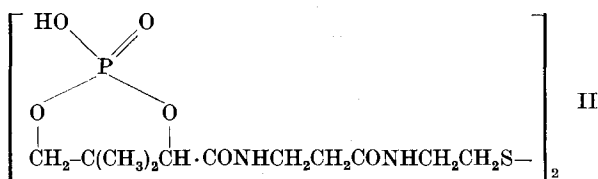


45. Eine Synthese des Pantethins

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

(17. XII. 53.)

Vor kurzem¹⁾ berichteten wir über eine neue Synthese des Pantethins (I). Nachstehend werden die experimentellen Arbeiten beschrieben, die zu dieser Verbindung führten. Wir haben sie neuerdings auch phosphoryliert, wobei Phosphoroxychlorid in Pyridin als Phosphorylierungsmittel diente, und dabei den cyclischen Pantethinphosphorsäureester II erhalten, in welchem je zwei OH-Gruppen des Pantethins durch einen Phosphorsäurerest verestert sind. Die Verbindung entspricht in ihrer Konstitution einem analogen Pantetheinphosphorsäureester, den *Baddiley & Thain*²⁾ kürzlich beschrieben haben.



Dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz danken wir verbindlichst für die finanzielle Unterstützung der vorliegenden Untersuchung.

Experimenteller Teil.

Di-[phtalimidoäthyl]-disulfid. 76,5 g Bromäthyl-phtalimid³⁾ (0,31 Mol), 74,2 g Natriumthiosulfat, 5H₂O (0,31 Mol) und 700 cm³ Methanol-Wasser (1/1) wurden 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit war Lösung eingetreten. Nun wurde über dem Kolben ein Extraktor mit 40,5 g (0,16 Mol) Jod angebracht und das Kochen so lange fortgesetzt, bis die zutropfende Jodlösung gerade nicht mehr entfärbt wurde. Dies dauerte etwa 4 Std., es wurde alles Jod verbraucht. Den ausgefallenen Niederschlag haben wir, nachdem die Lösung durch Zugabe einiger Tropfen 0,1-n. Thiosulfatlösung entfärbt worden war, abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Man erhielt in praktisch quantitativer Ausbeute 61 g Rohprodukt, welches aus 200 cm³ Eisessig umkristallisiert wurde. Ausbeute 51 g (83% d. Th.); Smp. 138°.

C₂₀H₁₆O₄N₂S₂ (412,2) Ber. N 6,80 S 15,57% Gef. N 6,85 S 15,30%

Cystamin-dihydrobromid⁴⁾. 6 g Di-[phtalimidoäthyl]-disulfid wurden mit einem Gemisch von 8,6 cm³ Eisessig und 8,6 cm³ Bromwasserstoffsäure (48-proz.) am Rückfluss erhitzt; nach 3 Std. war Lösung eingetreten und nach 10 Std. die Reaktion beendet. Man

¹⁾ Helv. **36**, 835 (1953).

²⁾ Soc. **1953**, 903.

³⁾ Org. Synth. **7**, 19 (1927).

⁴⁾ Vgl. W. Dirscherl & F. W. Weingarten, A. **574**, 137 (1951).

verdünnte mit Wasser, filtrierte die ausgeschiedene Phtalsäure ab, dampfte das Filtrat (unter Nachfüllen von Wasser) zur Trockene ein, um Reste von Phtalsäure abzutrennen, löste zuletzt den Rückstand in 90-proz. Äthanol und fällte daraus mit Äther das Cystamin-dihydrobromid. Umkristallisation aus Äthanol. Ausbeute 3,9 g (85%) Smp. 238—239°.

$C_4H_{14}N_2Br_2$ (314,1) Ber. C 15,29 H 4,49% Gef. C 15,54 H 4,63%

Phtalyl- β -alanin. 4,5 g β -Alanin wurden mit 8,0 g Phtalsäureanhydrid gemischt und in einem offenen Kolben 30 Min. im Ölbad von 160—170° gehalten¹). Nach dem Erkalten haben wir die erstarrte Schmelze aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 10,1 g (91%); Smp. 152—153°. (*S. Gabriel*²) gibt Smp. 150—151° an).

Di-(phtalyl- β -alanyl)-cystamin. 22,7 g Cystamin-dihydrobromid (0,072 Mol) wurden in 20 cm³ Wasser gelöst und zu einer heftig gerührten Mischung von 750 cm³ reinem Chloroform und 50 g (0,47 Mol) wasserfreier Soda getropft. Inzwischen hatte man 35 g (0,16 Mol) Phtalyl- β -alanin mit Thionylchlorid übergossen, eine Stunde auf 30° gehalten, dann 10 Min. unter Rückfluss gekocht, das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt und das so gewonnene kristallisierte Säurechlorid in 200 cm³ reinem, trockenem Chloroform gelöst.

Die Mischung von Cystamin, Chloroform und Soda wurde unter Feuchtigkeitsausschluss im Eis-Kochsalzbad heftig turbiert und die Lösung des Säurechlorids in Chloroform langsam zugetropft. Nach erfolgter Zugabe rührte man 1,5 Std. unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und 3 Std. bei Zimmertemperatur und liess dann über Nacht stehen.

Am nächsten Tag wurde die Chloroform-Lösung abdekantiert, der Niederschlag mit 500 cm³ Chloroform energisch durchgerührt, abgesaugt und die vereinigten Chloroform-extrakte im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den in Chloroform unlöslichen Rückstand haben wir in Wasser gelöst, das unlösliche Produkt abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Beide Produkte wurden vereinigt und aus Eisessig-Wasser (1/1) oder Pyridin-Essigester umkristallisiert. Ausbeute 28,3 g (70,6%). Smp. 210—212°.

$C_{26}H_{26}O_6N_4S_2$ 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-(β -alanyl)-cystamin-oxalat. 28,0 g Di-(phtalyl- β -alanyl)-cystamin (0,05 Mol) wurden mit 10,3 cm³ 50-proz. Hydrazinhydrat (0,095 Mol) und 600 cm³ Amylalkohol unter mechanischem Rühren im Ölbad 30 Min. auf 160° erhitzt, wobei schwaches Kochen unter Rückfluss erfolgte. Nach dem Erkalten hat man das Gemisch mit Essigsäure angesäuert, den käsigen Niederschlag abgesaugt, dreimal mit je 350 cm³ Äthanol mechanisch durchgerührt und jeweils wieder abgesaugt. Alle Filtrate wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand haben wir in absolutem Äthanol gelöst, eine kleine Menge ausgeschiedenes Phtalylhydrazid abfiltriert und die Lösung unter Rühren mit äthanolischer Oxalsäure versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Das rohe Oxalat wurde abfiltriert, in Wasser gelöst und so lange mit einer wässrigen Lösung von Bariumhydroxyd versetzt, bis weder mit Oxalsäure noch mit Bariumhydroxyd ein Niederschlag mehr auftrat. Nach dem Abfiltrieren des Bariumoxalates haben wir die wässrige Lösung im Vakuum eingedampft, den Rückstand in abs. Äthanol gelöst und mit äthanolischer Oxalsäure neutralisiert. Das abfiltrierte, neutrale Oxalat wurde aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 15,7 g (81%). Smp. 186°.

$C_{10}H_{22}O_2N_4S_2(COOH)_2$ Ber. C 37,47 H 6,29 N 14,57%
(384,3) Gef. „ 36,91 „ 5,90 „ 14,44%

Panthethin. 13,1 g Di-(β -alanyl)-cystamin-oxalat (0,041 Mol) wurden in Wasser gelöst und die Oxalsäure mit Bariumhydroxyd-Lösung ausgefällt. Das ausgefallene Bariumoxalat hat man abgesaugt, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft, mit Alkohol und Benzol versetzt und nochmals im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei der Rückstand (freies Amin) fest wurde. Nun wurden 24 g 2-Oxy-3-dimethyl-butan-olid-(4,1) (0,185 Mol) zugegeben, der Kolben im Vakuum in ein Ölbad von 125° getaucht

¹) Vgl. *M. Fling, F. N. Minard & S. W. Fox*, Am. Soc. **69**, 2466 (1947).

²) B. **38**, 630 (1905).

und dort 25 Min. belassen. Nach dem Erkalten löste man die Schmelze in Wasser und extrahierte die Lösung im Extraktor zur Entfernung des überschüssigen Butanolids mit Äther. Nach 18 Std. war die Extraktion beendet; die wässrige Lösung des Pantethins wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei ein hellgelbes Öl zurückblieb. Ausbeute 16,5 g (87,3%).

Mit wassergesättigtem Methyläthylketon chromatographiert zeigte das Rohprodukt zwei Flecken: Pantethin, R_F : 0,33; Verunreinigung, R_F : 0,064.

Das Rohprodukt wurde an Cellulosepulver in einer Säule von 5 cm Durchmesser und 50 cm Höhe mit wassergesättigtem Methyläthylketon chromatographiert. Aus 12,4 g Rohpantethin wurden 7,9 g (63,8%) reines Pantethin erhalten. Zur Analyse hat man dieses 3 Tage über P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet, wobei es fest wurde.

$C_{22}H_{42}O_8N_4S_2$	Ber. C 47,63	H 7,64	N 10,10	S 11,57%
(554,7)	Gef. „ 47,34	„ 7,55	„ 9,83	„ 11,34%

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

Pantethin-phosphorsäure (cyclische)¹⁾. 1,6 g Pantethin (0,00295 Mol) wurden in 10 cm³ wasserfreiem Pyridin gelöst, die Lösung auf 0° gekühlt und mit einer kalten Lösung von 0,885 g $POCl_3$ (0,00575 Mol) portionsweise unter Umschütteln und Feuchtigkeitsausschluss versetzt. Nach beendeter Zugabe hat man die Reaktionsmischung $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und das Pyridin im Vakuum bei einer Badtemperatur von 37° weitestmöglich entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit einer Lösung von 3,1 g Bariumacetat in Wasser versetzt und nach Entfernung des Bariumphosphat-Niederschlages die Lösung bis auf 5 cm³ eingengt. Nun fällte man mit 50 cm³ absolutem Äthanol das Pantethinphosphorsäure-Bariumsalz aus, zentrifugierte es ab und wusch es zweimal mit Äthanol und zweimal mit Äther. Hierauf wurde es in Wasser gelöst, das Barium als Bariumsulfat entfernt, die Lösung im Vakuum auf 5 cm³ eingengt, der Phosphorsäureester mit Äthanol und Äther gefällt, abzentrifugiert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung haben wir das Rohprodukt in absolutem Äthanol gelöst, kleine Mengen unlöslicher Bestandteile entfernt, die Pantethinphosphorsäure mit Äther gefällt, zweimal mit Äther gewaschen und zur Analyse 24 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Ausbeute 300 mg.

$C_{22}H_{40}O_{12}N_4S_2P_2$ (678,65)	Ber. C 38,64	H 5,94	N 8,25	P 9,15%
$C_{22}H_{40}O_{12}N_4S_2P_2 \cdot 2H_2O$ (714,68)	Ber. „ 36,97	„ 6,20	„ 7,84	„ 8,66%
	Gef. „ 36,55	„ 6,64	„ 7,65	„ 8,28%

Die Titrationskurve zeigt nur eine einzige und zwar mittelstark saure funktionelle Gruppe an. Aus der Titrationskurve wurde für den sauren Ester der pK-Wert 4 berechnet.

Zusammenfassung.

Die in einer früheren vorläufigen Mitteilung erwähnte neue Pantethin-Synthese wird ausführlich beschrieben. Von dem Pantethin konnte ein cyclisch gebauter Phosphorsäureester dargestellt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. J. Baddiley & E. M. Thain, Soc. 1953, 903.