

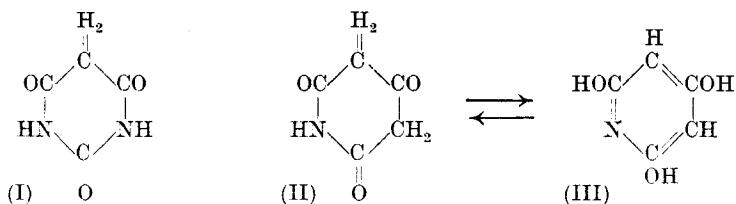
168. Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen III¹⁾: Über die Synthese in 5-Stellung geminal substituierter 2,4-Dioxo-thiazolidine mit narkotischen Eigenschaften

von H. Erlenmeyer und Harald von Meyenburg.

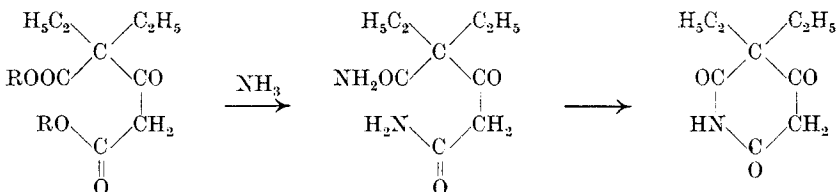
(18. IX. 37.)

Im Zusammenhang mit früheren Arbeiten²⁾, die dem Versuche dienen, das viel erörterte Problem „Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaften“ zu fördern, interessierten uns die Eigenschaften von Verbindungen, die als isostere bzw. als strukturähnliche Dialkylbarbitursäuren aufgefasst werden können.

Ersetzt man in der Barbitursäure (I) eine $-NH-$ -Gruppe durch die isostere $-CH_2-$ -Gruppe, so erhält man eine Verbindung, die ein 2,4,6-Trioxo-piperidin (II) oder in der tautomeren Form (III) ein 2,4,6-Trioxypyridin darstellt.



Wir konnten die 2,4,6-Trioxo-5,5-diäthylpiperidin-Verbindung herstellen, ausgehend vom α, α -Diäthyl-aceton-dicarbonsäure-ester:



Durch Sublimation im Vakuum konnte ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 218° erhalten werden. Die Verbindung ist sauer, löslich in Natriumbicarbonatlösung. Mit Eisen(III)chlorid konnte keine Farbreaktion erhalten werden. Über die pharmakologische Wirkung der Verbindung berichten wir am Schlusse dieses Abschnittes.

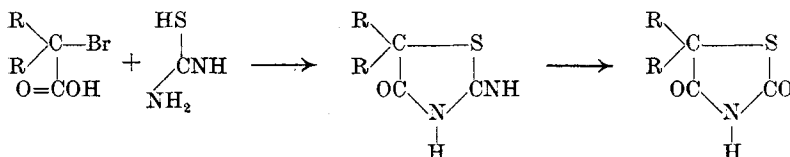
¹⁾ I. Helv. **20**, 204 (1937); II. Helv. **20**, 310 (1937). Vorliegende Mitteilung ist Gegenstand schweiz. Patentanmeldungen vom Oktober 1936.

²⁾ H. Erlenmeyer, M. Leo, Helv. **15**, 1171 (1932); **16**, 1381 (1933); H. Erlenmeyer, E. Berger, Bioch. Z. **252**, 22 (1932); **255**, 429 (1932); **262**, 196 (1933); Helv. **16**, 733 (1933). Arch. exp. Path. Pharmacol. **177**, 116 (1934). Klin. Woch.schrift **14**, 536 (1935); H. Erlenmeyer, E. Willi, Helv. **18**, 740 (1935).

Ersetzt man in der symmetrischen Formel der Dialkyl-barbitursäuren eine $-\text{CO}-\text{NH}-$ -Seite des Ringes¹⁾ durch $-\text{S}-$, so erhält man Verbindungen, die in der Struktur noch ein Profil mit den Dialkyl-barbitursäuren gemeinsam haben.



Solche 2,4-Dioxo-5,5-dialkyl-thiazolidine²⁾ lassen sich synthetisch gewinnen, ausgehend von den entsprechenden Dialkylbromessigsäuren über die durch Kondensation mit Thioharnstoff zu erhaltenden 2-Imino-4-oxo-5,5-dialkyl-thiazolidine. Durch Verseifen der Iminogruppe erhält man die gewünschten Dioxoverbindungen.



An neuen Verbindungen stellten wir auf diesem Wege her:

2,4-Dioxo-5,5-diäthyl-thiazolidin
2,4-Dioxo-5,5-dipropyl-thiazolidin
2,4-Dioxo-5,5-phenyl-äthyl-thiazolidin

Durch direktes Behandeln des 2-Imino-4-oxo-thiazolidins (Pseudo-thiohydantoin) mit Allylbromid in alkalischer Lösung konnte 2-Imino-4-oxo-5,5-diallyl-thiazolidin und durch Verseifen 2,4-Dioxo-5,5-diallyl-thiazolidin erhalten werden.

Diese 2,4-Dioxo-5,5-dialkyl-thiazolidine sind farblose, geruchlose, krystallisierte Verbindungen, schwache Säuren wenig löslich in Wasser, gut löslich in Äther, Alkohol oder Benzol.

Eine Methylierung des Stickstoffs liess sich mit Methyljodid in alkalischer Lösung leicht durchführen und ergab z. B. 2,4-Dioxo-3-methyl-5,5-diäthyl-thiazolidin. Diese neutrale Verbindung ist bei Zimmertemperatur flüssig, in Wasser unlöslich, gut löslich in Äther.

¹⁾ Über die Bedeutung der Gruppe $-\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}-$ bzw. $-\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{R}-$ siehe die interessante Arbeit von E. Preiswerk über „Schlafmittelsynthese“, Festschrift E. Borell, Basel 1936, S. 185; C. 1937, I., 4641.

²⁾ H. L. Wheeler, A. Barnes erhielten aus Methyl- α -sulfocyan-isobutyrat die 2,4-Diketo-5,5-dimethyl-thiazolidin-Verbindung, die wir für Vergleichszwecke über die entsprechende 2-Iminoverbindung herstellten. Über Diarylverbindungen siehe Am. Soc. 58, 2546 (1936).

Die *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel (*Ciba*)¹⁾ hatte die Freundlichkeit, die Verbindungen in ihrem biologischen Laboratorium auf ihre pharmakologische Wirkung zu prüfen. Es zeigte sich, dass einigen von den Stoffen, per os oder in intravenösen Gaben verabreicht, eine schlafferzeugende Wirkung zukommt, vergleichbar der Wirkung von Dialkyl-barbitursäuren. Wir werden in einer späteren, besonderen Mitteilung über die Einzelheiten dieser pharmakologischen Prüfung berichten.

Experimenteller Teil.

2,4,6-Trioxo-5,5-diäthyl-piperidin.

50 cm³ α, α -Diäthyl-acetondicarbonsäure-ester, nach den Angaben von *M. Conrad*²⁾ gewonnen, werden gut gekühlt und mit 50 cm³ einer kalt gesättigten, wässrigen Ammoniaklösung in geschlossenem Gefäß mehrere Stunden geschüttelt. Aus der wässrigen Lösung wird beim vorsichtigen Eindampfen eine Krystallisation erhalten. 10 g dieser Krystallmasse werden mit 10 g krystallisiertem Natriumcarbonat und 35 cm³ Wasser während 10 Minuten gekocht. Nach dem Ansäuern mit Eisessig fällt beim Abkühlen ein krystallisierter Niederschlag aus, der aus verdünntem Alkohol oder 20-proz. Essigsäure umkrystallisiert werden kann. Durch Sublimation im Vakuum erhält man reines 2,4,6-Trioxo-5,5-diäthyl-piperidin vom Smp. 218°.

4.630 mg Subst. gaben 10.025 mg CO₂ und 2.965 mg H₂O

4.610 mg Subst. gaben 0.3214 cm³ N₂ (19°, 719 mm)

C₉H₁₃O₃N Ber. C 59,01 H 7,10 N 7,75%

Gef. „ 59,05 „ 7,16 „ 7,71%

Durch potentiometrische Titration lässt sich das Äquivalentgewicht der Säure ermitteln:

0.1834 g Subst. verbrauchten 9.9 cm³ 0,1-n. NaOH

C₉H₁₃O₃N Äquiv.-Gew. Ber. 183 Gef. 185,2

2,4-Dioxo-5,5-diäthyl-thiazolidin.

19,5 g Diäthyl-bromessigsäure³⁾ werden mit 8 g Thioharnstoff auf dem Wasserbad während 6 Stunden im Vakuum erwärmt. Nach dem Erkalten fügt man das gleiche Volumen Wasser hinzu und versetzt mit festem Natriumcarbonat oder konzentrierter Ammoniaklösung bis zur schwach alkalischen Reaktion. Das krystallisierte 2-Imino-4-oxo-5,5-diäthyl-thiazolidin kann aus kochendem Wasser oder aus wenig heissem Alkohol umkrystallisiert werden.

¹⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel für die Unterstützung unserer Arbeit unseren besten Dank sagen.

²⁾ *M. Conrad*, B. **33**, 3438 (1900).

³⁾ *J. Volhard*, A. **242**, 161 (1878).

Smp. 233,5° (korr.)¹⁾. Die Substanz ist in Äther und Benzol fast unlöslich, wenig löslich in siedendem Benzol.

4,670 mg Subst. gaben 8,390 mg CO₂ und 2,930 mg H₂O

4,380 mg Subst. gaben 0,6566 cm³ N₂ (25°, 719 mm)

C₇H₁₂ON₂S Ber. C 48,83 H 6,97 N 16,27%

Gef. „ 49,00 „ 7,02 „ 16,25%

17,2 g der Substanz werden mit 30-proz. Schwefelsäure oder mit konz. Salzsäure am Rückflusskühler gekocht. Das sich bildende 2,4-Dioxo-5,5-diäthyl-thiazolidin lässt sich durch Destillation im Vakuum (165° bei 14 mm) reinigen. Die Verbindung, eine schwache Säure, ist sehr leicht löslich in Äther, Alkohol und Benzol, wenig löslich in heissem Wasser und Ligroin. Aus heissem Ligroin lässt sie sich gut umkrystallisieren. Smp. 76°.

4,330 mg Subst. gaben 7,715 mg CO₂ und 2,455 mg H₂O

4,002 mg Subst. gaben 0,276 cm³ N₂ (24°, 738 mm)

C₇H₁₁O₂NS Ber. C 48,55 H 6,38 N 8,09%

Gef. „ 48,59 „ 6,34 „ 7,70%

2,4-Dioxo-3-methyl-5,5-diäthyl-thiazolidin.

8,6 g 2,4-Dioxo-5,5-diäthyl-thiazolidin werden in 25 cm³ 2-n. Natronlauge mit 10,5 g Methyljodid und mit Methylalkohol bis zur vollständigen Lösung versetzt. Nach dem Erwärmen im geschlossenen Gefäss erhält man aus der Lösung 2,4-Dioxo-3-methyl-5,5-diäthyl-thiazolidin als Öl. Es lässt sich im Vakuum von 10 mm bei 118° destillieren. Die Verbindung ist unlöslich in Säuren und Laugen, leicht löslich in Äther und Alkohol.

3,570 mg Subst. gaben 6,665 mg CO₂ und 2,225 mg H₂O

4,635 mg Subst. gaben 0,3166 cm³ N₂ (23°, 717 mm)

21,060 mg Subst. gaben 26,210 mg BaSO₄

C₈H₁₃O₂NS Ber. C 51,33 H 6,95 N 7,48 S 17,11%

Gef. „ 50,92 „ 6,97 „ 7,43 „ 17,09%

2,4-Dioxo-5,5-di-n-propyl-thiazolidin.

55 g Dipropyl-bromessigsäure werden mit 19 g Thioharnstoff unter Vakuum im Ölbad für kurze Zeit auf 160° erhitzt. Beim Abkühlen erstarrt das gebildete Bromhydrat der Base zu einer festen Masse. Nach Zusatz von Wasser neutralisiert man mit konz. Ammoniaklösung und erhält die freie Base krystallisiert. Sie lässt sich aus viel heissem Wasser und besser aus Alkohol umkrystallisieren. 2-Imino-4-oxo-5,5-dipropyl-thiazolidin schmilzt bei 230° (korr.).

4,215 mg Subst. gaben 8,265 mg CO₂ und 2,875 mg H₂O

3,955 mg Subst. gaben 0,4885 cm³ N₂ (22°, 718 mm).

C₉H₁₆ON₂S Ber. C 54,00 H 8,00 N 14,00%

Gef. „ 53,48 „ 7,63 „ 13,50%

¹⁾ E. Clemmensen, A. H. C. Heitman erhielten diese Verbindung als Nebenprodukt bei der Reaktion von Diäthyl-oxyessigsäure mit Thioharnstoff. Am. 40, 280 (1908).

Die Verseifung mit Säuren führt zu 2,4-Dioxo-5,5-dipropylthiazolidin. Die Verbindung, aus Ligroin umkrystallisiert, schmilzt bei 72°. Sie ist sehr leicht löslich in Äther, Alkohol, Benzol, Dioxan, wenig löslich in Wasser.

4,180 mg Subst. gaben 8,225 mg CO₂ und 2,605 mg H₂O
 4,955 mg Subst. gaben 0,4288 cm³ N₂ (27°, 723 mm)
 20,305 mg Subst. gaben 23,800 mg BaSO₄
 C₉H₁₅O₂NS Ber. C 53,73 H 7,46 N 6,96 S 15,92%
 Gef. „ 53,60 „ 6,97 „ 7,18 „ 16,14%

2,4-Dioxo-5,5-phenyl-äthyl-thiazolidin.

Durch Bromieren von Phenyl-äthyl-essigsäure erhielten wir das Phenyl-äthyl-bromessigsäure-bromid. Man gewinnt die freie Säure durch Zufügen von Wasser-Pyridin und Trennen der Schichten nach Zusatz von Salzsäure.

Die Kondensation mit Thioharnstoff führt in diesem Falle in grösserem Umfang zu einem Zersetzungsprodukt, indem α -Phenyl-crotonsäure vom Smp. 136°¹⁾ entsteht.

Das Kondensationsprodukt, aus Phenyl-äthyl-bromessigsäure und Thioharnstoff nach mehrstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad im Vakuum erhalten, wird mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt. Diese Lösung enthält die gebildete α -Phenyl-crotonsäure.

4,405 mg Subst. gaben 11,915 mg CO₂ und 2,425 mg H₂O
 C₁₀H₁₀O₂ Ber. C 73,70 H 6,21%
 Gef. „ 73,71 „ 6,15%

Der nach der Behandlung mit Natriumcarbonatlösung verbleibende Rückstand wird mit 2-n. Schwefelsäurelösung 4 Stunden am Rückfluss gekocht und auf diese Weise die Bildung der Dioxo-Verbindung erzielt. Durch Ausziehen mit Äther und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Xylol erhält man 2,4-Dioxo-5,5-phenyl-äthyl-thiazolidin. Smp. 138,5°. Die Verbindung ist in Äther, Alkohol und Benzol leicht löslich.

4,650 mg Subst. gaben 0,2675 mg N₂ (21°, 718 mm)
 19,618 mg Subst. gaben 20,390 mg BaSO₄
 C₁₁H₁₁O₂NS Ber. N 6,33 S 14,47%
 Gef. „ 6,31 „ 14,22%

2,4-Dioxo-5,5-diallyl-thiazolidin.

In einer 1 Liter fassenden Druckflasche werden 50 g Natriumhydroxyd in 500 cm³ Wasser mit 116 g 2-Imino-4-oxo-thiazolidin versetzt und 242 g Allylbromid zugegeben. Beim Schütteln tritt Erwärmung ein, nach deren Abklingen man weitere 30 g Natriumhydroxyd hinzufügt. Nach einer Stunde wird bei ständigem Schütteln alles Allylbromid verbraucht. Das gebildete Öl wird abgetrennt und direkt durch Verkothen mit 30-proz. Schwefelsäure in die Dioxo-

¹⁾ O. Dimroth und H. Feuchter geben als Smp. 136° an. B. 36, 2255 (1903).

Verbindung übergeführt. Durch Destillation im Hochvakuum kann die Verbindung gereinigt werden. 2,4-Dioxo-5,5-diallyl-thiazolidin schmilzt bei 90,5°. Die Verbindung ist schwerlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther, Alkohol oder Benzol.

5,396 mg Subst. gaben 10,872 mg CO₂ und 2,643 mg H₂O

5,062 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N₂ (23°, 728 mm)

C₉H₁₁O₂NS Ber. C 54,77 H 5,62 N 7,10%

Gef. „ 54,95 „ 5,51 „ 6,85%

Dass es sich bei dem neuen Stoff um die 5,5-Diallyl-Verbindung handelt und keine N-Allyl-Verbindung vorliegt¹⁾, konnte durch alkalischen Abbau der Substanz erwiesen werden, der kein Allylamin, sondern nur Ammoniak ergab.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

169. Sur l'isomérisation du caoutchouc

par Cesare Ferri.

(27. IX. 37.)

On sait que le caoutchouc et la gutta-percha se comportent comme des isomères cis-trans. D'après les observations roentgéno-graphiques de *K. H. Meyer et Mark*²⁾, de *Mark et v. Susich*³⁾ et de *Lotmar et Meyer*⁴⁾, le caoutchouc représente la forme cis, la gutta la forme trans.

On a souvent essayé de transformer le caoutchouc en gutta. Les isomérisations cis-trans sont souvent provoquées, comme on sait, par la lumière; pour cette raison, *K. H. Meyer et Ferri*⁵⁾ étudièrent l'action de la lumière ultraviolette sur le caoutchouc; mais ils constatèrent non pas une isomérisation, mais bien une « réticulation » par polymérisation. Cette dernière se manifeste par la formation irréversible d'une gelée. *J. F. Sievers*⁶⁾ obtint le même résultat en exposant, soigneusement à l'abri de l'air, du caoutchouc en solution benzénique, en présence d'un peu d'iode, à la lumière visible; dans ces conditions il se produit également une gélatinisation sans isomérisation notable.

D'autre part, on trouve décrit dans la littérature technique et dans les brevets une série de produits de réactions du caoutchouc

¹⁾ Die direkte Allylierung der Senfölessigsäure erfolgt nach unseren Beobachtungen in 5,3- und in 5,3,5-Stellung.

²⁾ B. 61, 613, 1939 (1928).

³⁾ Koll. Z. 46, 11 (1928).

⁴⁾ M. 69, 115 (1936).

⁵⁾ Helv. 19, 694 (1936).

⁶⁾ Communication privée.