

Zum Substituenteneinfluß der Guanidino- und der Guanidiniumgruppe,
Teil I¹⁾

Der Effekt auf die ¹⁹F-NMR-Spektren von Fluorbenzolen und auf die aromatische Substitution

Albert Heesing* und Wilhelm Schmaldt

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 24. März 1977

Aus den ¹⁹F-NMR-Spektren von *N*-(Fluorphenyl)guanidinen und ihren Salzen werden die Taft'schen σ_I - und σ_R -Werte errechnet. Die Umlagerung des *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidins (1) in starker Säure verläuft intermolekular als Nitrierung eines *N*-Phenylguanidinium-Ions durch NO_2^{\oplus} . Es entstehen *o*- und *p*-Nitroderivate mit relativ zu Benzol nur geringfügig reduzierter Geschwindigkeit. – Zusammen mit ³⁵Cl-NQR-Messungen¹⁾ und der Beeinflussung von Redoxpotentialen bei Guanidinochinonen²⁾ zeigen diese Befunde, daß die Guanidino-Gruppe als mesomerer Elektronendonator wirkt. – Neben dem erwarteten –I-Effekt zeigt die Guanidinium-Gruppe trotz ihrer positiven Ladung und der Einschränkung der Mesomerie im Guanidinsystem einen deutlichen +M-Effekt.

Substituent Effect of the Guanidino and of the Guanidinium Group, Part I¹⁾

The Effect on ¹⁹F NMR Spectra of Fluorobenzenes and on the Aromatic Substitution

Taft's substituent parameters σ_I and σ_R are calculated from ¹⁹F NMR spectra of *N*-(fluorophenyl)guanidines and their salts. The rearrangement of *N*-nitro-*N'*-phenylguanidine (1) in strong acid is shown to be an intermolecular nitration of the *N*-phenylguanidinium cation by NO_2^{\oplus} . Both *o*- and *p*-nitro derivatives are formed at a rate which is but slightly retarded compared to that with benzene. – Together with results from ³⁵Cl-NQR spectra¹⁾ and redox potentials of guanidinoquinones²⁾ the above findings show that the guanidino group exerts only a +M-effect. – In addition to the expected –I-effect the guanidinium function shows a distinct +M-effect in spite of its positive charge and the reduced charge distribution in the guanidine system.

Seit die hohe Basizität des Guanidins durch die Mesomerie im planaren³⁾ Guanidinium-Ion geklärt wurde, ist diese auch als Y-Mesomerie⁴⁾ bezeichnete Eigenschaft oft untersucht worden. Ein stärkerer Einfluß von Substituenten hierauf läßt sich – entgegen anfänglichen irrtümlichen Messungen⁵⁾ und darauf basierender Theorie⁶⁾ – nur feststellen, wenn diese Atome oder Gruppen starke induktive oder mesomere Effekte zeigen⁷⁾. Durch Alkylgruppen wird die Basizität des

¹⁾ Teil II: W. Pies und A. Weiss, Chem. Ber. 111, 335 (1978), nachstehend.

²⁾ A. Heesing, U. Kappler und W. Rauh, Liebigs Ann. Chem. 1976, 2222.

³⁾ W. Theilacker, Z. Kristallogr. 90, 51, 256 (1935).

⁴⁾ J. Grund, J. Chem. Educ. 49, 100 (1972).

⁵⁾ T. L. Davis und R. C. Elderfield, J. Am. Chem. Soc. 54, 1499 (1932).

⁶⁾ L. Pauling, Die Natur der chemischen Bindung, 3. Aufl., S. 273, Verlag Chemie, Weinheim 1968.

⁷⁾ M. Charton, J. Org. Chem. 30, 969 (1965).

Guanidins ($pK'_b = -0.5^{7)}$) kaum verändert⁸⁾. Führt man aber ein Chloratom oder einen Phenylrest ein, so sinkt sie deutlich ab ($pK'_b = 4.5^9)$ bzw. $3.0^{10)}$.

Der Einfluß der Guanidiniumgruppe auf aromatische Systeme wurde bisher wenig untersucht. Die Guanidiniumgruppe gilt als einer von vielen positiv geladenen Substituenten, deren *meta*-dirigierende Wirkung ausschließlich auf ihrem $-I$ -Effekt beruht¹¹⁾.

Eine frühere Untersuchung¹²⁾ hatte schon gezeigt, daß dies nicht der einzige Effekt sein kann.

Daher wurde die Beeinflussung aromatischer Systeme, meist des Phenylringes, durch Guanidino- und Guanidinium-Gruppen mit Hilfe verschiedener, unabhängiger Methoden untersucht:

Einerseits lassen sich Unterschiede in der Elektronenkonfiguration unsubstituierter und substituierter Systeme aus ^{35}Cl -NQR- und ^{19}F -NMR-Messungen erkennen. Dabei sind die Resonanzfrequenzen bei ersteren bevorzugt gegenüber induktiven^{13,14)}, bei letzteren gegenüber induktiven wie mesomeren Effekten¹⁵⁾ sensibel (Kapitel 1.1 und 1.3).

Dagegen ist der Einfluß von Substituenten auf Redoxpotentiale chinoider Systeme vorwiegend von deren mesomeren Effekten beherrscht (Kapitel 1.2).

Schließlich zeigen Substitutionsmuster und kinetische Daten der intermolekularen Umlagerung des *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidins (**1**) die gegenläufige Wirkung der induktiven und mesomeren Effekte der Guanidiniumgruppe (Kapitel 2).

1. Spektroskopische und elektrochemische Untersuchungen induktiver und mesomerer Effekte

1.1 ^{35}Cl -NQR-Untersuchung des induktiven Effekts

Die Frequenz der NQR-Signale von substituierten Chlorbenzolen des allgemeinen Typs $\text{Cl}_x\text{C}_6\text{H}_5-x\text{Y}$ ist, wie die Arbeiten von A. Weiss und Mitarbb. gezeigt haben, abhängig vom induktiven Effekt des Substituenten Y, dagegen (fast) unabhängig von dessen mesomerer Wechselwirkung mit dem Phenylring^{13,14)}.

So zeigen positiv geladene Substituenten wie die Ammonium- und Trimethylammoniumgruppe eine deutliche Erhöhung der Frequenz, die dem $-I$ -Effekt dieser Funktionen entspricht.

Wie in der zweiten Veröffentlichung¹⁾ gezeigt wird, hat die Einführung der Guanidino-Gruppe keinen systematischen Einfluß auf die Frequenz der NQR-Linien. Der induktive Effekt kann nur gering sein; er wird evtl. von einem (zudem entgegengesetzt gerichteten, siehe Kapitel 1.3) mesomeren Effekt noch kompensiert.

Dagegen wird für die Guanidiniumgruppe ein deutlicher induktiver Effekt gefunden. Wie aufgrund des größeren Abstandes des Ladungsschwerpunktes zu erwarten ist, ist er geringer als bei Ammoniumfunktionen.

⁸⁾ S. J. Angyal und W. K. Warburton, J. Chem. Soc. **1951**, 2492.

⁹⁾ A. Heesing und G. Maleck, Tetrahedron Lett. **1967**, 3851.

¹⁰⁾ H. Koike, Nippon Kagaku Zasshi **83**, 917 (1962) [Chem. Abstr. **58**, 13301 e (1963)].

¹¹⁾ J. H. Ridd und J. H. P. Utley, Proc. Chem. Soc., London **1964**, 24; P. B. D. de la Mare und J. H. Ridd, Aromatic Substitution, S. 80, Butterworths, London 1959; S. R. Hartshorn und K. Schofield in W. Carruthers und J. K. Sutherland (Ed.), Progress in Org. Chem., Vol. 8, S. 303, Butterworths, London 1973.

¹²⁾ A. Heesing und U. Wernicke, Z. Naturforsch., Teil B **20**, 1165 (1965).

¹³⁾ D. Biedenapp und A. Weiss, J. Chem. Phys. **49**, 3933 (1968).

¹⁴⁾ Lit.¹⁾ und dort zitierte Literatur.

¹⁵⁾ J. W. Emsley und L. Phillips in J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe (Ed.), Progress in NMR Spectroscopy, Vol. 7, S. 3, Pergamon Press, Oxford 1971.

1.2 Auswirkung des mesomeren Effektes auf das Redoxgleichgewicht chinoider Systeme

In substituierten Chinonen wird das Redoxpotential durch Substitution des Ringes verschoben: Gruppen mit $-M$ -Effekt verringern die Elektronendichte im Ring und stabilisieren dadurch die chinoide Form¹⁶⁾. Induktive Effekte zeigen einen weit geringeren Einfluß.

Man findet oft eine gute Korrelation zwischen den $E_{1/2}$ - (oder den E_S -) Werten und den σ_p -Konstanten der Substituenten¹⁶⁾, da diese vor allem deren mesomere Effekte, weniger die induktiven wiedergeben¹⁷⁾.

Wir fanden bei der Untersuchung von 2-Guanidino-1,4-naphthochinonen²⁾, daß hierbei die Guanidinogruppe einen mäßigen $+M$ -Effekt zeigt, vergleichbar dem des Acetamidorestes. Aber auch die Guanidiniumgruppe wirkt als (schwacher) mesomere Elektronendonator, trotz der dadurch bedingten Störung der Mesomerie im Guanidiniumsystem.

1.3 ¹⁹F-NMR-Untersuchungen von induktiven und mesomeren Effekten

Gutowsky¹⁹⁾ zeigte, daß die δ_F -Werte aromatischer Fluorverbindungen des Typs FC_6H_4Y in einem linearen Zusammenhang mit den Hammettschen σ -Konstanten der Substituenten Y stehen. Taft deutete dies durch induktive und mesomere Effekte, die die Elektronendichte am Ort des Fluorkerns verändern und damit die Lage der Resonanzfrequenz verschieben²⁰⁾. Diese Korrelation von δ_F -Werten und den σ_I - und σ_R -Parametern wurde inzwischen an zahlreichen Beispielen gesichert^{15, 17)}.

Wir synthetisierten die *m*- und *p*-Fluorderivate verschiedener *N*-Phenylguanidine und maßen ihre ¹⁹F-NMR-Spektren (Tab. 2). Als Lösungsmittel diente Dimethylformamid, in dem Vergleichssubstanzen (Fluorbenzol, 4-Fluoranilin) kaum lösungsmittelbedingte Verschiebungen erfuhren, im Gegensatz zu Methanol, das als Donator für H-Brücken (zum Fluoratom) deutliche Effekte zeigte^{21, 15)}.

Auch der Einfluß von Konzentration und Gegenion war in diesem stark polaren Lösungsmittel gering.

Nach den Gleichungen von Taft²¹⁾ errechneten wir aus den Meßergebnissen die σ_I - und σ_R -Konstanten der Substituenten. Die Ergebnisse sind in der Tab. 1 wiedergegeben, zusammen mit denen für analoge Funktionen, die wir zum Vergleich ermittelten.

Die Guanidinogruppe zeigt keinen induktiven Effekt. Dies stimmt mit den ³⁵Cl-NQR-Ergebnissen überein (Kapitel 1.1).

Sie ähnelt darin eher einer Amino- als einer Acetamidogruppe ($\sigma_I = 0.10$ bzw. 0.28 ²²⁾). Eine weitere Substitution durch eine *tert*-Butyl- bzw. Phenylgruppe bewirkt nur noch gering-

¹⁶⁾ J. Prosz, V. Cielezsky und K. Györfi, Polarographie, 1. Aufl., Akademiai Kiado, Budapest 1967.

¹⁷⁾ Zur Aufteilung in induktive und mesomere Effekte und die damit verbundene Problematik siehe Lit.¹⁵⁾ und ¹⁸⁾.

¹⁸⁾ L. P. Hammett, Physikalische Organische Chemie, 1. Aufl., S. 345f., Verlag Chemie, Weinheim 1973.

¹⁹⁾ H. S. Gutowsky, D. W. McCall, B. R. McGarvey und L. H. Meyer, J. Am. Chem. Soc. **74**, 4809 (1952).

²⁰⁾ R. W. Taft, J. Am. Chem. Soc. **79**, 1045 (1957).

²¹⁾ R. W. Taft, E. Price, I. R. Fox, I. C. Lewin, K. K. Andersen und G. T. Davis, J. Am. Chem. Soc. **85**, 709, 3146 (1963).

²²⁾ Die σ -Werte wurden der kritischen Übersicht von O. Exner entnommen: O. Exner in N. B. Chapman und J. Shorter (Ed.), Advances in Linear Free Energy Relationships, S. 1, Plenum Press, London 1972.

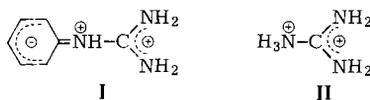
füüge Verschiebungen. Dagegen ist der mesomere Effekt der Guanidinogruppe relativ groß; er liegt zwischen denen von Amino- und Acetamidogruppen ($\sigma_R = -0.48$ bzw. -0.30^{22}).

Tab. 1. σ_I - und σ_R -Werte von Stickstofffunktionen im Benzolring

Funktion	σ_I	σ_R	Funktion	σ_I	σ_R
Guanidino	-0.01	-0.37	Acetamido	0.19	-0.26
<i>N'</i> - <i>tert</i> -Butylguanidino	-0.06	-0.38	Guanidinium	0.34	-0.14
<i>N'</i> -Phenylguanidino	0.08	-0.36	<i>N'</i> - <i>tert</i> -Butylguanidinium	0.26	-0.12
<i>N'</i> -Nitroguanidino	0.25	-0.17	<i>N'</i> -Phenylguanidinium	0.30	-0.15
Guanidinomethyl	-0.05	-0.11	Guanidiniummethyl	0.08	-0.07
<i>N'</i> -Methylureido	0.14	-0.33	<i>N'</i> -Nitroguanidino-Anion	0.08	-0.27
<i>N'</i> -Phenylureido	0.20	-0.31			

Bei der Guanidiniumfunktion hängt der induktive Effekt ebenfalls kaum von der weiteren Substitution ab. Er ist deutlich kleiner (σ_I ca. 0.30) als der von Ammoniumgruppen ($\sigma_I = 0.6$ bis 0.9, je nach Substitution²²). Denn die größere Entfernung des Ladungsschwerpunktes bedingt, daß diese Funktion hierin eher einer Ammoniummethylgruppe ($-\text{CH}_2\text{NH}_3^+$; $\sigma_I = 0.25^{22}$) ähnelt, die etwa den gleichen Abstand²³ der Ladung vom Fluoratom zeigt. Auch hier bestätigen die ³⁵Cl-NQR-Werte die Zurückführung der chemischen Verschiebung auf induktive (und mesomere) Effekte.

Auffallend ist aber, daß die Guanidiniumfunktion als – wenn auch schwacher – mesomere Elektronendonator anzusehen ist. Ihr σ_R -Wert von -0.14 ist vergleichbar mit dem des Chlors ($\sigma_R = -0.20^{22}$) und liegt deutlich unter den Werten von Amino- und Acetamidogruppen ($\sigma_R = -0.48$ bzw. -0.30^{22}). Am Grundzustand müssen Grenzstrukturen beteiligt sein, in denen das Guanidinsystem formal zwei positive Ladungen trägt (I).



Erleichtert wird dies durch die Möglichkeit zur Amidin-Mesomerie, die auch in diesen Strukturen noch verbleibt. Analog ist auch zu verstehen, daß das Guanidin selbst wie auch seine Alkylderivate in konzentrierter Schwefelsäure bereits zu über 20% diprotoniert sind (II)²⁴.

Das Auffinden des +M-Effektes stimmt zudem überein mit der Deutung der polarographischen Untersuchung von Guanidinochinonen (Kapitel 1.2) und ersten Befunden zur elektrophilen aromatischen Substitution des *N*-Phenylguanidinium-Kations¹² (vgl. auch Kapitel 2).

Hierdurch unterscheidet sich die Guanidiniumgruppe entscheidend von den einfachen Ammoniumfunktionen ($-\text{NH}_3^+$, $-\text{NR}_3^+$), die formal keine Mesomeriemöglichkeit haben.

²³ Zur Wirkungsweise polarer Effekte vgl.: R. D. Topsom in R. W. Taft (Ed.), Progress in Phys. Org. Chem., Vol. 12, S. 1, Interscience, New York 1976.

²⁴ G. Williams und M. L. Hardy, J. Chem. Soc. 1953, 2560; S. Limatibul und J. W. Watson, J. Org. Chem. 36, 3805 (1971).

(Die Deutung der kleinen negativen σ_R -Werte dieser Gruppen (z. B. $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^{\oplus}$: -0.08) ist umstritten²⁵⁾.)

Sie kann als Antipode von positiven Gruppen mit Elementen aus höheren Perioden angesehen werden: diese zeigen infolge freier d-Orbitale $-M$ -Effekte, wie wir auch für die Dimethylsulfoniumgruppe ($\sigma_I = 0.78$; $\sigma_R = 0.12$ ²⁶⁾) fanden.

Werden Guanidino- oder Guanidiniumgruppen durch ein sp^3 -hybridisiertes C-Atom vom aromatischen Ring getrennt, so entfällt ihre mesomere Wechselwirkung. Die Guanidinomethyl-Gruppe unterscheidet sich kaum noch von einer Alkylgruppe; bei der positiv geladenen Guanidiniummethyl-Funktion ist noch ein geringfügiger induktiver Effekt²³⁾ erkennbar.

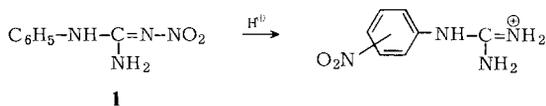
Wir untersuchten auch die N' -Nitroguanidino-Funktion anhand der N -Fluorphenyl- N' -nitroguanidine. Hier verändert der weitere Substituent die Eigenschaften erheblich: man findet eine deutliche elektronenziehende induktive Wirkung, verbunden mit einem stark verringerten $+M$ -Effekt. Bei der Überführung in das Anion verschwindet der $-I$ -Effekt wie erwartet weitgehend, der $+M$ -Effekt steigt wieder an.

Harnstoff-Funktionen zeigen einen deutlich größeren induktiven Effekt als die Guanidinogruppe, aber einen kleineren als der Acetamidorest. Dagegen ist ihre mesomere Wechselwirkung mit dem Phenylring von etwa gleicher Größe.

2. Auswirkung der Guanidiniumgruppe auf die aromatische Substitution; die Umlagerung des N -Nitro- N' -phenylguanidins

Wir hatten schon früher die säurekatalysierte, intermolekulare Umlagerung eines N -Chlor- N' -phenylguanidins untersucht¹²⁾. Dabei wird das in der konzentrierten Schwefelsäure intermediär gebildete N -Phenylguanidinium-Ion, trotz seiner positiven Ladung, bevorzugt in o - und p -Stellung chloriert. Wegen der Zersetzlichkeit der N -Chlorderivate und des uneinheitlichen Ablaufs der Reaktion unterblieb eine weitere Bearbeitung.

Wir untersuchten jetzt die ebenfalls säurekatalysierte aromatische Umlagerung des N -Nitro- N' -phenylguanidins (**1**) in kernnitrierte Produkte, die mit einer Ausbeute von fast 100% abläuft.



Als Reaktionsmedium wurde das Gemisch Eisessig/Schwefelsäure gewählt, in dem sich **1** ohne Zersetzung gut löste.

2.1 Analytik

Wir entwickelten chromatographische Verfahren, die durch quantitative Trennungen an Kationenaustauscher- und Kieselgelsäulen (HPLC-Verfahren) erlaubten, den zeitlichen Ablauf der Reaktion zu verfolgen. Lediglich die Ausgangsverbindung konnte nicht hinreichend genau erfaßt werden, da sie sich nicht von (wohl acetylierten) Nebenprodukten trennen ließ.

²⁵⁾ P. J. Q. English, A. R. Katritzky, T. T. Tidwell und R. D. Topsom, J. Am. Chem. Soc. **90**, 1767 (1968).

²⁶⁾ In der Literatur sind σ_R -Werte von $+0.25$ ²⁵⁾ und $+0.16$ ²⁷⁾ angegeben.

²⁷⁾ J. M. Angelelli, R. T. C. Brownlee, A. R. Katritzky, R. D. Topsom und L. Yakhontov, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4500 (1969).

2.2 Säurekatalyse

Wir konnten zeigen, daß die Reaktion spezifisch säurekatalysiert ist. Die Bildung von 2- und 4-Nitrophenylguanidin läuft in deuterierter Säure (D_2SO_4 in $[OD]$ Essigsäure) um den Faktor 2.6 schneller ab. Ein derartiger Lösungsmittel-Isotopeneffekt ist typisch für eine Reaktion, in der die Ausgangsverbindung in einem schnellen Vorgleichgewicht partiell protoniert wird²⁸⁾.

2.3 Intermolekularität

Als nächstes war zu klären, ob die Reaktion intra- oder intermolekular abläuft. Von *N*-Nitro- und *N*-Nitroso-Derivaten des Anilins ist bekannt, daß die Umlagerung auf beiden Wegen erfolgen kann, die z. T. nebeneinander ablaufen. Bereits geringe Unterschiede in der Substitution (z. B. *N*-Methylierung) können den Mechanismus völlig verändern²⁹⁾.

Bei der Umlagerung von **1** in das *ortho*-Derivat bot sich ein intramolekularer Ablauf über einen cyclischen, sechsgliedrigen Übergangszustand an, in Analogie zur *o*-Claisen-Umlagerung von Allylarylethern.

Wir führten hierzu folgende Versuche durch:

a) Wie schon von unsubstituierten und alkylsubstituierten Nitroguanidinen bekannt^{30,31)}, entsteht aus **1** in einem sich relativ schnell einstellenden Gleichgewicht und unter Protonierung zuerst das *N*-Phenylguanidinium-Ion (Abb.). Bei niedriger Acidität (Essigsäure ohne Zusatz von H_2SO_4) kann erreicht werden, daß sich zwar das *N*-Phenylguanidin bildet, die Nitrierung aber nur noch sehr langsam verläuft.

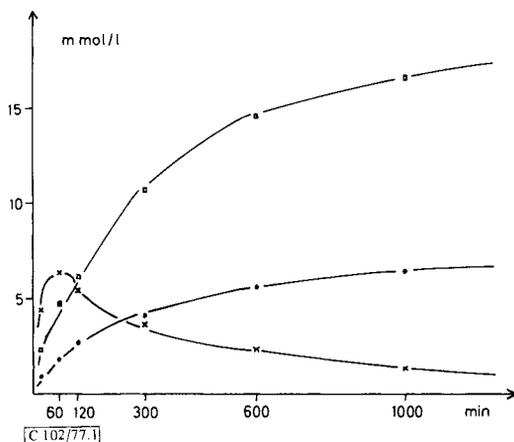


Abb.: Produktbildung bei der säurekatalysierten Umlagerung von **1** (bei 25°C).
 x : *N*-Phenylguanidin; : : *N*-(2-Nitrophenyl)guanidin; □ : *N*-(4-Nitrophenyl)guanidin

²⁸⁾ H. J. Shine in B. S. Thyagarajan (Ed.), *Mechanisms of Molecular Migrations*, Bd. 2, S. 191, Interscience Publishers, New York 1969; K. Schwetlick, *Kinetische Methoden zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen*, 1. Aufl., S. 279, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.

²⁹⁾ *N*-Nitro-Derivate: W. N. White in B. S. Thyagarajan (Ed.), *Mechanisms of Molecular Migrations*, Bd. 3, S. 109, Interscience Publishers, New York 1971. *N*-Nitroso-Derivate: D. L. H. Williams, *Tetrahedron* **31**, 1343 (1975).

³⁰⁾ C. Holstead und A. H. Lamberton, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3349.

³¹⁾ J. C. Lockhart, *J. Chem. Soc.* **1966B**, 1174.

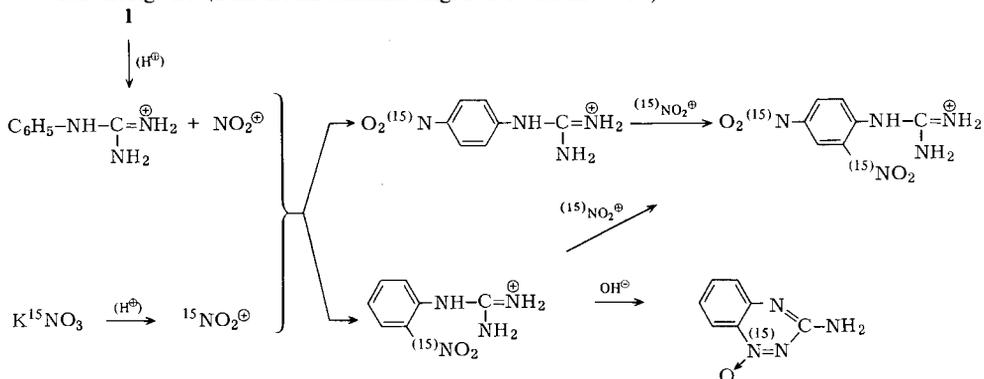
b) Von Anisol werden die Nitrogruppen quantitativ abgefangen unter Bildung von 2- und 4-Nitroanisol.

c) Die Umsetzung von **1** mit *N*-Nitroguanidin, das in stark saurer Lösung im Gleichgewicht mit dem Guanidinium- und Nitronium-Ion steht³⁰⁾, führt zum gleichen Isomerenmisch wie bei der Umlagerung von **1** und läuft mit vergleichbarer Geschwindigkeit ab.

d) Eine Transnitrierung – die direkte Übertragung einer Nitrogruppe von **1** auf ein zweites Molekül **1** oder auf *N*-Phenylguanidin – scheidet aus. Dies würde eine Reaktion zweiter Ordnung bezüglich **1** bedingen. Wir fanden aber, daß die Bildung der Produkte nach einer Reaktion erster Ordnung abläuft.

e) Wir haben die Umlagerung in Gegenwart von $K^{15}NO_3$ durchgeführt. Das indizierte Nitrat durfte dabei nur mit ca. 0.2 mol (bezogen auf **1**) eingesetzt werden, da die Zweitnitrierung auffallend leicht erfolgt. Das Dinitroprodukt ist aber massenspektrometrisch nur schwer zu untersuchen. Das *ortho*-Derivat wurde zur Bestimmung der Indizierung mittels Natronlauge zum gut zu reinigenden 3-Amino-1,2,4-benzotriazin-1-oxid cyclisiert³²⁾ (siehe Schema).

In beiden *N*-(Nitrophenyl)guanidinen wurde ein Einbau von ^{15}N aus dem Nitrat gefunden. Die Höhe der ^{15}N -Indizierung³³⁾ beweist eine vollkommene Gleichgewichtseinstellung zwischen der Nitrogruppe von **1** und dem Nitrat, die über das Nitronium-Ion erfolgt ist. (Dies ist im Schema angedeutet durch (^{15}N) .)



Damit ist gesichert, daß die Kernnitrierung als elektrophile Substitution des *N*-Phenylguanidinium-Ions durch NO_2^+ abläuft.

2.4 Effekt der Guanidiniumgruppe auf die Zweitsubstitution

Der Einfluß zeigt sich in zwei Punkten:

a) Es entstehen nur *ortho*- und *para*-Produkte und zwar im Verhältnis 28:72. Das *meta*-Derivat, das bei anderen positiv geladenen Substituenten ausschließlich oder ganz bevorzugt entsteht¹¹⁾, läßt sich nicht nachweisen (unter 1%).

b) Die Reaktionsgeschwindigkeit wird relativ zu Benzol geringfügig gesenkt: bei einem Konkurrenzversuch zwischen *N*-Phenylguanidin und Benzol um Ammoniumnitrat (Molverhältnis 1:1:1) entstand zu 67% (relativ) Nitrobenzol; zu 33% entstanden die *N*-(Nitrophenyl)guanidine.

³²⁾ F. Arndt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 3526 (1913).

³³⁾ Als Indizierung wird der Teil des ^{15}N -Gehaltes bezeichnet, der den natürlichen Gehalt (0.37%) übersteigt.

Die Guanidiniumgruppe ist danach ein Substituent 1. Ordnung von der Art der Halogene. Die *o*-/*p*-dirigierende Wirkung spricht für einen +M-Effekt, wie er sich auch aus den Redoxpotentialen protonierter Guanidinochinone und den ¹⁹F-NMR-Messungen ergeben hat. Er ist nicht sehr groß, da bei der Ausdehnung der Mesomerie auf das aromatische System eine Anhäufung positiver Ladung und eine partielle Aufhebung der Y-Mesomerie⁴⁾ in der Guanidiniumgruppe in Kauf genommen werden muß (I).

Daher kann die Wirkung des +M-Effektes auf die Reaktionsgeschwindigkeit durch den -I-Effekt überkompensiert werden. Hierzu paßt, daß sich die Guanidiniummethyl-Gruppe nicht von einem Alkylrest unterscheidet: bei der deutlich schnelleren Umlagerung des *N*-Benzyl-*N'*-nitroguanidins entsteht bevorzugt das *o*-Derivat (*o*:*m*:*p* = 71:1:29).

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

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Verfahren

IR-Spektren: Perkin-Elmer Geräte 157 und 257. Feststoffe wurden als KBr-Preßlinge, flüssige Substanzen als dünne Schicht zwischen Natriumchloridscheiben gemessen. — Massenspektren: Gerät CH-4 der Firma Varian-MAT. Quellentemp.: 140°C; Ionisierungsspannung: 40 eV. — Die Identität von Substanzen wurde durch Vergleich ihrer Schmelzpunkte und IR-Spektren mit denen authent. Proben bewiesen. — Bei Destillationen im rotierenden Kugelrohr (Gerät der Firma Büchi) ist die Luftbad-Temp. angegeben.

2. Darstellung der Substanzen für die ¹⁹F-NMR-Untersuchungen

2.1 *N*-(Fluorphenyl)guanidine und deren Nitrate

N-(3-Fluorphenyl)guanidin: 3-Fluoranilin wird mit methanol. Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. 5.0 g Hydrochlorid und 1.56 g Cyanamid werden 10 h in 20 ml siedendem absol. Ethanol erhitzt. Man engt i. Vak. ein, versetzt mit 20 ml Wasser, dann mit überschüssiger 30proz. Natronlauge. Nach 2–3 h bei 20°C saugt man die Base ab, trocknet sie und kristallisiert sie aus absol. Benzol um. Ausb. 2.3 g (44%); Schmp. 96°C.

$C_7H_8FN_3$ (153.2) Ber. C 54.89 H 5.26 N 27.43 Gef. C 54.97 H 5.34 N 27.97

N-(4-Fluorphenyl)guanidin wird analog hergestellt. Ausb. 2.9 g (56%); Schmp. 119°C.

Gef. C 55.18 H 5.40 N 27.94

N-(3-Fluorphenyl)guanidinium-nitrat: Man löst 1.0 g des Guanidins in 2 ml Ethanol und versetzt bei 0°C mit 1.2 ml kalter, halbkonz. Salpetersäure. Das Nitrat wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.72 g (51%); Schmp. 165°C.

N-(4-Fluorphenyl)guanidinium-nitrat wird analog hergestellt. Ausb. 0.81 g (57%); Schmp. 186°C.

2.2 *N*-(Fluorbenzyl)guanidine und deren Nitrate

3-Fluorbenzylamin: Analog zu Lit.³⁴⁾ setzt man 10.0 g 3-Fluorbenzylchlorid mit 10.0 g Phthalimid zum *N*-(3-Fluorbenzyl)phthalimid um, das mit Hydrazin gespalten wird. Das 3-Fluorbenzylamin wird im Kugelrohr destilliert. Ausb. 4.1 g (47%); Sdp. 165°C.

4-Fluorbenzylamin wird analog dargestellt. Ausb. 4.3 g (50%); Sdp. 190°C.

³⁴⁾ R. H. F. Manske, *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, 83 (1943).

N-(3-Fluorbenzyl)guanidinium-sulfat: 4.1 g 3-Fluorbenzylamin und 4.7 g *S*-Methylisothiuronium-sulfat werden 6 h in 20 ml siedendem Ethanol erhitzt. Man saugt das *N*-(3-Fluorbenzyl)guanidinium-sulfat ab, wäscht es mit Ethanol und trocknet. Ausb. 5.8 g (82%).

N-(4-Fluorbenzyl)guanidinium-sulfat wird analog dargestellt. Ausb. 5.4 g (76%).

N-(3-Fluorbenzyl)guanidin: Aus 4.0 g des rohen Sulfats wird mit überschüssiger 30proz. Natronlauge das *N*-(3-Fluorbenzyl)guanidin freigesetzt, das, wie für die *N*-(Fluorphenyl)guanidine beschrieben, aufgearbeitet wird. Ausb. 2.0 g (65%); Schmp. 83°C.

$C_8H_{10}FN_3$ (167.2) Ber. C 57.47 H 6.03 N 25.13 Gef. C 57.15 H 5.99 N 25.35

N-(4-Fluorbenzyl)guanidin wird analog dargestellt. Ausb. 1.4 g (45%); Schmp. 58–62°C.

Gef. C 57.23 H 6.12 N 25.03

N-(3-Fluorbenzyl)guanidinium-nitrat: Man löst 1.1 g des Sulfats bei 90°C in 200 ml Wasser und versetzt mit der wäbr. Lösung von 0.67 g Bariumnitrat. Nach 24 h saugt man vom Bariumsulfat ab und engt die Lösung i. Vak. ein. Das Nitrat wird abgesaugt und aus wenig Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.76 g (65%); Schmp 159°C.

N-(4-Fluorbenzyl)guanidinium-nitrat wird analog dargestellt. Ausb. 0.77 g (64%); Schmp. 155°C.

2.3 *N*-Fluorphenyl-*N'*-phenylguanidine und deren Nitrate

N-(3-Fluorphenyl)-*N'*-phenylguanidin: 5.0 g 3-Fluoranilinium-chlorid und 4.0 g Phenylcyanamid³⁵⁾ werden 20 h in 20 ml siedendem absol. Ethanol erhitzt. Man engt i. Vak. ein und versetzt mit 50 ml Wasser, dann mit überschüssiger 30proz. Natronlauge. Nach mehreren h bei 0°C saugt man das *N*-(3-Fluorphenyl)-*N'*-phenylguanidin ab, trocknet es und kristallisiert aus absol. Benzol um. Ausb. 3.4 g (43%); Schmp. 130°C.

$C_{13}H_{12}FN_3$ (229.3) Ber. C 68.11 H 5.28 N 18.33 Gef. C 68.03 H 5.23 N 18.54

N-(4-Fluorphenyl)-*N'*-phenylguanidin wird analog hergestellt. Ausb. 3.2 g (41%); Schmp. 109°C.

Gef. C 68.27 H 5.48 N 18.05

N-(3-Fluorphenyl)-*N'*-phenylguanidinium-nitrat: 1.2 g der Base wird, wie unter 2.1 beschrieben, mit Salpetersäure umgesetzt. Ausb. 0.90 g (59%); Schmp. 173–175°C.

N-(4-Fluorphenyl)-*N'*-phenylguanidinium-nitrat wird analog dargestellt. Ausb. 0.95 g (62%); Schmp. 163–165°C (Zers.).

2.4 *N*-*tert*-Butyl-*N'*-(fluorphenyl)guanidine und deren Nitrate

N-*tert*-Butyl-*N'*-(3-fluorphenyl)guanidin: 5.0 g 3-Fluoranilinium-chlorid und 3.5 g *tert*-Butylcyanamid³⁶⁾ werden 13 h in 20 ml siedendem absol. Ethanol erhitzt. Man arbeitet auf, wie für die *N*-(Fluorphenyl)guanidine beschrieben. Ausb. 2.9 g (41%); Schmp. 74°C.

$C_{11}H_{16}FN_3$ (209.3) Ber. C 63.13 H 7.71 N 20.08 Gef. C 63.05 H 8.00 N 20.02

N-*tert*-Butyl-*N'*-(4-fluorphenyl)guanidin wird analog dargestellt. Ausb. 3.1 g (44%); Schmp. 91°C.

Gef. C 63.45 H 8.09 N 19.90

N-*tert*-Butyl-*N'*-(3-fluorphenyl)guanidinium-nitrat: 0.95 g der Base wird, wie unter 2.1 beschrieben, mit Salpetersäure umgesetzt. Ausb. 0.72 g (77%); Schmp. 160–165°C (Zers.).

N-*tert*-Butyl-*N'*-(4-fluorphenyl)guanidinium-nitrat: 1.08 g der Base wird, wie unter 2.1 beschrieben, mit Salpetersäure umgesetzt. Ausb. 0.89 g (95%); Schmp. 170–178°C (Zers.).

³⁵⁾ F. Berger, Monatsh. Chem. 5, 217 (1884).

³⁶⁾ T. Mukaiyama, S. Ohishi und H. Takamura, Bull. Chem. Soc. Jpn. 27, 416 (1954).

2.5 *N*-Fluorphenyl-*N'*-nitroguanidine

N-(3-Fluorphenyl)-*N'*-nitroguanidin: Zur Suspension von 2.5 g 3-Fluoranilin in 7.5 ml Wasser gibt man 3.0 g *N*-Methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidin^{37, 38}). Man rührt langsam, bis die Gasentwicklung beendet ist und läßt 12 h stehen. Der Niederschlag wird mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (40%); Schmp. 171 °C.

$C_7H_7FN_4O_2$ (198.2) Ber. C 42.43 H 3.56 N 28.27 Gef. C 42.57 H 3.49 N 28.35

N-(4-Fluorphenyl)-*N'*-nitroguanidin wird analog dargestellt. Ausb. 1.9 g (47%); Schmp. 150 °C.
Gef. C 42.65 H 3.64 N 28.59

2.6 Substituierte (Fluorphenyl)harnstoffe

N-(3-Fluorphenyl)-*N'*-methylharnstoff: 5.6 g 3-Fluoranilin und 2.9 g Methylisocyanat werden in 300 ml absol. Ether 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt auf 50 ml ein, saugt den Harnstoff ab und kristallisiert aus viel Wasser um. Ausb. 6.2 g (73%); Schmp. 122 °C.

$C_8H_9FN_2O$ (168.2) Ber. C 57.13 H 5.39 N 16.66 Gef. C 57.31 H 5.33 N 16.45

N-(4-Fluorphenyl)-*N'*-methylharnstoff wird analog hergestellt. Ausb. 5.8 g (69%); Schmp. 176 °C.

Gef. C 57.34 H 5.28 N 16.71

N-(3-Fluorphenyl)-*N'*-phenylharnstoff wird analog aus 5.6 g 3-Fluoranilin und 6.0 g Phenylisocyanat dargestellt. Ausb. 7.3 g (63%); Schmp. 201 °C.

$C_{13}H_{11}FN_2O$ (230.2) Ber. C 67.81 H 4.82 N 12.17 Gef. C 68.02 H 4.74 N 12.42

N-(4-Fluorphenyl)-*N'*-phenylharnstoff wird analog dargestellt. Ausb. 6.7 g (58%); Schmp. 240 °C.
Gef. C 67.98 H 4.69 N 12.36

2.7 (Fluorphenyl)dimethylsulfonium-pikrate

Die Darstellung erfolgt analog zu der des Phenylderivats⁴⁰:

3-Fluorathioanisol: 10.0 g 3-Fluoranilin werden in 5 N HCl bei 0 °C diazotiert. Diese Lösung tropft man langsam in eine auf 60 °C erwärmte ethanol. Lösung von Kalium-*O*-ethylthiocarbonat (hergestellt aus 3.5 g Kalium, 50 ml absol. Ethanol und 7.0 g Schwefelkohlenstoff). Das *O*-Ethyl-*S*-(3-fluorphenyl)dithiocarbonat wird mit Petrolether ausgeschüttelt, der nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 abdestilliert wird. 15 g des rohen Esters werden mit der Lösung von 15 g KOH in 50 ml Ethanol 2 h zum Sieden erhitzt. Dann versetzt man mit 9.0 g Dimethylsulfat und erhitzt 3 h zum Sieden. Die Lösung wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 150 ml Ligroin extrahiert. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und destilliert das 3-Fluorathioanisol im Kugelrohr. Sdp. 188 °C; Ausb. 5.1 g (52%).

Das 4-Fluorathioanisol wird analog dargestellt. Sdp. 74 °C/10 Torr; Ausb. 5.9 g (60%).

(3-Fluorphenyl)dimethylsulfonium-pikrat: 5.0 g des rohen 3-Fluorathioanisols werden mit 4.5 g Dimethylsulfat 2 d auf 100 °C erhitzt. Man versetzt mit 25 ml Wasser, dann mit einer gesättigten wäbr. Lösung von 8.3 g Natriumpikrat. Das Sulfonium-pikrat wird abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 3.0 g (22%); Schmp. 120 °C.

$[C_8H_{10}FS]C_6H_2N_3O_7$ (385.3) Ber. C 43.63 H 3.14 N 10.90 Gef. C 43.82 H 3.50 N 11.14

(4-Fluorphenyl)dimethylsulfonium-pikrat wird analog dargestellt. Ausb. 3.2 g; Schmp. 112 °C.

Gef. C 43.30 H 3.25 N 11.01

³⁷⁾ A. F. McKay und G. F. Wright, J. Am. Chem. Soc. **69**, 3028 (1947).

³⁸⁾ Die potentiell krebserregende Wirkung³⁹⁾ der Nitrosoverbindung erfordert besondere Vorsicht bei der Handhabung. Reste, Mutterlaugen etc. lassen sich mit konz. Ammoniak zerstören.

³⁹⁾ R. Schoental, Nature (London) **209**, 726 (1966).

⁴⁰⁾ J. W. Baker und W. G. Moffitt, J. Chem. Soc. **1930**, 1722.

3. Messung der ^{19}F -NMR-Spektren

3.1 Standardbedingungen

Die Substanzen wurden als 0,25 M Lösungen in absol. Dimethylsulfoxid gegen Fluorbenzol als inneren Standard¹⁵⁾ gemessen. Verwendet wurde das Gerät A 56/60 der Firma Varian. Meßwerte: siehe Tab. 2.

Tab. 2. ^{19}F -NMR-Meßwerte (δ_{F} -Skala: negative Werte entsprechen einer Verschiebung zu tieferem Feld)

Substanzen	freie Base	Nitrat
<i>N</i> -(3-Fluorphenyl)guanidin	0.67	-1.81
<i>N</i> -(4-Fluorphenyl)guanidin	11.53	2.27
<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyl- <i>N'</i> -(3-fluorphenyl)guanidin	1.02	-1.28
<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyl- <i>N'</i> -(4-fluorphenyl)guanidin	12.12	2.20
<i>N</i> -(3-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -phenylguanidin	0.00	-1.56
<i>N</i> -(4-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -phenylguanidin	10.70	2.75
<i>N</i> -(3-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -nitroguanidin	-1.14	-
<i>N</i> -(4-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -nitroguanidin	3.94	-
<i>N</i> -(3-Fluorbenzyl)guanidin	0.99	0.00
<i>N</i> -(4-Fluorbenzyl)guanidin	4.18	1.99
<i>N</i> -(3-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -methylharnstoff	-0.39	-
<i>N</i> -(4-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -methylharnstoff	9.36	-
<i>N</i> -(3-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -phenylharnstoff	-0.82	-
<i>N</i> -(4-Fluorphenyl)- <i>N'</i> -phenylharnstoff	8.33	-
3-Fluoranilin	0.90	-2.34 ^{a)}
4-Fluoranilin	16.90	-3.44 ^{a)}
3'-Fluoracetanilid	-0.78	-
4'-Fluoracetanilid	6.85	-
(3-Fluorphenyl)dimethylsulfonium-pikrat	-	-4.97 ^{b)}
(4-Fluorphenyl)dimethylsulfonium-pikrat	-	-8.59 ^{b)}

^{a)} Hydrochlorid

^{b)} Pikrat.

3.2 Variation der Bedingungen

Einfluß der Konzentration: Das Signal des *N*-(4-Fluorphenyl)guanidins verschiebt sich von 647 nach 649 Hz bei einer Erhöhung der Konzentration von 5.5 auf 33%. Beim Nitrat lag der Effekt (127 bzw. 128 Hz) innerhalb der Fehlergrenze bei einer Erhöhung der Konzentration von 5.0 auf 25%.

Einfluß des Anions: Der Übergang vom Nitrat zum Chlorid des *N*-(4-Fluorphenyl)guanidins bewirkt eine Änderung von 3 Hz.

4. Substanzen für die ^{35}Cl -NQR-Untersuchungen

Allgemeine Vorschriften

a) Die Chloraniline werden mit überschüssiger konz. methanol. Salzsäure in die Hydrochloride übergeführt, die aus absol. Methanol umkristallisiert werden.

b) 0.1 mol des Hydrochlorids und 4.5 g Cyanamid werden in 150 ml Ethanol und 150 ml Wasser gelöst. Man versetzt mit 1 ml konz. Salzsäure und erhitzt 10 h unter Rückfluß. Das Lösungsmittel

wird i. Vak. entfernt, der Sirup mit 100 ml Wasser und überschüssiger 30proz. Natronlauge versetzt. Nach 2–3 h bei 0°C wird das Guanidin abfiltriert, getrocknet und aus absol. Benzol umkristallisiert (vgl. Tab. 3).

Tab. 3. *N*-(Chlorphenyl)guanidine $\text{Cl}_x\text{C}_6\text{H}_{5-x}\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$

$\text{Cl}_x\text{C}_6\text{H}_{5-x}$	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Analyse
2-ClC ₆ H ₄	84	105	C ₇ H ₈ ClN ₃ (169.6) Ber. C 49.57 H 4.75 N 24.77 Gef. C 49.49 H 4.93 N 24.72
3-ClC ₆ H ₄	70	108	Gef. C 49.54 H 4.67 N 24.81
4-ClC ₆ H ₄	72	122	Gef. C 49.67 H 4.58 N 24.63
2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	63	131	C ₇ H ₇ Cl ₂ N ₃ (204.1) Ber. C 41.20 H 3.46 N 20.59 Gef. C 41.16 H 3.63 N 20.81
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	72	143	Gef. C 41.68 H 3.53 N 20.96
2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	67	148	Gef. C 40.97 H 3.71 N 20.91
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	74	179	Gef. C 41.38 H 3.73 N 20.84

c) Die Lösung von 20 mmol Base in 5 ml Ethanol wird bei 5°C mit 3.5 ml kalter, halbkonz. Salpetersäure versetzt. Nach 3 h bei 0°C wird das Guanidinium-nitrat abgesaugt und aus wenig Ethanol umkristallisiert (vgl. Tab. 4).

Tab. 4. *N*-(Chlorphenyl)guanidinium-nitrate $\text{Cl}_x\text{C}_6\text{H}_{5-x}\text{NHC}(\text{NH}_2)_2^{\oplus} \text{NO}_3^{\ominus}$

$\text{Cl}_x\text{C}_6\text{H}_{5-x}$	Schmp. (°C)	Analyse
2-ClC ₆ H ₄	193	[C ₇ H ₆ ClN ₃] ⁺ NO ₃ ⁻ (232.6) Ber. C 36.14 H 3.90 N 24.09 Gef. C 36.44 H 3.76 N 24.29
3-ClC ₆ H ₄	179	Gef. C 36.53 H 3.63 N 23.84
4-ClC ₆ H ₄	163	Gef. C 36.30 H 3.58 N 24.37
2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	192 (Zers.)	[C ₇ H ₅ Cl ₂ N ₃] ⁺ NO ₃ ⁻ (267.1) Ber. C 31.49 H 3.02 N 20.98 Gef. C 31.71 H 3.02 N 20.99
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	190	Gef. C 31.24 H 3.23 N 21.29
2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	204	Gef. C 31.53 H 3.19 N 21.08
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	173	Gef. C 31.27 H 3.07 N 21.12

d) 20 mmol Base werden in 80 ml absol. CCl₄ unter Erwärmen gelöst. Hierzu gibt man in deutlichem Überschuß eine gesättigte Lösung von HBr in absol. CH₂Cl₂ (ca. 150 ml). Die sehr hygroskopischen Guanidinium-bromide werden abgesaugt, mit wenig absol. Ether gewaschen, getrocknet und sofort in den Meßampullen abgeschmolzen (vgl. Tab. 5).

5. Messung der ³⁵Cl-NQR-Spektren

Messung und Auswertung sind in der zweiten Veröffentlichung beschrieben¹⁾.

Tab. 5. *N*-(Chlorphenyl)guanidinium-bromide $\text{Cl}_x\text{C}_6\text{H}_{5-x}\text{NHC}(\text{NH}_2)_2^{\oplus} \text{Br}^{\ominus}$

$\text{Cl}_x\text{C}_6\text{H}_{5-x}$	Schmp. (°C)	Analyse
2-ClC ₆ H ₄	141	[C ₇ H ₉ ClN ₃]Br (250.5) Ber. C 33.56 H 3.62 N 16.77 Gef. C 33.61 H 3.73 N 16.81
3-ClC ₆ H ₄	122	Gef. C 33.71 H 3.85 N 17.14
4-ClC ₆ H ₄	208 (Subl.)	Gef. C 33.39 H 3.75 N 17.01
2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	252	[C ₇ H ₈ Cl ₂ N ₃]Br (285.0) Ber. C 29.50 H 2.83 N 14.75 Gef. C 29.89 H 2.91 N 14.90
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	201	Gef. C 29.35 H 2.88 N 14.65
2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	190	Gef. C 29.18 H 2.91 N 14.93
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	214	Gef. C 29.42 H 3.04 N 14.74

6. Versuche zur Umlagerung des *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidins

6.1 Produktanalyse; kinetische Verfolgung der Reaktion

In einen 10-ml-Meßkolben werden 10.0 g 95,8proz. Schwefelsäure (Firma Baker) eingewogen. Man füllt mit Eisessig weitgehend auf und mischt. Nach dem Thermostatisieren gibt man 1 ml einer frisch hergestellten 0,25 M Lösung von *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidin³⁷⁾ in Eisessig hinzu, füllt mit Eisessig auf und bringt den Kolben sofort wieder in den Thermostaten. In definierten Zeitabständen pipettiert man jeweils 1 ml ab, die sofort mit 5 ml Wasser von 0°C verdünnt und mit 5 ml konz. Ammoniaklösung versetzt werden. Dann entgast man unter Rühren 15 s bei 15 Torr.

Von dieser Lösung werden dreimal je 1 ml chromatographisch untersucht. Bedingungen: Aminosäureanalysator Unichrom der Firma Beckman; stark saurer analytischer Ionenaustauscher M 81; Säulenlänge 8 cm; Innen-Ø 9 mm; Temp. 57°C; Elutionsmittel 0,1 N NaOH; laufende Messung des Eluats mit einem UV-Durchflußphotometer bei 254 nm.

Die Flächenfaktoren der Produkte werden durch analoge Trennung und Messung von Testgemischen ermittelt. Die hierzu benötigten Stoffe werden nach Literaturangaben dargestellt (*N*-Phenylguanidin⁴¹⁾, *N*-(2-Nitrophenyl)- (als Nitrat³³⁾), *N*-(3-Nitrophenyl)- und *N*-(4-Nitrophenyl)guanidin⁴²⁾ und chromatographisch auf Reinheit geprüft. Die fast mit der Front wandernde restliche Ausgangsverbindung läßt sich nach dieser Methode nicht quantitativ erfassen, da sie von Nebenprodukten begleitet ist.

Ergebnisse: Ausb. an 2- und 4-Nitrophenylguanidin: 98%; Isomerenverhältnis: *o*:*m*:*p* = 28:<1:72.

Da die Konzentrationsabnahme der Ausgangsverbindung nicht verfolgt werden konnte, mußten die scheinbaren Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung (k'_1), die noch die vorgeschalteten schnellen, reversiblen Schritte (Protonierung, Dissoziation; siehe Hauptteil) enthalten, nach folgender Gleichung aus der Zunahme der Konzentration an Reaktionsprodukt (c_x) berechnet werden.

$$k'_1 = \frac{2,303}{t_1 - t_2} \cdot \lg \frac{c_{x\infty} - c_{x1}}{c_{x\infty} - c_{x2}}$$

Die Indices 1 und 2 bezeichnen zwei Meßpunkte von den mindestens 6 Werten, die zur Ermittlung jedes k'_1 -Wertes gemessen wurden. $c_{x\infty}$ ist die Konzentration an *x* nach vollständigem Ablauf der Reaktion.

Angegeben sind die Werte für k'_1 (mit den Standardabweichungen), die aus den Werten für das *para*-Derivat ermittelt wurden. Die k'_1 -Werte für das *ortho*-Derivat stimmten mit diesen überein,

⁴¹⁾ A. Kämpf, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **37**, 1681 (1904).

⁴²⁾ F. Arndt und B. Rosenau, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **50**, 1260 (1917).

hatten aber eine etwas größere Fehlergrenze. Ergebnisse: Bei 25°C: $k'_1 = 4.3_8 \pm 0.3_0 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Bei 40°C: $k'_1 = 3.4_0 \pm 0.2_0 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

6.2 Umlagerung von 1 in $D_2SO_4/[OD]$ Essigsäure

Die Umlagerung erfolgte wie vorstehend beschrieben bei 25°C. Der Deuterierungsgrad der Reagentien betrug mindestens 99%.

Ergebnisse: Isomerenverhältnis: $o:m:p = 28:<1:72$. $k'_1 = 1.1_4 \pm 0.0_9 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

6.3 Nitrierung von *N*-Phenylguanidin mit *N*-Nitroguanidin

Reaktion (bei 25°C) und Analytik entsprechen den Angaben unter 6.1. Anstelle von 1 ml einer 0.25 M Lösung von *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidin werden je 1 ml der 0.2 M Lösungen von *N*-Phenylguanidin⁴¹⁾ sowie *N*-Nitroguanidin⁴³⁾ in Eisessig eingesetzt.

Ergebnis: Verhältnis $o:m:p = 29:<1:71$. $k'_1 = 4.9_8 \pm 0.1_9 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

6.4 Abfangversuch mit Anisol

Die Lösung von 81 mg Anisol und 45 mg *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidin in 2 ml Eisessig gibt man zur Mischung von 10.0 g konz. Schwefelsäure und 2 ml Eisessig. Man füllt mit Eisessig auf 10.0 ml auf. Nach 24 h gießt man auf 20 g Eis und extrahiert die Nitroansole fünfmal mit je 20 ml Ether. Anschließend macht man die wäßrige Lösung mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und extrahiert sie dreimal mit je 5 ml 1-Butanol. Bei der chromatographischen Untersuchung dieser Lösung (vgl. 6.5) lassen sich kein *N*-(2-Nitrophenyl)- und nur Spuren an *N*-(4-Nitrophenyl)guanidin nachweisen.

6.5 Konkurrenzreaktion mit Benzol

Zur Mischung von 25.0 g konz. Schwefelsäure und 5 ml Eisessig gibt man die Lösung von 135 mg *N*-Phenylguanidin, 78 mg Benzol und 81 mg Ammoniumnitrat (je 1 mmol) in 3 ml Eisessig. Man füllt auf 25.0 ml auf, läßt 3 d bei 20°C reagieren und gießt auf 60 g Eis auf. Benzol und Nitrobenzol werden fünfmal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die Etherlösung wird gaschromatographisch analysiert (Glaskapillare; Länge 40 m; Innen-Ø 0.33 mm; Beschichtung: WG 11; Trägergas: Wasserstoff; Temp. 150°C).

Ergebnis: 72.5 ± 1.5 mg Nitrobenzol (59%).

Die wäßrige Phase macht man mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und extrahiert sie fünfmal mit je 15 ml 1-Butanol. Diese Lösung wird mit 10.0 mg Benzoessäure (als innerem Standard) versetzt, mit 1-Butanol auf 100 ml aufgefüllt und chromatographisch analysiert. — Bedingungen: Hochdruckflüssigkeitschromatograph S 100 der Firma Siemens; V 4 A-Säule; Länge 50 cm; Innen-Ø 3 mm; gefüllt mit Silicagel Merckosorb SI 100 (Korngröße 5 µm) mit Hilfe des „Balanced Slurry“-Verfahrens⁴⁴⁾; Laufmittel Methanol/konz. Ammoniak (20:1); Druck ca. 220 bar; Durchfluß $0.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$; Temp. 22°C. — Die Extinktion des Eluats wird bei 230 nm verfolgt. Die Flächenfaktoren von innerem Standard und Reaktionsprodukten werden in gleicher Weise ermittelt.

Ergebnis: 15.4 ± 0.5 mg *N*-(2-Nitrophenyl)guanidin; 35.7 ± 0.7 mg *N*-(4-Nitrophenyl)guanidin; zusammen 28%.

6.6 Kreuzversuch mit $K^{15}NO_3$

Zu 25.0 g konz. Schwefelsäure gibt man die Lösung von 180 mg *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidin und 25.5 mg $K^{15}NO_3$ (Molverhältnis 1:0.25; ¹⁵N-Gehalt: 31.1%) in 5 ml Eisessig und füllt mit Eisessig auf 25 ml auf. Nach 3 d bei 20°C gießt man auf Eis, macht mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und extrahiert dreimal mit je 50 ml 1-Butanol. Man engt i. Vak. stark ein und löst den Rückstand unter Erwärmen in 2 ml 50proz. wäßr. Methanol. Die Lösung wird in mehreren Teilen an einer Kieselgelsäule (Fertigsäule Typ 60, Größe B der Firma Merck) chromatographisch ge-

⁴³⁾ F. C. Whitmore, Org. Synth. 7, 68 (1927).

⁴⁴⁾ J. J. Kirkland, J. Chromatogr. Sci. 9, 206 (1971) [Chem. Abstr. 75, 25804b (1971)].

trennt. Zunächst wird mit Methanol das *N*-(2,4-Dinitrophenyl)guanidin von den *N*-(Mononitrophenyl)guanidinen getrennt. Letztere lassen sich danach mit Methanol/Ammoniak (10:1) trennen. Zur Reinigung kristallisiert man das *N*-(2,4-Dinitrophenyl)- und das *N*-(4-Nitrophenyl)guanidin aus Ether/Ethanol (4:1) um. Das *N*-(2-Nitrophenyl)guanidin überführt man durch kurzes Erhitzen mit 5proz. Natronlauge in 3-Amino-1,2,4-benzotriazin-1-oxid³²⁾, das aus Methanol umkristallisiert wird.

Bei der massenspektrometrischen Bestimmung wird das Intensitätsverhältnis der *M*- und *M* + 1-Peaks jeweils zehnmal gemessen und daraus der ¹⁵N-Gehalt errechnet⁴⁵⁾.

¹⁵N-Indizierung³³⁾: 3-Amino-1,2,4-benzotriazin-1-oxid 6.8%, *N*-(4-Nitrophenyl)guanidin 7.0%.

Diese Werte liegen etwas über dem errechneten Wert (6.2%), da in beiden Fällen ein sehr starker *M* – 1-Peak auch durch Absenken der Ionisierungsspannung auf 40 eV nur ungenügend unterdrückt werden konnte.

Werden *N*-Nitro-*N'*-phenylguanidin und KNO₃ im Molverhältnis 1:1 eingesetzt, so findet man neben nicht umgesetzter Substanz fast ausschließlich *N*-(2,4-Dinitrophenyl)guanidin. Dies entsteht auch unter analogen Bedingungen aus *N*-(4-Nitrophenyl)guanidin. Schmp. 209 °C (aus Ether/Ethanol = 4:1).

C₇H₇N₃O₄ (225.1) Ber. C 37.35 H 3.13 N 31.12 Gef. C 37.17 H 3.24 N 31.28

7. Versuche zur Umlagerung des *N*-Benzyl-*N'*-nitroguanidins

7.1 Vergleichssubstanzen

N-(2-Nitrobenzyl)guanidinium-sulfat: 10.0 g 2-Nitrobenzylbromid werden mit 250 ml einer 10proz. ethanol. Ammoniaklösung 2 h geschüttelt, danach 3 d bei 20 °C aufbewahrt. Man filtriert, engt die Lösung zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 30 ml Wasser und überschüss. 20proz. Natronlauge und ethert aus. Das nach dem Abdestillieren des Ethers verbleibende rohe 2-Nitrobenzylamin (3.0 g; 44%) wird direkt weiter umgesetzt.

1.1 g des Amins und 1.3 g *S*-Methylisothiuronium-sulfat werden als Suspension in 5 ml Wasser 2 h auf 60 °C erhitzt. Das Sulfat wird abgesaugt und aus wäbr. Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (34%); Schmp. 270 °C (Zers.).

[C₁₆H₂₂N₈O₄]₂SO₄ (486.5) Ber. C 39.50 H 4.56 N 23.04 Gef. C 39.28 H 4.48 N 23.19

N-(3-Nitrobenzyl)guanidinium-sulfat wird analog dargestellt. Ausb. 11 g (31%); Schmp. 255 °C.

Gef. C 39.68 H 4.41 N 23.27

N-(4-Nitrobenzyl)guanidinium-sulfat wird analog dargestellt. Ausb. 1.4 g (39%); Schmp. 265 °C (Zers.).

Gef. C 39.31 H 4.68 N 23.21

7.2 Umlagerung des *N*-Benzyl-*N'*-nitroguanidins: Man löst 48.5 mg *N*-Benzyl-*N'*-nitroguanidin⁴⁶⁾ unter starkem Schütteln in 8 ml eines Gemisches aus Eisessig und 70proz. Perchlorsäure (1:3), füllt mit dem gleichen Gemisch auf 10 ml auf und läßt 20 h bei 25 °C reagieren. Unter starkem Kühlen werden 5 ml der Lösung mit eiskalter 20proz. Natronlauge auf pH 5 eingestellt. Harzartige Nebenprodukte werden durch mehrfaches Ausethern entfernt. Dann versetzt man mit konz. Ammoniaklösung bis zur Gelbfärbung und füllt mit Wasser auf 50 ml auf. Jeweils 1 ml der Lösung werden, wie unter 6.1 beschrieben, chromatographisch analysiert. Als Laufmittel dient hier 0.05 N NaOH.

Ergebnis: Ausb. an *N*-(Nitrobenzyl)guanidinen 80%; Verhältnis *o*:*m*:*p* = 71: < 1: 29.

⁴⁵⁾ H. Kienitz, Massenspektroskopie, 1. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1968.

⁴⁶⁾ A. F. McKay, J. Am. Chem. Soc. 71, 1968 (1949).