

Zervas hergestellte 1-Glucosyl-phosphat den Phosphorsäurerest durch Alkalinwirkung ebenfalls verliert; nach den obigen Befunden kann das wahrscheinlich mit dem acetalartigen Charakter des glykosidischen Esters in Zusammenhang gebracht werden. Wieweit diese Feststellungen bei den anderen Zuckerphosphorsäure-estern anwendbar sind, läßt sich heute noch nicht sagen.

Die Herstellung des entacetylierten Esters und die des diphosphorsäuren Esters des Dioxymethylens ist eben in Angriff genommen; ich möchte mir diese Untersuchungen vorbehalten. Die neuerdings von Zervas (l. c.) vorgeschlagene Phosphorylierungsmethode wird sich vielleicht auch hier mit Erfolg anwenden lassen.

Die Herstellung der Phosphorsäureester der Hydratformen anderer Aldehyde, die in verschiedener Hinsicht Interesse bietet, ist ebenfalls in Aussicht genommen, wie natürlich auch die Untersuchung der biochemischen Umsetzungen aller dieser Verbindungen.

242. Pedro Cattaneo, Venancio Deulofeu und Tito H. Guerrero*): Über Aminosäuren, XI. Mitteil.: Kondensation von Kreatinin mit aromatischen Aldehyden**).

[Aus d. Instituto de Fisiología, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentinien.]
(Eingegangen am 25. Mai 1939.)

Erlenmeyer¹⁾ erhielt als erster ein Derivat aus Kreatinin und einem aromatischen Aldehyd, das Acetyl-benzalkreatinin, als er Kreatin, Benzaldehyd und Acetanhydrid erhitzte. Viele Jahre später wurde die Konstitution derartiger Verbindungen durch Nicolet und Campbell²⁾ sowie durch Ing³⁾ erforscht und sichergestellt.

Die Kondensation von anderen Aldehyden mit Kreatinin wurde von Richardson, Welch und Calvert⁴⁾ durch Schmelzen mit Vanillin und *m*-Nitro-benzaldehyd ausgeführt. Dieses Verfahren wandten auch Cornthwaite und Jordan⁵⁾ sowie Cornthwaite, Lazarus, Snellings und Denoon⁶⁾ unter Verwendung der verschiedensten Aldehyde an. Fast gleichzeitig kondensierten Deulofeu und Mendivelzúa⁷⁾ Kreatinin mit aromatischen Aldehyden mittels Acetanhydrids und erhielten die Acetyl-derivate; ausnahmsweise wurde auch in der Schmelze gearbeitet. Neben dem sozusagen normalen Reaktionsprodukt, das durch Kondensation von 1 Mol. Kreatinin mit 1 Mol. Aldehyd entstanden ist, beschrieben Cornthwaite und Jordan⁵⁾ in ihrer Arbeit eine neue Verbindungsklasse, die sich aus 1 Mol. Kreatinin und 2 Mol. Aldehyd ableitet. Später fanden Cornthwaite und Mitarbeiter⁶⁾ Kondensationsprodukte aus 2 Mol. Kreatinin und 3 Mol. Aldehyd.

*) P. Cattaneo, Dissertat. Buenos Aires, 1937; G. H. Guerrero, Dissertat. Buenos Aires, 1936. **) X. Mitteil., B. 70, 947 [1937].

¹⁾ A. 284, 49 [1895]. ²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 50, 1155 [1928].

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1932, 2047.

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 51, 3075 [1929].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 56, 2733 [1935].

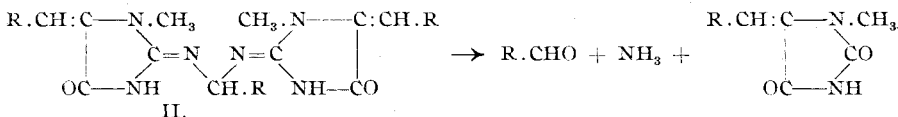
⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 58, 628 [1936].

⁷⁾ B. 68, 783 [1935].

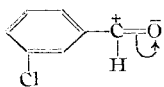
Deulofeu und Mendivelzúa erhielten bei der Kondensation durch Schmelzen von *p*-Oxy-benzaldehyd mit Kreatinin eine Verbindung, die nach ihrem Stickstoffgehalt aus 1 Mol. Kreatinin und 2 Mol. Aldehyd entstanden zu sein schien; Cornthwaite und Mitarbeiter⁶⁾ zeigten aber, daß dies ein Irrtum war und daß es sich um das normale Produkt aus 1 Mol. Kreatinin und 1 Mol. *p*-Oxy-benzaldehyd handelte.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Kondensation weiterer Aldehyde mit Kreatinin, vor allem in der Schmelze. In einigen Fällen wurden Piperidin und Acetanhydrid als Kondensationsmittel verwendet. Mit einer einzigen Ausnahme, beim *m*-Chlor-benzaldehyd, waren die beim Erhitzen von Kreatinin mit Aldehyden im Ölbad bei 140—150° erhaltenen Produkte durch Kondensation von 1 Mol. Aldehyd mit 1 Mol. Kreatinin entstanden (Formel I). In Gegenwart von Piperidin erhielt man dieselben Verbindungen. Ihre Konstitution konnte durch Acetylierung klargestellt werden, wobei in jedem Falle die 2-Acetyl-kreatinin-Derivate entstanden, welche sich mit den durch direkte Kondensation mittels Acetanhydrids erhaltenen identisch erwiesen, und deren Struktur bereits durch die schon erwähnten Arbeiten von Nicolet und Campbell und von Ing bewiesen war.

Bei höheren Temperaturen (180°) liefern die meisten Aldehyde als hauptsächlich kristallisiertes Reaktionsprodukt eine Verbindung, die durch Kondensation von 2 Mol. Kreatinin und 3 Mol. Aldehyd entstanden sein muß und der Cornthwaite und Mitarbeiter die Formel II zugeschrieben haben. Sie begründeten diese Formel mit der Tatsache, daß das *o*-Äthoxy-benzaldehyd-Derivat bei kurzem Erhitzen mit 40-proz. Kalilauge in Ammoniak, freien Aldehyd (charakterisiert durch seinen Geruch) und 5-[*o*-Äthoxy-benzal]-kreatinin zerfällt; das letztere konnte isoliert werden und lieferte auch beim Erhitzen mit *o*-Äthoxy-benzaldehyd auf 175° wieder die Ausgangsverbindung. Bei der Hydrolyse des Benzaldehyd-Derivates mit konz. Bariumhydroxyd-Lösung konnten wir Benzaldehyd als Dinitro-phenylhydrazon, Ammoniak und Benzal-methylhydanthoin isolieren. Die Entstehung all dieser Substanzen kann mit Formel II ($R = C_6H_5$) erklärt werden, wie die Reaktionsfolge zeigt.



Der Verlauf der Reaktion mit *m*-Chlor-benzaldehyd verdient besondere Erwähnung. Die Verbindung aus 2 Mol. Kreatinin und 3 Mol.



Aldehyd erhält man schon beim Erhitzen auf 140°. Das einfache Kondensationsprodukt kann nur durch Entacetylierung von Acetyl-*m*-chlor-benzal-kreatinin dargestellt werden. Man erkennt, daß die Carbonylgruppe des Aldehyds eine größere Reaktionsfähigkeit besitzt, zum mindesten bei dieser Reaktionsart. Dieses Verhalten kann durch die Annahme erklärt werden,

daß infolge des Chloratoms in *m*-Stellung eine Ladungsverteilung verursacht

wird, welche die Fixierung nucleophiler Gruppen am Carbonyl-Kohlenstoffatom erleichtert. Es bedarf weiterer Untersuchungen mit anderen halogenierten Aldehyden, bevor man dieses anomale Verhalten allgemein erklären kann; *m*-Halogenderivate zeigen ja häufig ein unerwartetes Verhalten⁸⁾.

Cornthwaite und Jordan⁵⁾ beschrieben Verbindungen aus 1 Mol. Kreatinin und 2 Mol. Aldehyd. Wir versuchten mit Furfurol und Zimtaldehyd, welche solche Verbindungen geben sollen, vergeblich deren Darstellung, konnten sie aber weder durch genaue Anwendung der erwähnten Methode (Kondensation mit Furfurol bei 140°, mit Zimtaldehyd bei 135°) noch durch Kondensation bei 190° erhalten. Mit Furfurol isolierten wir als einziges Reaktionsprodukt 5-Furfuryliden-kreatinin, das schon Cornthwaite und Jordan beschrieben haben und dessen Struktur sie durch Umwandlung in 2-Acetyl-5-furfuryliden-kreatinin sichergestellt haben. Bei höherer Temperatur blieb ein brauner Rückstand, der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Die Umsetzung mit Zimtaldehyd verlief ebenso, das einzige Reaktionsprodukt war Cinnamal-kreatinin, welches auch in sein Acetyl-Derivat übergeführt wurde.

Es gelang uns auch nicht, durch Behandlung von Furfuryliden-kreatinin mit 10-proz. Natronlauge 5-Furfuryliden-kreatinin zu erhalten. Der offene Kreatiniring muß sehr leicht wieder geschlossen werden, denn wir isolierten nur wieder das ursprüngliche Furfuryliden-kreatinin. Auch Ing³⁾ konnte Benzal-kreatinin ohne Veränderung aus 2-*n*. Kalilauge umkrystallisieren. Die Tatsache, daß Cornthwaite und Jordan⁵⁾ beim Pikrat und Chlorhydrat ihres Furfuryliden-kreatins dieselben Schmelzpunkte fanden, wie bei den entsprechenden Furfuryliden-kreatininen, spricht auch dafür, daß Ringschluß unter milden Bedingungen eingetreten war, selbst wenn während der Einwirkung von Alkali eine Öffnung erfolgt war.

In einigen Fällen wurden die Kondensationsprodukte mit Natriumamalgam reduziert. Nicht acetylierte Verbindungen mit Phenolgruppen im Benzolring konnten so infolge ihrer Löslichkeit in Alkalien, wie im Versuchsteil gezeigt wird, reduziert werden.

Beschreibung der Versuche.

5-*[p*-Oxy-benzal]-kreatinin: 1 g Kreatinin und 2 g *p*-Oxybenzaldehyd wurden $\frac{1}{2}$ Stde. auf 150—155° erhitzt. Das feste Reaktionsprodukt wurde mit warmem Wasser, warmem und kaltem Alkohol gewaschen, Trockengewicht 1.5 g. Aus Wasser wurden gelbe Krystalle vom Schmp. 284—285° erhalten (Cornthwaite und Mitarbb.: 289°). Aus Acetanhydrid entstand eine ähnliche Verbindung vom Schmp. 225—227°, welche bei 140° im Vak. Acetanhydrid verlor und dann ähnlich wie die aus Wasser erhaltene bei 287° schmolz.

Dieselbe Verbindung wurde durch 1-stdg. Kochen eines Gemisches von $\frac{1}{2}$ g Kreatinin, 1 g *p*-Oxy-benzaldehyd und 3 ccm Piperidin erhalten. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 30 ccm Wasser verdünnt und mit Salzsäure neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wurde am anderen Tag filtriert und mit warmem Wasser, Alkohol und Äther ge-

⁸⁾ S. Dippy u. Lewis, Journ. chem. Soc. London 1936, 644; Baddeley, Bennett, Glasstone u. Jones, Journ. chem. Soc. London 1935, 1827; Bettmann, Branch u. Yabroff, Journ. Amer. chem. Soc. 56, 1865 [1934].

waschen. Nach dem Trocknen lieferte er aus siedendem Wasser gelbe Krystalle vom Schmp. 281—282°, die sich mit den durch Schmelze erhaltenen identisch erwiesen.

3.216 mg Subst.: 0.562 ccm N (24.5°, 770 mm).

$C_{11}H_{11}O_2N_3$ (217). Ber. N 19.35. Gef. N 19.70.

Acetylierung: Mit Acetanhydrid-Natriumacetat in üblicher Weise (130—135°) wurde 5-[*p*-Acetoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin vom Schmp. 225° erhalten (Deulofeu und Mendivelzúa: 225—226°).

5-[*p*-Oxy-benzyl]-kreatinin: 1 g rohes *p*-Oxy-benzal-kreatinin wurde in 12 ccm Wasser suspendiert und mit Hilfe von 10 g 3-proz. Natriumamalgam reduziert. Der feste Körper ging in Lösung, und die Lösung wurde allmählich farblos. Nach Abtrennung des Quecksilbers und genauer Neutralisation mit Schwefelsäure wurde ein weißer Niederschlag erhalten, der nach 24-stdg. Stehenlassen abfiltriert, mit eiskaltem Wasser gewaschen und aus siedendem Wasser unter Zusatz von Kohle umkrystallisiert wurde. Farblose Krystalle vom Schmp. 225—230°. Der Schmp. stieg nach Trocknen im Vak. auf 255—256° (Schmp. der nicht getrockneten Verbindung nach Deulofeu und Mendivelzúa: 230°).

2.775 mg Subst.: 0.472 ccm N (24°, 770 mm).

$C_{11}H_{13}O_2N_3$ (219). Ber. N 19.18. Gef. N 19.19.

5-[3-Oxy-4-methoxy-benzal]-kreatinin: 1 g Kreatinin und 2 g 3-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd lieferten 1.7 g Kondensationsprodukt, das aus siedendem Wasser oder Eisessig als gelbes krystallines Pulver vom Schmp. 280° erhalten wurde.

2.011 mg Subst.: 0.390 ccm N (26°, 758 mm).

$C_{12}H_{13}O_3N_3$ (247). Ber. N 17.00. Gef. N 16.63.

Das Diacetyl-Derivat schmolz bei 222—223° und erwies sich mit dem durch direkte Kondensation nach Deulofeu und Mendivelzúa erhaltenen identisch.

5-[3-Oxy-4-methoxy-benzyl]-kreatinin: 2 g der rohen Substanz wurden mit Natriumamalgam in üblicher Weise reduziert. Aus siedendem Wasser unregelmäßige Tafeln vom Schmp. 253°, löslich in Alkohol, unlöslich in Aceton und Chloroform.

2.910 mg Subst.: 0.429 ccm N (19°, 741 mm).

$C_{12}H_{15}O_3N_3$ (249). Ber. N 16.86. Gef. N 16.42.

5-[Dimethoxy-benzal]-kreatinin: 1 g Kreatinin und 2 g Dimethoxy-resorcyaldehyd gaben beim Erhitzen auf 150—155° 1.7 g Kondensationsprodukt. Leicht löslich in Eisessig, aus dem es in gelben Nadeln, aus Wasser in gelben rhombischen Tafeln vom Schmp. 244—245° krystallisiert.

2.894 mg Subst.: 0.412 ccm N (20°, 755 mm).

$C_{12}H_{15}O_3N_3$ (261). Ber. N 16.09. Gef. N 16.09.

Das 2-Acetyl-Derivat wurde in üblicher Weise erhalten. Aus Eisessig umkrystallisiert, bildet es gelbe, hexagonale Tafeln vom Schmp. 205°, schwer löslich in Alkohol, Aceton und Äther. Die gleiche Verbindung entstand auch

durch direkte Kondensation des Aldehyds mit Kreatinin mit Hilfe von Acetanhydrid in 45-proz. Ausbeute.

3.028 mg Sbst.: 0.365 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{15}H_{17}O_4N_3$ (303). Ber. N 13.86. Gef. N 13.46.

5-[2,4-Dimethoxy-benzyl]-2-acetyl-kreatinin wurde durch Reduktion des Acetyl-Derivates in üblicher Weise erhalten. Hexagonale Tafeln aus Wasser, Schmp. 129°.

3.159 mg Sbst.: 0.390 ccm N (22.5°, 753 mm).

$C_{15}H_{19}O_4N_3$ (305). Ber. N 13.77. Gef. N 13.49.

5-[3,4-Dimethoxy-benzal]-kreatinin: 0.5 g Kreatinin und 1 g Veratrumaldehyd gaben 0.5 g Rohprodukt, das aus Alkohol oder Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 244—245° lieferte.

3.632 mg Sbst.: 0.533 ccm N (22.5°, 749 mm).

$C_{13}H_{15}O_3N_3$ (261). Ber. N 16.09. Gef. N 6.54.

Das Acetyl-Derivat schmolz bei 213—214° (Deulofeu und Mendivelzúa: 215°).

5-[3,4,5-Trimethoxy-benzal]-kreatinin: 1 g Kreatinin und 2 g 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd ergaben ein Kondensationsprodukt in sehr schlechter Ausbeute, das aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 257—258° erhalten wurde.

2.872 mg Sbst.: 0.382 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{14}H_{17}O_4N_3$ (291). Ber. N 14.43. Gef. N 14.67.

5-[3,4,5-Trimethoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin: Erhalten durch Acetylierung der oben erwähnten Verbindung oder besser durch direkte Kondensation von 2 g Kreatinin mit 4 g Aldehyd in Gegenwart von Natriumacetat und Acetanhydrid bei 135—140° (Siedepunkt). Ausb. 2 g. Aus Eisessig gelbe rhombische Tafeln vom Schmp. 215°.

3.573 mg Sbst.: 0.402 ccm N (23.5°, 763 mm).

$C_{16}H_{19}O_5N_3$ (333). Ber. N 12.61. Gef. N 12.78.

5-[3,4,5-Trimethoxy-benzyl]-2-acetyl-kreatinin wurde durch Reduktion von 2.5 g der vorhergehenden Verbindung mit Natriumamalgam gewonnen, Ausb. 72%. Durch Umkrystallisieren aus Wasser entstanden Nadeln vom Schmp. 125°.

3.175 mg Sbst.: 0.363 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{16}H_{21}O_5N_3$ (335). Ber. N 12.53. Gef. N 12.59.

5-Furfuryliden-kreatinin: 0.5 g Kreatinin und 1.2 ccm Furfurol wurden $\frac{1}{2}$ Stde. im Ölbad auf 140° erhitzt und nach den Angaben von Cornthwaite und Jordan aufgearbeitet. Sämtliche Auszüge des Rohproduktes mit siedendem Wasser lieferten blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 273—275°, welcher der Schmp. des 5-Furfuryliden-kreatinins ist.

Es hinterblieb ein in Wasser unlöslicher brauner teeriger Rückstand. Sämtliche Fraktionen gaben bei der Acetylierung dasselbe 5-Furfuryliden-2-acetyl-kreatinin vom Schmp. 252°. Führte man die Kondensation bei 195° aus, so entstand wieder 5-Furfuryliden-kreatinin als einziges Reaktionsprodukt, aber in geringerer Ausbeute; die Menge des braunen Rückstandes war größer als die des bei 140° erhaltenen.

Durch Lösung des Furfuryliden-kreatinins in heißer 10-proz. Natronlauge und Kühlung entstand eine krystalline Fällung, die, mit kaltem Wasser gewaschen, bei 273° schmolz, und, mit dem ursprünglichen Furfural-kreatinin gemischt, keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Von dem bei 254° schmelzenden Furfural-kreatin, das Cornthwaite und Jordan beschrieben haben, konnte keine Spur erhalten werden.

5-Furfuryliden-2-acetyl-kreatinin: In üblicher Weise in 91-proz. Ausbeute an Rohprodukt dargestellt. Blaßgelbe Prismen aus Eisessig, Schmp. 252°.

3.123 mg Sbst.: 0.491 ccm N (21°, 760 mm).

$C_{11}H_{11}O_3N_3$ (233). Ber. N 18.02. Gef. N 17.81.

5-Furfuryl-2-acetyl-kreatinin wurde durch Reduktion des Furfuryliden-Derivates mit Natriumal amalgam in 50-proz. Ausbeute erhalten. Aus Wasser umkrystallisiert, Schmp. 189°.

2.882 mg Sbst.: 0.441 ccm N (23°, 760 mm).

$C_{11}H_{15}O_3N_3$ (235). Ber. N 17.87. Gef. N 17.18.

5-Cinnamal-kreatinin: 2 g Kreatinin und 4 ccm Zimtaldehyd wurden $\frac{1}{2}$ Stde. auf 135° (Ölbad-Temperatur) erhitzt und nach Cornthwaite und Jordan aufgearbeitet. Das Kondensationsprodukt wurde mit siedendem Aceton extrahiert, der Rückstand mit Wasser gekocht und aus Alkohol umkrystallisiert, wobei orangefarbene Krystalle vom Schmp. 280° erhalten wurden, die die gleichen Eigenschaften besaßen, welche die genannten Autoren für 5-Cinnamal-kreatinin beschrieben haben.

Durch Verdünnen des Aceton-Auszugs mit Äther entstand eine flockige Fällung, aus welcher Cornthwaite und Jordan Dicinnamal-kreatinin isolieren konnten. Wir konnten diese Verbindung weder nach ihrer Methode noch durch deren Abwandlung finden.

Durch 8-stdg. Erhitzen der Reagenzien auf 135° wurden dieselben Ergebnisse erzielt.

2.467 mg Sbst.: 0.402 ccm N (24°, 760 mm).

$C_{13}H_{13}ON_3$ (227). Ber. N 18.50. Gef. N 18.17.

5-Cinnamal-2-acetyl-kreatinin wurde durch direkte Kondensation von 0.5 g Kreatinin und 12 ccm Zimtaldehyd in Gegenwart von Natriumacetat-Acetanhydrid dargestellt. Der reine Stoff schmolz bei 248°. Er war löslich in Eisessig, weniger in Alkohol und unlöslich in Wasser. Dieselbe Verbindung wurde durch Acetylierung von 5-Cinnamal-kreatinin erhalten.

2.932 mg Sbst.: 0.412 ccm N (26.5°, 742 mm).

$C_{15}H_{15}O_2N_3$ (269). Ber. N 15.61. Gef. N 15.61.

Durch 15 Min. langes Erhitzen dieser Verbindung mit 2-n. Salzsäure im siedenden Wasserbade wurde die Acetylgruppe abgespalten und nach der Neutralisation 5-Cinnamal-kreatinin vom Schmp. 249—250° isoliert.

5-[Acetoxy-3-methoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin: 2-Oxy-3-methoxy-benzaldehyd konnte nur durch Anwendung von Natriumacetat-Acetanhydrid mit Kreatinin kondensiert werden. Gelbe Nadeln vom Schmp. 218°.

5.803 mg Sbst.: 0.422 ccm N (24°, 747 mm).

$C_{16}H_{17}O_5N_3$ (331). Ber. N 12.68. Gef. N 12.14.

Einfache (1 Mol. Aldehyd — 1 Mol. Kreatinin) und doppelte (3 Mol. Aldehyd — 2 Mol. Kreatinin) Kondensationsprodukte.

5-[*o*-Methoxy-benzal]-kreatinin: 1 g Kreatinin und 2 g *o*-Methoxy-benzaldehyd wurden durch 30 Min. langes Erhitzen auf 150—160° (Ölbadtemperatur) kondensiert. Das gelbe Reaktionsprodukt wurde mit Äther, Alkohol und kaltem Wasser behandelt. Durch Extraktion mit viel siedendem Wasser wurden gelbe Nadeln vom Schmp. 243—244° erhalten (Cornthwaite und Mitarbb.: 241°). Durch Acetylierung wurde 5-[*o*-Methoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin, Schmp. 194°, erhalten, das von Deulofeu und Mendivelzúa schon beschrieben wurde.

o-Methoxy-benzyliden-*N*²,*N*²-bis-5-[*o*-methoxy-benzal-kreatinin]: Der bei der oben beschriebenen Darstellung wasserunlösliche Teil stellt in Übereinstimmung mit Cornthwaite und Mitarbb. diese durch Kondensation von 3 Mol. Aldehyd und 2 Mol. Kreatinin entstandene neue Verbindung dar. Bei 190° entsteht sie als praktisch einziges Reaktionsprodukt und nach einer Behandlung mit siedendem Wasser kann sie durch Umkrystallisation aus Eisessig in rotgelben rhombischen Tafeln vom Schmp. 306—308° rein erhalten werden (Cornthwaite und Mitarbb.: Schmp. 292°).

3.306 mg Sbst.: 0.439 ccm N (19°, 763 mm).

$C_{32}H_{32}O_5N_6$ (580). Ber. N 14.48. Gef. N 14.84.

5-[*m*-Methoxy-benzal]-kreatinin: Diese Verbindung entstand durch 30 Min. langes Erhitzen von Kreatinin und mit *m*-Methoxy-benzaldehyd auf 140°. Durch Ausziehen mit siedendem Wasser wurden canariengelbe Nadeln vom Schmp. 231° erhalten.

2.973 mg Sbst.: 0.476 ccm N (23°, 764 mm).

$C_{12}H_{13}O_2N_3$ (231). Ber. N 18.18. Gef. N 18.40.

Die Acetylierung lieferte 5-[*m*-Methoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin, das mit dem von Deulofeu und Mendivelzúa erhaltenen identisch war.

m-Methoxy-benzyliden-*N*²,*N*²-bis-5-[*m*-methoxy-benzal]-kreatinin bildete bei der Kondensation bei 190° das Hauptprodukt. Aus Eisessig lange gelbe Prismen vom Schmp. 270°.

2.838 mg Sbst.: 0.381 ccm N (25°, 764 mm).

$C_{32}H_{32}O_5N_6$ (580). Ber. N 14.48. Gef. N 14.99.

5-[*m*-Methoxy-benzyl]-kreatinin: 5-[*m*-Methoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin wurde in üblicher Weise mit Natriumamalgam reduziert. Ein umkrystallisierbarer Sirup entstand, der beim Kochen mit 2-n. Salzsäure das Acetyl verlor und in 5-[*m*-Methoxy-benzyl]-kreatinin umgewandelt wurde. Tafeln aus Wasser, Schmp. 268°.

2.817 mg Sbst.: 0.442 ccm N (23°, 760 mm).

$C_{32}H_{15}O_3N_3$ (233). Ber. N 18.02. Gef. N 17.60.

5-[*p*-Methoxy-benzal]-kreatinin entstand durch Kondensation bei 140° und bildete, wie Cornthwaite und Jordan beschrieben, feine Nadeln vom Schmp. 259°.

p-Methoxy-benzyliden-*N*²,*N*²-bis-5-[*p*-methoxy-benzal]-kreatinin bildete sich bei 190°. Krystallisiert aus Eisessig in 2 Formen: Rhombischen Prismen und feinen Nadeln, Schmp. über 300°.

2.997 mg Sbst.: 0.374 ccm N (23.5°, 763 mm).

$C_{32}H_{32}O_5N_6$ (580). Ber. N 14.48. Gef. N 14.02.

5-[3,4-Dimethoxy-benzal]-kreatinin: Kondensation bei 140°. Gelbe rhombische Tafeln aus Wasser vom Schmp. 244—245°.

3.632 mg Sbst.: 0.533 ccm N (22.5°, 749 mm).

$C_{13}H_{15}O_3N_3$ (261). Ber. N 16.00. Gef. N 16.54.

3,4-Dimethoxy-benzyliden- N^2, N^2 -bis-5-[3,4-dimethoxy-benzal]-kreatinin wurde als Hauptprodukt der Reaktion bei 190° erhalten. Rotgelbe Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 260°.

2.588 mg Sbst.: 0.294 ccm N (25°, 752 mm).

$C_{35}H_{38}O_8N_6$ (670). Ber. N 12.53. Gef. N 12.53.

5-[4-Oxy-3,5-dimethoxy-benzal]-kreatinin wurde durch Erhitzen auf 140° erhalten. Aus Eisessig rote Nadeln, die bei 148° schmelzen, dann wieder fest werden, um bei 250° wieder zu schmelzen. Im Vak. getrocknet, ist die Substanz dunkelrot und schmilzt bei 250°. Löslich in Alkalien mit violetter Farbe.

3.173 mg Sbst.: 0.416 ccm N (22°, 764 mm).

$C_{13}H_{15}O_4N_3$ (277). Ber. N 15.16. Gef. N 14.85.

5-[4-Acetoxy-3,5-dimethoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin entstand durch Acetylierung. Gelbe rhombische Tafeln vom Schmp. 205°, die mit den durch direkte Kondensation unter Einwirkung von Acetanhydrid erhaltenen identisch sind.

3.094 mg Sbst.: 0.321 ccm N (24°, 751 mm).

$C_{17}H_{19}O_6N_3$ (361). Ber. N 11.63. Gef. N 11.47.

4-Oxy-3,5-dimethoxy-benzyliden- N^2, N^2 -bis-5-[4-oxy-3,5-dimethoxy-benzal]-kreatinin: Dunkelrote Nadeln, Schmp. über 300°.

3.336 mg Sbst.: 0.335 ccm N (22.5°, 759 mm).

$C_{35}H_{38}O_{11}N_6$ (718). Ber. N 11.69. Gef. N 11.27.

Das Acetylderivat bildete sich in üblicher Weise durch 30 Min. langes Behandeln mit Acetanhydrid in siedendem Wasserbade. Bei höherer Temperatur trat Zersetzung ein. Gelbliche Nadeln, Schmp. über 300°.

3.382 mg Sbst.: 0.295 ccm N (22°, 760 mm).

$C_{41}H_{44}O_{14}N_6$ (844). Ber. N 9.95. Gef. N 9.87.

Piperonal: Dieser Aldehyd verhielt sich ähnlich. Bei 140° war 5-Piperonal-kreatinin das Hauptprodukt. Bei 190° entstand das doppelte Kondensationsprodukt. Beide wurden von Cornthwaite und Mitarbb. beschrieben.

5-[*o*-Chlor-benzal]-kreatinin: Entstand durch Kondensation von *o*-Chlor-benzaldehyd und Kreatinin bei 140° und Extraktion des Kondensationsproduktes mit viel siedendem Wasser. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 250—251° (Cornthwaite und Mitarbb.: 242°).

5-[*o*-Chlor-benzal]-2-acetyl-kreatinin: Erhalten durch Acetylierung der vorhergehenden Verbindung oder direkte Kondensation mittels Acetanhydrids. Gelbe Nadeln vom Schmp. 198°.

3.131 mg Sbst.: 0.427 ccm N (24°, 760 mm).

$C_{13}H_{12}O_2N_3Cl$ (277.5). Ber. N 15.13. Gef. N 15.21.

5-[*o*-Chlor-benzyl]-2-acetyl-kreatinin, dargestellt durch Reduktion mit Natriumamalgam in üblicher Weise. Farblose Nadeln vom Schmp. 148°.

2.412 mg Sbst.: 0.316 ccm N (26°, 755 mm).

$C_{13}H_{14}O_2N_3Cl$ (279.5). Ber. N 15.02. Gef. N 14.96.

o-Chlor-benzyliden-*N*²,*N*²-bis-5-[*o*-chlor-benzal]-kreatinin, bereits von Cornthwaite und Mitarbb. beschrieben, wurde durch Kondensation bei 190° als Hauptprodukt gewonnen. Schmp. 274—275°.

5-[*m*-Chlor-benzal]-2-acetyl-kreatinin wurde durch Kondensation des Aldehyds mit Kreatinin mit Hilfe von Acetanhydrid dargestellt. Gelbe Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 178°.

2.912 mg Sbst.: 0.391 ccm N (23°, 755 mm).

$C_{13}H_{12}O_2N_3Cl$ (277.5). Ber. N 15.13. Gef. N 14.96.

5-[*m*-Chlor-benzyl]-2-acetyl-kreatinin durch Reduktion mit Natriumamalgam bereitet: Hexagonale Tafeln vom Schmp. 160°.

3.196 mg Sbst.: 0.427 ccm N (22°, 756 mm).

$C_{13}H_{14}O_2N_3Cl$ (279.5). Ber. N 15.02. Gef. N 14.97.

5-[*m*-Chlor-benzal]-kreatinin konnte nur durch Entacetylierung der Acetylverbindung mit siedender 2-*n*. Salzsäure dargestellt werden. Rhombische Tafeln vom Schmp. 265°.

3.045 mg Sbst.: 0.466 ccm N (23°, 760 mm).

$C_{11}H_{10}ON_3Cl$ (235.5). Ber. N 17.83. Gef. N 17.16.

m-Chlor-benzyliden-*N*²,*N*²-bis-5-[*m*-chlor-benzal]-kreatinin entstand durch Erhitzen des Aldehyds mit Kreatinin schon bei 140°. *m*-Chlorbenzal-kreatinin bildete sich bei dieser Temperatur nicht. Feine gelbe Nadeln vom Schmp. 300°.

2.545 mg Sbst.: 0.333 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{20}H_{23}O_2N_6Cl_3$ (593.5). Ber. N 14.17. Gef. N 14.07.

5-[*p*-Methyl-benzal]-kreatinin wurde durch Erhitzen von Kreatinin und *p*-Tolualdehyd bei 150° gewonnen. Bei niedrigerer Temperatur verlief die Reaktion zu langsam. Gelbe Nadeln vom Schmp. 270—271° (Cornthwaite und Mitarbb.: 285°).

5-[*p*-Methyl-benzal]-2-acetyl-kreatinin wurde durch Acetylieren der vorhergehenden Verbindung oder direkte Kondensation von Kreatinin und Aldehyd mittels Acetanhydrids in gelben rhombischen Prismen erhalten.

2.557 mg Sbst.: 0.368 ccm N (22.5°, 757 mm).

$C_{14}H_{15}O_2N_3$ (257). Ber. N 16.34. Gef. N 16.00.

5-[*p*-Methyl-benzyl]-2-acetyl-kreatinin durch Reduktion der Benzalverbindung mit Natriumamalgam: Hexagonale Tafeln vom Schmp. 175°.

1.711 mg Sbst.: 0.252 ccm N (24.5°, 752 mm).

$C_{11}H_{17}O_2N_3$ (259). Ber. N 16.21. Gef. N 16.17.

5-[*p*-Methyl-benzyl]-kreatinin entstand durch Entacetylierung der vorangehenden Verbindung⁹⁾. Feine Nadeln vom Schmp. 280—282°.

3.107 mg Sbst.: 0.528 ccm N (21°, 760 mm).

$C_{12}H_{13}ON_3$ (215). Ber. N 19.53. Gef. N 19.55.

p-Methyl-benzyliden-*N*²,*N*²-bis-5-[*p*-methyl-benzal]-kreatinin war das einzige Reaktionsprodukt bei der direkten Kondensation um 190°.

Gelbe orangefarbene Nadeln vom Schmp. 309°, die schon Cornthwaite und Mitarbb. beschrieben haben.

5-Benzal-kreatinin, durch direkte Kondensation bei 140° erhalten, ist bereits von anderen Autoren dargestellt worden. Schmp. 145°.

⁹⁾ Dargestellt von Viggiolo, Dissertat. Buenos Aires 1937.

Benzyliden- N^2, N^2 -bis-5-[benzal-kreatinin] entstand durch Kondensation bei 190°. Gelbe Nadeln vom Schmp. 281—282°. Die ersten Kristalle bildeten in einzelnen Fällen gelbe Prismen vom Schmp. 292°.

3.396, 2.592 mg Subst.: 0.548 (25°, 743 mm), 0.420 (22.5°, 743 mm) ccm N.
 $C_{29}H_{26}O_2N_6$ (490). Ber. N 17.14. Gef. N. 17.51, 17.79.

Hydrolyse: 0.5 g der obigen Verbindung wurden mit 1.2 g Bariumhydroxyd und 20 ccm Wasser gekocht, die überdestillierende Flüssigkeit über 0.1-n. Schwefelsäure aufgefangen und das Volumen der siedenden Suspension durch Wasserzusatz konstant erhalten. Nach 10-stdg. Erhitzen wurde unterbrochen. Die Titration ergab, daß 9.3 ccm 0.1-n. Schwefelsäure neutralisiert worden waren. Diese Lösung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 2-n. Salzsäure versetzt. Nach einigen Stunden hatte sich eine Fällung gebildet, die nach Umkrystallisieren aus Eisessig bei 238° schmolz. Der Misch-Schmp. mit Benzaldehyd-dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 238° wurde nicht erniedrigt. Die im Destillierkolben verbliebene Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und dann mit Ammoniak neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, mit 2-n. Salzsäure behandelt und die Lösung von einem unlöslichen Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wurde mit verd. Natronlauge neutralisiert und der neu entstandene Niederschlag aus Wasser unter Zusatz von Kohle umkrystallisiert. Schmp. 194—195°. 1-Methyl-5-benzal-kreatinin schmilzt nach Nicolet und Campbell bei 193—194°.

243. Eiji Ochiai und Fujio Nagasawa: Zur Kenntnis der Substitution des Thiazols.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 7. Juni 1939.)

Auf die Ähnlichkeit der Thiazolbasen mit den Pyridinbasen hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften wurde schon frühzeitig von A. Hantzsch¹⁾ aufmerksam gemacht. Seither hat die Chemie des Thiazols sich um vieles langsamer entwickelt als die Chemie des Pyridins, so daß das chemische Verhalten der Thiazolbasen noch jetzt nur wenig bekannt ist, während man dasjenige der Pyridinbasen einigermaßen voraussagen kann. Um die Kenntnis der Chemie des Thiazols zu erweitern, haben wir es zuerst in Anlehnung an die Chemie des Pyridins untersucht.

Vor kurzem haben H. Kondo und der eine von uns (N.)²⁾ gezeigt, daß an C_2 des Thiazols befindliche Methyl- und Aminogruppen analog reagieren wie die gleichen Gruppen an C_2 bzw. C_4 des Pyridins. Kondensiert man nämlich 2.4-Dimethyl-thiazol mit Benzaldehyd, so reagiert nur die 2-Methyl-Gruppe unter Bildung von 2-Cinnamal-4-methyl-thiazol. Analogerweise bildet 2-Methyl- bzw. 2-Amino-thiazol bei der Einwirkung von Bromacetophenon das entsprechende Thiazolopyrrol bzw. Thiazolo-

¹⁾ A. 250, 257—294 [1889].

²⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 57, 249 [1937]; 57, 308 [1937].