

Albert Heesing, Günter Imsieke, Gerd Maleck, Reinmar Peppmüller und Harald Schulze

Zum Mechanismus der basenkatalysierten Umlagerungen elektronegativ substituierter Guanidine

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 9. September 1969)

Die Umlagerung der elektronegativ substituierten Guanidine **1a** und **1b** in alkalischer Lösung führt zu Guanazin (3,4,5-Triamino-1,2,4-triazol (**3**)) und zu Semicarbazid (**5**). In Gegenwart von Carbonylverbindungen entstehen fast ausschließlich deren Semicarbazone. — Wie an ¹⁵N-indiziertem Material gezeigt wird, verläuft deren Bildung sowohl über ein offenkettiges (Amino-carbodiimid (**2**)) als auch über ein cyclisches Intermediäres (Diaziridon-imin (**4**)). Analog reagieren Monoalkyl-guanidine auf zwei Wegen zu 4-substituierten Semicarbazonen. — Der Anteil dieser Konkurrenzreaktionen hängt stark von Reaktionspartnern und -bedingungen ab. Es wird ein Gesamtschema abgeleitet, das alle Befunde erklären kann.

The Mechanism of Base Catalyzed Rearrangements of Electronegatively Substituted Guanidines

Guanazines (3,4,5-triamino-1,2,4-triazole (**3**)) and semicarbazide (**5**) are formed by rearrangement of the electronegatively substituted guanidines **1a** and **1b** in aqueous alkaline solution. In the presence of carbonyl compounds semicarbazones are obtained almost exclusively. — As shown by ¹⁵N-labelling, formation of the products proceeds both via an open-chain intermediate (aminocarbodiimide (**2**)) and via a cyclic one (diaziridone imine (**4**)). — Monoalkyl guanidines react in two analogous ways to form 4-substituted semicarbazones. — The relative rates of these competing reactions depend largely on co-reactants and conditions. A total scheme explaining all experimental results is discussed.

Bei der *Schestakow*-Umlagerung geben *N*-Chlor-harnstoffe¹⁾ und das *N*-Chlorbiuret²⁾ in alkalischer Lösung Hydrazin-Derivate. Analog lagern sich auch *N*-Chlorguanidin³⁾, substituierte *N*-Chlor-guanidine und *N*-Hydroxy-guanidin-*O*-sulfonsäuren⁴⁾ um, wobei Semicarbazide isoliert werden.

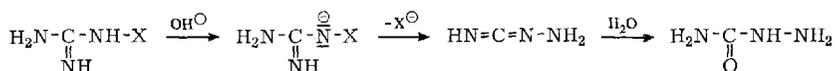
Für derartige Umlagerungen werden zwei Mechanismen diskutiert: *Schestakow*¹⁾ selbst nimmt einen dem *Hofmann*schen Abbau der Säureamide analogen Verlauf an, der hier modifiziert wiedergegeben sei:

¹⁾ P. *Schestakow*, J. russ. physik.-chem. Ges. **37**, 1 (1905), C. **1905** I, 1227.

²⁾ A. *Darapsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3033 (1907).

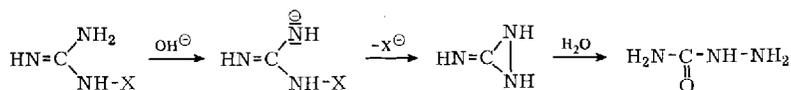
³⁾ R. *Ohme* und P. *Dolge*, Angew. Chem. **77**, 919 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 883 (1965).

⁴⁾ Vorläufige Mitteil.: A. *Heesing* und H. *Schulze*, Angew. Chem. **79**, 688 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 704 (1967). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 25. 3. 1969 auf der Chemiedozenten-Tagung in Karlsruhe vorgetragen.



X = Cl, OSO₃H

Dagegen fordern *Ohme* und *Schmitz*⁵⁾ bei den Umlagerungen ähnlicher 1.1-Di-amino-Verbindungen stets eine Diaziridin-Zwischenstufe, die hier für Guanidine formuliert sei:



Beide Zwischenstufen erscheinen plausibel, da derartige Stoffe bei geeigneter Substitution und unter besonderen Reaktionsbedingungen isolierbar sind⁶⁻⁸⁾.

Bisher beschränkten sich die Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus auf Umlagerungsversuche an Derivaten, bei denen durch die Art der Substitution einer der beiden Wege ausgeschlossen sein sollte⁵⁾.

1. Umlagerungsversuche beim Guanidin

Da diese Arbeiten durch die Möglichkeit von Isomerie und Tautomerie⁹⁾ bei den leichter zugänglichen¹⁰⁾ *N*-Halogen-guanidinen erschwert werden, verwendeten wir bevorzugt *N*-Hydroxy-guanidin-*O*-sulfonsäuren, deren Struktur durch Synthese¹¹⁾ gesichert ist (vgl. I. c. 12)).

Die Umlagerung des unsubstituierten Guanidins wurde an der *N*-Hydroxy-guanidin-*O*-sulfonsäure (**1b**) und am *N*-Chlor-guanidin (**1a**) untersucht. Letzteres ist eine farblose, bei Raumtemperatur explosive Substanz. Der früher als Chlor-guanidin beschriebene farbige Stoff hat eine andere Struktur^{13, 10)}.

In allen Fällen konnte eine Basenkatalyse nachgewiesen werden. Doch sind die in der Literatur teilweise angegebenen scharfen Bedingungen¹⁾ unnötig: bei Raumtemperatur hatte z. B. die Umlagerung von **1b** in 1*n* NaOH eine Halbwertszeit von etwa 10 Min.

1a lagerte sich deutlich langsamer um. Dieser Unterschied zwischen *N*-Chlor- und *N*-Hydroxy-*O*-sulfonsäure-Derivaten läßt sich aber nicht verallgemeinern, da wir beim Harnstoff das umgekehrte Verhältnis fanden¹⁴⁾.

5) R. Ohme und E. Schmitz, Liebigs Ann. Chem. **713**, 74 (1968).

6) W. S. Wadsworth und W. D. Emmons, J. org. Chemistry **29**, 2816 (1964).

7) F. D. Greene und J. C. Stowell, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3569 (1964).

8) H. Quast und E. Schmitt, Angew. Chem. **81**, 428 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 448 (1969).

9) A. Heesing und G. Maleck, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 3851.

10) J. Goerdeler und M. Willig, Chem. Ber. **88**, 1071 (1955).

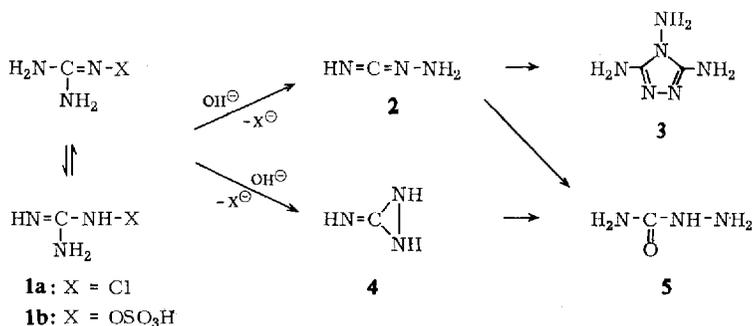
11) A. Heesing und R. Peppmüller, Z. Naturforsch. **22b**, 820 (1967).

12) Nach Abschluß dieser Untersuchungen (vgl. I. c. 4)) erschien eine Arbeit von R. Ohme und H. Preuschhof (Liebigs Ann. Chem. **721**, 25 (1969)), die unter Verwendung von *N*-Hydroxy-guanidin-*O*-sulfonsäuren (vgl. I. c. 4, 11)) in einigen Punkten über ähnliche Ergebnisse berichten.

13) J. Kamenski, Ber. dtsch. chem. Ges. **11**, 1600 (1879).

14) A. Heesing und J. Schratz, unveröffentlicht.

Als Produkte der Umlagerung von **1a** und **1b** wurden Guanazin (3.4.5-Triamino-1.2.4-triazol (**3**)) und Semicarbazid (**5**) erhalten.



3 konnte als Sulfat in Substanz isoliert werden. Meist wurde es zum Tribenzyliden-guanazin umgesetzt, aus dem bei der Aufarbeitung sehr leicht ein Benzyliden-Rest¹⁵⁾ abhydrolysiert wird. Das Gemisch der Benzyliden-Derivate von **3** und **5** wurde chromatographisch getrennt und quantitativ untersucht¹⁶⁾.

Mengenverhältnis und Ausbeute erwiesen sich als stark von der eingesetzten Verbindung, Temperatur und Basenkonzentration abhängig. Die Bildung von **3** wurde durch niedrige Basenkonzentration und tiefere Temperatur gefördert (vgl. Tab. 1).

Tab. 1. Umlagerung von **1a** und **1b** in Natronlauge

Eingesetzte Verbindung	NaOH	Temp.	Gesamtausb. 3+5	Verhältnis 5/3
1a	1.2 n	20°	36 %	2.2
1b	1.2 n	20°	70 %	0.23
1b	4.0 n	20°	28 %	0.55
1b	2.0 n	60°	59 %	2.8

Die Bildung von **3** ist durch die Dimerisierung von intermediär entstandenem **2** leicht zu deuten, denn **3** wird auch bei der Entschwefelung von Thiosemicarbazid mit PbO¹⁷⁾ in alkalischer Lösung neben wenig **5** erhalten.

Der Reaktionsablauf änderte sich erheblich, wenn man die Umlagerung in Gegenwart von Carbonylverbindungen vornahm. Die Ausbeute an Semicarbazid erhöhte

¹⁵⁾ G. Pellizzari und A. Repetto, Gazz. chim. ital. **37** II, 319 (1907), C. **1908** I, 48.

¹⁶⁾ Von Ohme und Preuschhof¹²⁾ wird die Guanazin-Bildung⁴⁾ bestritten. Die Gründe für diese Diskrepanz dürften sein: 1. Die Autoren arbeiten unter drastischeren Bedingungen, die die Ausbeute an **3** stark vermindern (vgl. Tab. 1). 2. Die Benzalierung von **3** muß in alkalischem Medium durchgeführt werden. Im schwach sauren Gebiet reagiert **3** als starke Base nur langsam und unvollständig¹⁷⁾.

¹⁷⁾ R. Stollé und W. Dietrich, J. prakt. Chem. (2) **139**, 193 (1934), C. **1934** I, 2593.

sich, was aber nicht so sehr auf die höhere Stabilität des Semicarbazons gegenüber Alkali und Hypochlorit zurückzuführen ist, sondern vor allem auf das völlige Zurücktreten der Bildung von **3** (vgl. Tab. 2).

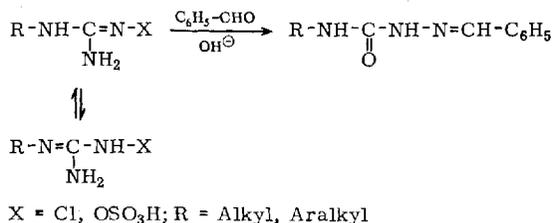
Tab. 2. Umlagerung von **1a** und **1b** in Gegenwart von Benzaldehyd

Eingesetzte Verbindung	NaOH	Temp.	Ausb. an 5	Ausb. an 3
1a	1.2 <i>n</i>	20°	66%	Spur
1b	1.2 <i>n</i>	20°	75%	0.2%

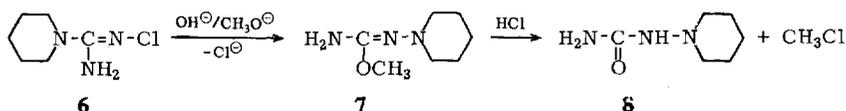
Die Carbonylverbindung beeinflusste auch den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt: die Reaktionsgeschwindigkeiten in wäßrig-methanolischer Natronlauge wurden durch Benzaldehyd um den Faktor 4, durch Acetophenon um den Faktor 2 erhöht. Dies allein kann aber die Änderung des Produktverhältnisses nicht erklären. Hierauf wird später eingegangen werden.

2. Umlagerung von substituierten Guanidinen

Die *N*-Chlor- oder *N*-Hydroxy-*O*-sulfonsäure-Derivate monoalkylierter Guanidine bilden in Natronlauge in Gegenwart von Carbonylverbindungen in hohen Ausbeuten 4-Alkyl-semicarbazone⁴⁾. Die Ausgangsverbindungen tragen den elektro-negativen Substituenten an einem nichtalkylierten N-Atom (vgl. I. c.⁹⁾). Der Reaktionsablauf zeigte, daß ganz bevorzugt die zweite, nichtsubstituierte Aminogruppe an der Umlagerung beteiligt ist, d. h. entweder wandert (beim offenkettigen Mechanismus) oder sich an der Dreiringbildung beteiligt.



Dagegen lagerte sich 2-Chlor-1.1-pentamethylen-guanidin (**6**)¹⁰⁾ in wäßrig-methanolischer Natronlauge zum Isoharnstoff-Derivat **7** um. Es kann sich aus einem Amino-carbodiimid durch Methanol-Addition, aus einem Diaziridon-imin durch Methanolyse bilden. Als Iminoäther erfuhr **7** eine *Stieglitz*-Spaltung¹⁸⁾ zum 1.1-Pentamethylen-semicarbazid (**8**).

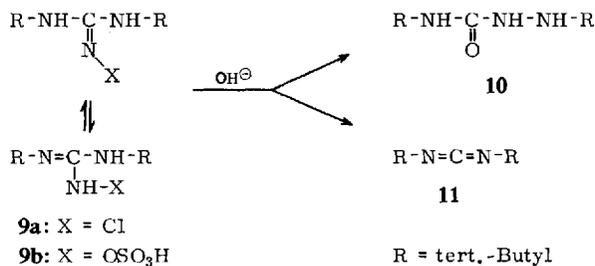


¹⁸⁾ J. Stieglitz, Amer. Chem. J. **21**, 105 (1899), C. 1899 I, 737.

Hier beteiligt sich somit ausschließlich die Dialkylaminogruppe an der Umlagerung. Ein 4,4-Dialkyl-semicarbazid kann nicht entstehen, da sich für diesen Fall Zwischenstufen vom Typ **2** oder **4** nicht formulieren lassen.

Die deutliche Basenkatalyse ist zwanglos mit einem offenkettigen Ablauf — unter α -Eliminierung von HCl — zu erklären.

Als 1,3-Dialkyl-guanidine wurden das 2-Chlor-1,3-di-tert.-butyl-guanidin (**9a**) durch Chlorierung des Guanidins (zur Stellung des Chlors vgl. l. c.⁹⁾) und die 1-Hydroxy-2,3-di-tert.-butyl-guanidin-*O*-sulfonsäure (**9b**) durch Addition von Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure an Di-tert.-butyl-carbodiimid (**11**) dargestellt. Ihre Umlagerungen ergaben ein Gemisch von 1,4-Di-tert.-butyl-semicarbazid (**10**) und **11**, letzteres durch Umkehrung der Addition von NH_2X an **11** unter den Bedingungen der Umlagerung. Bei **9a** entstand bevorzugt **11**, bei **9b** dagegen fast nur **10**.



Die Struktur von **10** wurde einerseits durch Vergleich mit den möglichen Isomeren, andererseits durch Hydrolyse zum tert.-Butyl-hydrazin bewiesen. Die Bildung von **10** ergibt sich zwanglos aus der Struktur von **9a, b** in Analogie zu den obigen Ergebnissen.

Diese Befunde wiesen darauf hin, daß das Reaktionsgeschehen komplex sein mußte, erlaubten aber noch keine Entscheidung über Art und Auswahl der Wege.

3. Untersuchungen an ^{15}N -markierten Guanidinen

a) Umlagerung der [2- ^{15}N]-3-Hydroxy-1-butyl-guanidin-*O*-sulfonsäure (**12**)

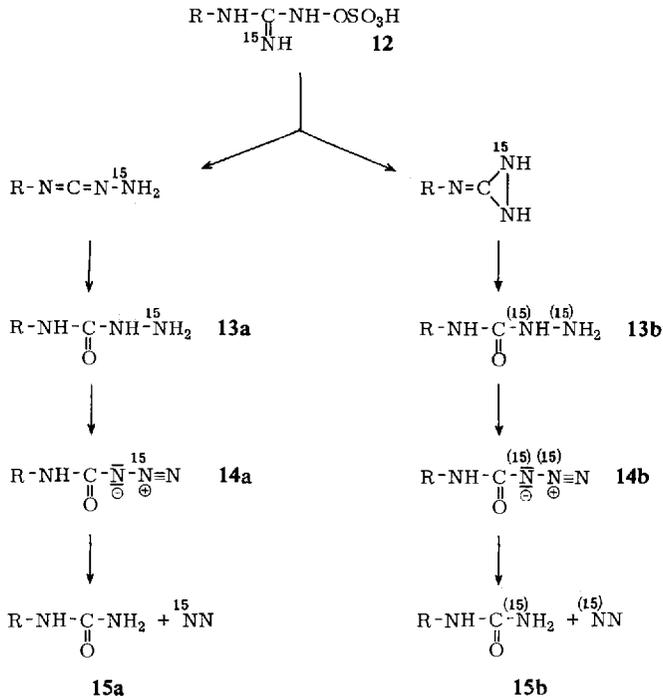
Es war vielmehr notwendig, den Weg der Stickstoffatome bei der Umlagerung zu verfolgen. Dazu wurde ein Guanidin-Derivat gewählt, bei dem alle drei N-Atome durch Substitution bzw. Indizierung differenzierbar waren.

Die Synthese von **12** erfolgte, ausgehend von $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ und Butylsenfö, im Prinzip auf dem von uns schon beschriebenen Wege¹¹⁾.

Bei der Umlagerung sollte sich die Indizierung — je nach Art der Zwischenstufe — verschieden auf die N-Atome des 4-Butyl-semicarbazids (**13a, b**) verteilen.

Mit dem Symbol (^{15}N) ist eine Halbierung der ursprünglichen Indizierung ^{15}N angedeutet *).

*) Bei **13b** handelt es sich aber nicht um doppelt indiziertes Material, sondern um ein äquimolares Gemisch der [1- ^{15}N]- und [2- ^{15}N]-Isomeren. Dies gilt analog auch für **14b, 16, 17a** und **17b**.

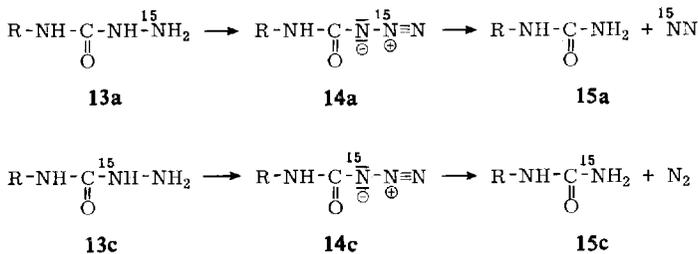


R = Butyl

Zur Feststellung der Indizierung wurde **13a, b** in 5-Butyl-carbamidsäureazid **14a, b** übergeführt und dieses mit Zinn/Salzsäure¹⁹⁾ quantitativ in Butylharnstoff **15a, b** und Stickstoff gespalten.

Die massenspektrometrische Untersuchung der beiden Spaltstücke ergab dann die Verteilung des ¹⁵N auf N-1 und N-2 im Semicarbazid.

Um diesen Analysenweg zu sichern, stellten wir sowohl das [1-¹⁵N]-4-Butyl-semicarbazid (**13a**) als auch das 2-¹⁵N-Isomere (**13c**) her und unterwarfen sie dem Abbau:



R = Butyl

Während **14a** die erwartete ausschließliche Abspaltung von ¹⁵NN ergab **15a** war nicht indiziert —, trat bei **14c** auch etwas indizierter Stickstoff auf.

¹⁹⁾ J. Thiele und O. Stange, Liebigs Ann. Chem. **283**, 37 (1894).

Von *Clusius*²⁰⁾ ist sichergestellt worden, daß bei der Azidbildung — zumindest bei Acylaziden — das Stickstoffatom der salpetrigen Säure nur endständig eingebaut wird. Daher muß obiges Ergebnis auf einer anomalen Spaltung bei der Hydrogenolyse im sauren Medium beruhen. Wir untersuchen dies weiter.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Abweichung rechnerisch berücksichtigt.

Die Umlagerung von **12** führten wir zunächst bei 20° in 2*n* NaOH in Gegenwart von Acetophenon aus, das aus präparativen Gründen dem Benzaldehyd überlegen war. Das Semicarbazon wurde nach seiner Spaltung wie beschrieben analysiert.

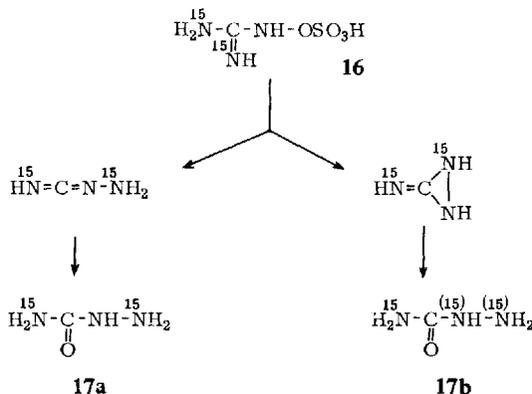
Die ¹⁵N-Verteilung zeigte, daß bei der Umlagerung beide Wege in vergleichbarem Umfang abgelaufen waren. Die Werte für den offenkettigen Weg lagen bei 40–43%. Die Fehlergrenze, die für die Messung des ¹⁵N-Gehalts etwa 2% (rel.) betrug, lag bei der Berechnung der Wege — schon durch die anomale Spaltung der Azide — merklich höher.

Die Temperaturabhängigkeit der Reaktion wurde deutlich, als wir die Umlagerung bei 60° durchführten: der offenkettige Weg lief dann nur noch zu etwa 15% ab.

b) Umlagerung der [2-¹⁵N]-1-Hydroxy-guanidin-O-sulfonsäure (**16**)

Hier lagen die Verhältnisse ungünstiger, da zwei N-Atome gleichwertig waren. Zur Synthese von **16** wurde ¹⁵NH₃ mit Bromcyan zum [¹⁵N]Cyanamid umgesetzt und an dieses H₂S addiert. Die Überführung in **16** erfolgte weitgehend nach dem von uns für nicht indiziertes Material beschriebenen Wege⁽¹¹⁾.

Die Umlagerung sollte je nach dem Mechanismus folgende ¹⁵N-Verteilung ergeben:



Zur ¹⁵N-Analyse wurde **17a, b** analog zu obigen Versuchen an **13a, b** in das Carbamidsäureazid übergeführt und dieses hydrogenolytisch gespalten. Aus präparativen Gründen mußte der Harnstoff als Acetylderivat isoliert werden.

Zur Untersuchung der Hydrogenolyse stellten wir das [3 oder 5-¹⁵N]Carbamidsäureazid her. Auch hier war — allerdings nur zu etwa 2% — eine anomale Spaltung eingetreten.

²⁰⁾ *K. Clusius* und *H. R. Weisser*, *Helv. chim. Acta* **35**, 1548 (1952); *K. Clusius* und *K. Schwarzenbach*, ebenda **41**, 1413 (1958).

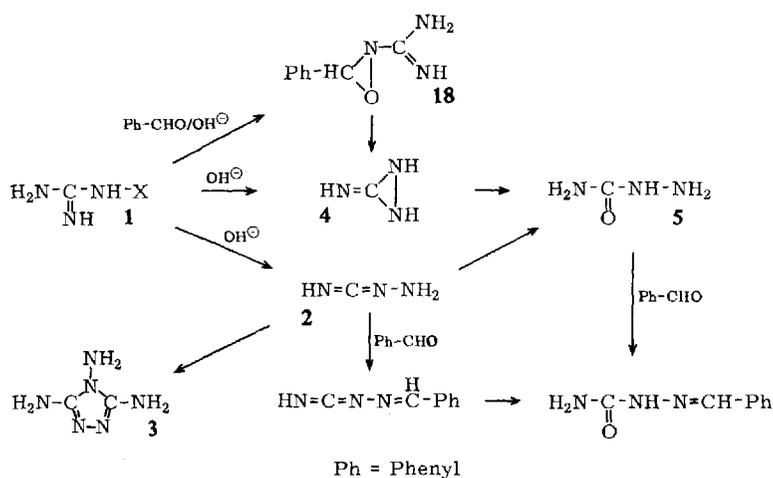
Die Umlagerung von **16** unter den üblichen Bedingungen lief wiederum über beide Wege. Doch lag der Anteil des offenkettigen Weges nur bei etwa 15%, während wir bei dem alkylierten Analogon **12** etwa 40% gefunden hatten.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ein Gesamtschema muß somit folgende Ergebnisse deuten können:

- die Bildung von Guanazin neben Semicarbazid;
- die Bildung von Semicarbazonen — in Gegenwart von Carbonylverbindungen — auf zwei verschiedenen Wegen;
- den starken Einfluß der Carbonylverbindungen auf das Produktverhältnis;
- die (geringe) Erhöhung der Geschwindigkeit durch Carbonylverbindungen.

Folgendes Schema entspricht diesen Anforderungen:



In Abwesenheit einer Carbonylverbindung entsteht bei niedriger Temperatur bevorzugt **3** neben wenig **5**²¹⁾. Höhere Temperatur benachteiligt die Bildung von **3**.

Setzt man eine Carbonylverbindung schon vor der Umlagerung zu, so greift diese an zwei Stellen in das Reaktionsgeschehen ein:

a) **4** entsteht jetzt nicht nur direkt aus **1**, sondern auch durch Angriff der Carbonylverbindung auf **1** über eine Oxaziridin-Zwischenstufe **18** (vgl. l. c. 22,23). Diese Reaktion erhöht die Gesamtgeschwindigkeit geringfügig in Abhängigkeit von der Reaktivität der Carbonylgruppe.

b) die Verschiebung des Produktverhältnisses — es entsteht kaum noch **3** — wird auf das Abfangen des intermediär gebildeten **2** durch die Carbonylverbindung zurückgeführt.

²¹⁾ Für das in Abwesenheit einer Carbonylverbindung bei 60–100° gebildete Semicarbazid haben inzwischen *R. Ohme* und *H. Preuschhof*¹²⁾ gezeigt, daß es bevorzugt über das Diaziridon-imin entsteht.

²²⁾ *E. Schmitz*, *R. Ohme* und *D. Murawski*, *Angew. Chem.* **73**, 708 (1961).

²³⁾ *E. Schmitz*, *R. Ohme* und *S. Schramm*, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 1857.

Alkyl-Substitution ändert das Verhältnis der Wege erheblich. So ist bei monoalkylierten Guanidinen der Weg über ein offenkettiges Intermediäres erheblich stärker beteiligt.

Das Nebeneinander mehrerer Konkurrenzreaktionen macht es verständlich, daß das Ergebnis der Umlagerungen so stark von der Art der Reaktanden und den Reaktionsbedingungen abhängt.

Wir danken dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung der Arbeit.

Herrn Dr. *Rinke* vom Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Münster, Herrn *Küpper* und Herrn *Köppelmann* sind wir für die Aufnahme von Massen- bzw. NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

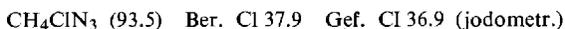
Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden in Deuteriochloroform mit dem Gerät A 56/60 der Firma Varian gemessen.

Die Bestimmung des ^{15}N -Gehalts erfolgte mit dem Massenspektrometer CH 4 der Firma Varian-MAT, Bremen, bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV. Der Stickstoff wurde über ein Gaseinlaßsystem eingebracht. Die Harnstoffderivate verdampfte man aus einer Knudsenzelle bei 30°.

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden im Dampfdruckosmometer der Firma Mechrolab (Modell 301 A) ausgeführt.

N-Chlor-guanidin (**1a**)*): Zur Lösung von 9.55 g Guanidinium-chlorid in möglichst wenig Wasser ließ man unter heftigem Rühren bei -10° 95% d. Th. einer etwa 2*m* NaOCl-Lösung tropfen. Nach etwa 15 Min. begann **1a** auszukristallisieren. Nach Ende des Zutropfens saugte man bei -10° ab und wusch mit Eiswasser, dann mit gekühltem Äther. Der Rückstand wurde in 150 ccm Methanol/Chloroform/Äther (1:1:1) gelöst. Man trocknete bei $5-10^\circ$ mit Na_2SO_4 und entfernte die Lösungsmittel i. Vak. schnell bei $5-10^\circ$. Es blieben grobe Kristalle zurück. Schmp. 57° (Zers.). Ausb. 4.5 g (50%).



Umlagerung von *N*-Chlor-guanidin (**1a**) und *N*-Hydroxy-guanidin-*O*-sulfonsäure (**1b**)

1. Geschwindigkeit

4 mMol **1a** bzw. **1b**¹¹⁾ wurden bei 20° in 50 ccm wäßr.-methanolischer Natronlauge (1:1) gelöst. Der Verlauf der Reaktion von **1a** wurde jodometrisch, von **1b** durch komplexometrische Titration der Sulfationen²⁴⁾ bestimmt.

Dieselben Versuche wurden in Gegenwart von 1 ccm Benzaldehyd bzw. Acetophenon durchgeführt. Es wurden folgende Halbwertszeiten gefunden:

1a in 2*n* NaOH: 40 Min.

1b in 1*n* NaOH: 10 Min.

1a in 2*n* NaOH bei Zusatz von Benzaldehyd: 12 Min.

1b in 1*n* NaOH bei Zusatz von Benzaldehyd: 3 Min.

1b in 1*n* NaOH bei Zusatz von Acetophenon: 6 Min.

*) Beim Arbeiten mit dieser Substanz ist Vorsicht geboten, da sie sich bei Raumtemperatur nach kurzer Zeit explosionsartig zersetzt.

²⁴⁾ K. Tettweiler und W. Pilz, Naturwissenschaften **41**, 332 (1954).

2. Produkte

a) *Isolierung des Guanazin (3)-sulfats*: Zur Lösung von 3.1 g **1b** in 50 ccm Wasser gab man 9.5 g $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$ und erhitze unter Rühren 15 Min. auf dem Dampfbad. Die mit verd. Schwefelsäure neutralisierte und filtrierte Lösung wurde i. Vak. stark eingeengt. Nach Zugabe von 70 ccm Aceton kristallisierten 0.90 g **3-Sulfat** (55%) aus. Schmp. 271°, identisch mit den aus Hydrazin und Bromcyan²⁵⁾ sowie aus Dimethylcyanamid und Hydrazin²⁶⁾ erhaltenen Stoffen.

b) *Bestimmung der Ausbeute an 3 und 5*: 10 mMol **1a** bzw. **1b** wurden in 100 ccm Natronlauge bei Raumtemperatur gelöst. Bei **1b** wurde nach 2 Stdn., bei **1a** nach 4 Stdn. mit 3 ccm Benzaldehyd versetzt und noch 1 Stde. stark gerührt.

Die gleichen Versuche wurden außerdem so ausgeführt, daß der Benzaldehyd gleichzeitig mit der Natronlauge zugegeben wurde.

Man ätherte erschöpfend aus und trennte ein Zehntel des Extraktes an Dickschichtplatten (1.5 mm Kieselgel G) mittels Essigester. Es wurden folgende Substanzen eluiert: *Benzaldehyd-semicarbazon* (identisch mit authent. Material), *Dibenzyliden-* und *Tribenzyliden-guanazin*.

Konzentration der Natronlauge, Temperatur und Ausbeuten siehe Tab. 1 und 2.

Vergleichssubstanzen

Tribenzyliden-guanazin: Die äthanolische Lösung von **3-Sulfat**, überschüss. Benzaldehyd und etwas Piperidin wurde 10 Min. zum Sieden erhitzt und dann eingeengt. Der gelbe Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 204°.

$C_{23}H_{18}N_6$ (378.4) Ber. C 72.99 H 4.80 N 22.19 Gef. C 72.21 H 4.81 N 22.46

Dibenzyliden-guanazin: Man entfernte aus dem obigen gelben Rückstand den überschüss. Benzaldehyd durch Wasserdampfdestillation und kristallisierte aus Äthanol/Wasser um. Schmp. 194°; Lit.¹⁵⁾: 196°.

Umlagerung von Monoalkyl-guanidinen

Umlagerungsbedingungen für die *N*-Chlor-Verbindungen bzw. die *O*-Sulfonsäuren und Ergebnisse wurden schon veröffentlicht⁴⁾.

Umlagerung des 2-Chlor-1.1-pentamethylen-guanidins (6)

1. Geschwindigkeit

1.62 g **6**¹⁰⁾ (10 mMol) wurden bei 20° in 100 ccm wäfr.-methanolische Natronlauge gegeben. Die Reaktion wurde a) bei pH 14 und b) bei pH 9.5 jodometrisch verfolgt. Die Halbwertszeit betrug bei a) 4 Min., bei b) 120 Min.

2. Produkte

O-Methyl-1.1-pentamethylen-isodecarbazid (7): Die Lösung von 1.3 g **6** in 20 ccm Methanol wurde in 80 ccm 1.25*n* NaOH gegeben. Nach 30 Min. ätherte man gut aus und engte den Extrakt ein. Der zurückbleibende Sirup wurde in 20 ccm Äther gelöst und mit 20 ccm Wasser unterschichtet. Man ließ langsam eindunsten, wobei sich 0.80 g (63%) Kristalle abschieden. Schmp. 65° (Zers.).

NMR: s τ 5.2 (1—2H, breit); s 6.3 (3H); t 7.4 (4H) mit $J = 5.0$ Hz; m 8.1 (6H).

$C_7H_{15}N_3O$ (156.2) Ber. C 53.82 H 9.04 N 26.90 O 10.24

Gef. C 53.06 H 9.33 N 26.55 O 11.23 Mol.-Gew. 160 ($c=0.02$; in Chlf).

²⁵⁾ N. R. Smith und R. H. Wiley, Amer. Pat. 3 165 753, C. A. 62, 7770e (1965).

²⁶⁾ R. G. Child, J. Heterocyclic Chemistry 2, 98 (1965).

1.1-Pentamethylen-semicarbazid (8)

a) 0.50 g **7** wurden mit 10 ccm *2n HCl* gelöst, wobei vorübergehend Gelbfärbung auftrat. Nach 1 Min. wurde i.Vak. eingengt und der Rückstand aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 0.45 g (81 %) **8-Hydrochlorid**, Schmp. 168°. Nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem aus dem bekannten Semicarbazid²⁷⁾ dargestellten Hydrochlorid.

b) 0.10 g **7** wurden mit 2 ccm Chloroform und 2 ccm 10proz. *Jodwasserstoffsäure* versetzt. Nach dem Durchschütteln ließ sich gaschromatographisch *Methyljodid* nachweisen (10% Carbowax 1500 auf Teflon; 70°).

Umlagerung der 1-Hydroxy-2.3-di-tert.-butyl-guanidin-O-sulfonsäure (9b)

1-Hydroxy-2.3-di-tert.-butyl-guanidin-O-sulfonsäure (9b): Die Lösung von 2.70 g *Di-tert.-butyl-carbodiimid (11)*²⁸⁾ und 1.71 g *Hydroxylamin-O-sulfonsäure*²⁹⁾ in 20 ccm absol. Äthanol wurde 15 Min. schwach erwärmt. Nach 12 Stdn. bei 20° wurde i.Vak. eingengt und der Rückstand aus Chloroform/Äther umkristallisiert. Ausb. 3.20 g (80%); Schmp. 146° (Zers.).

$C_9H_{21}N_3O_4S$ (267.3) Ber. C 40.40 H 7.86 N 15.75 Gef. C 40.39 H 7.77 N 15.68

Umlagerung von 9b zu 1.4-Di-tert.-butyl-semicarbazid (10): Zur Lösung von 0.30 g **9b** in 5 ccm Wasser gab man bei 10° 2 ccm *2n NaOH*. Das ausfallende **10** wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Die Reaktionslösung roch deutlich nach **11**. Ausb. 190 mg (90%); Schmp. 147°.

$C_9H_{21}N_3O$ (187.3) Ber. C 57.66 H 11.14 N 22.43 Gef. C 57.40 H 11.15 N 22.46

Umlagerung von 2-Chlor-1.3-di-tert.-butyl-guanidin (9a)

1.3-Di-tert.-butyl-guanidinium-chlorid: 12.5 g **11**, 4.0 g *Ammoniumchlorid* und 30 ccm absol. Methanol wurden 4 Stdn. auf 40° erwärmt. Man brachte das *Hydrochlorid des Guanidins* durch Zusatz von Äther zur Kristallisation. Ausb. 14.0 g (90%); Schmp. 228°.

$C_9H_{22}N_3]Cl$ (207.5) Ber. N 20.22 Gef. N 20.01

2-Chlor-1.3-di-tert.-butyl-guanidin (9a): Die Lösung von 3.00 g *1.3-Di-tert.-butyl-guanidinium-chlorid* in 10 ccm Wasser wurde mit 20 ccm Äther überschichtet. Bei 0° tropfte man 10 ccm einer 1.87*m NaOCl*-Lösung zu. Nach Einengen der Ätherphase erhielt man 2.1 g (70%) eines öligen, zersetzlichen Rückstandes.

$C_9H_{20}ClN_3$ (205.6) Ber. Cl 7.1 Gef. Cl 6.9 (jodometr.)

Umlagerung von 9a: 2.1 g **9a** wurden sofort nach Darstellung in wenig Methanol gelöst und mit 3 ccm *2n NaOH* versetzt. Nach 2 Stdn. bei 20° destillierte man das Lösungsmittel sowie etwa 1.5 ccm (80%) **11** ab. Aus dem Rückstand ließen sich 0.19 g (10%) **10** isolieren.

Hydrolyse von 10: **10** wurde in *halbkonz. Salzsäure* auf 80° erhitzt, bis es sich gelöst hatte (etwa 2 Stdn.). Man stimpfte mit Natriumacetat ab und schüttelte 2 Stdn. mit *Benzaldehyd*. Nach dem Ausäthern wurde i.Vak. fraktioniert. Sdp.₁₅ 110–112°.

$C_{11}H_{16}N_2$ (176.1) Ber. C 75.01 H 9.09 N 15.91 Gef. C 74.69 H 8.72 N 15.72

Nach dem IR-Spektrum identisch mit dem aus authent. *tert.-Butyl-hydrazin*³⁰⁾ dargestellten *Hydrazon*.

²⁷⁾ L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. **221**, 299 (1883).

²⁸⁾ E. Schmidt, W. Striewesky und F. Hitzler, Liebigs Ann. Chem. **560**, 227 (1948).

²⁹⁾ F. Sommer, O. F. Schulz und M. Nessau, Z. anorg. allg. Chem. **147**, 142 (1925).

³⁰⁾ O. Westphal, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 759 (1941).

Umlagerung von [2-¹⁵N]-3-Hydroxy-1-butyl-guanidin-O-sulfonsäure (12)

Darstellung von 12

Die Vorschriften für nichtindiziertes Material konnten weitgehend angewandt werden.

[3-¹⁵N]-1-Butyl-thioharnstoff³¹⁾: Aus 4.05 g ¹⁵NH₄Cl (21.9% ¹⁵N) wurde das Ammoniak freigesetzt³²⁾ und in Methanol mit Butylsenfö³³⁾ umgesetzt. Ausb. 8.22 g (82%).

[3-¹⁵N]-S-Methyl-1-butyl-isothiuronium-jodid³⁴⁾: Ausb. 16.1 g (94%).

[3-¹⁵N]-S-Methyl-1-butyl-isothioharnstoff¹¹⁾: Ausb. 8.22 g (96%).

[2-¹⁵N]-3-Hydroxy-1-butyl-guanidin-O-sulfonsäure (12)¹¹⁾: Ausb. 5.69 g (48%).

Umlagerung von 12 bei 20°

Zur Lösung von 1.40 g 12 in wenig Wasser wurden 1.2 ccm Acetophenon, 8 ccm 2n NaOH und soviel Methanol zugegeben, daß eine klare Lösung entstand. Nach 4 Std. bei 20° engte man i. Vak. ein und extrahierte den Rückstand mit Äther. Die Acetophenon-Verbindung wurde mit halbkonz. Salzsäure in Gegenwart von etwas Methanol zerlegt. Das durch Einengen i. Vak. bei 60° erhaltene [¹⁵N]-4-Butyl-semicarbazid-hydrochlorid (entspr. 13a, b) ließ sich aus HCl-gesätt. Methanol durch Zusatz von HCl-gesätt. Äther umkristallisieren. Ausb. 490 mg (44%).

Bestimmung der ¹⁵N-Indizierung

[¹⁵N]-5-Butyl-carbaminsäureazid (14a, b): 490 mg 13a, b und 300 mg NaNO₂ in 6 ccm Wasser wurden mit 30 ccm Äther überschichtet. Bei 0° ließ man 3 ccm halbkonz. Salzsäure zutropfen. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und destilliert. Sdp._{0,5} 92–93°. Ausb. 305 mg (73%).

C₅H₁₀N₄O (128.1) Ber. C 42.20 H 7.04 N 39.21 Gef. C 42.08 H 6.88 N 38.91

IR (KBr): Banden bei 2150 und 1220/cm.

Hydrogenolyse von 14a, b: In ein zweiseitenkliges Gefäß wurden 40 mg 14a, b sowie 150 mg SnCl₂·2H₂O, gelöst in 0.5 ccm halbkonz. Salzsäure¹⁹⁾, gegeben. Man kühlte mit flüssigem Stickstoff, evakuierte auf 10⁻⁴ Torr, taute unter Vakuum auf und vereinigte die Reagentien. Nach 15 Min. wurde wieder auf –180° gekühlt und der Stickstoff (etwa 12 ccm) in das Massenspektrometer eingelassen.

Zur Isolierung des Butylharnstoffs (15a, b) wurde die Lösung genau neutralisiert und i. Vak. zur Trockne gebracht. Extraktion mit n-Butanol ergab ein so reines Produkt, daß es direkt untersucht werden konnte.

Aus den massenspektrometrischen Messungen erhielt man direkt das Intensitätsverhältnis der Molekülpeaks (M+1)⁺/M⁺. Hieraus ließ sich die Indizierung der Spaltstücke und aus dieser wiederum der Anteil der beiden Konkurrenzreaktionen ermitteln (Tab. 3); die anomale hydrogenolytische Spaltung der Azide wurde rechnerisch berücksichtigt.

Zur Kontrolle wurde stets eine ¹⁵N-Bilanz gezogen: die Summe der gefundenen Gehalte wurde mit dem eingesetzten verglichen und als % d. Th. in Tab. 3 aufgeführt.

Umlagerung von 12 bei 60°: Die Reaktion wurde analog durchgeführt. Ergebnisse s. Tab. 3.

³¹⁾ A. W. v. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 512 (1874).

³²⁾ K. Bloch, R. Schoenheimer und P. Rittenberg, J. biol. Chemistry 138, 161 (1941).

³³⁾ Org. Syntheses 21, 81 (1941).

³⁴⁾ G. W. Kirsten und G. B. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. 58, 800 (1936).

Tab. 3. Ergebnisse der massenspektrometrischen Untersuchungen

Ausgangsstoff	Temp. ^{b)}	% ¹⁵ N, gef. im Feststoff ^{c)}	% ¹⁵ N, gef. im N ₂	¹⁵ N-Bilanz % d. Th. ^{d)}	offenkettiger Weg (% d. Th.)	anomale Spaltung (% d. Th.)
12	20°	5.8	15.8	98.5	40–43	—
12	60°	8.3	13.6	100	16–17	—
16	20°	10.8	4.4	100	15–19	—
14a	—	0.40	12.9	100.8	—	<1
14c	—	13.8	1.8	>99	—	10
a)	—	17.5	0.46	100	—	1–2

a) [3 oder 5-¹⁵N]Carbamidsäureazid.

b) Bei der Umlagerung.

c) Bei 12 und 14a und 14c: Butylharnstoff, bei 16 und a): Acetylharnstoff.

d) Vgl. Angaben bei der Hydrogenolyse von 14a, b.

Umlagerung von [2-¹⁵N]-1-Hydroxy-guanidin-O-sulfonsäure (16)

Darstellung von 16

[¹⁵N]Cyanamid³²⁾: Das aus 2.11 g ¹⁵NH₄Cl (15.2% ¹⁵N) freigesetzte Ammoniak wurde in 20 ccm absol. Methanol gelöst und mit der Lösung von 2.08 g Bromcyan in 20 ccm absol. Äther vereinigt. Nach 12 Stdn. bei 20° wurde i.Vak. eingeeengt. Aus dem Rückstand ließ sich das [¹⁵N]Cyanamid mit Äther herauslösen. Das verbleibende ¹⁵NH₄Br (1.81 g) wurde erneut umgesetzt. Ausb. 1.00 g (81%) [¹⁵N]Cyanamid.

[1-¹⁵N]Thioharnstoff³⁵⁾: Zur Lösung von 1.00 g [¹⁵N]Cyanamid in 4 ccm Wasser wurden 2.1 g Sb₂S₅ und 0.30 ccm konz. Salzsäure gegeben. Man sättigte 2 Stdn. bei 20° mit H₂S und erhitzte dann in einer Druckflasche 12 Stdn. bei 90°. Die filtrierte Lösung wurde i.Vak. eingeeengt und der Thioharnstoff mit n-Propanol extrahiert. Ausb. 1.21 g (66%).

Bei den folgenden Stufen konnten weitgehend Literaturvorschriften für nichtindiziertes Material übernommen werden.

[1-¹⁵N]-S-Methyl-isothiuronium-sulfat³⁶⁾: Ausb. 1.06 g (49%). Das Produkt mußte mehrfach umkristallisiert werden.

[2-¹⁵N]-1-Hydroxy-guanidinium-sulfat³⁷⁾: Ausb. 0.63 g (60%).

[2-¹⁵N]-1-Hydroxy-guanidin-O-sulfonsäure (16)¹¹⁾: Ausb. 0.59 g (94%).

Umlagerung von 16

Die Lösung von 0.59 g 16 in 6 ccm Wasser wurde bei 20° mit 0.60 ccm Acetophenon und 8 ccm 2n NaOH versetzt und 4 Stdn. gerührt. Es fielen 0.39 g (58%) fast reines Acetophenon-semicarbazon aus. Es wurde mit 2 ccm halbkonz. Salzsäure kurz erwärmt. Beim Abkühlen kristallisierten 193 mg (78%) [¹⁵N]Semicarbazid-hydrochlorid rein aus.

Bestimmung der ¹⁵N-Indizierung

[¹⁵N]Carbamidsäureazid: 193 mg des obigen Semicarbazid-hydrochlorids wurden mit 150 mg NaNO₂ und 2 ccm halbkonz. Salzsäure zum [¹⁵N]Carbamidsäureazid umgesetzt, das auskristallisierte. Ausb. 140 mg (95%); Schmp. 92–93°; Lit.¹⁹⁾: 92–93°.

Hydrogenolyse des [¹⁵N]Carbamidsäureazids: Die Zersetzung von 40 mg des obigen Azids und die massenspektrometrische Untersuchung des Stickstoffs erfolgte wie für 14a, b beschrieben.

Zur Isolierung des [¹⁵N]Harnstoffs wurde die Lösung genau neutralisiert und i.Vak. zur Trockne gebracht. Aus dem Rückstand wurden mit Äthanol und n-Butanol 30 mg Harnstoff

³⁵⁾ A. A. Plentl und R. Schoenheimer, J. biol. Chemistry **153**, 203 (1944).

³⁶⁾ P. R. Shildneck und W. Windus, Org. Syntheses II, 311 (1948).

³⁷⁾ J. B. Walker und M. S. Walker, J. biol. Chemistry **234**, 1481 (1959).

extrahiert und mit 0.3 ccm *Acetanhydrid* 4 Stdn. bei 100° acetyliert. Der *Acetylharnstoff* kristallisierte aus und wurde mit wenig kaltem Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Ausb. 40 mg (78%). Ergebnisse der massenspektrometrischen Untersuchung s. Tab. 3.

Hydrogenolyse des [3-¹⁵N]-5-Butyl-carbamidsäureazids (14c)

[3-¹⁵N]-1-Butyl-harnstoff: Aus 2.70 g ¹⁵NH₄Cl (15.7% ¹⁵N) wurde das Ammoniak freigesetzt und in absol. Äther mit *Butylisocyanat* umgesetzt. Ausb. 5.20 g (93%).

[3-¹⁵N]-3-Nitro-1-butyl-harnstoff³⁸⁾: Ausb. 3.45 g (60%).

[2-¹⁵N]-4-Butyl-semicarbazid (13c)-hydrochlorid: Die Lösung von 3.45 g der *Nitroverbindung* in 55 ccm Eisessig wurde bei 0–5° tropfenweise mit einer Suspension von 15 g *Zinkstaub* in 75 ccm Wasser versetzt. Man rührte 4 Stdn. bei 20°, dann 1 Stde. bei 40°, filtrierte und wusch gut mit Wasser nach. Man engte i.Vak. stark ein und neutralisierte mit konz. Ammoniak. Die Lösung wurde mit 2 ccm *Acetophenon* und 3 ccm Methanol versetzt und 6 Stdn. kräftig gerührt. Es wurde i.Vak. eingeengt, mit konz. Ammoniumacetat-Lösung versetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der Ätherphase enthielt das *Acetophenon-semicarbazon*, das wie beschrieben zu 13c·HCl aufgearbeitet wurde. Ausb. 0.90 g (20%).

[3-¹⁵N]-5-Butyl-carbamidsäureazid (14c): 0.36 g 13c·HCl wurden wie beschrieben mit NaNO₂ umgesetzt. Ausb. nach Destillation 0.18 g (55%).

Hydrogenolyse von 14c: Spaltung und massenspektrometrische Untersuchung der Produkte erfolgten wie beschrieben. Letztere ist analog zu den bei 14a, b gegebenen Gesichtspunkten ausgewertet worden. Werte s. Tab. 3.

Hydrogenolyse des [2-¹⁵N]-5-Butyl-carbamidsäureazids (14a)

Darstellung von 14a

4.87 g *Butylharnstoff* wurden mit 4.22 g K¹⁵NO₃ (13.2% ¹⁵N) wie beschrieben nitriert. Die Umsetzung zu 14a entsprach der beim [3-¹⁵N]-Isomeren. Ausb. 735 mg.

Ergebnisse der Hydrogenolyse s. Tab. 3.

Hydrogenolyse des [3 oder 5-¹⁵N]Carbamidsäureazids

[1 oder 3-¹⁵N]Nitroharnstoff: Aus 1.57 g ¹⁵NH₄Cl (18.0% ¹⁵N) und 2.00 g KOCN wurde [1-¹⁵N]Harnstoffnitrat dargestellt und dieses dehydratisiert³⁸⁾. Ausb. 1.23 g (40%).

[2 oder 4-¹⁵N]Semicarbazid-hydrochlorid: Analog zur Reduktion des 3-Nitro-1-butyl-harnstoffs. Ausb. 0.27 g (19%).

Hydrogenolyse des [3 oder 5-¹⁵N]Carbamidsäureazids: Darstellung, Spaltung und Untersuchung der Spaltstücke erfolgten wie bei der Untersuchung von 14a, b beschrieben. Ergebnisse s. Tab. 3.

³⁸⁾ T. L. Davis und N. D. Constan, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1801 (1936).