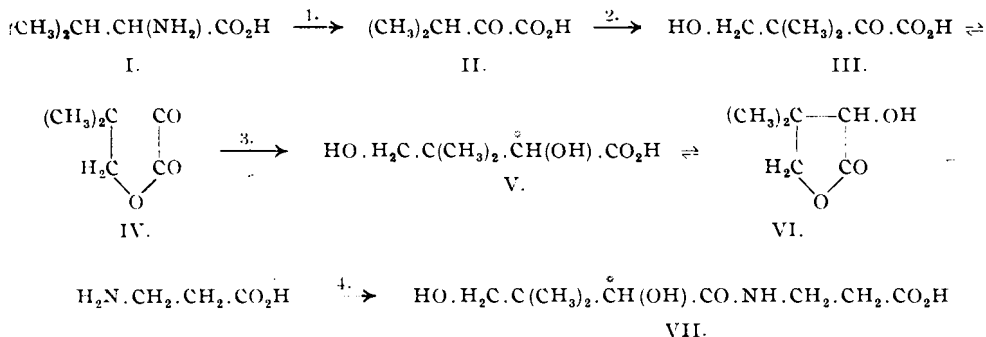


16. Richard Kuhn und Theodor Wieland: Zur Biogenese der Pantothensäure.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 22. Dezember 1941.)

Das eigenartige Molekül der Pantothensäure wird in den Pflanzen und in denjenigen Mikroorganismen, die zu ihrer Totalsynthese befähigt sind, mutmaßlich aus 2 Aminosäuren, nämlich aus Valin und Asparaginsäure aufgebaut. Als 1. Schritt kommt die oxydative Desaminierung des Valins (I) zu Dimethylbrenztraubensäure (II) in Betracht, eine Reaktion, die auch von anderen α -Aminosäuren her bekannt ist, und die man als Dehydrierung zur Iminosäure mit anschließender hydrolytischer Abspaltung von Ammoniak aufzufassen pflegt. In 2. Stufe kondensiert sich die Dimethylbrenztraubensäure (II) mit 1 Mol. Formaldehyd. Diese Kondensation gelingt, wie im Versuchsteil gezeigt wird, leicht mit Hilfe von Pottasche. Die dabei entstehende α -Keto- β , β -dimethyl- γ -oxy-buttersäure (III) wird in Form des prachtvoll krystallisierenden Lactons IV vom Schmp. 60° erhalten. Das Ketolacton IV wird in 3. Stufe zum Lacton der Oxyssäure V hydriert. Diese Hydrierung ist mit Platin und Wasserstoff glatt durchführbar. Viel bemerkenswerter ist es, daß sie auch mit gärender Hefe gelingt und daß dabei ausschließlich das linksdrehende Oxy lacton VI erhalten wird, von dem sich die natürliche rechtsdrehende Pantothensäure (VII) ableitet.



Der 4. und letzte Schritt besteht in der Kondensation des (—)- α -Oxy- β , β -dimethyl- γ -butyrolactons mit β -Alanin, das als Decarboxylierungsprodukt der Asparaginsäure schon öfters in der Natur aufgefunden worden ist. Th. Wieland und E. F. Möller¹⁾ haben bereits gezeigt, daß diese Kondensation unter biologischen Bedingungen mit einem aus Hefe „M“ gewonnenen Präparat durchführbar ist. Th. Wieland und E. F. Möller²⁾ erkannten ferner, daß dabei das Ammonium-Ion NH_4^+ die Rolle eines Aktivators spielt.

Die in dieser Mitteilung beschriebene Synthese der Pantothensäure aus Dimethylbrenztraubensäure dürfte dem von der Natur beschrittenen Wege recht nahe kommen. Es würde sich daran nur wenig ändern, wenn sich herausstellen sollte, daß die Natur in bestimmten Fällen von einem echten

¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **269**, 227 [1941].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem., im Druck [1942].

Dipeptid, der Valylasparaginsäure $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} \cdot (\text{CO}_2\text{H}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, ausgehend, ans Ziel gelangt.

Beschreibung der Versuche.

α -Keto- β - β -dimethyl- γ -butyrolacton.

18 g Dimethylbrenztraubensäure³⁾ werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit fester Pottasche gegen Lackmus neutralisiert. Hierauf gibt man 12 ccm einer 40-proz. wäßr. Lösung von frischem Formaldehyd zu. Die Kondensation wird durch Eintragen von insgesamt 15 g wasserfreier Pottasche durchgeführt, die in kleinen Anteilen (0.5 g) unter gutem Zerdrücken der Klumpen zuzugeben sind. Durch zeitweises Eintauchen in kaltes Wasser sorgt man dafür, daß die Temperatur nicht über 35° steigt. Nach etwa 1 Stde. ist der Geruch nach Formaldehyd verschwunden. Man läßt noch über Nacht stehen, nimmt in 50 ccm Wasser auf und gibt 2-n. Salzsäure zu, bis die gesamte Lösung auch nach 15 Min. Erwärmen auf dem Dampfbad Kongopapier dauernd bläut. Dabei wird sowohl die Ketosäure (III) als auch die in kleiner Menge durch Reduktionswirkung des Formaldehyds entstandene Oxysäure (V) lactonisiert. Zur Trennung der beiden Lactone wird nach dem Abkühlen mit verd. Natronlauge auf p_{H} 7.2—7.5 (Lyphanstreifen) gebracht, wobei das Lacton der Oxysäure unverändert bleibt, und im Apparat mit Äther über Nacht extrahiert. Der Äther hinterläßt beim Verdampfen 2 g *d,l*- α -Oxy- β - β -dimethyl- γ -butyrolacton (VI). Die wäßr. Lösung wird nun auf dem Dampfbad mit 2-n. Salzsäure wieder kongosauer gemacht, worauf sich das Ketolacton im Apparat (40 Stdn.) mit Äther extrahieren läßt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird verdampft und destilliert. Nach einem geringen Vorlauf gehen 12 g (60% d. Th.) α -Keto- β - β -dimethyl- γ -butyrolacton bei 120—125° (12 mm) als bald erstarrendes farbloses Öl über. Aus Äther oder aus absol. Alkohol krystallisiert die Substanz in glasklaren, rautenförmigen Platten vom Schmp. 60°.

3.895 mg Sbst.: 8.04 mg CO_2 , 2.25 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ (128). Ber. C 56.23, H 6.30. Gef. C 56.30, H 6.46.

Bei der katalytischen Hydrierung (0.5 g in 10 ccm Wasser oder verd. Salzsäure) wurden in 30 Min. 1.00 Mol. H_2 aufgenommen (Endwert). Die Aufarbeitung lieferte 0.5 g *d,l*- α -Oxy- β - β -dimethyl- γ -butyrolacton. Das schwerlösliche Chininsalz der entsprechenden Säure schmolz bei 183—184° und gab mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Phytochemische Hydrierung zum linksdrehenden α -Oxy- β - β -dimethyl- γ -butyrolacton.

In ein gärendes Gemisch von 20 g Glucose, 15 g *prim.* Natriumphosphat, 400 ccm Wasser von 30° und 60 g Hefe „M“ wurde die Lösung von 2 g Ketolacton in 20 ccm Wasser rasch eingetropft. Die lebhafte Gärung war nach 4 Stdn. beendet. Nach dem Abzentrifugieren und Auswaschen der Hefe wurde im Vak. auf 50 ccm eingengt, mit 2-n. Natronlauge auf p_{H} 7.3

³⁾ H. K. Sen, Biochem. Ztschr. **143**, 195 [1923]. Bei der Verseifung des Dimethylbrenztraubensäure-äthylesteroxims ist es wichtig, reine, trockne Nitrosylschwefelsäure zu verwenden und kräftig zu rühren.

gebracht und 24 Stdn. im Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl, von dem unter 12 mm bei 115—120° 0.86 g rasch erstarrend übergingen. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurde das reine (—)-Oxylacton VI vom Schmp. 84—85° erhalten. Die Mischprobe mit einem aus dem Chininsalz gewonnenen Präparat vom Schmp. 84—85° ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Bestimmung des Drehungsvermögens bestätigte die optische Reinheit.

$$[\alpha]_D^{20}: (-1.01^\circ \times 100) : (2.01 \times 1) = -50.5^\circ \text{ (Wasser).}$$

Frl. L. Wirth danken wir für ihre Unterstützung bei Ausführung der Versuche.

17. Otto Hromatka:

Versuche zur Synthese der Homoisovanillinsäure.

(Aus Wien eingegangen am 4. Dezember 1941.)

Die Synthese der im Benzolkern durch Oxy-, Methoxy- und Methylen-dioxygruppen substituierten Phenylelessigsäuren ist deshalb von großer Bedeutung, weil diese Säuren das Ausgangsmaterial für den künstlichen Aufbau von zahlreichen Naturstoffen (Alkaloiden) und synthetischen Arzneimitteln darstellen. In einer kritischen Zusammenfassung über die wichtigsten der bisher veröffentlichten Verfahren zur Synthese dieser Säuren bemerken Schöpf und Winterhalder¹⁾, gerade die große Zahl der gemachten Vorschläge zeige, daß die benützten Methoden anscheinend nicht ganz befriedigen.

Bei einem solchen Arbeitsgebiet ist es von Interesse, daß auch über nicht erfolgreiche Versuche berichtet wird, die z. B. wegen der leichten Beschaffbarkeit des Ausgangsmaterials besonders aussichtsreich erschienen. Die vorliegende Arbeit behandelt die Synthese der Homoisovanillinsäure (3-Oxy-4-methoxy-phenyl-essigsäure).

Diese Säure wurde erstmalig von Späth und Lang²⁾ nach einem von Mauthner³⁾ für die Synthese der Phenylelessigsäuren vorgeschlagenen Wege aufgebaut (Isovanillin → Azlacton → 3-Oxy-4-methoxy-phenyl-brenztraubensäure → Homoisovanillinsäure). Hahn und Schulz⁴⁾ erhielten dieselbe Säure aus α -Chlor-[3-acetoxy-4-methoxy-phenyl]-acetamid durch Austausch von Cl gegen H auf katalytischem Wege und Verseifung des erhaltenen Reaktionsproduktes. Schöpf befaßte sich 2-mal mit der Synthese des Benzyläthers der Homoisovanillinsäure. Er stellte ihn einmal nach Mauthner³⁾ her⁵⁾ (Isovanillin → Benzylisovanillin → Azlacton → 3-Benzylloxy-4-methoxy-phenyl-brenztraubensäure → 3-Benzylloxy-4-methoxy-phenylelessigsäure). Später beschrieb Schöpf einen anderen Weg als gut geeignet¹⁾ (Isovanillin → Benzylisovanillin → 3-Benzylloxy-4-methoxy-benzylalkohol → Chlorid → Cyanid → 3-Benzylloxy-4-methoxy-phenylelessigsäure). Durch Abspaltung des Benzylrestes entweder mittels Salzsäure oder durch katalytische Hydrierung⁶⁾ müßte

¹⁾ A. 544, 62 [1940].

²⁾ Monatsh. Chem. 42, 281 [1921].

³⁾ A. 370, 368 [1910].

⁴⁾ B. 72, 1302 [1939].

⁵⁾ Schöpf, Perrey u. Jäckh, A. 497, 54 [1932].

⁶⁾ E. Merck, Dtsch. Reichs-Pat. 407487 und 417926 (C. 1925 I, 1808 u. C. 1926 I, .