

FRIEDRICH CRAMER und ARNULF VOLLMAR

Zur Chemie der „energiereichen Phosphate“, II¹⁾

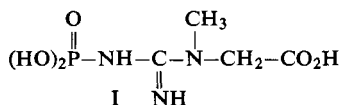
Acylierung von Guanidinen und Amidinen mit Chloriden und Anhydriden der Phosphorsäure

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 3. Dezember 1957)

Durch Acylierung von Guanidin und seinen Derivaten mit Phosphorsäure-diphenylester-chloriden und -dibenzylester-chloriden werden Phosphorsäurediester-guanidide erhalten. Diese lassen sich durch Abhydrieren der Estergruppe in die entsprechenden Guanididophosphorsäuren überführen. Die Eigenschaften der freien Säuren und ihrer Salze werden beschrieben.

Kreatinphosphorsäure (I) kommt in der Muskulatur der Vertebraten in relativ großer Menge vor und ist an der Energiezulieferung für die Muskelkontraktion entscheidend beteiligt; in niederen Tieren treten an Stelle von I andere Phosphoguanidine (Phosphagene).



Eine eingehende Beschäftigung mit Fragen der Chemie der Phosphagene setzte zunächst die Ausarbeitung von Synthesen voraus, da die Phosphoguanidine synthetisch bisher kaum zugänglich sind; K. ZEILE hat Phosphokreatin durch direkte Umsetzung von Kreatin mit POCl_3 erhalten²⁾. Wir haben eine größere Zahl von einfacheren Phosphorsäure-diphenyl- (und dibenzyl-)ester-guanididen bereitet und daraus durch Abhydrieren der schützenden Gruppe die Phosphorsäureguanidide gewonnen³⁾.

1. PHOSPHORYLIERUNGSMETHODEN

Zur Darstellung der Phosphorsäure-diphenylester-guanidide steht im Phosphorsäure-diphenylester-chlorid⁴⁾ ein altbewährtes Reagenz zur Verfügung. Günstiger sind jedoch Benzylester oder substituierte Benzylester der Phosphorsäure; so verwendeten wir das Phosphorsäure-dibenzylester-chlorid^{5,6)}. Analog lassen sich Bis-*p*-halogen-

1) I. Mittel.: F. CRAMER und K.-G. GÄRTNER, Chem. Ber. **91**, 704 [1958].

2) K. ZEILE und G. FAWAZ, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **256**, 193 [1938].

3) Dissertat. A. VOLLMAR, Heidelberg 1957, teilweise vorgetragen von A. VOLLMAR auf der Chemiedozententagung Karlsruhe 19. 10. 1956 (Angew. Chem. **69**, 104 [1957]).

4) P. BRIGL und H. MÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 2121 [1939].

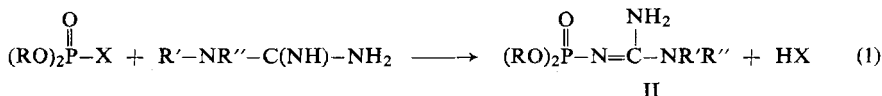
5) F. R. ATHERTON, H. T. OPENSHAW und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] **1945**, 382; F. R. ATHERTON, H. T. HOWARD und A. R. TODD, ebenda **1948**, 1106.

6) G. W. KENNER, A. R. TODD und F. J. WEYMOUTH, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3675.

benzyl-phosphite⁷⁾ und Bis-*p*-nitrobenzyl-phosphit⁸⁾ mit Sulfurylchlorid in die entsprechenden Phosphorsäurechloride überführen, die dann mit Guanidinen umgesetzt werden können. Die gleichen Säurechloride lassen sich auch aus den entsprechenden Säuren mit PCl₅ bereiten⁹⁾. Am bequemsten zur Bereitung von Phosphoguanidinen erwies sich die Phosphit/Tetrachlorkohlenstoff-Methode¹⁰⁾, die deshalb, wenn irgend möglich, angewendet wurde. Hierbei entstehen bekanntlich intermediär die Chloride der Phosphorsäure, die sofort weiterreagieren. Schließlich haben wir in einzelnen Fällen auch noch Pyrophosphate verwendet, die ebenfalls glatt mit Guanidinbasen reagieren (Gl. 1, X = OP(O)(OR)₂), und zwar verwendeten wir Tetra-benzylpyrophosphat¹¹⁾ bzw. substituierte Pyrophosphate¹²⁾. Die benötigten Guanidine wurden sämtlich nach bekannten Verfahren dargestellt¹³⁾.

2. DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN DER PHOSPHORSÄURE-DIESTER-GUANIDIDE

Nach Gl. 1 reagieren die freien Guanidinbasen mit den Chloriden der Phosphorsäureester zu den leicht isolierbaren Phosphorsäure-ester-guanididen, besonders die Derivate des Phosphorsäure-diphenylesters kristallisieren ausgezeichnet.



Beim Freisetzen der Guanidide aus ihren Salzen muß man beachten, daß die aliphatischen Guanidine sehr starke Basen (p_K 13–14) sind. Am einfachsten ist es, die Guanidinbase mit wäßriger Natronlauge in Freiheit zu setzen (Eintopfverfahren). Man rührt dazu eine benzolische Lösung von Phosphorsäure-diphenylester-chlorid mit der wäßrigen Lösung des Guanidinsalzes, während Natronlauge zutropft. In dem Maße wie Guanidin frei wird, setzt es sich in der organischen Phase mit Säurechlorid um, welches der Verseifung durch Natronlauge weitgehend entzogen bleibt. Die Phosphit/Tetrachlorkohlenstoff-Methode zur Darstellung der Dibenzylester läßt sich unter ähnlichen Bedingungen ausführen, indem man als organische Phase eine Lösung von Dibenzylphosphit in CCl₄ einsetzt und Natronlauge zutropfen läßt. Nach den gleichen Verfahren kann man Salze der Amidine phosphorylieren.

In der Literatur sind bisher nur zwei einfache Guanididophosphorsäuren beschrieben, nämlich

Phosphorsäure-diphenylester-guanidid¹⁴⁾, Schmp. 118°, und

Phosphorsäure-dibenzylester-guanidid¹⁵⁾, Schmp. 167°.

7) M. MIYANO und S. FUNAHASHI, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3522 [1955].

8) G. FÖLSCH, Acta chem. scand. **10**, 686 [1956].

9) L. ZERVAS und I. DILARIS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5354 [1955].

10) F. R. ATHERTON, H. T. OPENSHAW und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] **1945**, 660.

11) H. G. KHORANA und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2257.

12) L. ZERVAS und I. DILARIS, Chem. Ber. **89**, 925 [1956].

13) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 3. Aufl., Bd. 8, S. 180ff., Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.

14) M. GEHRKE, Dtsch. Reichs-Pat. 556 145 (1930); C. **1932** II, 2532.

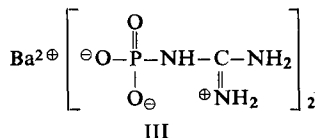
15) A. DEUTSCH und O. FERNÖ, Nature [London] **156**, 604 [1945].

In Übereinstimmung mit dem ersten schmolz unsere Verbindung ebenfalls bei 118°, dagegen hatte unser Phosphorsäure-dibenzylester-guanidid einen anderen Schmp. (123°) als das in der Literatur angegebene. Dibenzylphosphorsaures Guanidin besitzt, wie wir feststellten, Schmp. 153–155° (unscharf). Das in der Literatur ohne Analysendaten registrierte Phosphorsäure-dibenzylester-guanidid dürfte demnach zu streichen sein.

Der Basencharakter des Guanidins ist in den Phosphorsäure-diester-guanididen weitgehend verschwunden. Immerhin läßt sich noch ein zweiter Acylrest (CH₃CO oder C₆H₅CO) in das Phosphodiester-guanidid einführen¹⁶⁾. In starken wäßrigen Säuren lösen sich die Verbindungen noch merklich, nach Zugabe von Basen kristallisieren sie wieder aus. Beim Phosphorsäure-dibenzylester-guanidid tritt allerdings schon in der Kälte beim Versetzen mit 2*n* HCl deutlicher Geruch nach Benzylchlorid auf; nach Erhitzen in 1*n* HCl für 7 Min. auf 100° (7-Min.-Phosphat) ist nur noch Phosphat vorhanden.

3. FREIE GUANIDIDOPHOSPHORSÄUREN

In der Literatur finden sich lediglich Angaben über Alkali- bzw. Erdalkalisalze der Phosphagene, die aus wäßriger Lösung stets in dieser Form isoliert werden mußten. ZEILE¹⁷⁾ stellte außerdem das sek. Calciumsalz der Guanididophosphorsäure dar. Wir haben zunächst die Benzylgruppen unserer Phosphorsäure-guanidide ebenfalls in Gegenwart von Basen abhydriert, um eine eventuelle Spaltung der Guanididophosphorsäuren zu vermeiden. Die Hydrierung mit Pd/C (5 % Pd) (mit Raney-Nickel gelang keine Hydrogenolyse) in Gegenwart von Cyclohexylamin oder Triäthylamin führt — im Gegensatz zu den Amidophosphaten*) — zur Abspaltung beider Benzylreste. Mit alkohollöslichem Calcium- bzw. Bariumjodid erhält man die Erdalkalisalze, die durch Umfällen gereinigt werden müssen. Man fällt das Bariumsalz durch Übersichten der verdünnten wäßrigen Lösung mit Äthanol aus. Die Analyse des Ba- sowie des Cyclohexylammonium-Salzes mit den Verhältnissen Ba:N:P = 1:6:2 bzw. N:P = 4:1 zeigt, daß der Phosphatrest nur 1 Äquiv. Base zu binden vermag. Wir formulieren daher unsere Salze im Gegensatz zu ZEILE¹⁷⁾ als Zwitterionen III mit einer positiven Ladung auf der Guanidiniumgruppe.



Unsere Annahme einer ampholytischen und damit nach außen pseudo-einwertigen Guanididophosphorsäure deckt sich mit der Formulierung, die man den Salzen der Kreatinphosphorsäure erteilt¹⁸⁾.

16) Unveröffentlichte Versuche von A. VOLLMAR.

17) K. ZEILE und G. FAWAZ, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 263, 175 [1940].

*) Wir haben auch zahlreiche Amidophosphorsäuren in die Untersuchungen einbezogen und dementsprechend Monobenzyl-amido-phosphorsäure und deren *N*-Substitutionsprodukte erhalten³⁾. Hierüber, insbesondere über selektive Monodebenzilylierungsverfahren soll demnächst mit Herrn V. M. CLARK ausführlicher berichtet werden.

18) A. H. ENNOR und L. A. STOCKEN, Biochem. J. 43, 190 [1948].

Gibt man wäßriges Guanididophosphorsaures Cyclohexylamin zur stark salpetersauren Ammoniummolybdatlösung, so scheidet sich erst nach längerer Zeit ein gelber Niederschlag ab; hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den Amidophosphorsäuren, die innerhalb von Sekunden Phosphorsäure abspalten. Erst Erhitzen mit 1 *n* HCl auf 100° hydrolysiert die Substanz vollständig. Die Lösungen der Erdalkalisalze zerfallen leichter beim Erwärmen.

Auch die freien Säuren lassen sich durch Hydrieren der Benzylester mit Pd/C oder der Phenylester mit PtO₂ in Abwesenheit von Base leicht darstellen, sie sind stark saure, kristalline Verbindungen. In wäßriger Lösung hydrolysiert die Guanididophosphorsäure erwartungsgemäß bei längerem Stehenlassen, kocht man kurz auf, so zeigt sich sofort eine stark positive Phosphatreaktion. Mit Cyclohexylamin bzw. Barium- oder Calciumcarbonat erhält man die entsprechenden oben beschriebenen Salze. An substituierten Guanididophosphorsäuren stellten wir außerdem die Phenyl-, *p*-Tolyl- und Methylguanidido-phosphorsäuren dar.

4. PHOSPHORSÄURE-AMIDIDE

Die Hydrogenolyse der Phosphorsäure-dibenzylester-amidide mit Pd/C und Cyclohexylamin führt unter vollständiger Debenzylierung zum primären Cyclohexylammoniumsalz, welches strukturell dem Salz der Guanididophosphorsäure entspricht. Die Hydrogenolyse ohne Basenzusatz gestattet die Isolierung der schön kristallisierenden Amididophosphorsäuren. Beim Stehenlassen ihrer Lösungen zerfallen sie langsam, die Salze sind hingegen beim Erhitzen der wäßrigen Lösungen ungleich beständiger als die der Guanididophosphorsäuren.

In späteren Veröffentlichungen dieser Reihe wollen wir auf physikalische Eigenschaften, Reaktionen und enzymatisches Verhalten der jetzt dargestellten Verbindungen näher eingehen.

Die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und der VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE – Chemiefonds – haben diese Arbeit wirkungsvoll unterstützt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Phosphorsäure-diphenylester-guanidide

Allgemeine Vorschrift:

1. 0.02 Mol des freien *Guanidins* wurden in Äthanol gelöst und unter Kühlung mit 0.01 Mol (2.68 g) *Phosphorsäure-diphenylester-chlorid* versetzt. Der Kolbeninhalt wurde mit Benzol aufgenommen, das Benzol mit Säure, Lauge und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft.

2. 0.045 Mol des *Guanidinsalzes* wurden mit 0.1 Mol (4 g) NaOH in 50 ccm Wasser gelöst und zu dieser Lösung langsam unter Rühren 0.05 Mol (13.4 g) *Phosphorsäure-diphenylester-chlorid* in 80 ccm Benzol gegeben. Das Guanidid wurde aus der Benzolphase isoliert. Nur das Derivat des unsubstituierten Guanidins fiel direkt aus.

Tab. 1. Phosphorsäure-diphenylester-guanidide (Formel II, R = C₆H₅)

Lfd. Nr.	R'	R''	Schmp. °C	umkrist. aus	Ausb. % d. Th.	Summenformel	Analyse N P	
1	H	(<i>p</i>)CH ₃ ·C ₆ H ₄	154	Äthanol	92	C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₃ P (381.4)	Ber. 11.02 Gef. 11.08	8.12 8.10
2	H	(<i>p</i>)CH ₃ O·C ₆ H ₄	127	Benzol/ Cyclohexan	68	C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₄ P (397.4)	Ber. 10.58 Gef. 10.47	7.79 7.82
3	H	C ₆ H ₅	139		74	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₃ P (367.3)	Ber. 11.44 Gef. 11.53	8.43 8.46
4	H	(<i>p</i>)Cl·C ₆ H ₄	164		86	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₃ O ₃ P (401.8)	Ber. 10.46 Gef. 10.24	7.71 7.41
5	H	(<i>o</i>)Cl·C ₆ H ₄	108		82	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₃ O ₃ P (401.8)	Ber. 10.46 Gef. 10.47	7.71 7.19
6	H	(<i>o</i>)CH ₃ O·C ₆ H ₄	131		58	C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₄ P (397.4)	Ber. 10.57 Gef. 10.78	7.79 7.84
7	H	H	118	Äthanol/ Wasser	75	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₃ P (291.4)	Ber. 14.42 Gef. 14.55	10.63 10.61
8	H	C ₆ H ₁₁	88	Äther/ Petroläther	80	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ O ₃ P (373.3)	Ber. 11.26 Gef. 11.20	8.29 8.21
9	H	CH ₃	90	Benzol/ Cyclohexan	74	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ O ₃ P (305.3)	Ber. 13.76 Gef. 14.01	10.14 9.75
10	H	C ₂ H ₅	74	Benzol/ Cyclohexan	61	C ₁₅ H ₁₈ N ₃ O ₃ P (319.3)	Ber. 13.16 Gef. 13.60	9.70 9.78
11	CH ₃	CH ₃	76–77		82	C ₁₅ H ₁₈ N ₃ O ₃ P (319.3)	Ber. 13.16 Gef. 13.28	9.70 9.55

B. Phosphorsäure-diphenylester-amidide

1. *Phosphorsäure-diphenylester-acetamidid*: 4.7 g *Acetamidin-hydrochlorid* in 20 ccm Wasser wurden unter anfänglicher Eiskühlung mit einer Lösung von 13.4 g *Phosphorsäure-diphenylester-chlorid* in 60 ccm Benzol gerührt, während eine Lösung von 4.0 g NaOH in 20 ccm Wasser in kleinen Portionen zugegeben wurde. Nach 1 Stde. wurde die benzolische Schicht abgetrennt, mit verd. Schwefelsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser geschüttelt. Nach Trocknen und Einengen wurde die Substanz aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 86–87°. Ausb. 12.2 g (84 % d. Th.).

C₁₄H₁₅N₂O₃P (290.3) Ber. N 9.65 P 10.67 Gef. N 9.85 P 10.61

2. *Phosphorsäure-diphenylester-benzamidid*: Darst. wie bei 1. Ausb. 92 % d. Th.; Schmp. 103° (aus Methanol/Wasser).

C₁₉H₁₇N₂O₃P (352.3) Ber. N 7.95 P 8.79 Gef. N 7.97 P 8.64

C. Phosphorsäure-dibenzylester-guanidide

Allgemeine Vorschrift:

1. 0.02 Mol *Guanidin*, in wenig Äthanol gelöst, reagierten unter starker Erwärmung mit einer Lösung von 2.6 g *Dibenzylphosphit* in 5 ccm CCl₄. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Es wurde mit verd. Säure und NaHCO₃-Lösung geschüttelt, getrocknet, eingeengt und mit Cyclohexan bis zur Trübung versetzt. Durch weiteres Versetzen mit Petroläther wurde die Substanz kristallin abgeschieden.

2. 0.1 Mol *Guanidinsalz* wurde in 55 ccm Wasser suspendiert und durch Zugabe von 8.0 g NaOH in Lösung gebracht. Unter Eiskühlung wurde nun eine Lösung von 26.2 g *Dibenzylphosphit* in 80 ccm CCl_4 hinzugefügt und gerührt. Nach 1 Stde. wurde das bei der Reaktion mit nichtsubstituiertem Guanidin ausgefallene Material abgesaugt, in allen anderen Fällen wurden die Verbindungen in der üblichen Weise aus der organischen Phase isoliert.

Tab. 2. Phosphorsäure-dibenzylester-guanidide (Formel II, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2$)

Lfd. Nr.	R'	R''	Schmp. °C	umkrist. aus	Ausb. % d. Th.	Summenformel	Analyse N P	
1	H	(p)Cl·C ₆ H ₄	95	Äthanol/ Wasser	63	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₃ O ₃ P (429.8)	Ber. 9.77 Gef. 9.62	7.21 7.48
2	H	C ₆ H ₅	82	Äthanol/ Wasser	42	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₃ P (395.4)	Ber. 10.63 Gef. 10.50	7.83 7.81
3	H	H	123	Äthanol/ Wasser	82	C ₁₅ H ₁₈ N ₃ O ₃ P (319.3)	Ber. 13.16 Gef. 13.09	9.70 9.76
4	H	C ₆ H ₁₁	72	Benzol/ Cyclohexan	61	C ₂₁ H ₂₈ N ₃ O ₃ P (401.4)	Ber. 10.47 Gef. 10.68	7.72 7.62
5	H	CH ₃	63	Benzol/ Cyclohexan	58	C ₁₆ H ₂₀ N ₃ O ₃ P (331.3)	Ber. 12.69 Gef. 12.74	9.35 9.41
6	CH ₃	CH ₃	65	Benzol/ Cyclohexan	48	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₃ P (347.3)	Ber. 12.10 Gef. 12.01	8.92 8.89

D. Phosphorsäure-dibenzylester-amidide

Allgemeine Vorschrift:

0.05 Mol des *Amidinhydrochlorids* wurden in 35 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 13.1 g *Dibenzylphosphit* in 60 ccm CCl_4 und 4.0 g NaOH in 20 ccm Wasser 1½ Stdn. gerührt. Zunächst wurde mit Eis gekühlt. Es wurde von der abgeschiedenen Kristallmasse abgesaugt, nachgewaschen und getrocknet oder die Substanz gegebenenfalls aus der organischen Phase isoliert.

Tab. 3. Phosphorsäure-dibenzylester-amidide

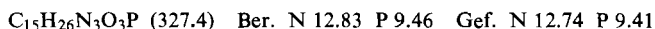
Lfd. Nr.	zugrundeliegendes Amidin	Schmp. °C	umkrist. aus	Ausb. % d. Th.	Summenformel	Analyse N P	
1	Benzamidin	120	Methanol/ Wasser	85	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₃ P (380.4)	Ber. 7.36 Gef. 7.33	8.14 8.05
2	Acetamidin	92.5	Benzol/ Petroläther	59	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₃ P (318.3)	Ber. 8.80 Gef. 8.95	9.73 9.83
3	Formamidin	116	Benzol	58	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₃ P (304.3)	Ber. 9.21 Gef. 9.24	10.18 10.36

E. Verschiedene Phosphorsäure-diester-guanidide

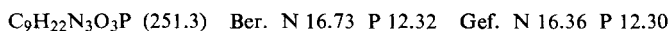
1. *Phosphorsäure-dibenzylester-phenylguanidid*: 2.7 g *Tetrabenzylpyrophosphat* in 10 ccm Dimethylformamid wurden mit einer Lösung von 1.35 g *Phenylguanidin* in Dimethylformamid versetzt. Nach 2 Stdn. wurde mit Wasser ausgefällt, in Benzol aufgenommen und die benzolische Lösung wie üblich gewaschen und getrocknet. Nach Fällen mit Petroläther und

Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser erhielten wir 0.82 g (42 % d. Th.), Schmp. 81–83°. Das Produkt war identisch mit dem in Tab. 2, Nr. 2, dargestellten.

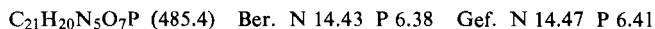
2. *Phosphorsäure-diisobutylester-phenylguanidid*: Zu 2.7 g *Phenylguanidin* in 10 ccm Äthanol wurden 2.3 g *Phosphorsäure-diisobutylester-chlorid* gegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft, in Benzol aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Schmp. 108–109° (aus Petroläther). Ausb. 1.83 g (56 % d. Th.).



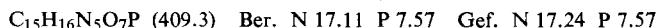
3. *Phosphorsäure-diisobutylester-guanidid*: Zu 4.9 g *Guanidinnitrat* wurde eine Lösung von 0.92 g Natrium in Äthanol gegeben. Es wurde vom Natriumnitrat abgesaugt, die Lösung i. Vak. eingengt und 4.5 g *Phosphorsäure-diisobutylester-chlorid* hinzugefügt. Nach kurzer Zeit wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei sofort Kristallisation eintrat. Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von wenig Äthanol. Schmp. 171°. Ausb. 3.8 g (76 % d. Th.).



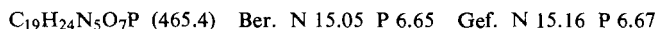
4. *Phosphorsäure-bis-p-nitrobenzylester-phenylguanidid*: Zu 1.4 g *Phosphorsäure-bis-p-nitrobenzylester-chlorid* in Äthanol wurde eine alkohol. Lösung von 1.06 g *Phenylguanidin* gegeben. Nach 2 Tagen wurde mit Wasser verdünnt, das ausgefallene Öl in Chloroform aufgenommen, gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Schmp. 135–136° (aus Benzol). Ausb. 0.843 g (48 % d. Th.).



5. *Phosphorsäure-bis-p-nitrobenzylester-guanidid*: Darstellung durch Zugabe einer Lösung des Säurechlorides in Chloroform zu einer äthanol. Lösung des Guanidins. Schmp. 177 bis 178° (aus Äthanol). Ausb. 3.85 g (63 % d. Th.).



6. *Phosphorsäure-bis-p-nitrobenzylester-n-butylguanidid*: Darstellung wie bei E. 4. Schmp. 110–111° (aus Benzol/Petroläther).



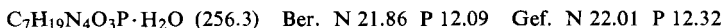
F. Guanidido- und Amidido-phosphorsäuren

Allgemeine Vorschrift:

1. *Guanididophosphorsäure*: 3.19 g (0.01 Mol) *Phosphorsäure-dibenzylester-guanidid*, in 100 ccm Methanol gelöst, wurden mit Pd/C (5 % Pd) hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme war in der Schüttelente ein krist. Pulver ausgefallen. Es wurde filtriert, das Methanol i. Vak. abgedampft und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Der Katalysator wurde ebenfalls mit Wasser ausgezogen. Beim Versetzen der vereinigten wäßr. Auszüge mit viel Aceton und Anreiben begann die Kristallisation, nach 20 Min. wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und über Schwefelsäure bei Raumtemperatur getrocknet. Umkristallisieren aus Wasser/Aceton. Das gleiche Produkt erhält man durch Hydrieren des entsprechenden Phenylesterguanidids mit PtO_2 in Methanol.

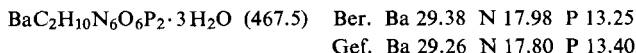
2. *Guanididophosphorsaures Cyclohexylamin*: 3.19 g (0.01 Mol) *Phosphorsäure-dibenzylester-guanidid* und 2.0 g *Cyclohexylamin* wurden in 60 ccm Methanol mit Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der theoret. Wasserstoffmenge wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung i. Vak. eingedampft, der krist. Rückstand mit Aceton digeriert und abgesaugt. Das Salz ist zunächst hygroskopisch. Zur Reinigung lösten wir in wenig Wasser und versetzten mit Aceton. Das Kristallisat wurde abfiltriert und mit Äthanol gewaschen, das reine Salz ist dann nicht mehr

hygroskopisch. Da das Analysenergebnis gegen das Di-cyclohexylammoniumsalz sprach (P:N = 1:4), wurde die Hydrierung von 0.05 Mol Phosphorsäure-dibenzylester-guanidid einmal mit 0.05 Mol Cyclohexylamin und ein anderes Mal mit 0.1 Mol durchgeführt. Wir erhielten stets das gleiche Salz, das heißt, daß auch bei einem Überschuß von Base sich nur das saure Salz bildet. Ausb. 95–98 % d. Th. Nach Trocknen bei Raumtemperatur i. Vak. enthält die Substanz 1 Mol. Kristallwasser.



Zum Überführen in die freie Guanididophosphorsäure wurde eine wäßrige konz. Lösung des Salzes 20 Min. mit Amberlite IR/120 gerührt. Danach fällte man die reine Säure mit viel Aceton.

3. *Guanididophosphorsaures Barium*: Zu einer wäßr. Lösung der Säure F. 1 gab man Bariumcarbonat und filtrierte nach Beendigung der CO₂-Entwicklung den Überschuß ab. Die klare Lösung wurde vorsichtig mit Äthanol überschichtet, wobei von der Grenzschicht aus Kristallisation einsetzte. Die gleiche Substanz erhielt man durch Umsetzung des Salzes aus F. 2 mit BaJ₂ in Wasser und anschließende Fällung mit Äthanol.



Tab. 4. Guanidido- und Amidido-phosphorsäuren

Lfd. Nr.	zugrunde- liegende Base	Schmp. °C	umkrist. aus	Ausb. %d.Th.	Summen- formel	Analyse N P
1	Guanidin	132	Wasser/ Aceton	90	CH ₆ N ₃ O ₃ P (139.1)	Ber. 30.21 22.27 Gef. 29.95 22.40
2	Methyl- guanidin	86	Wasser/ Aceton	72		
3	Phenyl- guanidin	165	Wasser/ Aceton	76	C ₇ H ₁₀ N ₃ O ₃ P (215.1)	Ber. 19.53 14.40 Gef. 19.45 14.26
4	p-Tolyl- guanidin	158	Methanol/ Aceton	86	C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₃ P (229.2)	Ber. 18.34 13.51 Gef. 18.14 13.24
5	Benzamidin	180–185		92	C ₇ H ₉ N ₂ O ₃ P*) (200.1)	Ber. 14.00 15.48 Gef. 13.82 15.49
6	Acetamidin	161	Wasser/ Aceton	87	C ₂ H ₇ N ₂ O ₃ P (138.1)	Ber. 20.29 22.43 Gef. 19.97 22.55
7	Formamidin	137	Wasser/ Äthanol	48	CH ₅ N ₂ O ₃ P (124.0)	Ber. 22.59 24.98 Gef. 22.47 24.87

*) Mäßig löslich in kaltem Wasser, schwer löslich in heißem Äthanol, Acetonitril und Chloroform.