

115. Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen. VII¹⁾.

Über die Dissoziationskonstanten einiger 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-oxazolidine und 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-thiazolidine

von H. Erlenmeyer, A. Kleiber und A. Loebenstein.

(24. VII. 38.)

Die Darstellung des 5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-oxazolidins mit dem Smp. 75° ist von *F. Urech*²⁾ beschrieben worden. Wir selbst berichteten in einer vorangegangenen Mitteilung³⁾ über die Synthese des flüssigen 5,5-Diäthyl-2,4-dioxo-oxazolidins, eine Verbindung mit dem Sdp. 157° (12 mm), die im biologischen Versuch wie die entsprechenden Thiazolidine narkotische Eigenschaften zeigt. Aus systematischen Gründen interessierten uns noch die Eigenschaften des 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidins, dessen Synthese wir im folgenden kurz beschreiben.

In Anlehnung an die Arbeitsweise von *F. Urech* wurden 65 g Kaliumcyanid und 97 g Kaliumrhodanid mit wenig Wasser angerieben und mit 72 g Methyl-äthyl-keton durch Zusatz einer 30-proz. Salzsäure zur Kondensation gebracht. Aus der mit Wasser verdünnten Reaktionsmasse wird durch Benzol das gebildete 5,5-Methyl-äthyl-2-thion-4-oxo-oxazolidin extrahiert und durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt. Das in Nadeln krystallisierende Produkt schmilzt bei 106°.

4,175 mg Subst. gaben 6,890 mg CO₂ und 2,215 mg H₂O
 3,950 mg Subst. gaben 0,3111 cm³ N₂ (25°, 726 mm)
 19,070 mg Subst. gaben 27,915 mg BaSO₄
 C₆H₉O₂NS Ber. C 45,10 H 5,65 N 8,80 S 20,12%
 Gef. „ 45,01 „ 5,93 „ 8,61 „ 20,10%

Als Nebenprodukt entsteht stets ein gelbgefärbter Stoff, der aus viel Wasser sich umkrystallisieren lässt, und der sich durch Eigenschaften und Analyse als Xanthanwasserstoff charakterisieren liess.

4,620 mg Subst. gaben 2,710 mg CO₂ und 0,615 mg H₂O
 4,180 mg Subst. gaben 0,7105 cm³ N₂ (25°, 716 mm)
 C₂H₂N₂S₃ Ber. C 16,00 H 1,34 N 18,66%
 Gef. „ 16,00 „ 1,48 „ 18,34%

Die Überführung der 2-Thion-4-oxo-Verbindung in die entsprechende 2,4-Dioxo-Verbindung lässt sich, den Angaben von *Urech* folgend, durch längeres Erwärmen mit einer Bleiacetatlösung bewirken. Schneller führt eine Umsetzung mit Bromwasser zum Ziel. Durch Extraktion mit Benzol lässt sich aus der wässrigen Lösung die gebildete 2,4-Dioxo-Verbindung isolieren. Bei der

¹⁾ VI. Mitteilung, *Helv.* **21**, 709 (1938).

²⁾ *B.* **6**, 1113 (1873); **11**, 467 (1878).

³⁾ *Helv.* **21**, 111 (1938).

Destillation im Vakuum geht 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidin unter 11 mm Druck bei 147—148° über. Durch starkes Abkühlen lässt sich eine Krystallisation bewirken. Die erhaltenen Krystalle schmelzen bei 31°.

4,739 mg Subst. gaben 8,670 mg CO₂ und 2,720 mg H₂O
 5,285 mg Subst. gaben 0,4753 cm³ N₂ (27°, 722 mm)
 C₈H₉O₃N Ber. C 50,35 H 6,29 N 9,79%
 Gef. „ 49,90 „ 6,42 „ 9,72%

Die Dissoziationskonstante dieses 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidins und der beschriebenen 5,5-Dimethyl- und 5,5-Diäthyl-Verbindung ermittelten wir elektrometrisch. Desgleichen wiederholten wir die Messung der Dissoziationskonstanten der entsprechenden 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-thiazolidine¹⁾, die uns nunmehr in grösserer Menge und in reinsten Form zur Verfügung standen. Die früher mitgeteilten, auch mit analysenreinen Produkten ausgeführten Messungen erfahren eine Änderung, indem sich die Diäthyl-Verbindung bei den neuen Messungen als wenig aber deutlich saurer erwies als die Dimethyl-Verbindung.

Die Berechnung der Dissoziationskonstanten aus den gefundenen p_H-Werten und dem bei der Titration ermittelten Umschlagspunkt erfolgte nach der von *Auerbach* und *Smolczyk*²⁾ angegebenen Formel:

$$K = h \frac{x}{x_a - x},$$

in der *K* die Dissoziationskonstante, *h* die Wasserstoffionenkonzentration, *x* die Menge der zugesetzten Lauge in cm³ und *x_a* die Menge der bis zum Umschlagspunkt zugesetzten Lauge bedeutet.

Die zur Titration verwandte Lauge war 0,1-n.; in allen Fällen betrug das Volumen der Lösung 10 cm³, nur beim Diallyl-dioxo-thiazolidin 20 cm³.

1. 5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-thiazolidin.

c = 0,00816 Mol/Liter; *x_a* = 0,838.

<i>x</i>	p _H	<i>K</i> × 10 ⁷
0,174	6,02	2,50
0,235	6,19	2,52
0,292	6,34	2,44
0,349	6,48	2,36
0,405	6,61	2,29
0,463	6,72	2,36
0,520	6,88	2,16
0,578	7,02	2,22
0,635	7,14	2,26
0,691	7,32	2,25
Mittelwert: <i>K</i> = 2,30 × 10 ⁻⁷ .		

¹⁾ *H. Erlenmeyer, A. Kleiber, A. Epprecht, Helv. 20, 1446 (1937).*

²⁾ *Z. physikal. Ch. [A] 110, 65 (1924).*

2. 5,5-Diäthyl-2,4-dioxo-thiazolidin.

$c = 0,00575; x_a = 0,584.$

x	P_H	$K \times 10^7$
0,232	6,22	3,97
0,292	6,42	3,80
0,352	6,58	4,00
0,410	6,80	3,72
0,469	7,04	3,72
Mittelwert: $K = 3,84 \times 10^{-7}.$		

3. 5,5-Dipropyl-2,4-dioxo-thiazolidin.

$c = 0,00230; x_a = 0,223.$

x	P_H	$K \times 10^7$
0,029	5,50	4,73
0,060	5,88	4,86
0,089	6,24	3,82
0,120	6,46	4,05
0,178	6,91	4,86
Mittelwert: $K = 4,30 \times 10^{-7}.$		

4. 5,5-Diallyl-2,4-dioxo-thiazolidin.

$c = 0,00126; x_a = 0,260.$

x	P_H	$K \times 10^7$
0,059	5,52	8,86
0,087	5,79	8,15
0,115	6,00	7,93
0,143	6,24	7,03
0,172	6,40	7,79
0,201	6,64	7,81
Mittelwert: $K = 7,99 \times 10^{-7}.$		

5. 5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-oxazolidin.

$c = 0,00671; x_a = 0,687.$

x	P_H	$K \times 10^7$
0,117	5,41	7,98
0,145	5,51	8,28
0,204	5,70	8,45
0,262	5,88	8,14
0,292	5,99	7,53
0,328	6,06	7,95
0,410	6,28	7,77
0,525	6,65	7,25
Mittelwert: $K = 7,79 \times 10^{-7}.$		

6. 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidin.

$$c = 0,00721; x_a = 0,680.$$

x	P_H	$K \times 10^7$
0,176	5,47	11,9
0,237	5,66	11,8
0,296	5,80	12,2
0,359	5,91	13,7
0,419	6,06	14,0
0,478	6,34	10,8
Mittelwert: $K = 12,7 \times 10^{-7}$.		

7. 5,5-Diäthyl-2,4-dioxo-oxazolidin.

$$c = 0,00446; x_a = 0,446.$$

x	P_H	$K \times 10^7$
0,115	5,22	21,0
0,172	5,50	19,8
0,230	5,77	18,1
0,288	6,03	17,0
0,350	6,32	17,5
Mittelwert: $K = 19,8 \times 10^{-7}$.		

Die Messungen zeigen, dass die 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-oxazolidine stärkere Säuren sind als die entsprechenden Thiazolidine. Innerhalb der Reihen steigt mit der Zahl der in 5-Stellung in Form von Alkylen eingeführten Kohlenstoffatome die Acidität. Die Diallyl-Verbindung ist saurer als die entsprechende Dipropyl-Verbindung.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

116. Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen. VIII.

Über die narkotischen Eigenschaften einiger Derivate des 2,4-Dioxo-thiazolidins und des 2,4-Dioxo-oxazolidins

von H. Erlenmeyer.

(24. VII. 38.)

Wir gingen seinerzeit von der Frage aus, ob eine Verbindung, die aus der Formel einer Dialkyl-barbitursäure (I) durch Ersatz einer NH-Gruppe durch die isostere CH_2 -Gruppe abzuleiten war, noch narkotische Eigenschaften besitzt, und stellten für eine solche Untersuchung die Verbindung (II), ein 5,5-Diäthyl-2,4,6-trioxo-piperidin her¹⁾. Die pharmakologische Prüfung²⁾ ergab deutliche aber schwache

¹⁾ H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg, *Helv.* **20**, 1388 (1937).

²⁾ Für die Unterstützung der hier mitgeteilten Untersuchungen, insbesondere für die biologische Prüfung der Verbindungen, sei auch an dieser Stelle der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel unser Dank ausgesprochen.