (1940).

⁵⁾ *R. J. Williams*, *H. K. Mitchell*, *H. H. Weinstock Jr.*, *E. E. Snell*, Am. Soc. **62**, 1784 (1940).

⁶⁾ *H. K. Mitchell*, *E. E. Snell*, *R. J. Williams*, Am. Soc. **62**, 1791 (1940).

⁷⁾ *E. T. Stiller*, *S. A. Harris*, *J. Finkelstein*, *J. C. Keresztesy*, *K. Folkers*, Am. Soc. **62**, 1785 (1940).

Pantothensäure. Barium- und Calciumsalze, die sich durch Umfällung reinigen lassen, sind zwar nach Angaben der genannten Autoren mikrokristallin (anisotrop), bieten jedoch keine Gewähr für Reinheit, da sie sich nicht in deutlich ausgebildeten Kristallen erhalten lassen. Auf der Suche nach eindeutig kristallisierbaren Salzen fanden wir im Chinin wieder eine geeignete Base¹⁾. Mit beiden optisch aktiven Pantothensäuren werden kristallisierte Salze erhalten, die sich in ihrer Löslichkeit, besonders in Aceton sehr stark unterscheiden, so dass auch racemische Pantothensäure mit Hilfe von Chinin in die optisch aktiven Formen gespalten werden kann. Das Chininsalz der biologisch wirksamen *d*(+)-Pantothensäure (IV) (R = H) ist in Aceton relativ gut löslich und kristallisiert aus heissem Aceton in farblosen Nadeln vom Smp. 136° korr., die 1 Mol Wasser enthalten, das sich schwer ganz vertreiben lässt. Es besitzt die spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{19} = -95^{\circ}$ (in Wasser). Das Chininsalz der biologisch unwirksamen *l*(-)-Pantothensäure ist auch in heissem Aceton sehr schwer löslich. Es kristallisiert aus Alkohol in äusserst feinen, filzigen Nadelchen, die bei 183,5° schmelzen und zeigt die spez. Drehung von $[\alpha]_D^{18} = -121^{\circ}$ (in Wasser).

Auch die Natriumsalze der beiden optisch aktiven Pantothensäuren sind inzwischen kristallinisch erhalten worden, doch handelt es sich um äusserst hygroskopische Substanzen, so dass noch keine genaueren Bestimmungen gemacht werden konnten.

Bezüglich der biologischen Prüfung an Ratten liegen eindeutige Resultate über die Wirkung der zwei optisch aktiven Pantothensäure-äthylester vor, über die der folgende Bericht aus dem pharmakologischen Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel, orientiert.

Der *d*(+)-Pantothensäure-ester (IV, R = C₂H₅) erweist sich in Dosen von 10 γ pro Tag an der Ratte als stark wirksam. Die Gewichtszunahme betrug im Durchschnitt 1,5 g pro Tag, während die Kontrolltiere 0,35 g pro Tag zunahmen. Mit 50 γ *d*(+)-Pantothensäure-ester pro Tag war der tägliche Gewichtsanstieg noch etwas ausgeprägter als mit 10 γ , er betrug 1,9 g. Auch bei Zufuhr sehr viel grösserer Mengen *d*(+)-Pantothensäure-ester, nämlich 1,5 mg, konnte keine grössere Gewichtszunahme erzielt werden. Mit 300 γ racemischem Pantothensäure-methylester wurde eine Gewichtszunahme von 2,3 g, mit 30 γ eine solche von 2,1 g pro Tag erreicht. Die Kontrolltiere nahmen bei diesem Versuch etwas stärker, nämlich um 0,7 g täglich zu; die Gewichts Differenz zwischen den mit racemischem Pantothensäure-ester gefütterten Tieren und den Kontrollen ist also gleich gross wie bei den Versuchen mit *d*(+)-Pantothensäure-ester.

¹⁾ Anmerkung während der Korrektur: Siehe hierzu die inzwischen erschienene Arbeit von *R. Kuhn* und *Th. Wieland*, B. **73**, 971 (1940).

Der tägliche Bedarf der Ratte an *d*(+)-Pantothensäure dürfte bei etwa 10 γ liegen.

Im Gegensatz zum *d*(+)-Pantothensäure-ester erwies sich der *l*(-)-Ester in Dosen von 10 γ als ganz unwirksam (s. Kurvenbild S. 1280), in solchen von 50 γ als kaum wirksam. Dies bestätigt die Resultate der amerikanischen Forscher^{1) 2) 3)} und ergänzt sie insofern, als sich an Ratten nicht nur die freie *d*(+)-Säure und ihre Salze, sondern auch die Ester als wirksam erweisen.

Das racemische Lacton (II) bewirkte an Ratten, die gleichzeitig β -Alanin erhielten, in Dosen von 3 mg pro Tag eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,2 g täglich, während die Kontrolltiere eine solche von 0,42 g aufwiesen. In einer anderen Versuchsreihe wurde durch tägliche Zulage von 0,5 mg *d*(-)-Lacton ein Gewichtsanstieg von 1,8 g pro Tag erzielt.

Bemerkenswert ist, dass ausser der Gewichtszunahme auch eine deutliche Vermehrung der Reticulocytenzahlen in den ersten Tagen nach der Pantothensäure-Zufuhr beobachtet wurde. Zur Feststellung, ob es sich dabei um eine spezifische Wirkung der Pantothensäure handelt, sind noch weitere Versuche notwendig. Es wurde auch bei Zufuhr anderer Vitamine eine Zunahme der Reticulocyten festgestellt. So haben *Ferranini* und *Muratori*⁴⁾ nach Zufuhr von 6 mg Nicotinsäure an 100 g schweren Ratten erhöhte Reticulocytenzahlen gefunden. *v. Euler* und *Malmberg*⁵⁾ haben nach Verabreichung von Ascorbinsäure die gleiche Beobachtung gemacht.

Von Bedeutung wären klinische Versuche darüber, ob sich gewisse Anämien mit Pantothensäure günstig beeinflussen lassen.

Biologische Prüfung der Pantothensäure

von *Hilde Pfaltz*.

Zur biologischen Prüfung der Pantothensäure-Präparate wurde einerseits der Rattenwachstumstest, andererseits die Bestimmung der Reticulocytenzahlen herangezogen.

1. Wachstum. Für die Versuche wurden weisse Ratten eigener Zucht (Glaxostamm) verwendet. Sie wurden bis zum Alter von 4—5 Wochen auf Normalkost gehalten und wiesen nach dieser Zeit ein Gewicht von 50—60 g auf. Zur Vorbereitung für die Auswertungen wurden die Tiere bis zum Eintritt annähernder Gewichtskonstanz auf einer Grundkost folgender Zusammensetzung gehalten:

¹⁾ *H. K. Mitchell, H. H. Weinstock Jr., E. E. Snell, S. R. Stanbery, R. J. Williams, Am. Soc. 62, 1776 (1940).*

²⁾ *R. J. Williams, H. K. Mitchell, H. H. Weinstock Jr., E. E. Snell, Am. Soc. 62, 1784 (1940).*

³⁾ *E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, K. Folkers, Am. Soc. 62, 1785 (1940).*

⁴⁾ *Boll. Soc. ital. Biol. sper. 14, 376 (1939).*

⁵⁾ *Z. physiol. Ch. 261, 103 (1939).*

Reisstärke	27,2 Teile
Casein „Roche“ vitaminfrei	7,2 „
Cocosfett	3,6 „
Salzmischung ¹⁾	1,6 „
Lebertran	0,48 „

Diese Kost wurde durch tägliche Zugabe folgender Faktoren des Vitamin B-Komplexes ergänzt, und zwar wurde diese Tagesdosis jeder Ratte mit der Pipette verabreicht.

10 γ Aneurin
 20 γ Lactoflavin
 20 γ Adermin
 500 γ Nicotinsäure-amid
 500 γ β -Alanin
 3 mg Cholin

Das Gewicht der Tiere wurde zweimal wöchentlich kontrolliert. Gewichtskonstanz bzw. sehr erhebliche Abnahme des ursprünglichen Wachstumsimpulses wurde nach ca. 7 Wochen erreicht. Zu Beginn des Versuches betrug das Durchschnittsgewicht der Ratten etwa 105 g. Die Tiere wiesen keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen an Schleimhäuten, an der Haut oder am Felle auf. Die Versuchsdauer betrug 3—4 Wochen. Das zu prüfende Präparat wurde den Ratten täglich mit der Pipette verabreicht. Als Kontrollen dienten jeweils 6—16 Tiere, die bis zu Ende des Versuches auf der Grundkost gehalten wurden. Auf die Erzielung einer vollständigen Gewichtskonstanz wurde verzichtet, da frühere Erfahrungen gezeigt haben, dass die Auswertung an ca. 5 Monate alten, vollkommen gewichtskonstanten Tieren unregelmässige Resultate lieferte, bzw. dass solche Tiere auf wirksame Präparate nur wenig oder überhaupt nicht mehr ansprachen. Die tägliche Gewichtszunahme unserer Kontrolltiere betrug 0,35—0,7 g. Solche Tiere sprachen auf Hefe- oder Leberpräparate, in denen der gesamte Vitamin B-Komplex enthalten war, mit Gewichtszunahmen von 3—4 g pro Tag während 3 Wochen an. Mit einer voll wirksamen Dosis von Pantothensäure haben wir in der Regel Gewichtszunahmen von 1,5—2 g pro Tag während 3—4 Wochen beobachtet, in einem Ausnahmefall betrug sie 2,7 g.

Nachfolgendes Kurvenbild (Fig. 1) gibt einen Versuch wieder, in dem $d(+)$ - und $l(-)$ -Pantothensäure vergleichend geprüft wurden. Je 5 Tiere erhielten während 3 Wochen je 10 γ $d(+)$ - bzw. 10 γ $l(-)$ -Pantothensäure-äthylester täglich, als Kontrollen wurden 7 Tiere eingesetzt. Die einzelnen Kurven stellen die Mittelwerte der 5 bzw. 7 Tiere dar. Die mit $l(-)$ -Pantothensäure-ester gewonnene Kurve verläuft genau gleich wie diejenige der Kontrolltiere, während für den $d(+)$ -Pantothensäure-ester der starke Gewichtsanstieg deutlich wird.

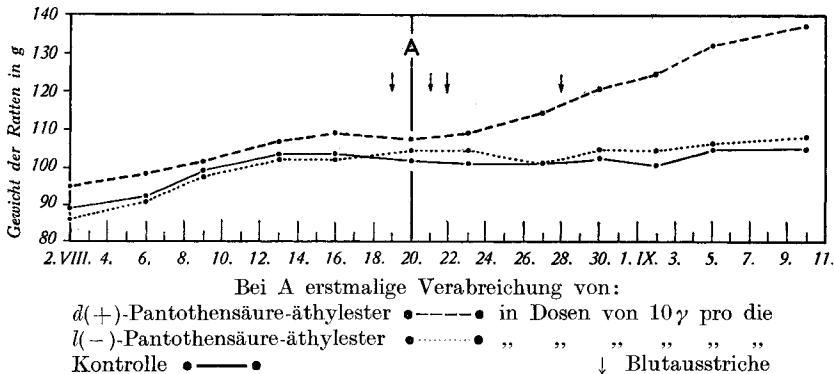


Fig. 1.

¹⁾ R. Kuhn und G. Wendt, B. 71, 781 (1938).

In folgenden Tabellen sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt.

Präparat	Ratte No.	Durchschnittl. Gew. in g Beginn Ende des Versuches		Gewichts- differenz in g	Durch- schnittl. Gewichts- zunahme pro Tag	Dauer des Versuchs in Tagen
<i>d</i> (+)-Pantothensäure-ester 10 γ 50 γ Serie I	988	133	165	32	1,5 g	21
	989	126	158	32		
	990	113	153	40		
	991	86	107	21		
	995	79	101	22		
	996	110	151	41	1,9 g	21
	997	78	114	36		
	998	106	140	34		
	999	122	167	45		
	1000	76	119	43		
<i>d</i> (+)-Pantothensäure-ester 1,5 mg Serie II	906	115	179	64	1,5 g	31
	926	81	145	64		
	927	102	153	51		
	928	98	155	57		
	929	100	154	54		
	930	102	155	53		
<i>l</i> (-)-Pantothensäure-ester 10 γ 50 γ Serie I	1001	115	128	13	0,3 g	21
	1002	94	92	2		
	1003	100	108	8		
	1004	118	120	2		
	1005	92	100	8		
	1006	110	117	7	0,5 g	21
	1007	100	108	8		
	1008	107	110	3		
	1009	127	148	21		
	1010	94	110	16		
Racemischer Pantothensäure-methylester 0,3 mg 0,03 mg Serie II	816	80	151	71	2,3 g	31
	817	83	145	62		
	818	92	177	85		
	819	122	199	77		
	820	99	172	73		
	821	80	138	58	2,1 g	31
	822	100	168	68		
	823	98	171	73		
	824	90	156	66		
	825	75	140	65		

Präparat	Ratte No.	Durchschnittl. Gewicht in g		Gewichts- differenz in g	Durch- schnittl. Gewichts- zunahme pro Tag	Dauer des Versuchs in Tagen
		Beginn	Ende des Versuches			
<i>d</i> (-)- α -Oxy- β , β -di- methyl- γ -butyro- lacton 0,5 mg Serie I	1012	122	164	42	1,8 g	21
	1014	106	136	30		
	1015	89	131	42		
	1016	107	140	33		
Racemisches α - Oxy- β , β -dimethyl- - γ -butyrolacton 3 mg Serie III	782	121	163	42	1,2 g	31
	784	110	134	24		
	785	101	138	37		
	786	114	148	34		
	787	106	122	16		
	788	127	160	33		
	789	120	146	26		
	790	121	180	59		
Kontrollen zu Serie I	981	94	88	- 6	0,35 g	21
	982	130	140	10		
	983	76	78	2		
	984	112	122	10		
	985	95	102	7		
	986	100	109	9		
	987	110	112	2		
Kontrollen zu Serie II	901	87	117	30	0,7 g	31
	903	118	139	21		
	904	101	122	21		
	905	95	122	27		
	908	103	109	6		
	909	80	106	26		
Kontrollen zu Serie III	820	132	160	28	0,42 g	31
	802	101	120	19		
	803	74	112	38		
	807	108	123	15		
	808	128	150	22		
	809	116	124	8		
	810	119	116	- 3		
	812	86	100	4		
	813	114	126	12		
	814	102	116	14		
	815	112	120	8		
	816	108	120	12		
	817	112	122	10		
	818	108	130	22		
	819	96	107	11		
	805	130	132	2		

2. Reticulocyten. Die Bestimmung der Reticulocyten erfolgte nach der Valfärbemethode unter Verwendung von Brillant-Cresylblau, welches die Reticulocytenkerne dunkelblau anfärbt, während die Erythrocyten homogen bläulichgrün erscheinen. Die Blutentnahme erfolgte in allen Fällen einen Tag vor Verabreichung der Präparate, ferner 1, 2, bzw. 8 Tage nach deren Verabreichung. In jedem Ausstrich wurden die auf 1000 Erythrocyten entfallenden Reticulocyten gezählt. Die Schwankungen zwischen den einzelnen Tieren einer Versuchsreihe sind sehr erheblich. So wurden bei den Kontrolltieren Reticulocytenzahlen von 0,4—3,4% gefunden. Es ergab sich somit die Notwendigkeit, rein statistisch an einer grossen Zahl von Kontrolltieren, bzw. mit Pantothensäure gefütterten Tieren, die Reticulocytenwerte zu erfassen. Ratten, die vom Vitamin B-Komplex Aneurin, Lactoflavin, Adermin, Nicotinsäure-amid, sowie eine Cholinzulage erhielten, wiesen im Alter von ca. 3 Monaten durchschnittlich einen Gehalt von 1,3% Reticulocyten auf. Dieser Durchschnittswert wurde durch Blutuntersuchungen an über 100 Tieren ermittelt. Nach Zufuhr verschieden grosser Dosen von $d(+)$ -Pantothensäure (siehe hierzu die oben beschriebenen Wachstumsversuche) wurden Reticulocytenwerte von durchschnittlich 3,4% gefunden. Diese Zahl stellt den Durchschnitt von 30 Versuchstieren dar. Im günstigsten Fall war nach Verfütterung von $d(+)$ -Pantothensäure ein Reticulocytenanstieg von 1,4 auf 5,2% beobachtet worden.

Experimenteller Teil.

Herstellung der reinen $d(-)$ - und $l(+)$ - α -Oxy- β , β -dimethyl-butyrolactone (II) und (III).

20 g d,l - α -Oxy- β , β -dimethyl-butyrolacton wurden in 50 cm³ Methanol gelöst und $\frac{1}{2}$ Stunde mit der Lösung von 27 g krystallisiertem Bariumhydroxyd in 500 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert und vom Bariumcarbonat abfiltriert. Das Filtrat wurde mit der heissen Lösung von Chininsulfat in Methanol genau ausgefällt, wozu etwa 60 g Chininsulfat in 800 cm³ Methanol nötig waren. Das Bariumsulfat wurde durch Zentrifugieren entfernt. Die Lösung gab beim Einengen zunächst 30 g rohes, schwerlösliches Chininsalz (A). Aus den Mutterlaugen wurden, wie früher beschrieben, 28 g rohes Chininsalz (B) erhalten. Aus den ersteren wurden durch Umkrystallisieren aus Methanol 26 g reines A-Salz gewonnen. Das rohe B-Salz wurde aus Methanol-Äther umkrystallisiert und gab 23 g gereinigtes B-Salz.

Zur Spaltung wurden 26 g A-Salz in 500 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 11 g Bariumhydroxyd in heissem Wasser versetzt und im Vakuum vom Methanol befreit. Dem Rückstand wurde durch Ausschütteln mit Chloroform das Chinin entzogen und Chloroformreste durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Dann wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert, vom Bariumcarbonat abfiltriert und die klare Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus wenig Wasser durch Zusatz von Aceton umkrystallisiert und gab 10,5 g reines Bariumsalz (A) vom Smp. 198—200° (Zers.). Es zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{19} = +5,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,8$ in Wasser).

Die 23 g Chininsalz (B) wurden analog mit Bariumhydroxyd gespalten. Das rohe Bariumsalz (10 g) wurde in 10 cm³ Wasser gelöst und mit 30 cm³ Aceton versetzt. Es fielen dabei rasch Krystall-

nadeln aus, die abgenutzt und mit Methanol gewaschen wurden. Sie wogen 2,4 g und schmolzen nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser mit Alkohol bei 220° korr. (Zers.). Es handelt sich um das racemische Bariumsalz. Dasselbe Salz wird nämlich erhalten, wenn gleiche Gewichtsmengen des (+)- und (—)-Salzes in Methanol gelöst zusammengegeben und mit einer Spur Wasser versetzt werden. Zur Analyse wurde an der Luft getrocknet.

1,518 mg Subst. gaben 0,828 mg BaSO₄
 C₁₂H₂₂O₈Ba Ber. Ba 31,82 Gef. Ba 32,10%

Die Mutterlauge der genannten Krystalle wurde mit Aceton bis fast zur Trübung versetzt und angeimpft, wobei sofort Krystallisation einsetzte, die durch längeres Stehen bei 0° und vorsichtigen Zusatz von Aceton möglichst vervollständigt wurde. Erhalten wurden 7,4 g Bariumsalz (B), das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser-Aceton bei 198—200° korr. (Zers.) schmolz. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = -6,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,545$ in Wasser).

Zur Gewinnung des freien Lactons wurden 10 g Bariumsalz (A) in absolutem Alkohol gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure versetzt. Das ausfallende Bariumchlorid wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch zweimaliges Abdampfen mit etwas Benzol getrocknet. Der krystallisierte Rückstand wurde im Hochvakuum sublimiert. Das farblose, krystallisierte Sublimat schmolz roh bei 87—89° und zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{19} = -14,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 5,25$ in Aceton). Einmaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther brachte den Smp. auf 89—90°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = -17,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 3,843$ in Aceton), bzw. $[\alpha]_D^{17.5} = -49^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 4,012$ in Wasser).

Analog wurde das Bariumsalz (B) ins freie *l*(+)-Lacton (III) übergeführt. Das farblose Sublimat des Rohproduktes zeigte einen Smp. von 87—89° und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{19} = +14,1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,98$ in Aceton). Einmaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther ergab farblose Nadeln vom Smp. 89—90°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +14,5^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 4,751$ in Aceton) bzw. $[\alpha]_D^{17} = +51,5^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 4,331$ in Wasser).

Phenylhydrazid der *d*- α , γ -Dioxy- β , β -dimethylbuttersäure.

50 mg *d*(—)-Lacton (II) und 50 mg reines Phenylhydrazin wurden in Kohlendioxyd-Atmosphäre $\frac{1}{2}$ Stunde auf 100° erwärmt. Im Molekularkolben wurde bei 110° Badtemperatur ein geringer Vorlauf abgetrennt, dann destillierte unter 0,01 mm das Phenylhydrazid als farbloses Öl bei 155° Badtemperatur. Es konnte nicht zum Krystallisieren gebracht werden und zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +33,2^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 3,12$ in Alkohol).

d(+)-Pantothensäure-äthylester (IV, R = C₂H₅).

1 g *d*(-)-Lacton (A) (II) und 0,9 g frisch im Vakuum destillierter β -Alanin-äthylester wurden in 5 cm³ absolutem Alkohol 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 mm destilliert. Ein Vorlauf wurde bis 130° Badtemperatur abgetrennt. Bei 135—140° Badtemperatur ging dann der gesuchte Ester als farbloses, dickes Öl über (1,275 g). Das Destillat wurde in absolutem Äther gelöst. Beim Stehen dieser Lösung schied sich eine Spur freies β -Alanin in farblosen Nadeln ab, die abfiltriert wurden. Das eingedampfte Filtrat wurde im Vakuum getrocknet und zeigt eine spez. Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +36,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 4,68$ in absolutem Alkohol).

l(-)-Pantothensäure-äthylester (V, R = C₂H₅).

Der analog hergestellte *l*-Ester wurde ebenfalls als farbloses, in absolutem Äther lösliches Öl erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -37,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 3,565$ in absolutem Alkohol).

Chininsalz der *d*(+)-Pantothensäure.

1 g *d*(+)-Pantothensäure-äthylester (IV, R = C₂H₅) wurde unter Kühlung mit der berechneten Menge wässriger Bariumhydroxydlösung versetzt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert, wobei aber keine merkbare Menge von Bariumcarbonat ausfiel. Die Mischung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen, von wenig unlöslichen Flocken abfiltriert und mit so viel Aceton versetzt, bis keine weitere Fällung mehr eintrat. Das als weisses Pulver ausgefällte Bariumsalz wurde abgenutscht, mit Aceton und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute war fast quantitativ.

0,5 g des Bariumsalzes wurden in Methanol gelöst und heiss mit der heissen Lösung von Chininsulfat in Methanol genau ausgefällt, wozu etwa 0,68 g Chininsulfat nötig waren. Das Bariumsulfat wurde durch Zentrifugieren entfernt und die klare Lösung im Vakuum eingedampft; der Rückstand wurde mit wenig Aceton verflüssigt und 2 Tage bei 0° stehen gelassen. Er war hierauf zu einem Krystallkuchen erstarrt, der mit einer Mischung von Aceton und Äther verrieben wurde. Es wurde abgenutscht und mit derselben Mischung gewaschen. Die rohen Krystalle wurden in wenig Wasser bei 0° gelöst, wobei ausser Spuren von Bariumsulfat noch wenig Krystallnadelchen ungelöst blieben. Es wurde über eine Spur Kieselgur filtriert, das klare Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig heissem Aceton gelöst und angeimpft. Es trat sofort Krystallisation ein, die durch Stehen bei 0° und vorsichtigen Zusatz von

etwas Äther noch vervollständigt wurde. Zur Analyse wurde das abfiltrierte Produkt nochmals aus wenig heissem Aceton umkrystallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 136—137°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -95^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,937$ in Wasser). Das Salz enthält 1 Mol Krystallwasser, das schwer wegzutreiben ist. Zur Analyse wurde es im Exsikkator bei Zimmertemperatur über Calciumchlorid ohne Vakuum getrocknet.

3,938 mg Subst. gaben 8,909 mg CO₂ und 2,640 mg H₂O
 3,928 mg Subst. gaben 0,265 cm³ N₂ (28°, 748 mm)
 C₂₉H₄₁O₇N₃·H₂O (561,66) Ber. C 62,01 H 7,72 N 7,49%
 Gef. „ 61,71 „ 7,50 „ 7,53%

Eine weitere Probe wurde bei 80—100° im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4,294 mg Subst. gaben 10,035 mg CO₂, 2,950 mg H₂O und 0,005 mg Rückstand
 4,165 mg Subst. gaben 0,272 cm³ N₂ (21,5°, 768 mm)
 C₂₉H₄₁O₇N₃ (543,64) Ber. C 64,07 H 7,60 N 7,73%
 Gef. „ 63,85 „ 7,70 „ 7,65%

Chininsalz der *l*(—)-Pantothensäure.

Die Herstellung des Bariumsalzes und die Umsetzung desselben mit Chininsulfat geschah genau wie beim Salz der *d*(+)-Säure. Das rohe Chininsalz krystallisierte aber sofort und liess sich mit Aceton, in dem es sehr schwer löslich ist, gut auswaschen. Es krystallisiert aus Alkohol oder aus wenig Wasser. Zur Analyse wurde zweimal aus absolutem Alkohol umkrystallisiert und mit Aceton gewaschen. Die feinen, farblosen, verfilzten Nadelchen schmolzen bei 183—183,5° und zeigten eine spez. Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -121^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,342$ in Wasser). Auch dieses Salz ist schwer ganz trocken zu erhalten, obschon es kein einheitliches Hydrat darstellt. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,864 mg Subst. gaben 9,029 mg CO₂ und 2,580 mg H₂O
 4,226 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (27°, 749 mm)
 C₂₉H₄₁O₇N₃ (543,64) Ber. C 64,07 H 7,60 N 7,73%
 Gef. „ 63,77 „ 7,47 „ 7,80%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel (Leitung Priv.-Doz. Dr. *M. Furter*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.