

## 26. K. H. Slotta, R. Tschesche und H. Dressler: Über Guanyl-thioharnstoffe. (I.)

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

(Eingegangen am 2. Dezember 1929.)

Im Anschluß an unsere Arbeiten über Isocyanate untersuchten wir auch ihre Kondensationsprodukte mit Guanidin und aus Analogie-Gründen die der Senföle mit der gleichen Base. Dabei ergab sich die überraschende Tatsache, daß sich unter den letzteren einige stark wirksame, aber zu giftige Antipyretica und einige sehr wenig giftige und besonders gegen Muskel-Rheumatismus ausgezeichnet brauchbare Analgetica finden, die sich seit 2 Jahren in der klinischen Prüfung bewährt haben<sup>1)</sup>.

Die Einlagerung von Guanidin in Senföle vollzieht sich so, daß das Guanidin mit einer Amino-Gruppe angreift. Man erhält also mono-substituierte Guanyl-thioharnstoffe von der Formel  $R.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2$ . Eine Formulierung  $R.NH.CS.N:C(NH_2)_2$ , nach der die Imino-Gruppe des Guanidins reagiert hätte, ist wegen des Tautomerieverhältnisses der beiden Formeln gegenstandslos. Es ist uns im übrigen gelungen, aus Allyl-, sowie aus Isoamylsenfölen mit Guanidin in allerdings sehr geringer Menge Stoffe zu erhalten, in denen zwei Senföle-Reste in das Guanidin eingetreten sind (A 6 und 8). In ihnen hat sich also mindestens eine Amino-Gruppe an der Kondensation beteiligt.

Übrigens lagert sich auch Semicarbazid nicht mit der Imino-Gruppe in Senföle ein, wie Rosenthaler behauptete. Auch hierbei erfolgt die Einlagerung mit der einen Amino-Gruppe, wie von Arndt zwingend bewiesen werden konnte<sup>2)</sup>.

In Isocyanate wird Guanidin immer so eingelagert, daß Derivate des *symm.* Dicarbaminyguanidins entstehen:  $R.NH.CO.NH.C(:NH).NH.CO.NH.R$ . Hier ist also das, was bei den Senfölen Ausnahme ist, die Regel (C 1–3). Interessant ist, daß weder dieser Körperklasse, noch den Biureten,  $NH_2.CO.NH.CO.NH_2$ , Guanyl-harnstoffen,  $NH_2.C(:NH).NH.CO.NH_2$ , Biguaniden,  $NH_2.C(:NH).NH.C(:NH).NH_2$ , und deren Substitutionsprodukten antipyretische und analgetische Wirkungen zukommen<sup>1)</sup>.

Die Wirkung der Guanyl-thioharnstoffe hängt also, außer vom Gesamtmoleküle, wesentlich vom Schwefel in der vorliegenden besonderen Bindungsform ab. Der Schwefel ist in den Guanyl-thioharnstoffen so fest gebunden, daß man mit Nitroprussidnatrium in alkalischer oder ammoniakalischer Lösung ohne Erwärmen keine Reaktion auf Schwefelwasserstoff erhält. Es sei im Gegensatz dazu daran erinnert, daß Cystein mit Nitroprussidnatrium in ammoniakalischer Lösung die bekannte purpurorote Färbung gibt. Andererseits sitzt der Schwefel in den Guanyl-thioharnstoffen doch so lose, daß alle Verbindungen der Reihe, ohne Rücksicht auf ihre Löslichkeit in Wasser, mit Silbernitrat in der Kälte sofort unter Bildung von Silbersulfid zerfallen.

<sup>1)</sup> Die pharmakologischen Einzelheiten wurden von Hrn. Prof. Dr. E. Hesse vom Pharmakologischen Institut der Universität Breslau im Archiv exp. Pharmakol. Pathol. **146**, 113 (1929) veröffentlicht.

<sup>2)</sup> F. Arndt, E. Milde u. F. Tschenschner, B. **55**, 341, 349 (1922); J. Rosenthaler, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **265**, III [1927]; F. Arndt u. B. Eistert, B. **60**, 2598 (1927).

Bekannt ist bisher von den Guanyl-thioharnstoffen nur das pharmakologisch unwirksame Phenyl-Derivat. Es wurde erstmalig von Bamberger<sup>3)</sup> durch Erhitzen eines Gemisches von Guanidin-Carbonat und Phenylsenföl erhalten. Dieses Verfahren besitzt den Vorteil, daß man wenig Nebenprodukte erhält, hat aber den Nachteil, daß die Darstellung des Guanidin-Carbonats aus dem Rhodanid mit Kaliumcarbonat umständlich und nicht ohne Verluste durchführbar ist. Erst in neuester Zeit ist Guanidin-Carbonat aus Dicyandiamid billig zugänglich geworden<sup>4)</sup>. Die Ausbeuten an Phenyl-guanyl-thioharnstoff betragen auch kaum die Hälfte der theoretisch möglichen.

Später ist von Michael<sup>5)</sup> für die Herstellung des gleichen Stoffes ein einfacherer Weg eingeschlagen worden. Er setzte Guanidin aus dem Rhodanid mit Natriumäthylat in Freiheit und kondensierte es in alkoholischer Lösung mit Phenylsenföl. Da er keine Ausbeute angibt, wiederholten wir den Versuch unter verschiedenen Bedingungen, fanden aber, daß man mit aromatischen Senfölen auf diesem Wege kaum die Hälfte der theoretischen Ausbeute erzielen kann. Bei der Anwendung auf aliphatische Senföle erhält man dagegen mit diesem Verfahren wenigstens in den Fällen, wo die Isolierung des Guanyl-thioharnstoffes nicht besondere Schwierigkeiten macht, über 70 % d. Th. Ausbeute (A 1—6, 7b, 8).

Der Grund, warum die aromatischen Senföle nach dieser Methode schlechte Ausbeuten ergeben, ist der, daß sie viel leichter als die aliphatischen Senföle Alkohol einlagern; man erhält als Nebenprodukte immer sehr viel Aryl-thiourethan, R.NH.CS.O.C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (B 1b). Dieser Unterschied zwischen aliphatischen und aromatischen Senfölen in ihrem Verhalten gegen Alkohol ist schon früher von anderen<sup>6)</sup> und auch bei der Darstellung der Senföle von uns<sup>7)</sup> beobachtet worden.

Abgesehen von dem Verluste an Material, ist das Auftreten dieser Nebenprodukte deshalb besonders unangenehm, weil die Thio-urethane in ihren Eigenschaften den Guanyl-thioharnstoffen sehr ähneln. Da vor allem die Löslichkeits-Verhältnisse ganz ähnliche sind, ist eine Trennung schwierig. Fällt man aber mit Säuren die Salze der Guanyl-thioharnstoffe, so fallen die Thio-urethane, die mehr saure als basische Eigenschaften zeigen<sup>8)</sup>, mit aus. Man kann nun zwar die Guanyl-thioharnstoff-Salze durch Aufkochen mit Wasser in Lösung bringen, wobei die Thio-urethane ungelöst bleiben, aber man hat dabei Verluste an Guanyl-thioharnstoff, da bei dieser rohen Behandlung leicht Schwefelwasserstoff abgespalten wird.

Solange wir aber nur kleine Mengen der aromatisch-substituierten Guanyl-thioharnstoffe für die ersten Tastyersuche in diesem pharmakologischen Neulande benötigten, genügte die unvollkommene Natriumäthylat-Methode für die Umsetzung von Guanidin-Rhodanid mit Senfölen, ebenso wie die unangenehme und teure Herstellung der Senföle

<sup>3)</sup> E. Bamberger, B. 13, 1581 [1880].

<sup>4)</sup> a) J. Volhard, Journ. prakt. Chem. [2] 9, 23 [1874]. b) Dtsch. Reichs-Pat. 458437 vom 12. IV. 1928. <sup>5)</sup> A. Michael, Journ. prakt. Chem. [2] 49, 41 [1894].

<sup>6)</sup> W. R. Orndorff u. F. A. Richmond, Journ. Amer. chem. Soc. 22, 458 [1899].

<sup>7)</sup> Eine Arbeit über ein neues Darstellungs-Verfahren für Senföle werden wir in Kürze in dieser Zeitschrift veröffentlichen. <sup>8)</sup> B. Rathke, B. 12, 772 [1879].

mittels Thio-phosgens<sup>7)</sup> zunächst ausreichte. Wir stellten mit Natrium-äthylat in Ausbeuten von 20–40% d. Th. die Guanyl-thioharnstoffe R.NH.CS.NH.C(:NH).NH<sub>2</sub> her, in denen R durch die Reste Phenyl-, *p*-Methoxy-, *p*-Äthoxy-, *m*-Brom-*p*-äthoxy-, 3.4.5-Trimethoxy-, *p*-Carboxäthyl-, *p*-Carbox-[β-dimethylamino-äthyl]-, *m*-[Oxy-methyl]- und *p*-[Dimethyl-amino]-phenyl vertreten ist (B 1–3, 5–7, 10–12); durch Umsetzung von *p*-Phenylendiamin mit Guanidin-Rhodanid ließ sich auf dem gleichen Wege auch ein *p*-Phenylen-bis-guanyl-thioharnstoff erhalten (B 4). Sauberer und in besserer Ausbeute wurden diese Substanzen nach dem noch später zu beschreibenden Verfahren gewonnen.

Wir versuchten verschiedentlich, auch Senföl mit substituierten Guanidinen zu kondensieren. Aber wie schon früher festgestellt worden war<sup>8)</sup>, traten *symm.* trialkylierte Guanidine nicht in Reaktion; auch monoalkylierte Guanidine setzten sich nicht um. *symm.* Diphenylguanidine reagieren mit Senfölen<sup>8)</sup>; aber solche Körper, die in neuester Zeit von anderer Seite beschrieben wurden<sup>9)</sup>, sind wegen ihrer geringen Löslichkeit pharmakologisch unwirksam. Ebenso war es mit einem Stoffe der Formel C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.NH.CS.NH.C(:NH).NH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, den wir in sehr geringer Menge durch Einlagerung von Anilin in Phenyl-cyan-thioharnstoff<sup>10)</sup> gewonnen hatten (B 13). Die Darstellung des entsprechenden Stoffes mit zwei *p*-ständigen Äthoxyl-Gruppen gelang überhaupt nicht mehr.

Für klinische Versuche kamen von den bisher gewonnenen Derivaten des Guanyl-thioharnstoffs nur wenige in Frage. Zunächst fielen alle aliphatisch-substituierten Körper der Reihe trotz ihrer guten antipyretischen Wirkung im Tierversuche weg, weil sie zu giftig waren. Die Guanyl-thioharnstoffe mit einem aromatischen Reste besaßen zwar keinen antipyretischen, wohl aber verschiedentlich einen sehr guten analgetischen Effekt. Zur klinischen Prüfung wurden schließlich der *N*<sup>1</sup>-*p*-Oxy-, *N*<sup>1</sup>-*p*-Äthoxy-, *N*<sup>1</sup>-*p*-Carboxäthyl- und der *N*<sup>1</sup>-[*p*-(Carbox-[β-dimethylamino-äthyl])-phenyl]-*N*<sup>2</sup>-guanyl-thioharnstoff ausgewählt; von ihnen erwies sich das *p*-Äthoxy-phenyl-Derivat (B 3) als salzsaures Salz in Mengen von 0.2 g 3-mal täglich genommen als sehr brauchbar. Bei Neuralgien und rheumatischen Beschwerden wurden die Schmerzen in den meisten Fällen außerordentlich schnell behoben. Es erwies sich als notwendig, größere Mengen der Substanz für Heilzwecke herzustellen.

Damit trat die Notwendigkeit an uns heran, die Synthese zu vervollkommen. Auf einem neuen Wege wurden das *p*-Äthoxy-phenylsenföl und andere aromatische Senföle leicht zugänglich gemacht<sup>7)</sup>. Aber es fiel uns lange Zeit schwer, die Reaktion zwischen Senföl und Guanidin ertragreicher zu gestalten. Guanidin ist aus dem Rhodanid bisher fast ausschließlich mit Natriumalkoholat in Freiheit gesetzt worden. Wir hofften, damit weiter zu kommen, daß wir Guanidin-Rhodanid in wäßriger Lösung mit Kalilauge unter Kühlung neutralisierten, die Lösung bei Unterdruck verdampften und den Rückstand mit einer Lösung von Senföl in Aceton versetzten. Doch Guanidin ist so außerordentlich alkaliempfindlich<sup>11)</sup>, daß es dabei zum großen Teile unter Ammoniak-Entwicklung

<sup>7)</sup> Engl. Pat. 258203 [1926] und Dtsch. Reichs-Pat. 464319 [1928].

<sup>10)</sup> A. Wunderlich, B. 19, 452 [1886].

<sup>11)</sup> F. Emich, Monatsh. Chem. 10, 324, 334 [1889].

zerfällt; Ammoniak lagert sich aber schneller als Guanidin in das Senföl ein, und wir erhielten Monoaryl-thioharnstoff in beträchtlicher Menge als Nebenprodukt. Daß sich die aliphatischen Senföle auch hier günstiger verhalten, zeigt ein Versuch mit Isoamylsenföl (A 7a). Da wir mit einem Zerfall von 33% des Guanidins rechneten, wandten wir einen Überschuß von 50% an Guanidin-Rhodanid an. Die fast 90-proz. Ausbeute an Isoamyl-guanyl-thioharnstoff zeigt deutlich, daß kaum Senföl durch Ammoniak-Einlagerung verloren gegangen ist. Danach lagert sich Ammoniak ebenso wie Alkohol nur in die aromatischen Senföle so außerordentlich leicht ein. Bei der Herstellung der aromatischen Guanyl-thioharnstoffe hatten wir infolgedessen nach dieser Methode auch keinen größeren Erfolg, als wir Bariumhydroxyd statt des Kaliumhydroxydes verwendeten. Auch die Durchführung der Kondensation in einem homogenen Aceton-Wasser-Gemische ohne Eindampfen änderte in der aromatischen Reihe an diesem Mißerfolge nichts. Wir bekamen noch mehr Aryl-thioharnstoff, da sich bei der letzteren Versuchs-Anordnung überhaupt alles entstehende Ammoniak sofort in das Senföl einlagern konnte.

Ganz ausgezeichnet bewährte sich schließlich ein Kunstgriff, der auch für ähnliche andere Fälle empfohlen sei. Wir benutzten nämlich statt Natriumalkoholat den Brei, den man durch Auflösung von Natriummetall in Aceton erhält. Es ist dabei notwendig, das Aceton durch 2-stdg. Schütteln mit Kaliumcarbonat und Destillieren über Phosphorpentoxyd zu entwässern; das handelsübliche Produkt ist nicht immer sauber und wasser-frei. Aus Natrium in Aceton entsteht Aceton-natrium ohne besondere Vorsichtsmaßregeln wohl nur in untergeordneter Menge<sup>12)</sup>. Vielmehr besteht der ausfallende Brei im wesentlichen aus den Natrium-Verbindungen der Reduktionsprodukte des Acetons, wie Isopropylalkohol und Pinakon, sowie seiner Kondensationsprodukte Mesityloxyd und Phoron<sup>13)</sup>; das zeigt auch die Destillation des zur Kondensation verwandten Acetons am Ende der Umsetzung, bei der nur 20% unterhalb von 70° übergehen.

Gibt man zu dieser rotstichigen, breiigen Masse der Natriumsalze Guanidin-Rhodanid, so erhält man sofort eine tief dunkelrote, kaum durchsichtige Lösung von Guanidin und Natriumrhodanid, die gar nicht nach Ammoniak riecht. Fügt man zu ihr ein aromatisches Senföl, so entsteht fast momentan unter mäßiger Erwärmung der Guanyl-thioharnstoff. Man hat nur nötig, in die Basen-Lösung nach einiger Zeit Salzsäure-Gas in der Kälte einzuleiten, um das salzsaure Salz des gewünschten aromatischen Guanyl-thioharnstoffes, mit etwas Natriumchlorid verunreinigt zu erhalten (B 2-4). Durch einmaliges Umlösen aus warmem Wasser erhält man die Substanzen in vollständiger Reinheit und in Ausbeuten bis 80% d. Th. In einigen anderen Fällen (B 5--7) erwies es sich als praktisch, die Guanyl-thioharnstoffe als Pikrate zu fällen. Sie wurden gleich sehr rein erhalten und ließen sich ohne Verluste mit Wasser auswaschen.

<sup>12)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 280226 vom 9. IX. 1913.

<sup>13)</sup> P. Frère, Journ. prakt. Chem. [2] 42, 470 [1890]; A. 278, 118 [1894]. — E. Beckmann u. G. Schliebs, A. 289, 87 [1896].

Wichtig ist bei der Umsetzung nur, daß man von sauberem und trockenem Guanidin-Rhodanid<sup>14)</sup> ausgeht. Andere Guanidin-Salze anzuwenden, kommt kaum in Frage. Das Sulfat, das man leicht und billig aus dem technischen Cyan-guanidin mit Schwefelsäure erhält<sup>15)</sup>, läßt sich von den großen mitestehenden Mengen Ammoniumsulfat schwer trennen und ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich. Für die Darstellung der interessanten Körper aus der Reihe der aromatischen Guanyl-thioharnstoffe kommen also, wie wir bis jetzt übersehen, nur Guanidin-Rhodanid und die leicht zugänglich gemachten aromatischen Senföle in Frage, die sich mit Natrium in Aceton so spielend leicht kondensieren lassen<sup>16)</sup>. Die Versuche auf diesem Gebiete werden fortgesetzt.

### Beschreibung der Versuche.

#### A. Alkyl-guanyl-thioharnstoffe.

##### 1. N<sup>1</sup>-Methyl-N<sup>2</sup>-guanyl-thioharnstoff, $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH}_2$ .

5 g Natrium (0.2 Mol.) wurden in 125 ccm absol. Alkohol gelöst und die Alkoholat-Lösung mit 24 g Guanidin-Rhodanid (0.2 Mol.) versetzt. Nach Zugabe von 14 g Methylsenföl (0.2 Mol.) wurde die Lösung unter Rückfluß 30—45 Min. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt und dann bei Unterdruck eingedampft. Aus dem mit 100 ccm Wasser aufgenommenen Rückstande wurde durch 3—4-stdg. Durchleiten von Kohlendioxyd der Methyl-guanyl-thioharnstoff als neutrales Carbonat gefällt. Dieses Carbonat trübt anfangs in Gestalt winziger Öltröpfchen die Flüssigkeit, fällt aber beim Umschütteln und Ankratzen der Gefäßwand bald in gut filtrierbarer Form in Gestalt kugeligter Aggregate aus feinen Nadeln aus. Ausbeute 24 g (= 77% d. Th.). Schmp. 103—104°. Beim Erwärmen mit Wasser wird aus allen Carbonaten dieser Reihe Kohlendioxyd abgespalten. Zur Reinigung wurde das Salz in 100 ccm Wasser aufgeköcht, die Lösung der Base filtriert und mit Kohlendioxyd unter Eiskühlung gesättigt.

0.1033 g Subst.: 0.0984 g CO<sub>2</sub>, 0.0501 g H<sub>2</sub>O, 0.1482 g BaSO<sub>4</sub>. — 0.0519 g Subst.: 15.9 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>. Ber. C 25.8, H 5.5, S 19.7, N 34.4. Gef. C 25.9, H 5.4, S 19.7, N 34.5.

Die freie Base, aus dem Carbonat durch Aufkochen in wenig Wasser erhalten, ist leicht in Wasser, Äthanol, Methanol, wenig in Chloroform und Aceton, sehr wenig in Äther, Benzol und dessen Homologen löslich. Aus Aceton: Derbe Rhomboeder in vielfältigen Verwachsungen. Schmp. 159°.

0.0834 g Subst.: 31.6 ccm N (21°, 750 mm, 23-proz. Lauge).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>S. Ber. N 42.4. Gef. N 42.4.

##### 2. N<sup>1</sup>-Äthyl-N<sup>2</sup>-guanyl-thioharnstoff, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(:\text{NH}) \cdot \text{NH}_2$ .

Wie beim Methylkörper, wurden in einer Alkoholat-Lösung aus 6 g Natrium (0.25 Mol.) in 150 ccm absol. Alkohol 30 g Guanidin-Rhodanid (0.25 Mol.) und 22 g Äthylsenföl (0.25 Mol.) miteinander umgesetzt und mit Kohlendioxyd aus der wäßrigen Lösung des Rückstandes

<sup>14)</sup> G. Deutsch, Journ. prakt. Chem. [2] 9, 3 [1875]. — J. Volhard, Journ. prakt. Chem. [2] 9, 21 [1875].

<sup>15)</sup> T. I. Davis, Journ. Amer. chem. Soc. 43, 669 [1921].

<sup>16)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. Anm. vom 22. II. 1928.

das Carbonat des Äthyl-guanyl-thioharnstoffs abgeschieden. Ausbeute 19.4 g (= 43.5% d. Th.). Schmp. 94°.

0.0544 g Sbst.: 15.2 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_8H_{22}O_3N_6S_2$ . Ber. N 31.6. Gef. N 31.4.

Die freie Base konnte nur als Öl erhalten werden. In Äthanol, Methanol und Aceton ist sie ziemlich leicht löslich.

Chlorid: Aus dem Carbonat durch Übergießen mit der berechneten Menge konz. Salzsäure. Leicht in Wasser, Äthanol, Methanol und Eisessig, weniger in Aceton, sehr wenig in Chloroform, Äther und Benzol löslich. Aus Eisessig oder Aceton: Lange Nadeln in dendritischen Verwachsungen. Schmp. 158°.

0.1014 g Sbst.: 0.0989 g  $CO_2$ , 0.0568 g  $H_2O$ , 0.1314 g  $BaSO_4$ , 0.0197 g Cl. — 0.0682 g Sbst.: 17.8 ccm N (16°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_4H_{11}N_4ClS$ . Ber. C 26.2, H 6.0, S 17.5, Cl 19.4, N 30.6.

Gef. „ 26.6, „ 6.2, „ 17.8, „ 19.4, „ 30.4.

Nitrat: Aus dem Carbonat durch Übergießen mit der berechneten Menge 2-n. Salpetersäure. Löslichkeit dem Chlorid ähnlich. Aus Äthanol: Rechteckige Blättchen. Zers.-Pkt. 204°.

### 3. $N^1$ - $n$ -Propyl- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff, $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2$ .

Aus 24 g Guanidin-Rhodanid (0.2 Mol.) und 18 g Propylsenfö (0.2 Mol.) mit dem Natriumäthylat aus 5 g Natrium (0.2 Mol.) und 125 ccm absol. Alkohol wie die beiden vorher beschriebenen Körper dargestellt. Ausbeute an Carbonat 18 g (= 55% d. Th.). Kugelige Aggregate kurzer, derber Nadeln.

0.0532 g Sbst.: 13.8 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{11}H_{24}O_3N_6S_2$ . Ber. N 29.3. Gef. N 29.2.

Freie Base: Aus dem Carbonat durch trocknes Erhitzen erhalten. In der Mischung von Eis und Kochsalz Krystallbrei, sonst Öl.

Chlorid: Aus dem Carbonat und der berechneten Menge konz. Salzsäure. Leicht in Methanol, Äthanol, Wasser und Aceton, weniger in Chloroform und Eisessig, sehr wenig in Äther und Benzol löslich. Aus Aceton: Kurze, verwachsene, derbe Nadeln. Schmp. 133°.

0.1020 g Sbst.: 0.1152 g  $CO_2$ , 0.0581 g  $H_2O$ , 0.1218 g  $BaSO_4$ , 0.0182 g Cl. — 0.1030 g Sbst.: 25.3 ccm N (18°, 763 mm, 23-proz. Lauge).

$C_8H_{13}N_4ClS$ . Ber. C 30.5, H 6.6, S 16.2, Cl 18.0, N 28.4.

Gef. „ 30.8, „ 6.4, „ 16.4, „ 17.8, „ 28.4.

### 4. $N^1$ -Isobutyl- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff, $(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2$ .

Aus 16.5 g Guanidin-Rhodanid (0.14 Mol.), 16 g Isobutylsenfö und Na-Äthylat (aus 3.2 g Natrium in 100 ccm absol. Alkohol). Ausbeute an Carbonat 22 g (= 77% d. Th.). Mikroskopisch feines Krystallpulver. Zers.-Pkt. 91°.

0.1021 g Sbst.: 0.1430 g  $CO_2$ , 0.8655 g  $H_2O$ , 0.1171 g  $BaSO_4$ . — 0.0508 g Sbst.: 11.9 ccm N (21°, 759 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{13}H_{30}O_3N_6S_2$ . Ber. C 38.0, H 7.3, S 15.6, N 27.2. Gef. C 38.2, H 7.2, S 15.7, N 26.5.

Base und salzsaures Salz krystallisieren nicht.

Sulfat: Aus dem Carbonat mit der berechneten Menge 50-proz. Schwefelsäure. Leicht in Wasser, wenig in Methanol und Äthanol, kaum in Benzol löslich. Aus Wasser: Nadeln. Schmp. 120°.

0.0534 g Sbst.: 11.8 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{18}H_{30}O_4N_8S_2$ . Ber. N 25.1. Gef. N 24.8.

Nitrat: Aus dem Carbonat mit der berechneten Menge 2-n. Salpetersäure. Leicht in Methanol, Äthanol, weniger in Wasser und Aceton, kaum in Benzol und Homologen löslich. Aus Methanol: Kugelige Aggregate feiner Nadeln. Schmp. 179°.

0.0519 g Sbst.: 13.7 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_6H_{15}O_3N_5S$ . Ber. N 29.5. Gef. N 29.7.

Pikrat: Aus einer methylalkoholischen Aufschlammung des Carbonats mit methylalkoholischer Pikrinsäure-Lösung. Schwer in Wasser, Methanol und Äthanol, kaum in Äther und Benzol löslich. Aus Methanol: Leuchtend gelbe, derbe Spieße. Schmp. 203°.

0.0525 g Sbst.: 11.3 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{12}H_{17}O_7N_7S$ . Ber. N 24.3. Gef. N 24.2.

### 5. $N^1$ -Allyl- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff $CH_2: CH.CH_2.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2$ .

Aus 24 g Guanidin-Rhodanid (0.2 Mol.), 20 g Allylsenfööl, 5 g Natrium und 125 ccm absol. Alkohol. Ausbeute an Carbonat 31 g (= 81% d. Th.). Kugelige Aggregate von kurzen, derben Nadeln. Schmp. 95°.

0.0541 g Sbst.: 14.1 ccm N (21°, 759 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{11}H_{22}O_4N_6S_2$ . Ber. N 29.6. Gef. N 29.5.

Base und Chlorid krystallisieren nicht.

Sulfat: Aus dem Carbonat mit 50-proz. Schwefelsäure. Leicht in Wasser, Aceton, Eisessig, wenig in Methanol, Äthanol, Chloroform und Essigester, kaum in Äther, Benzol und dessen Homologen löslich. Rechteckige Blättchen in kugeligen Verwachsungen. Schmp. 143°.

0.0519 g Sbst.: 12.8 ccm N (21°, 760 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{10}H_{22}O_4N_6S_2$ . Ber. N 27.2. Gef. N 27.9.

Nitrat: Aus dem Carbonat mit der berechneten Menge 2-n. Salpetersäure. Leicht in Äthanol, Methanol, weniger in Wasser und Aceton, kaum in Benzol und dessen Homologen löslich. Aus Wasser: Rechteckige, längliche Blättchen. Schmp. 187°.

0.0519 g Sbst.: 14.6 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_5H_{11}O_3N_5S$ . Ber. N 31.7. Gef. N 31.7.

Pikrat: Aus der methylalkoholischen Aufschlammung des Carbonats mit gesättigter methylalkoholischer Pikrinsäure-Lösung. Schwer in Wasser, Methanol und Äthanol, kaum in Äther, Petroläther, Chloroform, Benzol und dessen Homologen löslich. Feine, gelbe, verfilzte Nadeln. Zers.-Pkt. 213°.

0.1055 g Sbst.: 0.1293 g  $CO_2$ , 0.0325 g  $H_2O$ , 0.0638 g  $BaSO_4$ . — 0.0709 g Sbst.: 15.8 ccm N (18°, 753 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{11}H_{18}O_7N_7S$ . Ber. C 34.0, H 3.4, S 8.3, N 25.3. Gef. C 33.4, H 3.4, S 8.3, N 25.4.

### 6. $N^1$ -Allyl- $N^2$ -[( $N^1$ -allyl-thiocarbaminyl)-guanyl]-thioharnstoff, $CH_2: CH.CH_2.NH.CS.NH.C(:NH).NH.CS.NH.CH_2.CH: CH_2$ .

In einigen Versuchen, die mit einem Überschuß an Allylsenfööl durchgeführt wurden, erhielten wir ganz geringe Mengen dieses Stoffes als Nebenprodukt. Die freie Base ist in kaltem Wasser und Alkohol schwer löslich;

sie erleidet beim Kochen unter Senfö-Abspaltung Zersetzung. Sintern bei 240°.

0.0858 g Sbst.: 20.5 ccm N (20°, 751 mm, 23-proz. Lauge).

$C_9H_{10}N_8S_2$ . Ber. N 27.2. Gef. N 26.9.

7.  $N^1$ -Isoamyl- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff,  
 $C_9H_{11}.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2$ .

a) 17.7 g Guanidin-Rhodanid (0.15 Mol.) und 9.0 g gereinigtes Kaliumhydroxyd (0.13 Mol.) wurden in 50 ccm Wasser gelöst. Nach dem Abdampfen des Wassers bei Unterdruck wurden 12.0 g Isoamylsenfö (0.1 Mol.) und 50 ccm Aceton zum Rückstande gegeben. Nach  $\frac{3}{4}$ -stdg. Erhitzen der entstandenen Lösung auf dem Wasserbade wurde das Aceton bei Unterdruck abgedampft und der Rückstand mit etwa 100 ccm Wasser aufgenommen. Aus der hierbei entstehenden Emulsion wurde durch 3—4 stdg. Einleiten von Kohlendioxyd unter Eiskühlung der Isoamyl-guanyl-thioharnstoff als neutrales Carbonat gefällt. Kurze, derbe Nadeln in kugeligen Aggregaten. Ausbeute 18 g (= 88% d. Th.). Schmp. 82°.

0.0526 g Sbst.: 12.0 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{15}H_{34}O_3N_8S_2$ . Ber. N 25.6. Gef. N 25.7.

Die Base ist ein Öl.

Nitrat: Aus dem Carbonat mit der berechneten Menge 2-n. Salpetersäure. Rhombische, verwachsene Blättchen. Leicht in Methanol und Äthanol, weniger in Wasser, Aceton und Eisessig, kaum in Äther und Benzol löslich. Schmp. 176° (nach Sintern von 170° ab).

0.0501 g Sbst.: 12.4 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_7H_{17}O_3N_8S$ . Ber. N 27.9. Gef. N 27.9.

Pikrat: Aus der methylalkoholischen Aufschlammung des Carbonats mit methylalkoholischer Pikrinsäure-Lösung. Lange, gelbe Spieße, wenig in Methanol, Äthanol und Wasser, kaum in Äther, Chloroform und Benzol löslich. Schmp. 205°.

0.1013 g Sbst.: 0.1385 g  $CO_2$ , 0.0403 g  $H_2O$ , 0.0577 g  $BaSO_4$ . — 0.0525 g Sbst.: 10.9 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{13}H_{16}O_7N_8S$ . Ber. C 37.4, H 4.6, S 7.7, N 23.5. Gef. C 37.3, H 4.5, S 7.8, N 23.4.

Sulfat: Aus dem Carbonat mit 50-proz. Schwefelsäure. Leicht in Wasser, weniger in Methanol, Äthanol und Aceton, kaum in Äther, Chloroform und Benzol löslich. Aus Äthanol: Aggregate feiner Nadeln. Schmp. 96° (nach Sintern von 92° an).

0.0535 g Sbst.: 11.3 ccm N (23°, 762 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{14}H_{34}O_4N_8S_3$ . Ber. N 23.6. Gef. N 23.8.

b) Versuche, den Isoamyl-guanyl-thioharnstoff mit Natriumalkoholat darzustellen, hatten aus 11 g Isoamylsenfö, 2 g Natrium und 11 g Guanidin-Rhodanid 7 g (= 36% d. Th.) des salzsauren Salzes ergeben. Die Ausbeute wäre auch hier sicher besser gewesen, wenn wir die Reinigung über das Carbonat vorgenommen hätten.

8.  $N^1$ -Isoamyl- $N^2$ -[( $N^1$ -isoamyl-thiocarbaminyl)-guanyl]-thioharnstoff,  $C_5H_{11}.NH.CS.NH.C(:NH).NH.CS.NH.C_5H_{11}$ .

Bei den unter 7b geschilderten Versuchen wurden ganz geringe Mengen eines in Wasser schwer löslichen Stoffes erhalten, dessen salzsaures Salz unscharf bei 95—100° schmolz. Wird wie der Allylkörper durch kochendes Wasser zersetzt, wie man an dem Senfö-Geruche bemerkt.

0.0896 g Sbst.: 15.2 ccm N (18°, 763 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{13}H_{28}N_5ClS_2$ . Ber. N 19.8. Gef. N 19.6.



9.  $N^1$ -[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff-Pikrat,  
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2, HO \cdot C_6H_4(NO_2)_3$ .

[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-alkohol wurde aus Phenyl-magnesiumbromid<sup>17)</sup> hergestellt. Das daraus mit Bromwasserstoffsäure gewonnene Bromid<sup>18)</sup> konnte durch Erhitzen mit Phthalimid und Kaliumcarbonat glatt in die Phthalimid-Verbindung verwandelt werden, die mit Hydrazin-Hydrat gespalten wurde<sup>19)</sup>. 10 g des so erhaltenen [ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-amins wurden dann unter Kühlung in eine Lösung von 4,5 g Ätzkali in 20 ccm Wasser gegeben und 6 g Schwefelkohlenstoff hinzugefügt. Nach Versetzen der homogenen Flüssigkeit mit 8 g Chlorkohlensäure-äthylester schied sich das [ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-senföl ab. Sdp. nach Trocknen über Chlorcalcium: 157°. Ausbeute 11 g (= 81% d. Th.). Geruch nach Meerrettich.

3,3 g Guanidin-Rhodanid wurden zu einer Mischung von 50 ccm wasser-freiem Aceton und 0,6 g Natrium gegeben. Dazu wurden 3,0 g [ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-senföl gefügt. Nach Stehen über Nacht wurde der Guanyl-thioharnstoff als Pikrat gefällt und dieses 5–6-mal mit je 100 ccm Wasser gewaschen. Verfilzte Nadeln, Ausbeute 5,7 g (= 69% d. Th.). In Methanol und Äthanol mäßig, in Wasser schwer löslich. Zers.-Pkt. 215°, nach Bräunung von 210° ab.

0,0876 g Sbst.: 16,3 ccm (21°, 746 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{16}H_{17}O_7N_5S$ . Ber. N 21,5. Gef. N 21,2.

Ein anderer Versuch nach der Natriumalkoholat-Methode hatte ein nicht ganz reines salzsaures Salz desselben Körpers ergeben, das bei 152° schmolz.

10. Versuche zur Darstellung brom-substituierter Alkyl-guanyl-thioharnstoffe.

[ $\beta$ -Brom-äthyl]-amin-Hydrobromid<sup>20)</sup>, das aus Äthylendibromid über das [ $\beta$ -Brom-äthyl]-phthalimid gewonnen worden war, wurde mit Thio-phosgen in das Senföl verwandelt. Mit Guanidin-Rhodanid und Natriumalkoholat konnte keine durch Oxalsäure fällbare [ $\beta$ -Brom-äthyl]-guanyl-thioharnstoff-Base erhalten werden. Ebenso wenig lieferte [ $\beta, \gamma$ -Dibrom-propyl]-senföl, das durch Brom-Anlagerung an Allylsenföl in Chloroform-Lösung gewonnen wurde, den [ $\beta, \gamma$ -Dibrom-propyl]-guanyl-thioharnstoff. Allyl-guanyl-thioharnstoff (A 5), der in Eisessig mit Brom behandelt wurde, ergab ein gelbes, schmieriges Rohprodukt, aus dem nach Umlösen aus Wasser ein weißer Stoff isoliert wurde. Seine Untersuchung wurde aufgegeben, da er keine basischen Eigenschaften zeigte und mit Oxalsäure kein Oxalat ergab. Auch beim Anlagern von Bromwasserstoff an Allyl-guanyl-thioharnstoff trat anscheinend, wie in den übrigen Fällen auch, sofortiger Ringschluß ein.

## B. Aryl-guanyl-thioharnstoffe.

- I.  $N^1$ -Phenyl- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff,  
 $C_6H_5 \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2$ .

a) Durch Zusammenschmelzen von 5 g Guanidin-Carbonat und 4 g Phenylsenföl bei 115° nach Bamberger<sup>3)</sup> wurden 3 g (= 52 bzw. 56% d. Th.) Phenyl-guanyl-thioharnstoff-Base erhalten.

<sup>17)</sup> Amer. Pat. 1591125 [1926].

<sup>18)</sup> J. F. Norris, M. Watt u. R. Thomas, Journ. Amer. chem. Soc. **38**, 1071 [1916].

<sup>19)</sup> H. R. Ing u. R. H. F. Manske, Journ. chem. Soc. London **1926**, 2348.

<sup>20)</sup> S. Gabriel, B. **21**, 567 [1888], **22**, 1137 [1889].

b) 13 g Senföl und 17.7 g Guanidin-Rhodanid wurden in einer aus 3.0 g Natrium in 100 ccm Äthanol dargestellten Natriumalkoholat-Lösung nach Michael<sup>5)</sup> umgesetzt. Ausbeute 12 g (= 34% d. Th.) an Phenyl-guanyl-thioharnstoff-Hydrochlorid und 5 g (= 53% d. Th.) Phenyl-thiourethan vom Schmp. 70°.

c) Eine Lösung von 17.7 g Guanidin-Rhodanid und 9.2 g gereinigtem 83-proz. Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser wurde bei Unterdruck eingedampft und zum Rückstande 13 g Phenylsenföl in 50 ccm Aceton gegeben, wobei alles in Lösung ging. Nach  $\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade und Abdampfen des Acetons bei Unterdruck wurde ein Rückstand erhalten, der aus 100 ccm siedendem Äthanol umgelöst wurde. Er wurde so oft mit 2-n. Salzsäure aufgeköcht, als noch etwas in Lösung ging. Aus der salzsauren Lösung wurden 12 g (= 53% d. Th.) Phenyl-guanyl-thioharnstoff-Hydrochlorid erhalten. Der Rückstand erwies sich als Phenyl-thioharnstoff vom Schmp. 153°. Ausbeute 5 g (= 34% d. Th.).

d) In 100 ccm Aceton wurden 3 g Natrium (0.13 Mol.) eingetragen, wobei eine rotstichige, zähe Paste entstand. Nach Zugabe von 17 g Guanidin-Rhodanid (0.15 Mol.) und Umschütteln ging plötzlich bis auf kleinste Natrium-Reste alles mit tief dunkelroter Farbe in Lösung. Nach dem Abkühlen wurden 13.5 g Phenylsenföl (0.1 Mol.) unter Umschütteln zugegeben, wobei die Natrium-Reste vollends in Lösung gingen. Die Flüssigkeit, die sich allmählich auf etwa 40° erwärmte, wurde nach  $\frac{1}{2}$  Stde. in 1 l Eiswasser gegossen, worauf sich nach einer weiteren halben Stunde der Phenyl-guanyl-thioharnstoff als gelbes Rohprodukt vollkommen abschied. Er wurde aus der 8-fachen Menge Äthanol unter Zusatz von Tierkohle umgelöst. Ausbeute 14 g (= 75% d. Th.). Schmp. 178° (Literatur<sup>3)</sup> 5): 175—176°). Derbe, stark lichtbrechende Prismen.

Hydrochlorid: Seidenglänzende, lange Nadeln. Zers.-Pkt. 178°.

Sulfat: Glänzende Blättchen. Zers.-Pkt. 282° (Bräunung von 210° an).

Pikrat: Aus der Base mit methylalkoholischer Pikrinsäure. Gelbe Nadeln. Zers.-Pkt. 250° (Schwärzung von 232° an). Die Eigenschaften der so gewonnenen Base und ihrer Salze stimmen mit den Literatur-Angaben<sup>3)</sup> überein.

2.  $N^1$ -[*p*-Methoxy-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff-Hydrochlorid,  $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}\cdot\text{CS}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}(\text{:NH})\cdot\text{NH}_2$ , HCl.

Genau so wie unter B 1d beim Phenyl-Körper geschildert, wurde aus 3 g Natrium, 100 ccm Aceton und 17 g Guanidin-Rhodanid eine Guanidin-Lösung bereitet, die mit 16.5 g [*p*-Methoxy-phenyl]-senföl versetzt wurde. Nach 1-stdg. Stehen konnte das Hydrochlorid des Guanyl-thioharnstoffs durch Einleiten von Salzsäure-Gas ausgefällt werden. Nach Umlösen des mit etwas Natriumchlorid verunreinigten Rohproduktes aus der 15—20-fachen Menge heißen Wassers: Lange Nadeln. Ausbeute 22.2 g (= 85% d. Th.). In Methanol, Äthanol leicht, in Wasser weniger, in Äther, Benzol und dessen Homologen kaum löslich. Schmp. 181°.

0.0576 g Sbst.: 11.2 ccm N (23°, 744 mm, 23-proz. Lauge).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}_4\text{ClS}$ . Ber. N 21.5. Gef. N 21.4.

3.  $N^1$ -[*p*-Äthoxy-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff-Hydrochlorid,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}\cdot\text{CS}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}(\text{:NH})\cdot\text{NH}_2$ , HCl.

Wie unter B 1d geschildert, wurden 16.5 g (0.65 Mol.) Natrium in 500 ccm Aceton rasch eingetragen und auf die Paste 88.5 g (0.75 Mol.)

reines Guanidin-Rhodanid gegeben. Zur entstandenen Lösung wurden 89,5 g (0,5 Mol.) [*p*-Äthoxy-phenyl]-senföf zugefügt. Nach 1-stdg. Stehen wurde unter Kühlung mit Eiswasser trocknes Chlorwasserstoff-Gas in die Lösung geleitet; dabei fiel unter Erwärmung das [*p*-Äthoxy-phenyl]-guanyl-thioharnstoff-Hydrochlorid fast quantitativ aus. Aus der 15-fachen Menge heißen Wassers unter Zusatz von Tierkohle umgelöst: Stark lichtbrechende, lange Nadeln. Schmp. 188° (Sintern von 182° ab). Ausbeute 110 g (= 81% d. Th.).

0.1008 g Sbst.: 18,5 ccm N (21°, 753 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{10}H_{15}ON_4ClS$ . Ber. N 20,4. Gef. N 20,6.

Base: Wurde durch Eingießen der Aceton-Lösung in die 10-fache Menge Wasser erhalten. Aus Äthanol derbe Prismen. Schmp. 148°. In warmem Äthanol und Methanol ziemlich gut, kaum in Wasser, Ligroin, Benzol und Äther löslich.

Salicylat: Zur Lösung der Base in der 5-fachen Menge heißen Äthanol wurde etwas mehr als die berechnete Menge Salicylsäure geschüttet. Beim Umschütteln erstarrte die Lösung unter Ausscheidung des Bis-[*N*<sup>1</sup>-(*p*-Äthoxy-phenyl)-*N*<sup>2</sup>-guanyl-thioharnstoff]-Salicylates. Feine, lange, seidengänzende Nadeln. Zers.-Pkt. 139°.

0.0924 g Sbst.: 14,3 ccm N (16°, 771 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{27}H_{34}O_6N_8S_2$ . Ber. N 18,2. Gef. N 18,2.

Formiat: Aus der Base in der 5-fachen Menge Äthanol beim Zugeben von Ameisensäure. Schmp. 164°.

0.1118 g Sbst.: 19,3 ccm N (18°, 753 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{11}H_{16}O_3N_4S$ . Ber. N 19,7. Gef. N 19,7.

4. *p*-Phenylen-*N*<sup>1</sup>, *N*<sup>1</sup>-bis-[[*N*<sup>2</sup>-guanyl]-thioharnstoff]-Hydrochlorid,  $ClH, NH_2, C(:NH).NH.CS.NH.C_6H_4.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2, HCl$ .

5 g *p*-Phenylendiamin wurden mit 11 g Thio-phosgen in das Senföf übergeführt. Die erhaltenen 7 g Phenylensenföf wurden, wie unter B 1d beschrieben, mit 13 g Guanidin-Rhodanid und 2,2 g Natrium in wasser-freiem Aceton umgesetzt. Nach 1/2-tägigem Stehen wurde der Guanyl-thioharnstoff durch Einleiten von Salzsäure-Gas als Hydrochlorid quantitativ abgeschieden. Aus dem Rohprodukt wurde durch Umlösen aus 50-proz. wäßrigem Äthanol mit 5% 2-*n*. Salzsäure das salzsaure Salz rein erhalten. Mikroskopisch kleine Krystallbüschel. Ausbeute 10 g (= 71% d. Th.). Zers.-Pkt. 212°.

0.0868 g Sbst.: 22,6 ccm N (21°, 750 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{10}H_{16}N_8Cl_2S_2$ . Ber. N 29,2. Gef. N 29,1.

5. *N*<sup>1</sup>-[3,4,5-Trimethoxy-phenyl]-*N*<sup>2</sup>-guanyl-thioharnstoff-Pikrat,  $(CH_3O)_3C_6H_2.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2, HO.C_6H_2(NO_2)_3$ .

4 g 3,4,5-Trimethoxy-anilin, das in 86-proz. Ausbeute aus dem 3,4,5-Trimethoxy-benzamid<sup>21)</sup> erhalten worden war, wurden mit der berechneten Menge Thio-phosgen in das Senföf übergeführt. Die erhaltenen 5 g Senföf wurden, wie unter B 1d angegeben, mit 3,9 g Guanidin-Rhodanid und 0,7 g Natrium in 50 ccm Aceton zur Reaktion gebracht. Nach Stehen über Nacht wurde der Guanyl-thioharnstoff als Pikrat ge-

<sup>21)</sup> C. Graebe und E. Martz, A. 840, 223, 224 [1905].

fällt, das zur Entfernung beigemengten Natriumpikrats 5–6-mal mit je 100 ccm Wasser von Zimmer-Temperatur gewaschen wurde. Kurze, derbe Prismen. Ausbeute 8.8 g (= 77% d. Th.). In Methanol, Äthanol, Aceton mäßig, in Wasser schwer löslich. Zers.-Pkt. 270°.

0.0886 g Sbst.: 15.4 ccm N (20°, 744 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{17}H_{19}O_{10}N_7S$ . Ber. N 19.1. Gef. N 19.4.

Bei Versuchen, [3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-senföl auf dem Natriumalkoholat-Wege umzusetzen, war das Oxalat des Guanyl-thioharnstoffes erhalten worden. Seine Zersetzung mit Bariumhydroxyd ergab eine Mischung von Bariumoxalat-Schlamm mit der freien Base, aus der die letztere mit Alkohol extrahiert wurde. Sie schmolz bei 133°, war so aber nicht analysen-rein zu erhalten.

6.  $N^1$ -[*p*-Carboxäthyl-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff-Pikrat,  
 $C_2H_5OOC.C_6H_4.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2, HO.C_6H_2(NO_2)_3$ .

Aus 8 g *p*-Amino-benzosäure-äthylester wurden mit 6 g Thio-phosgen 5 g Senföl gewonnen und in gleicher Weise, wie unter B 1d beschrieben, mit 0.7 g Natrium und 4.3 g Guanidin-Rhodanid in 50 ccm wasser-freiem Aceton umgesetzt. Der Guanyl-thioharnstoff wurde als Pikrat gefällt. Derbe Prismen. Ausbeute 8.9 g (= 74% d. Th.). In Alkohol und Aceton mäßig, in Wasser kaum löslich. Zers.-Pkt. 250°.

0.0978 g Sbst.: 17.6 ccm N (21°, 746 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{17}H_{17}O_8N_7S$ . Ber. N 19.8. Gef. N 20.0.

Die freie Base, die wir zuerst nach der Natriumalkoholat-Methode in nicht ganz analysen-reinen Form gewonnen hatten, schmolz bei 178° und löste sich mäßig in Äthanol.

7.  $N^1$ -[*m*-Oxymethyl-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff-Pikrat,  
 $HO.CH_2.C_6H_4.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2, HO.C_6H_2(NO_2)_3$ .

6 g *m*-Amino-benzylalkohol<sup>12)</sup> wurden mit 6 g Thio-phosgen in das Senföl übergeführt, 3 g hiervon mit 0.5 g Natrium und 3.2 g Guanidin-Rhodanid in Aceton umgesetzt und das Pikrat der Guanyl-thioharnstoff-Base ausgefällt. Aggregate mikroskopisch kleiner Prismen. Ausbeute 8.9 g (= 74% d. Th.). Zers.-Pkt. 240°.

0.1039 g Sbst.: 19.9 ccm N (21°, 752 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{15}H_{15}O_8N_7S$ . Ber. N 21.6. Gef. N 21.5.

Mit Natriumalkoholat hatten wir die Kondensation auch durchgeführt und das salzsaure Salz hergestellt. Aus Wasser: Nadeln. Schmp. 90°. Es war aber nicht ganz analysen-rein zu erhalten.

8.  $N^1$ -[*p*-Acetoxy-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff,  
 $CH_3.CO.O.C_6H_4.NH.CS.NH.C(:NH).NH_2$ .

11 g [*p*-Acetoxy-phenyl]-senföl<sup>23)7)</sup> wurden mit 10 g Guanidin-Rhodanid und 1.7 g Natrium in 100 ccm Aceton zusammengegeben und längere Zeit stehen gelassen. Beim Eingießen der Lösung in die 10-fache Menge Wasser kristallisierte die Base aus. Aus Äthanol: Feine Nadeln. Ausbeute 8.8 g (= 61% d. Th.). Schmp. 305°.

0.1150 g Sbst.: 23.4 ccm N (23°, 744 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{10}H_{12}O_2N_4S$ . Ber. N 22.4. Gef. N 22.4.

<sup>22)</sup> E. Lutter, B. 30, 1065 [1897].

<sup>23)</sup> F. A. Kalkhoff, B. 16, 1831 [1883].

9.  $N^1$ -[*p*-Oxy-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff-Hydrochlorid,  
 $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2, \text{HCl}$ .

In ähnlicher Weise wurde aus [*p*-Oxy-phenyl]-senfö<sup>24)</sup> der [*p*-Oxy-phenyl]-guanyl-thioharnstoff gewonnen. Die Base fiel durch Ein-  
 gießen der Aceton-Lösung in Wasser aus und wurde durch Umlösen aus  
 2-*n*. Salzsäure in das salzsaure Salz verwandelt. Aus Äthanol: Sechs-  
 seitige Prismen. Schmp. 199<sup>0</sup>.

0.0528 g Sbst.: 10.6 ccm N (21<sup>0</sup>, 762 mm, 23-proz. Lauge).  
 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}_4\text{ClS}$ . Ber. N 22.7. Gef. N 22.8.

10.  $N^1$ -[*p*-Äthoxy-*m*-brom-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff-  
 Hydrochlorid,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{Br}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2, \text{HCl}$ .

Aus 42 g Brom-phenetidin<sup>24)</sup> wurde mit 20 g Thio-phosgen das  
 Senfö hergestellt, das mit einer Guanidin-Lösung aus 30 g Guanidin-  
 Rhodanid und 6 g Natrium umgesetzt wurde. Das aus der alkohol. Lösung  
 mit 2-*n*. Salzsäure ausgefällte salzsaure Salz wurde aus Alkohol umgelöst.  
 Ausbeute 20 g (= 33% d. Th.). In Aceton, Methanol, Äthanol, Eisessig  
 wenig, in Äther, Benzol und dessen Homologen kaum löslich. Aus Aceton:  
 Lange Nadeln. Zers.-Pkt. 178<sup>0</sup>.

0.1118 g Sbst.: 15.6 ccm N (21<sup>0</sup>, 746 mm, 23-proz. Lauge).  
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_4\text{ClBrS}$ . Ber. N 15.8. Gef. N 15.5.

11.  $N^1$ -[*p*-Carbox-(β-diäthylamino-äthyl)-phenyl]- $N^2$ -guanyl-  
 thioharnstoff-Hydrochlorid,  
 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2, \text{HCl}$ .

Aus 30 g *p*-Amino-benzoessäure-[β-diäthylamino-äthyl]-ester  
 wurde mit Thio-phosgen das Senfö hergestellt, das mit 17 g Guanidin-  
 Rhodanid und 3 g Natrium in 150 ccm Äthanol durch 1/2-stdg. Erwärmen  
 auf dem Wasserbade umgesetzt wurde. Die filtrierte Lösung wurde mit  
 konz. Salzsäure stark angesäuert, worauf sich beim Abkühlen das salz-  
 saure Salz in weißen, seidenglänzenden Nadeln abschied. Ausbeute 25 g  
 (= 44% d. Th.). In Methanol, Äthanol, Aceton leicht, in Wasser weniger  
 löslich. Aus 50-proz. wäßrigem Äthanol verfilzte Nadeln. Schmp. 123<sup>0</sup>.

0.1046 g Sbst.: 17.2 ccm N (19<sup>0</sup>, 761 mm, 23-proz. Lauge).  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_6\text{ClS}$ . Ber. N 18.7. Gef. N 18.9.

12.  $N^1$ -[*p*-Dimethylamino-phenyl]- $N^2$ -guanyl-thioharnstoff,  
 $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2$ .

18 g [*p*-Dimethylamino-phenyl]-senfö, das aus *N,N*-Dimethyl-  
*p*-phenylendiamin und Thio-phosgen erhalten worden war, wurden  
 mit 20 g Guanidin-Rhodanid und 4 g Natrium in üblicher Weise um-  
 gesetzt. Die Guanyl-thioharnstoff-Base fiel sofort aus, da sie in Al-  
 kohol sehr schwer löslich ist. Das allerdings stark verunreinigte Rohprodukt  
 wog 22 g. In Wasser, Alkohol, Aceton, sehr schwer löslich. Schmp. 196<sup>0</sup>.

0.0660 g Sbst.: 17.7 ccm N (20<sup>0</sup>, 745 mm, 23-proz. Lauge).  
 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}$ . Ber. N 29.6. Gef. N 29.9.

<sup>24)</sup> O. Hodurek, B. 30, 478 [1897].

Das Hydrochlorid ist sehr wasser-löslich, das Sulfat in kaltem Wasser schwer löslich. Lange Nadeln. Zers.-Pkt. 200°.

0.1150 g Sbst.: 21.3 ccm N (20°, 750 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{10}H_{17}O_4N_5S_2$ . Ber. N 20.9. Gef. N 20.8.

13.  $N^1$ -Phenyl- $N^2$ -[ $N^1$ -phenyl-guanyl]-thioharnstoff,  
 $C_6H_5.NH.CO.NH.C(:NH).NH.C_6H_5$ .

In 200 ccm absol. Alkohol wurden 30 g des Natriumsalzes des Phenylcyan-thioharnstoffes<sup>10)</sup> mit 25 g Anilin-Hydrochlorid 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Absaugen des ausgeschiedenen Natriumchlorids und Einengen der Lösung auf dem Wasserbade wurde der ölige Rückstand 5 Stdn. weiter erwärmt. Nach 1-tägigem Stehen krystallisierten dann aus ihm beim Anreiben glänzende Blättchen, die, aus Alkohol umgelöst, sich bei 188° zersetzten. Ausbeute 2 g (= 4% d. Th.).

0.1002 g Sbst.: 0.2295 g  $CO_2$ , 0.0455 g  $H_2O$ , 0.0830 g  $BaSO_4$ . — 0.0585 g Sbst.: 10.8 ccm N (21°, 746 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_{14}H_{14}N_4S$ . Ber. C 62.2, H 5.2, S 11.8, N 20.7. Gef. C 62.5, H 5.1, S 11.4, N 20.5.

C. Bis-[aryl-carbaminy]-guanidine.

1.  $N^1, N^2$ -Bis-[phenyl-carbaminy]-guanidin,  
 $C_6H_5.NH.CO.NH.C(:NH).NH.CO.NH.C_6H_5$ .

10 g Phenylisocyanat (1.0 Mol.) wurden, wie unter B 1d beschrieben, mit 7.4 g Guanidin-Rhodanid (0.75 Mol.) und 1.2 g Natrium (0.65 Mol.) in 50 ccm wasser-freiem Aceton zum Dicarbaminy-guanidin kondensiert. Der Körper, der keine basischen Eigenschaften zeigt, krystallisiert beim Stehen zum Teil aus. Der Rest läßt sich aus der Mutterlauge durch Eingießen in Wasser abscheiden. Aus Äthanol: Blättchen. Ausbeute 9.5 g (= 76% d. Th.). Schmp. 176° (Literatur<sup>5)</sup>: 173–174°.

0.1021 g Sbst.: 0.2261 g  $CO_2$ , 0.0505 g  $H_2O$ . — 0.0980 g Sbst.: 20.4 ccm N (24°, 755 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{15}H_{16}O_2N_5$ . Ber. C 60.5, H 5.1, N 23.6. Gef. C 60.4, H 5.5, N 23.1.

2. [*p*-Methoxy-phenyl]-harnstoff,  $CH_3O.C_6H_4.NH.CO.NH_2$ .

Beim Versuche, aus 7 g [*p*-Methoxy-phenyl]-isocyanat, 3.9 g Guanidin-Rhodanid und 0.75 g Natrium in 50 ccm Handels-Aceton (mit etwas größerem Wasser-Gehalte) das entsprechende Guanidin darzustellen, erhielten wir fast quantitativ [*p*-Methoxy-phenyl]-harnstoff. Die entstandene Natronlauge hatte also aus dem Guanidin Ammoniak abgespalten, das sich mit dem Isocyanat zum Harnstoff vereinigte. Aggregate mikroskopisch kleiner Prismen. In warmem Alkohol schwer, in kaltem Alkohol und Wasser kaum löslich. Schmp. 172° (Literatur<sup>25)</sup>: 168°).

0.1152 g Sbst.: 16.9 ccm N (21°, 753 mm, 23-proz. Lauge).  
 $C_8H_{10}O_2N_2$ . Ber. N 16.8. Gef. N 16.5.

3.  $N^1, N^2$ -Bis-[*p*-äthoxyphenyl-carbaminy]-guanidin,  
 $C_2H_5O.C_6H_4.NH.CO.NH.C(:NH).NH.CO.NH.C_6H_4.OC_2H_5$ .

Der Körper wurde in der unter C 1 beschriebenen Weise aus 5 g [*p*-Äthoxy-phenyl]-isocyanat, 2.7 g Guanidin-Rhodanid und 0.5 g

<sup>25)</sup> R. D. Coghill und T. B. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. 47, 184 [1925].

Natrium in 50 ccm Aceton gewonnen. Beim Eingießen der Lösung in Wasser fällt er aus. Aus Äthanol: Rechteckige, glänzende Blättchen. Ausbeute 4.6 g (= 78% d. Th.). Schmp. 196°.

0.1102 g Sbst.: 18.4 ccm N (20°, 748 mm, 23-proz. Lauge).

$C_{18}H_{23}O_4N_5$ . Ber. N 18.2. Gef. N 18.7.

Wir danken der I.-G. Farbenindustrie A.-G. für die Überlassung verschiedener Präparate. Außerdem sprechen wir der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft für die weitgehende Unterstützung auch dieser Arbeit unseren besten Dank aus.

## 27. H. Staudinger und W. Heuer: Über hochpolymere Verbindungen, 33. Mitteilung<sup>1)</sup>: Beziehungen zwischen Viscosität und Molekulargewicht bei Poly-styrolen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 10. Dezember 1929.)

Bei synthetischen hochpolymeren Stoffen wurde nachgewiesen, daß zwischen Durchschnitts-Molekulargewicht verschiedener Vertreter ein und derselben polymer-homologen Reihe und der Viscosität gleichkonzentrierter Lösungen dieser Stoffe ein Zusammenhang besteht, und zwar nimmt die Viscosität mit steigendem Molekulargewicht zu<sup>2)</sup>. Schon früher ist von verschiedenen Forschern<sup>3)</sup> ein derartiger Zusammenhang vermutet worden, aber bei den Stoffen, die in diesen Arbeiten untersucht wurden, z. B. bei den polymeren Kohlehydraten, war es fraglich, wie die Kolloidteilchen in der Lösung gebaut sind, und es war bis jetzt unentschieden, ob hier Moleküle in der Lösung vorliegen, oder Molekül-Assoziate, Micellen<sup>4)</sup> etc. Darum war aus diesen früheren Untersuchungen kein definitiver Aufschluß über einen solchen Zusammenhang zu erhalten, und ein solcher mußte naturgemäß von allen den Forschern abgelehnt werden, die einen micellaren Aufbau der Kolloidteilchen postulierten; denn es wurde von diesen Autoren angenommen, daß aus ein und demselben Grundmolekül Micellen verschiedener Größe resultieren könnten<sup>5)</sup>.

Viel günstigere Verhältnisse als bei den Naturprodukten liegen bei synthetischen hochpolymeren Stoffen vor, da diese rein hergestellt werden können; von solchen wurden vor allem synthetische Kohlenwasserstoffe untersucht, da diese homöopolaren Produkte keine koordinativen Bindungen eingehen und somit hier besonders einfache Verhältnisse vorliegen.

Bei hemi-kolloiden Vertretern dieser Reihe, die ein Durchschnitts-Molekulargewicht von ca. 1000 bis ca. 10000 haben, wurde der oben genannte Zusammenhang geklärt; denn bei diesen Produkten ließ sich das

<sup>1)</sup> 32. Mittel.: *Helv. chim. Acta* **12**, 1183 [1929].

<sup>2)</sup> H. Staudinger, *B.* **59**, 3031 [1926]; vergl. ferner die Dissertationen M. Brunner und S. Wehrli, Zürich 1926.

<sup>3)</sup> vergl. Wo. Ostwald, *Grundriß d. Kolloidchemie*, 7. Aufl., S. 217; W. Biltz, *Ztschr. physikal. Chem.* **83**, 703 [1913]; *B.* **46**, 1533 [1913].

<sup>4)</sup> vergl. z. B. die Arbeiten von R. O. Herzog, K. H. Meyer, H. Mark u. a.

<sup>5)</sup> So können z. B. auf Grund der Auffassungen von R. Pummerer Viscositäts-Untersuchungen nicht zur Konstitutions-Ermittlung von hochpolymeren Körpern dienen. Vergl. ferner auch P. Karrer, *Helv. chim. Acta* **12**, 1148 [1929].