

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 CO<sub>2</sub>, 0.0508 g H<sub>2</sub>O, 0.0193 g Cl. — 0.0637 g Sbst.: 20.9 ccm N (19°, 758 mm, 23-proz. Lauge).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>Cl. 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 Biguanide<sup>1)</sup> 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-<sup>2)</sup>, Äthyl-<sup>3)</sup>, Propyl-, Isobutyl-<sup>4)</sup>, 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 Allyl<sup>5)</sup>, 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, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C:CH.CH<sub>2</sub>.NH.C(:NH).NH<sub>2</sub>, interessierte, zeigte keine erhöhte Wirksamkeit. In der Reihe der in Stellung 1 dialkylierten Biguanide war wieder das Anfangsglied, der Dimethylkörper<sup>6)</sup>, am wirksamsten; die Einführung zweier Äthyle<sup>7)</sup> ergab ein völlig unwirksames Produkt. Auch der Diallylkörper war unwirksam. Die Einführung aromatischer

<sup>1)</sup> 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.

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

<sup>3)</sup> F. Emich, Monatsh. Chem. **4**, 396 [1883].

<sup>4)</sup> A. Smolka, Monatsh. Chem. **4**, 816 [1883].

<sup>5)</sup> A. Smolka, Monatsh. Chem. **8**, 380 [1887].

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

<sup>7)</sup> F. Emich, Monatsh. Chem. **12**, 17 [1891].

Reste, wie Phenyl<sup>8)</sup> und Methoxy-phenyl brachte, ebenso wie die des Restes der Essigsäure ( $-\text{CH}_2\text{.COOH}$ ), keinen Vorteil.

Die Methoden zur Darstellung der bisher genannten Biguanide sind am Schluß unserer vorigen Arbeit im Zusammenhange beschrieben worden. Die für die pharmakologische Prüfung besonders wichtigen, in Stellung 1 substituierten Biguanide konnten meist durch Einlagerung der Amine in Cyan-guanidin gewonnen werden (A 1–9). Zur pharmakologischen Prüfung schien es uns aber erwünscht, auch noch einige durch empfindlichere Alkyle substituierte Biguanide herzustellen. Auch lockte es, Polymethylen-di-biguanide zu untersuchen, um sie mit dem Synthalin und Synthalin-Homologen in Parallele stellen zu können. Für diese Ziele war aber die Methode des Erhitzens in der Bombe oder Zusammenschmelzens von Amin und Cyan-guanidin nicht zu brauchen. Bei den Polymethylen-diaminen führt sie zu Ringschlüssen innerhalb des Moleküls, wie schon von Dittler<sup>9)</sup> beim Zusammenschmelzen von Äthylendiamin-Hydrochlorid und Cyan-guanidin festgestellt wurde. Er erhielt nämlich ein Cyclo-äthylen-biguanid. Erst als es uns gelang, durch Umsetzung von Guanyl-thioharnstoff-Carbonat mit Brom-äthyl das am Stickstoff nicht substituierte Guanyl-S-äthyl-thioharnstoff-Hydrobromid (B 1 und 2) zu erhalten, war es möglich, diesen Stoff mit Aminen nach dem in unserer voranstehenden Arbeit unter C 1–3 geschilderten Verfahren umzusetzen. Unter diesen milden Bedingungen ließen sich 1-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]- und 1-[ $\beta$ -Mercapto-äthyl]-biguanid (diese Arbeit B 3 und 4) gewinnen. Sie waren aber völlig wirkungslos.

Weiter stellten wir auf diese Weise Äthylen-, Hexamethylen- und Dekamethylen-di-biguanid (B 5, 6 und 7) her. Doch auch sie zeigten keine blutzucker-senkenden Eigenschaften. Leider waren die Ausbeuten der nach diesem Verfahren gewonnenen Stoffe nicht sehr gut, da die Auslagerung des Äthylmercaptans zwar sehr glatt erfolgte, die Reaktion aber zum größten Teil dann auf der Stufe des Cyan-guanidins stehen blieb, ohne daß Einlagerung des Amins stattfand; sekundäre Amine werden überhaupt kaum eingelagert.

Die blutzucker-senkende Wirkung der Biguanid-Abkömmlinge bleibt also auf die Anfangsglieder jeder Reihe beschränkt und ist im 1,1-Dimethylbiguanid (A 3) am größten. Etwa gleich wirksam ist nur noch das Allylbiguanid<sup>5)</sup>. Von jeder der beiden Substanzen genügen etwa 0,1 g subcutan, um bei mittelschweren Kaninchen den Blutzucker bis zur Krampfgrenze herabzusetzen. Auch oral sind die genannten Stoffe wirksam. Die Wirkung dieser Biguanide und des Synthalins auf den Zucker-Gehalt des Blutes liegt vollkommen in der gleichen Richtung, und es gelingt, sie durch Traubenzucker-Zufuhr aufzuheben. Man kann aber nicht, wenn die Krampfgrenze erreicht ist, diese Krämpfe durch Adrenalin wieder beseitigen und die Tiere endgültig retten, was nach Insulin-Gaben ohne weiteres möglich ist.

Für die Überlassung von Mitteln zur Durchführung dieser und der voranstehenden Arbeit sprechen wir der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft unseren herzlichsten Dank aus.

<sup>8)</sup> A. Smolka und A. Friedreich, Monatsh. Chem. **9**, 230 [1888].

<sup>9)</sup> E. Dittler, Monatsh. Chem. **29**, 645 [1908].

### Beschreibung der Versuche.

#### A. Einlagerung von Aminen in Cyan-guanidin.

##### 1. 1-Propyl-biguanid-Sulfat, $[\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2]_2, \text{H}_2\text{SO}_4$ .

6 g Propylamin und 5 g Cyan-guanidin wurden mit 5 g Kupfersulfat in 50 ccm Wasser in der Bombe 12 Stdn. auf 100° erhitzt. Das entstandene schwefelsaure Salz des Propyl-biguanid-kupfers wurde abgesogen und in 250 ccm Wasser gegeben. Das Kupfer wurde in der Hitze aus der Aufschlammung durch Schwefelwasserstoff gefällt. Nach Absaugen des Kupfersulfids wurde das Filtrat beim Unterdruck der Wasserstrahl-Pumpe eingengt. Der krystalline Rückstand wurde aus ungefähr 25 ccm 96-proz. Äthanol umgelöst. Keine deutliche Krystallform. Ausbeute 4 g. Sehr leicht löslich in Wasser, mäßig in 96-proz. Äthanol. Schmp. 193–196°.

0.0635 g Sbst.: 20.3 ccm N (15°, 745 mm, 23-proz. Lauge).

$\text{C}_{10}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{SO}_4$ . Ber. N 36.4. Gef. N 36.5.

##### 2. 1-Isoamyl-biguanid-Sulfat.

Aus 8 g Isoamylamin, 4 g Cyan-guanidin und 5 g Kupfersulfat wurde in gleicher Weise wie beim Propyl-biguanid das Isoamyl-biguanid als Sulfat erhalten. Auch in Aussehen und Krystallform ähnelt dieses Sulfat dem des Propylkörpers. Schmp. 168–170°.

0.0850 g Sbst.: 23.4 ccm N (16°, 751 mm, 23-proz. Lauge).

$\text{C}_{14}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{SO}_4$ . Ber. N 31.8. Gef. N 31.6.

##### 2. 1,1-Dimethyl-biguanid-Hydrochlorid.

100 g Dimethylamin-Hydrochlorid und 100 g Cyan-guanidin wurden innig gemengt und in einem offenen Rundkolben im Ölbad unter öfterem Umrühren mit einem Thermometer bei 130–140° zusammengesmolzen. Die Schmelze wurde 3 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten, dann abgekühlt und aus Wasser umgelöst. Ausbeute 140 g. Derbe Prismen mit gerader Endigung. Leicht löslich in Wasser, kaum in Alkohol. Schmp. 235° (Literatur<sup>6)</sup>: 232°). Nur mit Natronlauge und Kupfersulfat erhält man einen roten Niederschlag.

##### 3. Saures 1,1-Diäthyl-biguanid-Sulfat.

14 g Diäthylamin-Hydrochlorid und 14 g Cyan-guanidin wurden wie beim Dimethylkörper umgesetzt. Aus der Lösung der Schmelze in Wasser wurde mit Kupfersulfat und Natronlauge die Kupferverbindung gefällt. Nach Beseitigung des Kupfers als Sulfid wurde aus der eingengten Lösung mit konz. Schwefelsäure und Aceton das saure Sulfat gefällt. Aus 50-proz. Äthanol ungelöst: Lange Nadeln. Ausbeute 6 g. Sehr leicht in Wasser, kaum in Alkohol löslich. Zers.-Pkt. 202° (Literatur<sup>7)</sup>: 197° [unter starkem Aufschäumen nach Sintern bei 185°]).

##### 4. 1,1-Diallyl-biguanid-Hydrochlorid.

Allylbromid wurde aus Allylalkohol und Bromwasserstoff in 96-proz. Ausbeute nach Norris, Watt und Thomas<sup>10)</sup> hergestellt, nachdem Ver-

<sup>10)</sup> J. F. Norris, M. Watt und R. Thomas, Journ. Amer. chem. Soc. **38**, 1071 [1916]; siehe dazu auch R. M. Cullough und F. Cortese, Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 225 [1929].

suche, es nach Jacobi und Merling<sup>11)</sup> darzustellen, ergebnislos verlaufen waren. Aus Allylbromid wurde über Diallyl-cyanamid das Diallylamin-Hydrochlorid<sup>12)</sup> gewonnen.

5 g Diallylamin-Hydrochlorid und 3 g Cyan-guanidin wurden wie bei der Darstellung des Dimethylkörpers verschmolzen und das Reaktionsprodukt über das Kupfersalz gereinigt. Die schließlich erhaltene dickflüssige Masse krystallisierte nach 4-wöchigem Stehen im Vakuum-Exsiccator über konz. Schwefelsäure und Stangenkali. Ausbeute etwa 2.5 g. Sehr leicht in Wasser und Alkohol, kaum in Aceton löslich. Sehr hygroskopisch. Allmähliches Schmelzen von 100—110°.

0.0870 g Sbst.: 24.5 ccm N (18°, 752 mm, 23-proz. Lauge).

$C_8H_{16}N_3Cl$ . Ber. N 32.3. Gef. N 32.0.

#### 6. 1-Crotyl-biguanid-Sulfat,

$[CH_3 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2]_2, H_2SO_4$ .

*N*-Crotyl-phthalimid: 20 g Crotylbromid und 25 g Phthalimidkalium wurden mit 20 g Xylol 3 Stdn. in der Bombe auf 180° erhitzt. Aus dem mit verd. Natronlauge aufgenommenen Röhren-Inhalt wurde durch Ausäthern ein *N*-Crotyl-phthalimid gewonnen, das an Stelle eines Sauerstoffs noch eine Imino-Gruppe enthielt. Sdp.<sub>12</sub> 178—180°. Aus Äthanol: Lange Nadeln. Leicht löslich in Äthanol, Äther und Ligroin. Ausbeute 12 g. Schmp 76°.

0.1001 g Sbst.: 0.2635 g CO<sub>2</sub>, 0.0539 g H<sub>2</sub>O. — 0.1126 g Sbst.: 13.5 ccm N (19°, 760 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{12}H_{12}N_2O$ . Ber. C 72.0, H 6.0, N 14.0. Gef. C 71.9, H 6.0, N 13.7.

Crotylamin: 7 g dieses *N*-Crotyl-phthalimids wurden mit 150 g Bariumhydroxyd in 500 ccm Wasser am absteigenden Kühler gekocht, wobei das abdestillierte Wasser ständig durch Zutropfen ersetzt wurde. Das in Salzsäure aufgefangene Destillat wurde eingedampft. Die erhaltene Salzmasse löste sich völlig in wasser-freiem Äthanol auf. Ausbeute 3.5 g Crotylamin-Hydrochlorid.

1-Crotyl-biguanid-Sulfat: 3.5 g Crotylamin-Hydrochlorid und 2.5 g Cyan-guanidin wurden wie beim Diäthyl-biguanid verschmolzen. Das mit Ammoniak und Kupfersulfat erhaltene Kupfersalz wurde wie üblich zerlegt und aus der zuletzt bleibenden, eingeengten Lösung durch Zusatz von Aceton und Schwefelsäure das Sulfat gefällt. Ausbeute 2.5 g. Sehr leicht in Wasser, kaum in Aceton löslich. Schmp. 165—168°.

0.0550 g Sbst.: 16.5 ccm N (16°, 757 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{12}H_{28}N_{10}SO_4$ . Ber. N 34.3. Gef. N 34.7.

#### 7. 1-Isoamylenyl-biguanid-Sulfat,

$[(CH_3)_2C:CH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2]_2, H_2SO_4$ .

5 g des nach Späth und Spitzky<sup>13)</sup> dargestellten Isoamylenylamin-Hydrochlorids wurden in üblicher Weise mit 3 g Cyan-guanidin ver-

<sup>11)</sup> W. Jacobi und G. Merling, A. 278, 11 [1894].

<sup>12)</sup> Organic Syntheses, V, 43 (New York, Wiley Sons 1925).

<sup>13)</sup> E. Späth und W. Spitzky, B. 58, 2273 [1925].

schmolzen. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Crotyl-biguanid. Ausbeute 3.0 g. Sehr leicht in Wasser, kaum in Alkohol und Aceton löslich. Schmp. 153—154°.

0.0605 g Subst.: 17.8 ccm N (24°, 752 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{14}H_{32}N_{10}SO_4$ . Ber. N 32.1. Gef. N 32.5.

8. 1-Hexenyl-biguanid-Sulfat,  
 $[CH_2:CH.CH_2.CH_2.CH(CH_3).NH.C(:NH).NH.C(:NH).NH_2]_2, H_2SO_4$ .

Durch Verschmelzen von 20 g nach Merling<sup>14)</sup> dargestelltem Hexenylamin-Hydrochlorid mit 15 g Cyan-guanidin und Reinigung des Reaktionsproduktes wie beim Crotyl-biguanid wurden warzenförmige Krystalle, zum Teil auch Nadelbüschel, erhalten. Ausbeute 12 g. Leicht in heißem Wasser, auch in Alkohol löslich. Zers.-Pkt. 226°.

0.0596 g Subst.: 16.1 ccm N (19°, 753 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{16}H_{36}N_{10}SO_4$ . Ber. N 30.2. Gef. N 30.6.

9. 1-[*p*-Methoxy-phenyl]-biguanid-Hydrochlorid,  
 $CH_3O.C_6H_4.NH.C(:NH).NH.C(:NH).NH_2, HCl$ .

12 g Anisidin-Hydrochlorid und 10 g Cyan-guanidin wurden in 200 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Einengen schieden sich schwach rosa gefärbte Krystalle ab. Aus Wasser: Derbe Prismen mit dachförmiger Endigung. Leicht in Wasser, nicht in Alkohol und Aceton löslich. Ausbeute 15 g. Schmp. 235°.

0.0530 g Subst.: 13.3 ccm N (17°, 761 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_9H_{14}ON_5Cl$ . Ber. N 28.8. Gef. N 29.0.

Novocain in gleicher Weise umzusetzen, mißlang auch in Gegenwart von Salzsäure.

B. Umsetzung von Guanyl-*S*-äthyl-thioharnstoff mit Aminen unter Abspaltung von Äthylmercaptan.

1. Guanyl-thioharnstoff-Carbonat,  $[NH_2.CS.NH.C(:NH).NH_2]_2, H_2CO_3$ .

In 3 Sektflaschen wurden je 40 g Cyan-guanidin und 500 ccm Wasser gefüllt, das bei 0° mit Schwefelwasserstoff gesättigt wurde. Nachdem dann die sicher verschlossenen Flaschen 10 Stdn. auf 70—80° erhitzt, wieder abgekühlt, geöffnet und in sie aufs neue bis zur Sättigung Schwefelwasserstoff eingeleitet worden war, wurden sie weitere 10 Stdn. erhitzt. Nach 7-maligem Sättigen und Erhitzen wurden die Lösungen vereinigt und das nicht umgesetzte Cyan-guanidin abfiltriert. Das Filtrat wurde bei 0° mit Kohlendioxyd gesättigt, wobei nach Anreiben der Wände allmählich 90—100 g Guanyl-thioharnstoff-Carbonat auskrystallisierten. Aus der Mutterlauge ließen sich durch Fällen mit Oxalsäure noch etwa 15 g Guanyl-thioharnstoff als Oxalat<sup>15)</sup> erhalten.

2. Guanyl-*S*-äthyl-thioharnstoff-Hydrobromid,  
 $NH.C(S.C_2H_5).NH.C(:NH).NH_2, HBr$ .

100 g ganz trocknes Guanyl-thioharnstoff-Carbonat wurden mit 250 g Bromäthyl auf dem Wasserbade am Rückfluß 7—8 Stdn. gekocht.

<sup>14)</sup> G. Merling, A. **264**, 324 [1891].

<sup>15)</sup> E. Bamberger, B. **16**, 1460 [1883].

Als die untere der dabei entstandenen öligen Schichten von der oberen abgetrennt, mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und mit etwas Aceton angerieben wurde, krystallisierte sie. Rohausbeute 50 g. Sehr leicht in Wasser und Methanol, etwas schwerer in Äthanol, sehr schwer in Aceton löslich. Zur Analyse wurde aus Äthanol umgelöst. Kurze Prismen mit dachförmiger Endigung. Zers.-Pkt. 166°.

0.0585 g Sbst.: 13.0 ccm N (23°, 748 mm, 23-proz. Lauge).

$C_4H_{11}N_4SBr$ . Ber. N 24.7. Gef. N 24.6.

Setzt man Guanyl-thioharnstoff-Carbonat in Alkohol mit Bromäthyl um, so verläuft die Reaktion viel schneller, aber man erhält ein minder reines Endprodukt.

3. 1- $[\beta$ -Oxy-äthyl]-biguanid-Sulfat,

$[HO.CH_2.CH_2.NH.C(:NH).NH.C(:NH).NH_2]_2, H_2SO_4$ .

3 g  $\beta$ -Oxy-äthylamin wurden mit 12 g Guanyl-S-äthyl-thioharnstoff-Hydrobromid in 35 ccm Wasser über Nacht stehen gelassen. Am Morgen wurde die Lösung aufgekocht und mit Wasser auf 150 ccm verdünnt. Aus ihr wurde die Kupferverbindung mit Kupfersulfat und wenig Natronlauge (im Überschuß von Natronlauge ist das [Oxy-äthyl]-biguanid-kupfer löslich) gefällt. Sie wurde abgesogen und in der Kälte durch Verreiben mit 2-n. Schwefelsäure wieder in Lösung gebracht. Ungelöst gebliebenes gelbes Kupfermercaptid wurde abgesogen. Mit Ammoniak fiel jetzt 1- $[\beta$ -Oxy-äthyl]-biguanid-kupfer als Sulfat aus. Aus ihm wurde nach Entfernung des Kupfers als Sulfid und Einengen der Lösung ein Öl erhalten, das nach mehrfachem Anreiben mit frischem Aceton schließlich krystallisierte. Ausbeute 2.6 g. Aus sehr wenig Wasser wurde umgelöst. Zers.-Pkt. 148°.

0.0482 g Sbst.: 15.6 ccm N (24°, 757 mm, 23-proz. Lauge).

$C_8H_{24}N_{10}SO_6$ . Ber. N 36.1. Gef. N 36.0.

4. Saures 1- $[\beta$ -Mercapto-äthyl]-biguanid-Sulfat,

$HS.CH_2.CH_2.NH.C(:NH).NH.C(:NH).NH_2, H_2SO_4$ .

Aus 10 g nach Gabriel<sup>16)</sup> dargestelltem  $\beta$ -Mercapto-äthylamin-Hydrochlorid wurde durch Destillation mit 40 ccm 12-proz. Natronlauge eine Lösung der Base bereitet, die nach Zugabe von 20 g Guanyl-S-äthyl-thioharnstoff-Hydrobromid über Nacht stehen blieb. Nach Aufkochen wurde in gleicher Weise wie beim 1- $[\beta$ -Oxy-äthyl]-biguanid die Kupferverbindung hergestellt. Ihre Lösung in 2-n. Salzsäure wurde bei Unterdruck auf 10 ccm eingeengt und mit 80 ccm wasser-freiem Äthanol versetzt. Das sofort auskrystallisierte saure 1- $[\beta$ -Mercapto-äthyl]-biguanid-Sulfat wurde aus Wasser umgelöst. Lanzettartige Krystalle mit vielfachen Verwachsungen. Leicht löslich in heißem Wasser, nicht in Alkohol. Ausbeute 1 g. Zers.-Pkt. 201°.

0.0626 g Sbst.: 14.8 ccm N (18°, 753 mm, 23-proz. Lauge).

$C_4H_{12}S_2O_4N_5$ . Ber. N 27.1. Gef. N 26.95.

<sup>16)</sup> S. Gabriel, B. 21, 566 [1888], 22, 1137 [1889], 24, 1111 [1891].

5. Äthylendi-biguanid-Sulfat,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH}_2$ ,  
 $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

10 g Guanyl-*S*-äthyl-thioharnstoff-Hydrobromid und 2 g Äthylendiamin wurden in 20 ccm Wasser über Nacht stehen gelassen. Es wurde wie beim 1-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-biguanid aufgearbeitet. Beim Verreiben mit Aceton wurde 1 g des Sulfats erhalten. Sehr leicht in Wasser, kaum in Alkohol und Aceton löslich. Zers.-Pkt. 300°.

0.1039 g Sbst.: 0.0857 g  $\text{CO}_2$ , 0.0495 g  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.0722 g  $\text{BaSO}_4$ . — 0.0546 g Sbst.: 21.0 ccm N (23°, 754 mm, 23-proz. Lauge).

$\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_{10}\text{SO}_4$ . Ber. C 22.1, H 5.5, S 9.8, N 43.0. Gef. C 22.5, H 5.3, S 9.5, N 42.8.

6. Saures Hexamethylen-di-biguanid-Sulfat,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot [\text{CH}_2]_6 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH}_2$ ,  
 $2 \text{H}_2\text{SO}_4$ .

Hexamethyldiamin - Hydrochlorid<sup>17)</sup>: 75 g Adipinsäure wurden mit 300 g Thionylchlorid auf dem Wasserbade, bis alles in Lösung gegangen war, behandelt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wurde das Adipinsäure-chlorid durch vorsichtiges Eintragen in 1125 ccm gut gekühltes konz. Ammoniak in das Diamid überführt. 50 g des gründlich mit Wasser ausgewaschenen und getrockneten Diamids wurden mit 145 g Phosphorpentachlorid in einem 500-ccm-Destillierkolben im Ölbad auf ungefähr 150° erwärmt, bis kein Phosphoroxychlorid mehr überging. Das entstandene Adipinsäurenitril wurde destilliert. Sdp.<sub>20</sub> 180—182°. 30 g (= 90% d. Th.) Nitril wurden in 2 l völlig entwässertem Äthanol durch allmähliches Zufügen von 140 g Natrium anfangs unter Kühlung, zuletzt bei Zimmer-Temperatur reduziert. Die Lösung wurde dann mit konz. Salzsäure angesäuert und bei Unterdruck eingedampft. Die trockne Salzmasse wurde mehrmals, im ganzen mit 400 ccm wasserfreiem Äthanol ausgekocht. Nach Einengen der alkohol. Lösung und Versetzen mit dem doppelten Volumen Äther wurden 27 g (= 55% d. Th.) Hexamethyldiamin-Hydrochlorid in Nadeln vom Schmp. 248° erhalten.

Saures Hexamethylen-di-biguanid-Sulfat.

12 g Hexamethyldiamin wurden aus dem Hydrochlorid mit Natriumhydroxyd freigemacht, in 50 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 50 g Guanyl-*S*-äthyl-thioharnstoff-Hydrobromid versetzt. Es wurde über Nacht stehen gelassen und das gebildete Biguanid über das Kupfersalz wie beim 1-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-biguanid gereinigt. Das außerordentlich schwer krystallisierende, ölige Endprodukt wurde zuerst mit etwas schwefelsäure-haltigem, dann mehrmals mit reinem Aceton angerieben. Auf diese Weise wurde schließlich das saure Sulfat erhalten. Aus wenig Wasser umgelöst, Ausbeute 3 g. Leicht in Wasser, kaum in Aceton

<sup>17)</sup> Obgleich das Hexamethyldiamin-Hydrochlorid und die Zwischenprodukte bekannt sind, wurden diese Stoffe noch nicht auf diesem Wege dargestellt. Für seine Hilfe dabei sagen wir Hrn. cand. chem. W. Hiltner besten Dank.

und Alkohol löslich. Zers.-Pkt. 205—210<sup>0</sup> (nach Sintern von 195<sup>0</sup> an). Aus den Mutterlaugen konnte kein reines Produkt mehr erhalten werden.

0.1003 g Sbst.: 0.0923 g CO<sub>2</sub>, 0.0525 g H<sub>2</sub>O, 0.0971 g BaSO<sub>4</sub>. — 0.0526 g Sbst.: 13.7 ccm N (20<sup>0</sup>, 756 mm, 23-proz. Lauge).

C<sub>10</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 25.0, H 5.8, N 29.2, S 13.3. Gef. C 25.1, H 5.9, N 29.5, S 13.3.

7. Dekamethylen-di-biguanid-Sulfat,  
 NH<sub>2</sub>.C(:NH).NH.C(:NH).NH.[CH<sub>2</sub>]<sub>10</sub>.NH.C(:NH).NH.C(:NH).NH<sub>2</sub>,  
 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Dekamethylen-diamin - Hydrochlorid<sup>18)</sup>: Aus Sebacinsäure wurde wie beim Hexamethylen-diamin das Chlorid mit Thionylchlorid und aus ihm mit konz. Ammoniak das Säure-amid gewonnen. Das Rohprodukt mußte nochmals in konz. Salzsäure gelöst und mit der 4-fachen Menge Wasser gefällt werden. Mehrere Versuche der Nitril-Darstellung mit Phosphorpentachlorid, wie sie beim Hexamethylenkörper gut durchführbar sind, ergaben hier sehr schlechte Ausbeuten. Man verfährt am besten so, daß man das Gemisch von trockenem Amid mit der gleichen Gewichtsmenge Phosphorperoxyd in ein schon auf 220<sup>0</sup> angeheiztes Ölbad bringt und beim Unterdruck der Wasserstrahl-Pumpe das entstehende Nitril überdestillieren läßt. Man erhält es so sehr rein in 60—80-proz. Ausbeute. Die in der 20-fachen Menge wasser-freiem Äthanol mit der 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-fachen Gewichtsmenge Natrium bei 60—70<sup>0</sup> durchgeführte Reduktion ergab 60% der theoretischen Ausbeute.

Dekamethylen-di-biguanid-Sulfat: 22 g Dekamethylen-diamin, die aus dem Hydrochlorid mit Natronlauge in Freiheit gesetzt worden waren, wurden mit 200 ccm Wasser und 60 g Guanyl-*S*-äthyl-thioharnstoff-Hydrobromid über Nacht stehen gelassen. Das entstandene Biguanid wurde wie beim 1- $[\beta$ -Oxy-äthyl]-biguanid über das Kupfersalz gereinigt. Als das Filtrat vom Kupfersulfid-Niederschlag bei Unterdruck auf 50 ccm eingengt worden war, krystallisierten über Nacht aus ihm 15 g kurze, verfilzte Nadeln aus. Aus der Mutterlauge wurde noch eine weitere Menge gewonnen. Leicht in Wasser, kaum in Alkohol und Aceton löslich. Schmp. 115<sup>0</sup> (Zersetzung unter Aufschäumen bei 122<sup>0</sup>).

0.0545 g Sbst.: 15.7 ccm N (23<sup>0</sup>, 758 mm, 23-proz. Lauge).

C<sub>14</sub>H<sub>34</sub>N<sub>16</sub>SO<sub>4</sub>. Ber. N 32.0. Gef. N 32.3.

## 217. G. Wittig und M. Leo:

### Über Ringspannung und Radikalbildung. (III. Mittel. 1)).

(Eingegangen am 8. April 1929.)

Unsere Bemühungen sind darauf gerichtet, zwei Radikalzentren als Nachbarglieder in Ringsysteme einzuführen, um einerseits die Zugwirkung von Glied zu Glied in gespannten Ringen nachzuweisen und andererseits deren Einfluß auf die Dissoziations-Tendenz der Äthan-Bindung zu studieren. Zu diesem Zweck stellte man Biradikale vom Typus (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

<sup>18)</sup> Für die Darstellung danken wir Hrn. cand. chem. J. Kollwitz.

<sup>1)</sup> II. Mittel.: B. 61, 1627 [1928].