

erkalten. Nach 2 Tagen destilliert man bis auf 10 cm³ ab und saugt die beim Erkalten ausgeschiedenen Krystalle ab; Ausbeute 3,4 g. Die Mutterlauge wird nach Zusatz von 10 cm³ Eisessig auf dem Wasserbad auf die Hälfte eingedampft und gibt beim Erkalten 1,8 g braungelbe Krystalle, die nach Umlösen aus der 25-fachen Menge Alkohol bei 125—126° schmelzen. Die erstgenannte Krystallisation (3,4 g) erweist sich nach Umkrystallisieren als identisch, enthält aber kleine Mengen höherschmelzender Anteile. Gut löslich in Chloroform und warmem Eisessig, weniger in Alkohol.

3,349 mg Subst. gaben 6,090 mg CO₂ und 0,965 mg H₂O.

C₁₄H₁₀O₄N₂Cl₂ Ber. C 49,27 H 2,93%

Gef. „ 49,59 „ 3,22%

Eine 40 Minuten dauernde Chlorierung von 2 g eines Gemisches von cis- und trans-o,p'-Dinitro-stilben ergab 0,7 g Dichlorid vom Smp. 204°.

3,999 mg Subst. gaben 7,240 mg CO₂ und 1,165 mg H₂O

C₁₄H₁₀O₄N₂Cl₂ Ber. C 49,27 H 2,93%

Gef. „ 49,50 „ 3,27%

Eine 20 Minuten dauernde Chlorierung von 0,5 g cis-Form ergab umkrystallisiert 0,2 g Dichlorid vom Smp. 204°; Ausbeute 32% der Theorie.

Universität Basel, Anstalt für Organische Chemie.

21. Krystallisiertes Natriumsalz der Pantothensäure

von M. Gätzi-Fichter, H. Reich und T. Reichstein.

(8. II. 41.)

Die von R. J. Williams und Mitarbeitern entdeckte Pantothen-säure¹⁾ besitzt erhebliche biologische Bedeutung. Sie wird von vielen Einzellern sowie von höheren Tieren benötigt, und es ist sehr wahrscheinlich, dass sie auch für den Menschen die Rolle eines Vitamins spielt. Sowohl für tierexperimentelle wie für klinische Versuche wäre es daher zweckmässig, einen brauchbaren Standard mit genau bekanntem Gehalt an Pantothensäure zu besitzen. Die freie Säure ist für diesen Zweck wenig geeignet, da sie flüssig ist und nicht krystallisiert, weshalb man keine sicheren Kriterien für ihre Reinheit besitzt. Von Salzen sind bisher lediglich das Chininsalz²⁾³⁾ sowie das Benzylthiuroniumsalz⁴⁾ in krystallisierter Form beschrieben worden. Beide sind für biologische Versuche wenig geeignet. Auf der Suche nach

¹⁾ Betr. Literatur vgl. das kürzlich erschienene Sammelreferat von J. Mittermair, Z. angew. Ch. **54**, 51 (1941).

²⁾ R. Kuhn, Th. Wieland, B. **73**, 971 (1940); vgl. ferner die Berichtigung, B. **73**, 1134 (1940).

³⁾ A. Grüssner, M. Gätzi-Fichter, T. Reichstein, Helv. **23**, 1276 (1940).

⁴⁾ E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, K. Folkers, Am. Soc. **62**, 1785 (1940). Diese Forscher beschreiben zwar nur das Benzylthiuroniumsalz der racemischen Säure. Wie wir fanden, krystallisiert jedoch auch das entsprechende Salz der optisch-aktiven l-Form sehr gut. Es bildet aus Aceton (durch Einengen) farblose Drusen vom Smp. 145—146°.

einem krystallisierten Derivat, das auch für klinische Anwendung am Menschen verwendbar ist, fanden wir im Natriumsalz den bisher aussichtsreichsten Vertreter. Dieses Salz lässt sich leicht bereiten und krystallisiert aus Alkohol unter Zusatz von Aceton oder Äther in gut ausgebildeten, farblosen Nadelchen, die bei 121—122° unzersetzt schmelzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{13} = +29^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (Wasser) besitzen. Das Natriumsalz hat auch den Vorteil, für Injektionszwecke besonders brauchbar zu sein, da Natrium bekanntlich von allen Ionen bei dieser Anwendungsart am besten verträglich ist. Der grösste Nachteil dieses Salzes ist der, dass es sehr hygroskopisch ist und an feuchter Luft bereits nach wenigen Minuten zerfliesst. Es muss somit entweder im Exsikkator oder in luftdicht verschlossenen, am besten verschmolzenen Ampullen aufbewahrt werden. Trotzdem scheint es uns, aus den eingangs genannten Gründen, als Standardsubstanz für biologische Versuche gegenüber allen anderen bisher bekannten Derivaten der Pantothenensäure den grössten Vorzug zu besitzen.

Das Natriumsalz wurde ausgehend von destilliertem, analysenreinem *d*(+)-Pantothenensäure-äthylester¹⁾ bereitet, der durch vorsichtige Verseifung mit der berechneten Menge Bariumhydroxyd ins Bariumsalz übergeführt wurde. Das Bariumsalz wurde dann mit Natriumsulfat umgesetzt. Das Natriumsalz ist ausserdem in einfacherer Weise direkt durch Erwärmen von *d*(-)- α -Oxy- β , β -dimethyl-butyro-lacton mit trockenem β -Alanin-natrium erhältlich²⁾³⁾⁴⁾. Am bequemsten wird diese Reaktion so ausgeführt, dass man β -Alanin in der äquimolaren Menge einer trockenen Natriummethylatlösung auflöst und das Lacton zusetzt. Nach 1—2-tägigem Stehen bei Zimmer-temperatur ist die Umsetzung beendet, und es werden Ausbeuten von etwa 90% der Theorie an krystallisiertem Natriumsalz erhalten.

Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.G.*, Basel, für die Überlassung von Material.

Experimenteller Teil.

d(+)-Pantothen-saures Natrium.

2,3 g *d*(+)-Pantothen-saures Barium (aus destilliertem Äthylester gewonnen¹⁾) wurden in ca. 25 cm³ Wasser gelöst und bei 50° möglichst rasch mit einer wässrigen Natriumsulfatlösung von derselben Temperatur genau ausgefällt. Hierzu wurden etwa 0,57 g wasserfreies Natriumsulfat benötigt. Dann wurde sofort abgekühlt, das Barium-sulfat durch Zentrifugieren entfernt und die klare Lösung im Vakuum

¹⁾ A. Grüssner, M. Gätzi-Fichter, T. Reichstein, Helv. **23**, 1276 (1940).

²⁾ T. Reichstein, A. Grüssner, Helv. **23**, 650 (1940).

³⁾ S. H. Babcock, Jr., T. H. Jukes, Am. Soc. **62**, 1628 (1940).

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

eingedampft. Der verbleibende Sirup krystallisierte nach mehrtägigem Stehen im Vakuum-Exsikkator über Calciumchlorid. Nach Entnahme von etwas Impfmateriel wurde in wenig absolutem Alkohol gelöst und die leicht trübe Lösung über einer Spur Kohle blank filtriert und unter Umschwenken mit Aceton bis knapp zum Auftreten einer bleibenden Trübung versetzt, die durch Zusatz von einem Tropfen Alkohol wieder entfernt wurde. Beim Animpfen trat bald reichliche Krystallisation ein, die durch vorsichtigen Acetonzusatz allmählich möglichst vervollständigt wurde. Die Krystalle wurden abgenutscht, mit Alkohol-Aceton (1 : 1), dann (1 : 2), anschliessend mit reinem Aceton und zuletzt mit Äther gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Sie schmolzen bei 120—122°. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol-Aceton gab farblose, verfilzte Nadeln, die bei 121—122° korr. unzersetzt schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{12,5} = +29,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,9$ in Wasser).

47,5 mg Subst. (2½ Stunden bei 0,025 mm und Zimmertemperatur getrocknet) zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12,5} = +0,56^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 0,03 mm und 60° getrocknet.

<chem>C9H16O5NNa</chem> (241,23)	Ber. C 44,81	H 6,69	N 5,81	Na 9,53%
	Gef. „ 44,24	„ 6,94	„ 5,82	„ 9,57%

Das zweimal umkrystallisierte Präparat war merklich weniger hygroskopisch als das nur einmal umkrystallisierte. An feuchter Luft zerfließt es jedoch auch sehr bald.

Ein identisches Produkt wurde in einer Ausbeute von 89% der Theorie aus folgendem Ansatz erhalten: 1,78 g trockenes β -Alanin wurden unter leichtem Wärmen in 20 cm³ einer trockenen Natrium-methylat-Lösung gelöst, die 0,46 g Natrium enthielt. Nach dem Erkalten wurden 2,6 g $d(-)\alpha$ -Oxy- β , β -dimethyl-butylrolacton zugegeben und die Mischung zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der gut getrocknete Rückstand aus Alkohol-Aceton wie oben umkrystallisiert.

l(-)-Pantothensaures Natrium.

Das Natriumsalz der *l*(-)-Pantothensäure wurde in kleiner Menge genau wie oben aus dem Bariumsalz bereitet. Es schmolz nach nur einmaligem Umkrystallisieren bei 120—122° und zeigte eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{15} = -27,4^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ ($c = 0,875$ in Wasser).

8,866 mg Subst. (2 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet) zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,24^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.