

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode zur Bestimmung des Alanins im Blute angegeben; sie beruht auf der Desaminierung durch Ninhydrin und nachfolgender photometrischer Bestimmung des entstandenen Acetaldehyds.

2. Die Methode ist spezifisch. Andere Aminosäuren stören die Bestimmung nicht.

3. Dem Blute zugesetztes Alanin lässt sich innerhalb der Fehlerbreite der Methode quantitativ nachweisen.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

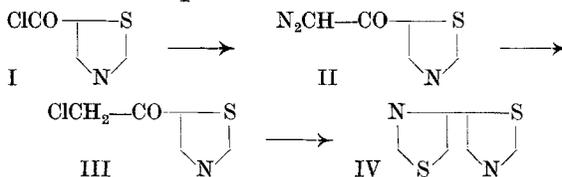
5. Über 5-Chloracetyl-thiazol

von H. Erlenmeyer und J. Ostertag.

(22. XI. 47.)

Im Zusammenhang mit strukturchemischen Untersuchungen in der Thiazolreihe interessierten wir uns für die Eigenschaften des 5-Chloracetyl-thiazols (Thiazolyl-(5)-chlormethyl-ketons) (III).

Ausgehend von Thiazol-(5)-carbonsäurechlorid (I)¹⁾ erhielten wir durch Umsatz mit Diazomethan das Thiazolyl-(5)-diazomethylketon (II). Dieses Diazoketon zeigt eine nicht normale Beständigkeit. Es kann aus verdünntem Alkohol in grossen, bis 100 mg schweren Rhomboedern erhalten werden und ist im Vakuum (12 mm) bei 60–65° unzersetzt sublimierbar. Bei schnellem Erhitzen über 90° zersetzt es sich unter Verpuffen.



Das Diazomethyl-keton liess sich durch Kochen mit Chlorwasserstoff in absolutem Alkohol zum gesuchten Chlormethylketon (III) vom Smp. 54–55° umsetzen.

Um die Struktur dieser Verbindung sicherzustellen, prüften wir die Reaktion mit Thioformamid und erhielten hierbei 4,5'-Dithiazolyl (IV) vom Smp. 93–94°²⁾).

¹⁾ H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg, *Helv.* **20**, 204 (1937).

²⁾ Über 2,2'- und 4,4'-Dithiazolyl vgl. H. Erlenmeyer und E. H. Schmid, *Helv.* **22**, 698 (1939); H. Erlenmeyer und H. Ueberwasser, *Helv.* **22**, 938 (1939).

³⁾ Einige Derivate des 4,5'-Dithiazolyls wurden von E. Ochiai, Y. Tamamushi und F. Nagasawa, *B.* **73**, 28 (1940) dargestellt, die mit Hilfe einer Friedel-Crafts'schen Reaktion aus 2-Oxy-4-methylthiazol das 5-Acetylderivat erhielten, daraus durch Bromierung das 5-Brom-acetyl-derivat herstellten und dieses mit einer Reihe von Thioamiden kondensierten.

Erwähnt sei, dass das beschriebene Diazoketon (II) sich bei der üblichen Arbeitsweise nach *Arndt-Eistert*¹⁾ nicht zur Thiazol-5-essigsäure bzw. deren Amid oder Ester umsetzen liess, sondern stets wieder unverändert zurückerhalten wurde.

Experimenteller Teil.

Thiazolyl-(5)-diazomethyl-keton (II).

15 g Thiazol-5-carbonsäurechlorid (I) in 50 cm³ absolutem Äther werden bei 100° allmählich unter Rühren und Kühlung in eine ätherische Diazomethanolösung, dargestellt aus 40 g Nitrosomethylharnstoff, 100 cm³ 40-proz. KOH und 700 cm³ Äther, eingetragen. Nachdem alles Säurechlorid zugesetzt ist, wird in Abweichung von früheren Vorschriften¹⁾ das Lösungsmittel sofort vorsichtig auf dem Wasserbad entfernt, wobei der Kolben nicht über 50° erwärmt werden darf. Das so erhaltene, noch ätherfeuchte Diazoketon krystallisiert beim Abkühlen in einer Porzellanschale vollständig aus. Nach dem Trocknen auf Ton ist es zur Weiterverarbeitung genügend rein. Es kann auch aus Ligroin umkrystallisiert werden. Schmelzpunkt des reinen Diazoketons 80—82°.

Das Diazomethylketon bildet in rohem Zustand eine ziemlich beständige, orange-gelbe Krystallmasse, die sich am Licht erst nach Tagen dunkel färbt. Das aus Ligroin erhaltene Produkt bildet schwach gelbe Blättchen, die sich aber schnell unter Dunkel-färbung zersetzen.

Thiazolyl-(5)-chlormethyl-keton (III).

5 g Diazoketon (II) werden in 15 cm³ absolutem Alkohol gelöst und bei Zimmer-temperatur trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei sich die Lösung unter heftiger Stickstoffentwicklung zum Sieden erhitzt und ein dicker Niederschlag von bräunlichen Krystallen ausfällt. Nach dem Erkalten wird abgenutscht und das entstandene Hydrochlorid des Thiazolyl-(5)-chlormethyl-ketons mit absolutem Äther ausgewaschen. Die Krystallmasse wird darauf in einen kleinen Tropftrichter gebracht, in ca. 10 cm³ Wasser gelöst, mit 5 cm³ Äther überschichtet und solange vorsichtig festes Natriumhydrogencarbonat zugesetzt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr auftritt. Nach kräftigem Schütteln wird die Ätherlösung abgetrennt, das Lösungsmittel abdestilliert und der gelbe Rückstand in heissem Ligroin gelöst. Beim Abkühlen krystallisiert das Thiazolyl-(5)-chlormethyl-keton in langen, farblosen, heftig zu Tränen reizenden Nadeln vom Smp. 54—55° aus.

5,078 mg Subst. gaben 7,00 mg CO₂ und 1,24 mg H₂O

2,860 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N₂ (25°, 733 mm)

C₅H₄ONSCl Ber. C 37,16 H 2,50 N 8,67%

Gef. „ 37,62 „ 2,73 „ 8,69%

4,5'-Dithiazolyl (IV).

2 g des soeben beschriebenen Chlormethylketons (III) werden in 10 cm³ Äther gelöst, mit einem Überschuss ätherischer Thioformamidlösung versetzt und am Rückfluss im Sieden gehalten. Bald nach Beginn des Siedens zeigt sich eine zunehmende Trübung, verursacht durch das Auskrystallisieren von 4,5'-Dithiazolyl-hydrochlorid. Nach 30 Minuten wird der thioformamid-haltige Äther abdekantiert und die Reaktionsmasse mit wenig absolutem Äther nachgewaschen. Man löst sodann das Hydrochlorid in wenig Wasser, überschichtet mit Äther und neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat, wobei das freie Dithiazolyl in den Äther übergeht. Beim Abdunstenlassen des

¹⁾ *F. Arndt und B. Eistert*, B. **68**, 200 (1935).

Lösungsmittels krystallisiert das 4,5'-Dithiazolyl in Blättern aus. Es lässt sich aus Ligroin umkrystallisieren. Smp. 93—94°, Ausbeute ca. 60% der Theorie.

4,792 mg Subst. gaben 7,50 mg CO₂ und 0,95 mg H₂O

2,530 mg Subst. gaben 0,327 cm³ N₂ (24°, 740 mm)

C₆H₄N₂S₂ Ber. C 42,83 H 2,40 N 16,65%
Gef. „ 42,71 „ 2,22 „ 16,46%

Zur Charakterisierung des 4,5'-Dithiazolyls wurde durch Versetzen seiner alkoholischen Lösung mit alkoholischer Pikrinsäurelösung das Pikrat dargestellt, das, aus Alkohol umkrystallisiert, gelbe Nadelchen vom Smp. 150—152° bildet. Wie die Analyse zeigt, handelt es sich um ein Monopikrat.

2,812 mg Subst. gaben 0,446 cm³ N₂ (29°, 742 mm)

C₁₂H₇O₇N₅S₂ Ber. N 17,63 Gef. N 17,51%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

6. Zur Kenntnis der Thiazol-5-essigsäure

von H. Erlenmeyer und M. Aeberli.

(22. XI. 47.)

Das in der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ beschriebene Thiazolyl-(5)-diazomethyl-keton (I) kann unter den für die *Wolff*'sche Umlagerung bei einer *Arndt-Eistert*'schen Synthese angegebenen Versuchsbedingungen weder mit Alkohol noch mit Ammoniak in Gegenwart von Silberoxyd zum Ester, bzw. Amid der Thiazol-5-essigsäure umgesetzt werden. Da uns die Thiazol-5-essigsäure²⁾ in einem andern Zusammenhang interessierte, untersuchten wir die Möglichkeit, die *Arndt-Eistert*'sche Synthese bei abgeänderten Versuchsbedingungen durchzuführen.



Bei solchen Versuchen zeigte es sich, dass mit einem Zusatz von Kupferoxyd an Stelle von Silberoxyd Thiazolyl-(5)-diazomethyl-keton (I) in alkoholischer Lösung zum Äthylester der Thiazol-5-essigsäure (II) umgesetzt werden kann.

Es wurden hierbei 6,8 g rohes Diazoketon in 80 cm³ absolutem Alkohol gelöst und in die kochende Lösung innerhalb 80 Minuten 3,5 g Kupfer-(II)-oxyd (*Siegfried*) portionenweise eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 15 Minuten er-

¹⁾ H. Erlenmeyer und J. Ostertag, *Helv.* **31**, 26 (1948).

²⁾ Über Thiazol-4-essigsäure siehe H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, *Helv.* **28**, 362 (1945); E. R. H. Jones, F. A. Robinson und M. N. Strachan, *Soc.* **1946**, 87.