

Bei der Überführung von **2** in das stabile und besser kristallisierende Nitrat muß ein Überschuß an Salpetersäure strikt vermieden werden, da sonst leicht Kernnitrierung eintritt⁹⁾.

Zur Bestimmung der Position der ¹⁵N-Indizierung im Produkt **2** wurde es alkalisch abgebaut. Da die Verseifung des nur schwer löslichen **2** meist unvollständig war, wurde bei der Trennung der Produkte (nach gemeinsamer Benzoylierung durch Säulenchromatographie) neben den erwarteten Amiden Benzanilid, Benzamid und *N*-Butylbenzamid auch etwas 1,2,3-Tribenzoyl-1-butyl-3-phenylguanidin gefunden.

Die massenspektrometrische Isotopenbestimmung des Benzamids ergab schwankende, kaum deutbare Ergebnisse, die überdies denen für das Benzanilid (s. u.) zu widersprechen schienen. In einem Blindversuch (Hydrolyse, Wasserdampfdestillation, Benzoylierung und Säulentrennung ohne Zusatz von **2**) zeigte sich, daß aus Reagentien und/oder Laborluft (wenig) Ammoniak eingeschleppt und als Benzamid nachgewiesen wird. Hierdurch werden bei diesen kleinen Ansätzen die ¹⁵N-Werte in nicht reproduzierbarer Weise verringert. Sie sind daher nicht verwertbar.

Dagegen ergeben sich beim Benzanilid reproduzierbare Werte für den ¹⁵N-Gehalt. Sie sind vom Katalysator (AlCl₃ bzw. AlBr₃) unabhängig (Tab.).

Tab.: ¹⁵N-Indizierung^{a)} des Benzanilids

Katalysator	Gefunden ^{b, c)}	Berechnet ^{d)} für Reaktion	
		über Komplex	über freies Nitrenium-Ion
AlCl ₃	-1.0/-1.4	±0	15.2
AlBr ₃	-1.3/-0.8	±0	15.2

^{a)} Als Indizierung wird der Teil des ¹⁵N-Gehalts bezeichnet, der den natürlichen Gehalt (0.37%) übersteigt.

^{b)} Ausgehend von der gleichen Probe [2-¹⁵N]-**1** wurden je 2 Ansätze mit AlCl₃ bzw. AlBr₃ als Katalysator durchgeführt.

^{c)} Auch bei früheren Umsetzungen wurde für nichtindiziertes Benzanilid nach dieser Methode ein etwas zu niedriger Wert gefunden¹⁰⁾.

^{d)} Für [2-¹⁵N]-**1** wurde die Indizierung der Ausgangsverbindung (¹⁵NH₄Cl) eingesetzt, die nach Überführung in [¹⁵N]Benzamid zu 30.4% bestimmt wurde (Herstellerangabe: 30.2%).

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Guanidinierung eine Reaktion des Komplexes ist, die als S_N2-Reaktion am Stickstoff verlaufen kann. Ein Nitrenium-Ion, das zwei gleichreaktive N-Atome hat (**3**), wird intermediär nicht gebildet.

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

⁹⁾ Dissertation *W. Schmaldt*, Univ. Münster 1977.

¹⁰⁾ *K. Begitt und A. Heesing*, Chem. Ber. **108**, 2274 (1975).

Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Methoden*: IR-Spektren: Gerät Perkin-Elmer 257, KBr-Preßlinge. — Massenspektrometrische ^{15}N -Bestimmung: Gerät SM 1 der Firma Varian; Temperatur der Schubstange 70°C ; Ionisierungsspannung $70\text{ eV}^{10)}$. — Die Schmelzpunkte sind korrigiert. — Für chromatographische Trennungen wurde Kieselgel 60 (Merck, Korngröße kleiner als 0.063 mm) verwendet.

2. Synthese von Ausgangs- und Vergleichssubstanzen

1-Butyl-3-hydroxy-[2- ^{15}N]guanidin-O-sulfonsäure ($[\text{2-}^{15}\text{N}]\text{-1}$): Die bereits beschriebene Synthese⁸⁾ geht von $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ aus, dessen ^{15}N -Gehalt wie folgt bestimmt wurde: $105\text{ mg } ^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ werden bei 0°C zuerst mit 274 mg Benzoylchlorid, dann mit $4.6\text{ ml } 10\text{ N KOH}$ versetzt. Man rührt noch 3 h bei 20°C und saugt das Benzamid ab. Es wird mit $10\text{ ml } 2\text{ N KOH}$ und 80 ml Methylenchlorid einige Zeit geschüttelt. Nach dem Einengen der organischen Phase reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch (Methylenchlorid/Aceton = $2:1$). Die massenspektrometrische Untersuchung (vgl. Kap. 4) ergab einen ^{15}N -Gehalt von 30.8% (Hersteller-Angabe: 30.6%).

1-Butyl-3-phenylguanidinium-nitrat (2-Nitrat): 2.0 g Phenylcyanamid¹¹⁾ und 1.8 g Butylammoniumchlorid werden unter Rühren 1 h auf 130°C erhitzt. Man versetzt mit $10\text{ ml } 10\text{ N NaOH}$ und ethert aus. Die Etherphase wird getrocknet und i. Vak. eingengt. Den Rückstand löst man in wenig Wasser und versetzt ihn mit 0.1 N HNO_3 bis $\text{pH } 5.0$ (Glaselektrode). Nach erneutem Einengen löst man in Aceton/Wasser ($3:1$) und trennt an einer Säule mit dem gleichen Laufmittel von dem viel langsamer wandernden Butylammoniumnitrat ab. Man entfernt das Laufmittel i. Vak. vollständig, nimmt in wenig absol. Methanol auf und fällt mit Petrolether. Ausb. 0.52 g (13%). Schmp. $76\text{--}78^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (254.3) Ber. C 51.96 H 7.13 N 22.03 Gef. C 52.10 H 7.09 N 22.29

1,2,3-Tribenzoyl-1-butyl-3-phenylguanidin: Zur Mischung von 58.8 mg 1-Butyl-3-phenylguanidinium-nitrat und 85 mg Benzoylchlorid tropft man unter Rühren $2\text{ ml } 2\text{ N KOH}$. Nach 1 h extrahiert man portionsweise mit 100 ml Methylenchlorid, trocknet die organische Phase und engt sie i. Vak. völlig ein. Aus dem Rückstand trennt man säulenchromatographisch (Methylenchlorid/Essigester = $9:1$) die Hauptkomponente ab. Sie wird aus Methylenchlorid umkristallisiert. Ausb. 36 mg (31%). Schmp. $158\text{--}159^\circ\text{C}$.

MS (wichtigste Peaks): $m/e = 503$ (21% , M^+), 398 (75% , — Benzoyl), 382 (10% , — Benzamid), 105 (100% , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 77 (68% , C_6H_5).

$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (503.6) Ber. C 76.32 H 5.80 N 8.34 Gef. C 75.72 H 5.79 N 8.15

3. *Friedel-Crafts-Reaktion zum 1-Butyl-3-phenyl-[2- ^{15}N]guanidinium-nitrat*: Die Suspension von 1.75 g 1-Butyl-3-hydroxy-[2- ^{15}N]guanidin-O-sulfonsäure und 11.4 g Aluminiumbromid (Merck-Schuchardt; wasserfrei, gepulvert, zur Synthese) in 10 ml absol., thiophenfreiem Benzol wird unter starkem Rühren schnell auf ca. 85°C erhitzt. Man hält 0.5 h bei dieser Temperatur, kühlt dann auf 0°C ab und hydrolysiert unter intensivem Rühren mit der Mischung von 1.75 ml konz. Salzsäure und 5 ml Eis Schlamm. Die wäßrige Phase wird bis zur stark alkalischen Reaktion mit 15 N KOH versetzt und zur Entfernung von (dünn-schichtchromatographisch nachgewiesenem) Anilin zweimal mit Benzol ausgeschüttelt, das aber auch einen Teil des freien Guanidins extrahiert. Danach nimmt man das Guanidin in viel Ether auf, trocknet die Etherphase und engt sie völlig ein. Der Rückstand wird, wie für die Vergleichssubstanz beschrieben, in das Nitrat übergeführt, das nach IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit der Vergleichssubstanz identisch ist. Ausb. 1.24 g (59%).

Die Umsetzung wurde auch nach der schon beschriebenen Methode mittels AlCl_3 ⁵⁾ durchgeführt (Ausb. 19%). Das rohe Nitrat war nur schwer völlig zu reinigen.

¹¹⁾ F. Berger, Monatsh. Chem. 5, 217 (1884).

4. *Abbau und ^{15}N -Bestimmung*: 1.23 g des Friedel-Crafts-Produkts werden in 50 ml 10 N KOH unter Zusatz von 5 ml Aceton 3 d bei 150°C unter Rühren hydrolysiert. Ein schwacher Stickstoffstrom treibt freigesetztes Ammoniak in eine mit 10proz. Salzsäure gefüllte Vorlage. Nach Beendigung der Hydrolyse treibt man Anilin und Butylamin mit Wasserdampf in Salzsäure, die dann i. Vak. eingengt wird. Man benzoiliert mit 0.6 ml Benzoylchlorid und 20 ml 2 N KOH bei 0°C. Die Amide werden viermal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Eine halbquantitative, dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß Benzanilid, Benzamid und *N*-Butylbenzamid zu etwa 40–60% entstanden waren. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Methylenchlorid/Essigester = 9:1). 1,2,3-Tribenzoyl-1-butyl-3-phenylguanidin, wenig Benzoylchlorid sowie Benzanilid werden gut getrennt. Danach eluiert man das Gemisch aus *N*-Butylbenzamid, Benzoesäure und Benzamid mit Methanol und trennt es an einer zweiten Säule (Methylenchlorid/Aceton = 2:1). Die Festsubstanzen kristallisiert man aus Wasser um. Nach Schmp. und IR-Spektren sind sie identisch mit authent. Proben.

Der ^{15}N -Gehalt von Benzanilid und Benzamid wurde massenspektrometrisch ermittelt. Ergebnisse: siehe Tab.

Der Fehler liegt bei höherem ^{15}N -Gehalt bei 0.5% absol., beim natürlichen Gehalt steigt er auf ca. 1% an, wobei für das Benzanilid durchweg zu geringe Werte gefunden werden (vgl. Lit. ¹⁰).

[50/77]