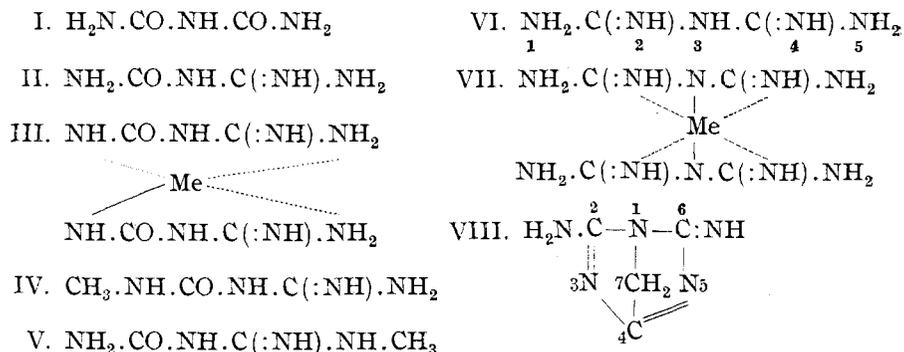


215. K. H. Slotta und R. Tschesche: Über Biguanide, I.: Zur Konstitution der Schwermetall-Komplexverbindungen des Biguanids.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 3. April 1929.)

Über die Konstitution der inneren Komplexverbindungen des Biurets (I) mit Metallen hat Schiff¹⁾ auf Grund des systematischen Ersatzes der Wasserstoffe durch Alkyle Klarheit schaffen können. Ersetzt man im Biuret ein Sauerstoffatom durch die Iminogruppe, so erhält man den Guanylharnstoff (II), dessen Kupfer- und Nickel-Komplexverbindungen in Wasser schwer löslich sind. Da mit ihm keine entsprechenden schwer löslichen Kobaltverbindungen entstehen, kann man auf diese Weise Nickel von Kobalt trennen²⁾. Das Biguanid (VI), in dem beide Sauerstoffe des Biurets durch Iminogruppen ersetzt sind, gibt mit Kupferhydroxyd eine in Wasser sehr schwer lösliche Base von ziegelroter Farbe³⁾, und mit Nickel, sowie auch mit Kobalt gewinnt man ähnliche, gelb gefärbte Verbindungen.



Man ist infolge des fast gleichen Aussehens der Schwermetall-Komplexverbindungen des Guanylharnstoffes mit denen des Biguanids leicht geneigt, für beide die gleiche Struktur anzunehmen. So hat Tschugaeff⁴⁾, der auf Grund der Schiff'schen Untersuchungen der Komplexverbindungen des Biurets für die Metallverbindungen des Guanylharnstoffes die Formel III aufstellte, geglaubt, daß auch die Metall-Komplexverbindungen des Biguanids entsprechend konstituiert sein müßten.

Was zunächst die Komplex-Bildung beim Guanylharnstoff angeht, so haben wir schon früher⁵⁾ den *N*-Methyl-*N'*-guanylharnstoff (IV) und jetzt noch den [Methyl-guanyl]-harnstoff (V; s. exp. Teil A 1) hergestellt, die beide keine Komplex-Bildung mehr zeigen. Es ist also sicher, daß das Vorhandensein der unbesetzten Amino-Gruppen im Guanylharnstoff zur Komplex-Bildung nötig ist. Wir hätten gern noch entschieden, ob die Alkylierung am mittelständigen Stickstoff-Atom für das Zustandekommen der Metall-Verbindungen hinderlich ist. Als wir deshalb unter

¹⁾ H. Schiff, A. **299**, 236 [1898], **319**, 300 [1901], **352**, 83 [1907].

²⁾ a) H. Großmann und B. Schüek, B. **39**, 3357 [1906].

b) H. Großmann und W. Heilborn, B. **41**, 1878 [1908].

³⁾ B. Rathke, B. **11**, 967 [1878].

⁴⁾ L. Tschugaeff, B. **40**, 1975 [1907].

⁵⁾ K. H. Slotta und R. Tschesche, B. **62**, 142 [1929].

milden Bedingungen Methyl-carboxäthyl-cyanamid mit Ammoniak umsetzten, um zum *ms*-Methyl-guanyl-harnstoff zu gelangen, entstand aber unter Abspaltung des Carboxäthyl-Restes Methyl-cyanamid, das sich sofort zu Trimethyl-melamin (A 2) polymerisierte. Inwieweit also das mittelständige Stickstoff-Atom oder die Oxo- und die Iminogruppe an der Komplex-Bildung des Guanyl-harnstoffes etwa beteiligt sind, ist noch nicht entschieden. Jedenfalls ist die Tschugaeffsche Formulierung der Metall-Komplexverbindungen des Guanyl-harnstoffes vorläufig nicht als unrichtig zu bezeichnen.

Daß aber im Gegensatz zu der Ansicht Tschugaeffs zwischen der Konstitution dieser Verbindungen und denen des Biguanids noch viel bedeutendere Unterschiede bestehen, als die Tatsache der Bildung oder Nicht-Bildung der Kobalt-Komplexe vermuten läßt, geht aus folgendem hervor: Wenn man das Biguanid (VI) in Stellung 1 oder in 1 und 5 ein- oder zweifach substituiert (diese Arbeit B 1-3 und Arbeit II [S. 1398] A 1-9), so wird dadurch seine Fähigkeit zur Komplex-Bildung gar nicht berührt. Daß sie sogar auch dann noch vorhanden ist, wenn statt der Aminogruppen Alkyle stehen, haben vor uns schon Ley und Müller⁶⁾ gezeigt. Sie haben auf Grund dieser Versuche an Stoffen, die allerdings kaum noch mit den Biguaniden Ähnlichkeit haben, für das Biguanid die Möglichkeit einer Beteiligung der Iminogruppen bei der Komplex-Bildung in Erwägung gezogen.

Diese Vermutung ist richtig, denn wir erhielten ebenso wie Cramer⁷⁾ von Biguaniden, die in Stellung 1 und 2 substituiert waren, keine schwerlöslichen Komplex-Verbindungen mehr (C 1-3). Aus der Tatsache, daß die Farbe der Lösung nach violett umschlägt, und daß kein Metallhydroxyd ausfällt, geht hervor, daß zwar Metall-Biguanid-Verbindungen gebildet werden; aber zum Zustandekommen der typischen, schwerlöslichen Metall-Komplexverbindungen ist es eben unbedingt notwendig, daß beide Iminogruppen unbesetzt sind.

Durch Substitution in Stellung 1, 2 und 3 wird die Komplex-Bildung vollständig verhindert (D 1). Aus diesen Tatsachen folgt eigentlich schon zwingend für die Konstitution der Metall-Komplexverbindungen des Biguanids die Formel VII; denn offenbar wird der Wasserstoff in Stellung 3 durch Metall ersetzt, und Nebervalenzen verbinden die Iminogruppen mit dem Metall. Zum Beweise dieser Ansicht versuchten wir zunächst, ein in Stellung 3 alkylirtes Biguanid zu gewinnen, das dann natürlich keine Komplexverbindungen mehr geben dürfte. Es erschien möglich, daß man Ammoniak in das Methyl-dicyanamid, $N:C.N(CH_3).C:N$, das Madelung und Kern⁸⁾ erhalten haben wollen, würde einlagern können. Es wäre so möglich, zum 3-Methyl-biguanid zu gelangen. Der von Madelung beschriebene Stoff erwies sich aber leider als Polymeres des Methyl-dicyanamids. Der monomere Stoff konnte von uns auf keine andere Weise erhalten werden (E 1).

Wir untersuchten infolgedessen die Reaktionsfähigkeit des mittelständigen Wasserstoffatoms im Biguanid etwas näher. Denn nur wenn

⁶⁾ H. Ley und F. Müller, B. **40**, 2951 [1907].

⁷⁾ W. Cramer, B. **34**, 2594 [1901].

⁸⁾ W. Madelung und E. Kern, A. **427**, 17 [1922].

sich das Biguanid in *ms*-Stellung einigermaßen leicht auch durch andere Reste substituieren läßt, schien es uns genügend sicher, daß gerade an dieser Stelle der Eintritt von Metallen erfolgt. Wir ließen zu diesem Zwecke Chlor-essigester auf Biguanid, das wir zum ersten Male in schön krystallisierter Form in Händen hatten (E 2), einwirken und erhielten wirklich in sehr kleiner Menge einen in Wasser löslichen Stoff (E 4), in dem der Chlor-essigester unter Salzsäure-Abspaltung zweifellos zunächst an das mittelste Stickstoffatom im Biguanid getreten ist. Durch gleichzeitige Abspaltung von Wasser und Alkohol entsteht aber sofort der Triazin-Ring (VIII). Dieser Stoff war aber nicht das Hauptprodukt der Umsetzung. Es ist ja von vornherein wahrscheinlich, daß der Chlor-essigester auch mit den endständigen Aminogruppen reagiert; sind beide frei, so muß diese Umsetzung sogar stark überwiegen. Das war auch der Fall (E 3), und deshalb setzten wir noch 1.1-Dimethyl-biguanid mit Chlor-essigester um. Dabei bildeten sich das 1.1-Dimethyl-biguanid-5-essigsäure-Hydrochlorid (E 5) und der Triazin-Körper in fast gleich großer Menge, so daß wir von letzterem (E 6) ein Drittel der theoretisch möglichen Ausbeute gewannen.

Diese große Umsetzungs-Freudigkeit auch mit dem zentralen Wasserstoff-Atom in Stellung 3 des Biguanids und die Tatsache, daß überhaupt keine Komplex-Verbindung des 1.2.3-Triphenyl-biguanids zu erhalten war, scheint uns die Konstitution nach Formel VII für die inneren Schwermetall-Komplexverbindungen des Biguanids eindeutig zu beweisen.

Was die Darstellung der substituierten Biguanide anbetrifft, so gewannen wir die in Stellung 1 substituierten durch Einlagerung von Aminen in Cyan-guanidin (s. Arbeit II, A 1-9). Wir bedienten uns dabei entweder des Herth'schen Verfahrens⁹⁾, der die Einlagerung in Gegenwart von Kupfer-Ionen in wäßriger Lösung vornimmt, oder des einfacheren nach Smolka und Friedreich¹⁰⁾, die die Salze der Amine mit Cyan-guanidin verschmelzen. So ließen sich auch in Stellung 1 disubstituierte Biguanide gewinnen. Das Verfahren hat nur den einen Nachteil, daß bei der hohen Schmelztemperatur sich leicht etwas Cyan-guanidin zersetzt und das entstehende Ammoniak sich in unumgesetztes Cyan-guanidin einlagert, so daß unsubstituiertes Biguanid entsteht. Es ist daher jeder Überschuß an Cyan-guanidin zu vermeiden. Biguanide mit aromatischen Substituenten in Stellung 1 erhielten wir leicht nach Cohn¹¹⁾ durch Kochen der salzsauren Amine in wäßriger Lösung mit Cyan-guanidin.

In 1 und 5 substituierte Biguanide sind zum ersten Male von Schotte, Priewe und Roescheisen¹²⁾ aus dialkylierten Cyanamiden und alkylierten Guanidinen gewonnen worden. Zur Herstellung von Biguaniden, die in Stellung 1 und 5 nur je einen Substituenten tragen, erschien diese Methode aber nicht geeignet. Es gelang uns jedoch, solche Biguanide durch Einlagerung von Aminen in Dicyanamid bequem herzustellen. Entweder wurde das Kupfersalz des Dicyanamids mit dem Amin in wäßriger Lösung erhitzt (B 1) oder einfach das Natriumsalz mit den Salzen der Amine verschmolzen (B 2 und 3).

⁹⁾ R. Herth, Monatsh. Chem. **1**, 94 [1880].

¹⁰⁾ A. Smolka und A. Friedreich, Monatsh. Chem. **10**, 86 [1889].

¹¹⁾ G. Cohn, Journ. prakt. Chem. [2] **84**, 394 [1911].

¹²⁾ H. Schotte, H. Priewe und H. Roescheisen, Ztschr. physiol. Chem. **174**, 174 [1928].

In Stellung 1 und 2 substituierte Biguanide sind früher von Bamberger¹³⁾ durch Entschwefeln von Phenyl-guanyl-thioharnstoff in Gegenwart von Anilin und von Cramer⁷⁾ aus disubstituierten Carbo-diimiden und Guanidin gewonnen worden. Das Verfahren von Wheeler und Jamieson¹⁴⁾, nach dem neuerdings vor allem von Heyn¹⁵⁾ die Synthese des Dekamethylen-diguanids, des bekannten Synthalins, durchgeführt wurde, und das eine glatte Gewinnung substituerter Guanidine aus Aminen und am Schwefel alkylierten Thio-harnstoffen gestattet, veranlaßte uns, die gleiche Reaktion mit Guanyl-alkyl-thioharnstoffen¹⁶⁾ zu versuchen. Diese wurden mit Bromäthyl alkyliert und die entstandenen *S*-Äthyl-Derivate mit primären und sekundären Aminen behandelt. Unter Auslagerung von Äthylmercaptan und Einlagerung desamins wurden so die in Stellung 1 und 2 substituierten Biguanide erhalten (C 2 und 3).

Ein in den Stellungen 1, 2 und 3 substituiertes Biguanid gewannen wir aus *symm.* Triphenyl-guanidin und Cyanamid. Eine Übertragung dieses Verfahrens auf andere aliphatische und aromatische Guanidine gelang nicht (D 1 und 2).

Beschreibung der Versuche.

A. Versuche zur Darstellung von Guanyl-harnstoffen.

1. [Methyl-guanyl]-harnstoff-Sulfat, [NH₂.CO.NH.C(:NH).NH.CH₃]₂, H₂SO₄.

3 g nach Hallwachs¹⁷⁾ dargestellter Cyan-harnstoff wurden mit 10 g Alkohol, 33-proz. Methylamin-Lösung 2 Stdn. in der Bombe auf 100° erhitzt. Die entstandene Lösung wurde bei Unterdruck eingeeengt, mit 30 ccm entwässertem Äthanol aufgenommen und einige Tropfen konz. Schwefelsäure hinzugefügt, bis keine Fällung mehr eintrat. Die Krystalle wurden abgesogen und aus wenig Wasser umgelöst, wobei sehr viel des Polymerisationsproduktes vom Cyan-harnstoff ungelöst blieb. Die wäßrige Lösung wurde bis zur Trübung mit Äthanol versetzt, worauf sich 0.4 g Krystalle abschieden. Sehr leicht in Wasser, nicht in Alkohol löslich. Schmp. 228–230° (unter geringer Gasentwicklung). Gibt ebenso wie *N*-Methyl-*N'*-guanyl-harnstoff⁵⁾ mit Kupfersulfat-Lösung und Lauge keine Kupferverbindung; es fällt Kupferhydroxyd aus.

0.0667 g Sbst.: 19.5 ccm N (12°, 751 mm, 23-proz. Lauge).
C₆H₁₈N₈SO₆. Ber. N 34.0. Gef. N 34.1.

2. Methyl-carboxäthyl-cyanamid, N : C.N(CH₃).COOC₂H₅.

20 g des nach Bässler¹⁸⁾ dargestellten Natriumsalzes des Carbox-äthyl-cyanamids wurden mit 30 g Dimethylsulfat und 50 ccm Wasser 2 Stdn. geschüttelt. Danach wurde das erhaltene Öl abgetrennt, mit Wasser

¹³⁾ E. Bamberger, B. **13**, 1580 [1880].

¹⁴⁾ H. L. Wheeler und G. S. Jamieson, Journ. biolog. Chem. **4**, 111 [1908].

¹⁵⁾ M. Heyn, Französ. Pat. 618063, 618064 [1927].

¹⁶⁾ Über die Darstellung von substituierten Guanyl-thioharnstoffen wird später an dieser Stelle berichtet werden.

¹⁷⁾ A. Hallwachs, A. **153**, 300 [1870].

¹⁸⁾ P. Bässler, Journ. prakt. Chem. [2] **16**, 143 [1877].

15 Min. auf dem Wasserbade erwärmt und destilliert. Sdp.₈ 100°. Ausbeute 11 g. Mäßig in heißem, kaum in kaltem Wasser löslich.

Die Analyse gab einen etwas zu niedrigen Stickstoff-Wert, da sich die letzten Spuren Dimethylsulfat außerordentlich schwer entfernen ließen.

0.1006 g Subst.: 18.8 ccm N (18°, 751 mm, 23-proz. Lauge).

$C_5H_8O_2N_2$. Ber. N 21.9. Gef. N 21.2.

Die Umsetzung mit konz. wäßrigem Ammoniak bei Zimmer-Temperatur führte unter Abspaltung des Carboxäthylrestes zum Methyl-cyanamid, das in Form seines Trimeren gefaßt wurde. Der Schmp. 115° und die Analyse bewiesen, daß Trimethyl-melamin vorlag.

B. Einlagerung von Aminen in Salze des Dicyanamids.

1. Saures 1.5-Dimethyl-biguanid-Sulfat, $CH_3.NH.C(:NH).NH.C(:NH).NH.CH_3, H_2SO_4$.

18 g Methylamin-Hydrochlorid wurden mit 8 g Natrium-dicyanamid¹⁹⁾ gut gemischt und in einem offenen Kolben im Ölbad unter Rühren auf 130° erhitzt. Sobald die Temperatur weiter zu steigen begann, wurde das Ölbad entfernt; trotzdem wurden im Reaktionsgemische bald 170—180° gemessen. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelze in Wasser gelöst; mit Kupfersulfat und Natronlauge fiel die rote Komplexverbindung aus. Sie wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die vom Kupfersulfid befreite Lösung wurde dann bei Unterdruck eingedampft. Aus dem mit Äthanol aufgenommenen Rückstande wurde durch Zusatz von einigen Tropfen konz. Schwefelsäure das saure Sulfat gefällt. Ausbeute 6 g. Sehr leicht in Wasser, nicht in Alkohol löslich. Zers.-Pkt. 200°.

0.0522 g Subst.: 13.7 ccm (17°, 773 mm, 23-proz. Lauge).

$C_4H_{13}N_5SO_4$. Ber. N 30.8. Gef. N 30.9.

2. Saures 1.5-Diallyl-biguanid-Sulfat, $CH_2:CH.CH_2.NH.C(:NH).NH.C(:NH).NH.CH_2.CH:CH_2, H_2SO_4$.

8 g Natrium-dicyanamid wurden mit 24 g Allylamin-Hydrochlorid gemischt und im Ölbad wie beim 1.5-Dimethyl-biguanid zusammengesmolzen. Die Umsetzung begann bei etwa 120—125°. Die Temperatur stieg auf 175°. Die Aufarbeitung geschah wie unter 1 beschrieben. Das Sulfat war auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen. Zäh, fadenziehende Masse, äußerst löslich in Wasser und Alkohol, kaum in Aceton.

3. Saures 1.1.5.5-Tetramethyl-biguanid-Sulfat, $(CH_3)_2N.C(:NH).NH.C(:NH).N(CH_3)_2, H_2SO_4$.

8 g Kupfer-dicyanamid wurden mit 15 g Dimethylamin in 50 ccm Wasser 24 Std. in der Bombe auf 120° erhitzt. Das ausgeschiedene rote Kupfersalz wurde in üblicher Weise zerlegt. Das mit konz. Schwefelsäure hergestellte Sulfat war in Alkohol löslich und ließ sich daraus mit Äther fällen. Ausbeute 6.5 g. In Wasser und Alkohol sehr leicht löslich. Aus sehr konzentrierter wäßriger Lösung eisblumen-artige Krystalle. Zers.-Pkt. 142° (nach Sintern bei 133—135°).

0.0587 g Subst.: 14.0 ccm N (19°, 757 mm, 23-proz. Lauge).

$C_6H_{17}N_5SO_4$. Ber. N 27.4. Gef. N 27.2.

¹⁹⁾ W. Madelung und E. Kern, A. 427, 1 [1922].

C. Umsetzung von *N*-Methyl-*S*-äthyl-guanyl-thioharnstoff mit Aminen unter Abspaltung von Äthylmercaptan.

1. *N*-Methyl-*S*-äthyl-guanyl-thioharnstoff-Hydrobromid,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{N} \cdot \text{C}(\text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2$, HBr.

10 g *N*-Methyl-guanyl-thioharnstoff¹⁶⁾ wurden in 100 ccm wasserfreiem Äthanol mit 15 g Bromäthyl 1 Stde. gekocht. Die Lösung wurde dann bei Unterdruck eingeeengt, bis sich Krystalle ausschieden. Ausbeute 15 g. Leicht in Wasser und Alkohol löslich, schöne Prismen mit dachförmiger Endigung. Schmp. 173—175⁰ unter beginnender Zersetzung.

0.0657 g Sbst.: 13.2 ccm N (16⁰, 758 mm, 23-proz. Lauge).
 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_4\text{SBr}$. Ber. N 23.2. Gef. N 23.3.

2. 1.2-Dimethyl-biguanid-Hydrobromid,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:N} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2$, HBr.

6 g *N*-Methyl-*S*-äthyl-guanyl-thioharnstoff-Hydrobromid wurden mit 15 g 33-proz. wäßriger Methylamin-Lösung 30 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, wobei Äthylmercaptan entwich. Aus der bei Unterdruck eingeeengten Lösung schieden sich Krystalle ab, die aus Wasser umgelöst wurden. Keine deutliche Krystallform. Leicht löslich in Wasser, wenig in Alkohol, kaum in Aceton. Ausbeute 3.2 g. Zers.-Pkt. 240—245⁰. Gibt mit Kupfersulfat und Natronlauge nur rotviolette Lösungen, Kupferhydroxyd fällt nicht aus.

0.0729 g Sbst.: 21.2 ccm N (17⁰, 755 mm, 23-proz. Lauge).
 $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Br}$. Ber. N 33.3. Gef. N 33.4.

3. 1.1.2-Trimethyl-biguanid-Hydrobromid,
 $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{C}(\text{:N} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2$, HBr.

6 g *N*-Methyl-*S*-äthyl-guanyl-thioharnstoff-Hydrobromid wurden mit 8 g Dimethylamin in 30 ccm Wasser über Nacht stehen gelassen. Darauf wurde die Lösung zur Entfernung des gebildeten Äthylmercaptans 10 Min. auf dem Wasserbade erhitzt, filtriert und bei Unterdruck eingeeengt. Im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure krystallisierten 4 g des entstandenen 1.1.2-Trimethyl-biguanid-Hydrobromids aus. Keine deutliche Krystallform. Leicht löslich in Wasser und Alkohol, kaum in Aceton. Schmp. 185—190⁰.

0.0627 g Sbst.: 17.5 ccm N (17⁰, 742 mm, 23-proz. Lauge).
 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_6\text{Br}$. Ber. N 31.2. Gef. N 31.5.

D. Einlagerung trisubstituierter Guanidine in Cyanamid.

1. 1.2.3-Triphenyl-biguanid,
 $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2$.

7 g *symm.* Triphenyl-guanidin wurden in 30 ccm warmem Benzol gelöst und 5 g Cyanamid in 20 ccm wasserfreiem Äther hinzugefügt. Die Lösung wurde im nicht evakuierten Schwefelsäure-Exsiccator eingedunstet. Nach einer Woche wurden die ausgeschiedenen Krystalle mehrmals aus Äthanol umgelöst. Ausbeute 2.6 g. Prismen mit ungleicher, dachförmiger Endigung. Sehr schwer in Wasser, schwer in Benzol, leicht in Alkohol löslich. Zers.-Pkt. 118—120⁰.

0.1004 g Sbst.: 0.2665 g CO₂, 0.0548 g H₂O. — 0.0713 g Sbst.: 13.9 ccm N (20⁰, 736 mm, 23-proz. Lauge).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5$. Ber. C 72.9, H 5.8, N 21.3. Gef. C 72.4, H 6.1, N 21.5.

2. *symm.* Trimethyl-guanidin²⁰) wurde aus *symm.* Dimethylthioharnstoff durch Entschwefeln mit Quecksilberoxyd in Gegenwart von Methylamin krystallin gewonnen. Da es sehr hygroskopisch war, wurde es in Aceton gelöst und mit schwefelsäure-haltigem Aceton in das saure Sulfat überführt. Dieses ist in Aceton etwas löslich.

0.1108 g Sbst.: 20.4 ccm N (19°, 743 mm, 23-proz. Lauge).

$C_4H_{13}N_3SO_4$. Ber. N 21.1. Gef. N 20.6.

Versuche, *symm.* Trimethyl-guanidin und *symm.* Triphenetidyl-guanidin²¹) in gleicher Weise wie *symm.* Triphenyl-guanidin umzusetzen, verliefen ergebnislos; es trat nur Polymerisation des Cyanamids zu Cyan-guanidin ein.

E. Versuche zur Substitution des Biguanids in Stellung 3.

1. Versuch der Darstellung von Methyl-dicyanamid, $N : C.N(CH_3).C : N$.

Nach Madelung und Kern⁸) wurden 20 g Silber-dicyanamid und 16.5 g Jodmethyl in 500 ccm Benzol 10 Stdn. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Aus der Benzol-Lösung wurde 1 g eines krystallinen Körpers erhalten, der bei 235–238° (nach Sintern bei 220°) schmolz. Madelung und Kern geben einen Schmelzpunkt von 221° an.

Die Analyse ergab einen etwas zu geringen Stickstoff-Gehalt.

0.0545 g Sbst.: 24.1 ccm N (21°, 758 mm, 23-proz. Lauge). — 0.0996 g Sbst. in 19.980 g Phenol: $\Delta = 0.18^0$.

$C_3H_3N_3$. Ber. N 51.8, M 81. Gef. N 50.0, M 199.

Die Umsetzung des Stoffes mit konz. Ammoniak in der Bombe bei 100° führte zu weißen, amorphen Substanzen.

2. Biguanid, $NH_2.C(:NH).NH.C(:NH).NH_2$.

Biguanid-Sulfat wurde nach Smolka und Friedreich¹⁰) aus Cyan-guanidin und Ammoniumchlorid hergestellt; die von Bamberger und Dieckmann²²) für diese Reaktion angegebene Temperatur von 195° ist viel zu hoch. 10 g feinstgepulvertes Biguanid-Sulfat wurden mit einer Lösung von 1.53 g Natrium in 100 ccm wasser-freiem Äthanol 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Darauf wurde aus der heißen Lösung das ausgeschiedene Natriumsulfat schnell abgesogen und das Filtrat mit Eis gekühlt. Das Biguanid krystallisierte in langen Nadeln aus, während es bisher nur als amorpher Stoff erhalten worden ist²³). Ausbeute 4 g. In Wasser mit stark alkalischer Reaktion äußerst leicht, in heißem Alkohol leicht löslich. Es zersetzt sich bei 142° stürmisch.

0.0528 g Sbst.: 32.3 ccm N (18°, 752 mm, 23-proz. Lauge).

$C_2H_7N_5$. Ber. N 69.3. Gef. N 69.6.

3. Biguanid-5-essigsäure-Hydrochlorid, $NH_2.C(:NH).NH.C(:NH).NH.CH_2.COOH, HCl$.

28 g Biguanid-Sulfat wurden in 50 ccm heißem Wasser gelöst und zu einer Lösung von 4.4 g Natrium in 250 ccm entwässertem Äthanol gegeben.

²⁰) M. Freund und E. Asbrand, A. **285**, 170 [1895].

²¹) Chemische Fabrik von Heyden, Dtsch. Reichs-Pat. 104361 vom 7. 10. 1897.

²²) E. Bamberger und W. Dieckmann, B **25**, 545 [1892].

²³) B. Rathke, B. **12**, 781 [1879].

Das ausgefallene Natriumsulfat wurde heiß abfiltriert und zur Lösung 30 g Chlor-essigester hinzugefügt. Die Lösung wurde nach kurzem Aufkochen über Nacht stehen gelassen und dann beim Unterdrucke der Wasserstrahl-Pumpe eingengt. Die dabei erhaltenen 30 g eines Krystall-Gemisches wurden in 100 ccm siedendem entwässerten Äthanol gelöst. Beim Abkühlen wurden 18 g fast reines Biguanid-5-essigsäure-Hydrochlorid erhalten, die nach nochmaligem Umlösen aus Äthanol analysenrein waren. Sehr leicht in Wasser, leicht in Alkohol und kaum in Aceton löslich. Prismen mit schräger Endigung. Ausbeute 6 g. Zers.-Pkt. 148°. Gibt mit Kupfersulfat und Ammoniak eine rote Kupferverbindung.

Die alkoholischen Mutterlaugen wurden bei Unterdruck eingengt, der Rückstand mit 100 ccm Wasser aufgenommen, von 0.5 g Ungelöstem (siehe E 4) abfiltriert und wieder eingengt. Es krystallisierten noch 10 g des Biguanid-5-essigsäure-Hydrochlorids aus, so daß sich die Ausbeute auf 16 g erhöhte.

0.1029 g Sbst.: 0.0925 g CO₂, 0.0460 g H₂O, 0.0188 g Cl. — 0.0598 g Sbst.: 19.1 ccm N (19°, 751 mm, 23-proz. Lauge).

C₄H₁₀O₂N₅Cl. Ber. C 24.6, H 5.1, Cl 18.0, N 35.9. Gef. C 24.5, H 5.0, Cl 18.3, N 36.1.

4. 1.4-endo-Methylen-2-amino-6-imino-1.3.5-triazin-Hydrochlorid (VIII).

Der bei der Umsetzung von Biguanid mit Chlor-essigester in einer Ausbeute von 0.5 g erhaltene Stoff (E 3), der in 100 ccm kaltem Wasser ungelöst blieb, wurde aus viel heißem Wasser umkrystallisiert. Nadeln, die unter Dunkelfärbung und Zersetzung bei 215° schmolzen. Leicht in Alkohol, sehr schwer in kaltem Wasser löslich. Gibt mit Kupfersulfat-Lösung und Lauge keine Kupferverbindung.

0.0555 g Sbst.: 21.6 ccm N (19°, 749 mm, 23-proz. Lauge).

C₄H₈N₅Cl. Ber. N 44.0. Gef. N 43.9.

5. 1.1-Dimethyl-biguanid-5-essigsäure-Hydrochlorid, (CH₃)₂N.C(:NH).NH.C(:NH).NH.CH₂.COOH, HCl.

5.3 g Natrium wurden in 200 ccm entwässertem Äthanol gelöst und mit 38 g fein zerriebenem 1.1-Dimethyl-biguanid-Hydrochlorid (siehe die auf S. 1398 folgende Arbeit unter A 3) 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wurde abgesogen und 30 g Chlor-essigester hinzugefügt. Die Lösung wurde aufgeköcht und über Nacht stehen gelassen. Am Morgen hatte sich das Umsetzungsprodukt fast völlig ausgeschieden. Es wurde mit 200 ccm Wasser verrührt, wobei ein großer Teil ungelöst blieb, der abgesogen wurde (E 5). Aus dem bei Unterdruck eingengten Filtrate wurden Krystalle erhalten, die aus wäßrigem Äthanol umgelöst wurden. Derbe Prismen mit dachförmiger Endigung. Ausbeute 19.5 g. Leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol. Zers.-Pkt. 178—180°. Liefert mit Kupfersulfat-Lösung und Ammoniak eine rote Kupferverbindung. Beim Kochen mit *z-n.* Natronlauge entweicht Ammoniak.

0.1002 g Sbst.: 0.1200 g CO₂, 0.0546 g H₂O, 0.0152 g Cl. — 0.0726 g Sbst.: 20.5 ccm N (18°, 742 mm, 23-proz. Lauge).

C₆H₁₄O₂N₅Cl. Ber. C 32.3, H 6.3, Cl 15.7, N 31.4. Gef. C 32.7, H 6.1, Cl 15.2, N 31.6.

6. 1.4-*endo*-Methylen-2-[dimethyl-amino]-6-imino-1.3.5-triazin-Hydrochlorid.

Der bei der Umsetzung zwischen 1.1-Dimethyl-biguanid und Chloressigester erhaltene, in Wasser unlösliche Anteil (E 5) wurde aus Äthanol umgelöst. Sargdeckel-artige Krystalle mit schief zueinander stehenden Kanten und häufiger Zwillingsbildung. Ausbeute 14.5 g. Sehr schwer löslich in Wasser, mäßig in Alkohol, schlecht in Aceton. Schmp. 176° (unter Dunkelfärbung). Gibt keine rote Kupferverbindung. Durch Kochen mit 2-n. Natronlauge erhält man die freie Base, die in Alkohol und Wasser völlig unlöslich ist und beim Kochen mit 2-n. Natronlauge kein Ammoniak abspaltet.

0.1012 g Sbst.: 0.1440 g CO₂, 0.0508 g H₂O, 0.0193 g Cl. — 0.0637 g Sbst.: 20.9 ccm N (19°, 758 mm, 23-proz. Lauge).

C₆H₁₀N₅Cl. Ber. C 38.5, H 5.3, Cl 18.7, N 37.4. Gef. C 38.8, H 5.6, Cl 19.1, N 37.5.

216. K. H. Slotta und R. Tschesche: Über Biguanide, II.: Die blutzucker-senkende Wirkung der Biguanide.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 3. April 1929.)

Die pharmakologische Untersuchung der in der voranstehenden Arbeit beschriebenen Biguanide¹⁾ ergab eine starke blutzucker-senkende Wirkung dieser Stoffklasse. Wir stellten daraufhin eine noch größere Anzahl substituierter Biguanide dar, um über die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und hypoglykämischer Wirkung Klarheit zu gewinnen.

Es zeigte sich bald, daß überhaupt nur eine Aminogruppe im Molekül substituiert werden darf, wenn die blutzucker-senkenden Eigenschaften erhalten bleiben sollen. In der Reihe Methyl-²⁾, Äthyl-³⁾, Propyl-, Isobutyl-⁴⁾, Isoamyl-biguanid liegt das Maximum der Wirksamkeit beim Methylkörper, und durch Vergrößerung des Alkyls wird sie in keiner Weise gesteigert. In der Reihe der durch ungesättigte Alkyle, wie Allyl⁵⁾, Crotyl, Isoamylenyl und Isohexenyl monosubstituierten Biguanide ist auch wieder das Anfangsglied der Reihe das wirksamste. Auch das Isoamylenyl-biguanid, dessen Wirksamkeit uns im Vergleich mit dem Galegin, (CH₃)₂C:CH.CH₂.NH.C(:NH).NH₂, interessierte, zeigte keine erhöhte Wirksamkeit. In der Reihe der in Stellung 1 dialkylierten Biguanide war wieder das Anfangsglied, der Dimethylkörper⁶⁾, am wirksamsten; die Einführung zweier Äthyle⁷⁾ ergab ein völlig unwirksames Produkt. Auch der Diallylkörper war unwirksam. Die Einführung aromatischer

¹⁾ Die pharmakologischen Einzelheiten werden von Hrn. Prof. Dr. Hesse vom Pharmakologischen Institut der Universität Breslau im Archiv exp. Pharmakol. u. Pathol. 1929 veröffentlicht. Wir sagen ihm für die sorgfältige Prüfung der von uns dargestellten Biguanide besten Dank.

²⁾ A. F. Reibenschuh, Monatsh. Chem. **4**, 388, 392 [1883].

³⁾ F. Emich, Monatsh. Chem. **4**, 396 [1883].

⁴⁾ A. Smolka, Monatsh. Chem. **4**, 816 [1883].

⁵⁾ A. Smolka, Monatsh. Chem. **8**, 380 [1887].

⁶⁾ E. A. Werner und I. Bell, Journ. Chem. Soc. London **121**, 1790 [1923].

⁷⁾ F. Emich, Monatsh. Chem. **12**, 17 [1891].