

JUTTA MACHOLDT-ERDNISS

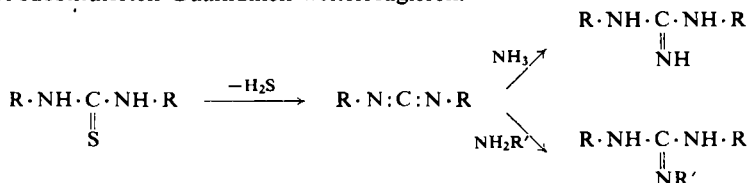
Eine einfache Darstellung aromatischer Guanidine

Aus dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg-Speyer-Haus“ Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 5. Juli 1958)

Aus Diarylthioharnstoffen mit Bleioxyd erhaltene Lösungen von Diarylcarbodiimiden lassen sich direkt mit Ammoniak zu disubstituierten Guanidinen (Ausb. 40–50% d. Th.) oder mit Aminen zu trisubstituierten Guanidinen (Ausb. ca. 60% d. Th.) umsetzen.

Zur Herstellung einer Reihe von aromatischen di- und trisubstituierten Guanidinen suchten wir nach einem einfachen und allgemein anwendbaren Weg mit befriedigenden Ausbeuten. Die älteste und nach unseren Erfahrungen einfachste Methode ist seit W. WEITH¹⁾ die Entschwefelung von substituierten Thioharnstoffen mit Quecksilber- oder Bleioxyd zu Carbodiimiden, welche mit Ammoniak oder einem Amin zu di- bzw. tri-substituierten Guanidinen weiterreagieren.



Die in der Literatur angegebenen Ausbeuten für auf diesem Weg hergestellte aromatische Guanidine sind auch nach unseren Erfahrungen meist unbefriedigend und schwankend.

Bei den bisherigen Darstellungsmethoden der *disubstituierten Guanidine* sind die schlechten Ausbeuten wohl darauf zurückzuführen, daß Ammoniak schon während der Entschwefelung im Lösungsmittel vorhanden ist; dadurch werden Nebenreaktionen begünstigt. Wir haben deshalb die Thioharnstoffe anfangs nach dem Verfahren von F. ZETZSCHE²⁾ und S. HÜNIG³⁾ mit hochdisperssem Bleioxyd in Aceton entschwefelt und die so erhaltenen Carbodiimide in Äthanol bei Zimmertemperatur mit Ammoniak umgesetzt. Durch die zum Teil umständliche und verlustreiche Isolierung der empfindlichen Carbodiimide erhielten wir die von uns gesuchten Verbindungen nur in schlechter Ausbeute. Deshalb wurde die entschwefelte und filtrierte Reaktionslösung, welche die Carbodiimide in guten Ausbeuten enthält, später direkt mit Ammoniak bei Zimmertemperatur umgesetzt. Da einige Carbodiimide in kaltem Aceton auskristallisierten, konnten wir beobachten, daß die Anlagerung des Ammoniaks nach etwa 1/4 Sde. beendet und alles in Lösung gegangen war. Auch trat

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 7, 10 [1874].

²⁾ F. ZETZSCHE und W. NERGER, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 467 [1940].

³⁾ S. HÜNIG, H. LEHMANN und G. GRIMMER, Liebigs Ann. Chem. 579, 77 [1953].

zu diesem Zeitpunkt stets eine leichte Grünfärbung auf. Die Reaktionslösung wurde bei Zimmertemperatur i. Vak. eingedampft. Da die Guanidine oft schwierig in kristalliner Form isolierbar waren, wurden sie mit verd. Salzsäure in ihre Hydrochloride übergeführt. Dargestellt wurden so folgende *N.N'*-disubstituierte Guanidine:

Diphenyl-, Ausb. 54 %; Di- β -naphthyl-, 47 %; Bis-*[p*-chlor-phenyl]-, 42 % und die neuen Verbindungen Bis-*[m*-chlor-phenyl]-, 37 % und Bis-*[p*-biphenyl]-, 52 %.

Diese Darstellungsweise dürfte sich auf alle Guanidine übertragen lassen, deren Carbodiimide sich nach ZETZSCHE und HÜNIG in Aceton herstellen lassen. In Benzol erfolgt wegen der geringen Löslichkeit des Ammoniaks keine Umsetzung.

Zur Darstellung *trisubstituierter Guanidine* haben wir ebenfalls auf eine Isolierung der Carbodiimide verzichtet. Die Thioharnstoffe wurden in absol. Benzol mit Bleioxyd entschwefelt und das vom Bleisulfid und Bleioxyd abgetrennte Filtrat mit einem Amin-hydrochlorid mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Dabei schieden sich die Hydrochloride der trisubstituierten Guanidine in guter Ausbeute ab. Die Löslichkeit der eingesetzten Amin-hydrochloride in Benzol ist zum Teil nur gering, sie reicht aber zur Umsetzung aus. Die überschüssigen Amin-hydrochloride lassen sich durch Auskochen mit Wasser entfernen, während die Salze der trisubstituierten Guanidine in Wasser praktisch unlöslich sind.

Dargestellt wurden folgende neue *N.N'.N''*-trisubstituierte Guanidine:

Tri- β -naphthyl-, Ausb. 62 %; Tris-*[p*-chlor-phenyl]-, 63 %; Tris-*[m*-chlor-phenyl]-, 56 % und Di- β -naphthyl-phenyl-, 64 %, außerdem das bereits bekannte Triphenylguanidin, 67 %. Bei einem Versuch, das Tris-*[p*-biphenyl]-guanidin ebenso herzustellen, erhielten wir das in Benzol praktisch unlösliche *p*-Biphenylamin-hydrochlorid quantitativ zurück. Kochte man jedoch die benzolische Carbodiimidlösung mit freiem *p*-Biphenylamin, so läßt sich Tris-*[p*-biphenyl]-guanidin-hydrochlorid mit unscharfem Schmelzpunkt isolieren. Vermutlich begünstigt die Anwesenheit der freien Base Nebenreaktionen.

Die Methode dürfte allgemein anwendbar sein, sofern die einzusetzenden Amin-hydrochloride wenigstens eine geringe Löslichkeit in Benzol zeigen.

Herrn Prof. Dr. W. BOCKEMÜLLER danke ich für seine Unterstützung und für das dieser Arbeit entgegengebrachte Interesse, Herrn J. SCHOLL für seine experimentelle Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Methode A zur Darstellung disubstituierter Guanidine wird am Diphenylguanidin beschrieben. In allen Fällen wurde 1 Stde. Ammoniak eingeleitet. Abänderungen werden unter den einzelnen Verbindungen aufgeführt.

N.N'-Diphenyl-guanidin: 2 g *N.N'*-Diphenyl-thioharnstoff⁴⁾ wurden in 100 ccm reinem, trockenem Aceton gelöst und mit 40 mg Schwefel nach ZETZSCHE²⁾ und HÜNIG³⁾ 20 Min. gekocht. Nach Zusatz von 3.5 g Tegoglätte⁵⁾ wurde das Reaktionsgemisch zur Entschwefelung

⁴⁾ Die Thioharnstoffe wurden aus den Aminen mit NaOH in Äthanol und Schwefelkohlenstoff hergestellt.

⁵⁾ Hochdisperses Bleioxyd der Firma TH. GOLDSCHMIDT, Essen.

1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, die Carbodiimidlösung sodann heiß vom Bleisulfid abgesaugt und der Rückstand mit heißem Aceton gewaschen. In das klare farblose Filtrat wurde nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur 1 Stde. *Ammoniak* unter Feuchtigkeitsausschluß eingeleitet. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit 50 ccm verd. Salzsäure ausgekocht; ein Teil des Öls blieb dabei ungelöst. Aus der wäßrigen Lösung fiel nach Zugabe von Natronlauge das *Diphenylguanidin* (1.3 g farbloser Nadeln) aus. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen, vom ungelösten Anteil filtriert und das Filtrat auf wenige ccm eingengt. Sehr schöne Nadeln fielen aus, 1.0 g (54% d. Th.), Schmp. 150°⁶⁾.

N.N'-Di-β-naphthyl-guanidin-hydrochlorid: Aus 2 g *N.N'-Di-β-naphthyl-thioharnstoff*, in 150 ccm Aceton suspendiert, mit 40 mg Schwefel und 3 g Tegoglätte. Entschwefelungsdauer 1 Stde. Der ölige Rückstand der ammoniakalischen Acetonlösung wurde in Äther aufgenommen. Durch Schütteln mit verd. Salzsäure fielen 1.5 g Hydrochlorid kristallin aus. Aus Äthanol/Äther: 1.0 g (47% d. Th.), Schmp. 227°. Schmp. der freien Base 200°.

N.N'-Bis-[p-biphenyl]-guanidin-hydrochlorid: Aus 2 g *N.N'-Bis-[p-biphenyl]-thioharnstoff*, in 150 ccm Aceton suspendiert, mit 40 mg Schwefel und 3 g Tegoglätte. Entschwefelungsdauer 1 Stde. Der feste Rückstand der Acetonlösung wurde in 100 ccm Chloroform aufgenommen, vom Ungelösten filtriert und durch Schütteln mit verd. Salzsäure das Hydrochlorid kristallin gefällt. Ausb. 1.1 g (52% d. Th.), Schmp. 276°. Aus Äthanol/Äther Schmp. 278°.

$C_{25}H_{21}N_3 \cdot HCl$ (399.9) Ber. C 75.08 H 5.54 N 10.51 Gef. C 75.17 H 5.57 N 10.85

N.N'-Bis-[p-biphenyl]-carbodiimid: 2 g *N.N'-Bis-[p-biphenyl]-thioharnstoff* wurden wie oben entschwefelt. Die Carbodiimidlösung wurde eingedampft und der Rückstand mit wenig heißem Aceton behandelt. Nach dem Abkühlen wurde das Carbodiimid abgesaugt. Ausb. 0.4 g (22% d. Th.), Schmp. 169°. Aus Benzol/Äther feine Nadeln vom Schmp. 171°.

$C_{25}H_{18}N_2$ (346.4) Ber. N 8.09 Gef. N 8.08, 8.18

N.N'-Bis-[p-chlor-phenyl]-guanidin-hydrochlorid: Aus 2 g *N.N'-Bis-[p-chlor-phenyl]-thioharnstoff* in 100 ccm Aceton mit 40 mg Schwefel und 3 g Tegoglätte. Entschwefelungsdauer 20 Min. Der Rückstand der Acetonlösung wurde mit 50 ccm verd. Salzsäure ausgekocht. Aus dem mit Tierkohle gereinigten Filtrat schied sich beim Abkühlen das Hydrochlorid in farblosen Nadeln ab. Das Kristallwasser wurde durch Trocknen bei 120° entfernt. Ausb. 0.9 g (42% d. Th.), Schmp. 172°, aus verd. Salzsäure Schmp. 173°.

N.N'-Bis-[m-chlor-phenyl]-guanidin-hydrochlorid: 2 g *N.N'-Bis-[m-chlor-phenyl]-thioharnstoff* wurden wie die *p*-Verbindung umgesetzt. Ausb. 0.8 g (37% d. Th.), Schmp. 204°. Aus verd. Salzsäure Nadeln vom Schmp. 205°.

$C_{13}H_{11}Cl_2N_3 \cdot HCl$ (316.6) Ber. C 49.31 H 3.82 N 13.27 Gef. C 49.32 H 3.66 N 13.27

Methode B zur Darstellung der trisubstituierten Guanidine wird am Triphenylguanidin beschrieben. Abänderungen werden unter den einzelnen Verbindungen aufgeführt.

N.N'.N''-Triphenyl-guanidin-hydrochlorid: 2 g *N.N'-Diphenyl-thioharnstoff* wurden in 200 ccm absol. Benzol mit 60 mg fein verriebenem Schwefel 5 Min. vorgekocht. Nach der Zugabe von 4 g Tegoglätte wurde weitere 40 Min. unter Rückfluß erhitzt und anschließend vom ungelösten Anteil heiß abgesaugt. Der Rückstand wurde mit heißem Benzol gewaschen und das klare farblose Filtrat 3 Stdn. mit 2 g *Anilin-hydrochlorid* gekocht. Dabei konnte beobachtet werden, daß sich nach etwa 1/4 Stde. anstelle des z. Tl. ungelösten Anilin-hydrochlorids ein feinverteilter Niederschlag abschied. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, 3.9 g. Zur Ent-

⁶⁾ Alle Schmp. werden unkorrigiert angegeben.

fernung des überschüss. Anilin-hydrochlorids wurde das Rohprodukt mit 50 ccm Wasser behandelt. Die zurückbleibenden farblosen Nadeln, 1.9 g (67% d. Th.), schmolzen bei 248°.

N.N'.N''-Tri-β-naphthyl-guanidin-hydrochlorid: Aus 3 g *N.N'-Di-β-naphthyl-thioharnstoff*, in 200 ccm Benzol suspendiert, mit 40 mg Schwefel und 4 g Tegoglätte. Entschwefelungsdauer 40 Min. Mit 3 g *β-Naphthylamin-hydrochlorid* 3 Stdn. umgesetzt. Der Rückstand (4.2 g) wurde mit 50 ccm Wasser ausgekocht und heiß abgesaugt (2.7 g, 62% d. Th.), Schmp. 265°. Aus Äthanol/Äther 1.5 g Nadeln, Schmp. 268°.

$C_{31}H_{23}N_3 \cdot HCl$ (474.0) Ber. C 78.55 H 5.10 N 8.87 Gef. C 78.25 H 5.00 N 8.85

N.N'-Di-β-naphthyl-N''-phenyl-guanidin-hydrochlorid: Aus 3 g *N.N'-Di-β-naphthyl-thioharnstoff* in 200 ccm Benzol mit 40 mg Schwefel und 4 g Tegoglätte. Es wurde 40 Min. entschwefelt und 3 Stdn. mit 3 g *Anilin-hydrochlorid* umgesetzt. Rückstand 4.7 g, nach dem Behandeln mit Wasser 2.5 g (64% d. Th.), Schmp. 218°. Aus Äthanol/Äther: 1.5 g Nadeln, Schmp. 220°.

$C_{27}H_{21}N_3 \cdot HCl$ (423.9) Ber. C 76.49 H 5.23 N 9.91 Gef. C 76.52 H 5.17 N 9.91

N.N'.N''-Tris-[p-chlor-phenyl]-guanidin-hydrochlorid: Aus 2 g *N.N'-Bis-[p-chlor-phenyl]-thioharnstoff* in 250 ccm Benzol mit 40 mg Schwefel und 4 g Tegoglätte. Es wurde 30 Min. entschwefelt und 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. mit 2 g *p-Chlor-anilin-hydrochlorid* umgesetzt. Rückstand 3 g, nach dem Behandeln mit Wasser 1.8 g (63% d. Th.), Schmp. 287°. Aus Äthanol/Äther 1.3 g Nadeln, Schmp. 292°.

$C_{19}H_{14}Cl_3N_3 \cdot HCl$ (427.2) Ber. C 53.42 H 3.54 N 9.84 Gef. C 53.47 H 3.43 N 9.84

N.N'.N''-Tris-[m-chlor-phenyl]-guanidin-hydrochlorid: Aus 2 g *N.N'-Bis-[m-chlor-phenyl]-thioharnstoff* und 2 g *m-Chlor-anilin-hydrochlorid* wie die *p*-Verbindung hergestellt⁷⁾. Rückstand 3 g, nach dem Behandeln mit Wasser 1.6 g (56% d. Th.), Schmp. 260°. Aus Äthanol/Äther Nadeln, 1.5 g, Schmp. 265°.

$C_{19}H_{14}Cl_3N_3 \cdot HCl$ (427.2) Ber. C 53.42 H 3.54 N 9.84 Gef. C 53.47 H 3.50 N 9.84

N.N'.N''-Tris-[p-biphenyl]-guanidin-hydrochlorid: Aus 2 g *N.N'-Bis-[p-biphenyl]-thioharnstoff*, in 300 ccm Benzol suspendiert, mit 60 mg Schwefel und 4.5 g Tegoglätte. Entschwefelungsdauer 80 Min. Die filtrierte Carbodiimidlösung wurde mit 2 g *p-Biphenylamin* 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Rückstand in Äther aufgenommen, vom Ungelösten filtriert und mit verd. Salzsäure geschüttelt. Die abgeschiedenen Nadeln (2.6 g) wurden mit Wasser ausgekocht: 0.7 g, Schmp. 220–250°. Zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Äther änderte den Schmelzpunkt nicht.

$C_{37}H_{29}N_3 \cdot HCl$ (552.1) Ber. N 7.61 Gef. N 8.00, 8.17

⁷⁾ Eine Entschwefelung bei 45° ergab die gleichen Ausbeuten.