

Zur Acylierung von Dicyandiamid mit Phosphorsäure- und Thiophosphorsäure-Diarylester-Chloriden

Von H. BEYER, T. PYL und H. LEMKE¹⁾

Inhaltsübersicht

Die Acylierung von Dicyandiamid mit Phosphorsäure- bzw. Thiophosphorsäure-diarylester-chloriden führt in wäßrig-acetonischer Lösung bei Gegenwart von Alkali zu N¹-Phosphorsäure- bzw. N¹-Thiophosphorsäure-diarylester-N³-cyan-guanididen. Durch Anlagerung von Wasser bzw. Schwefelwasserstoff an die Nitrilgruppe des N¹-Phosphorsäure-di-phenylester-N³-cyan-guanidids werden die Guanylharnstoff- bzw. Guanylthioharnstoff-Derivate erhalten. Mit aliphatischen Aminen reagieren die Phosphorsäure-diarylester-N-cyan-guanidide unter Salzbildung.

1. Phosphorylierung von Dicyandiamid

Bei Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit des Dicyandiamids interessierte uns unter anderem die Frage, ob es sich mit Phosphorsäure- oder Thiophosphorsäure-diarylester-chlorid acylieren läßt. Bereits D. W. KAISER und J. T. THURSTON²⁾ erhielten mit Sulfonsäurechloriden und Chlorkohlensäureestern in wäßrig-acetonischer Lösung und bei Gegenwart von Alkali Acyldicyandiamid-Derivate. Entsprechend reagieren Carbonsäurechloride³⁾ mit Dicyandiamid zu Acylverbindungen.

Für die Acylierungsversuche stand im Phosphorsäure-di-phenylesterchlorid ein altbewährtes Reagenz zur Verfügung⁴⁾. Fügt man zu einer wäßrig-alkalischen Lösung von Dicyandiamid Aceton hinzu und läßt Phosphorsäure-di-phenylester-chlorid zutropfen, so fällt nach dem Ansäuern mit Essigsäure das gesuchte N¹-Phosphorsäure-di-phenylester-N³-cyan-guanidid (I) in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 122° aus. Wie Phosphorsäure-di-phenylester-chlorid reagieren unter den gleichen Bedingungen Phosphorsäure-di-p-tolylester-chlorid, Phosphor-

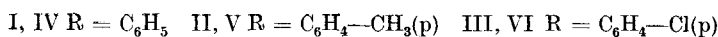
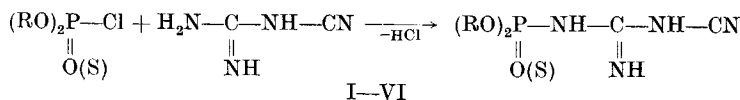
¹⁾ Vgl. H. LEMKE, Dissertation, Univ. Greifswald 1960.

²⁾ J. org. Chemistry **17**, 185 (1952).

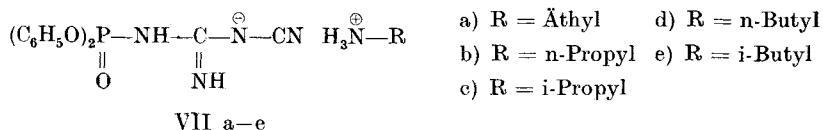
³⁾ P. ADAMS, D. W. KAISER, D. E. NAGY, C. A. PETERS, R. L. SPERRY u. J. T. THURSTON, J. org. Chemistry **17**, 1162 (1952).

⁴⁾ G. JACOBSON, Ber. dtsh. chem. Ges. **8**, 1579 (1875); P. BRIGL u. H. MÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 2121 (1939).

säure-di-p-chlor-phenylester-chlorid⁵⁾ und auch die analogen Thiophosphorsäure-di-arylester-chloride⁶⁾ mit Dicyandiamid zu den entsprechenden N¹-Phosphorsäure- (II u. III) bzw. N¹-Thiophosphorsäure-di-arylester-N³-cyan-guanididen (IV–VI).



In Übereinstimmung mit Beobachtungen von F. CRAMER und A. VOLLMAR⁷⁾ bewirkt der Phosphorsäure-diester-Rest eine Steigerung der Acidität des Dicyandiamids. So zeichnet sich I durch typische Säureeigenschaften aus. Es ist leicht löslich in verdünnter Natronlauge; bei einem Überschuß von Lauge läßt sich ein Natriumsalz isolieren. Aus alkoholischer Lösung von I fällt auf Zugabe von Silbernitrat das Silber-salz aus. Mit primären aliphatischen Aminen reagiert I lediglich unter Bildung stabiler Ammoniumsalze (VIIa–e). Eine Addition an die Nitrilgruppe trat auch bei mehrstündigem Erhitzen nicht ein.



Für den Säurecharakter von I ist aller Wahrscheinlichkeit nach das H-Atom der Cyanamid-Struktur –NH–CN verantwortlich zu machen. Durch Einwirkung von Lauge werden die entsprechenden Amine wieder in Freiheit gesetzt, und beim Ansäuern der alkoholischen Lösungen resultiert das unveränderte N¹-Phosphorsäure-di-phenylester-N³-cyan-guanidid (I). Die IR-Spektren der Ammoniumsalze zeigen bei 2200 cm⁻¹ die charakteristische Bande der Nitrilgruppe.

2. Additionsreaktionen

Acyl-dicyandiamide sind recht reaktionsfähig, z. B. werden Verbindungen mit saurem Wasserstoff vorwiegend an der Nitrilgruppe ange-

⁵⁾ F. ZETSCHKE u. M. NACHMANN, *Helv. chim. Acta* **9**, 420 (1926); R. W. ROSENMUND u. H. VOIGT, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* **281**, 317 (1943).

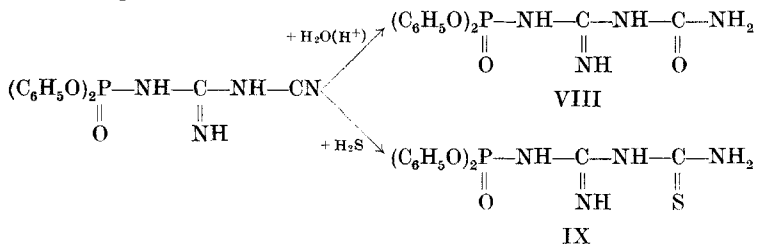
⁶⁾ R. ANSCHÜTZ u. W. O. EMERY, *Liebigs Ann. Chem.* **253**, 105 (1889); W. AUTENRIETH u. O. HILDEBRAND, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **31**, 1094 (1898); F. EPHRAIM, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **44**, 633 (1911); W. STRECKER u. CH. GROSSMANN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **49**, 63 (1916); W. AUTENRIETH u. W. MEYER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 840 (1925); H. B. GOTTLIEB, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 748 (1932).

⁷⁾ *Chem. Ber.* **91**, 911 (1958); **92**, 392 (1959); *Angew. Chem.* **69**, 104 (1957).

Tabelle 1
Alkylammoniumsalze (Formel VII)

R	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	N-Analyse	
			ber.:	gef.:
VII a Äthyl	155	C ₁₆ H ₂₀ N ₅ O ₃ P (361,4)	19,38	19,49
b n-Propyl	155	C ₁₇ H ₂₂ N ₅ O ₃ P (375,4)	18,66	18,96
c i-Propyl	133	C ₁₇ H ₂₂ N ₅ O ₃ P (375,4)	18,66	18,70
d n-Butyl	159	C ₁₈ H ₂₄ N ₅ O ₃ P (389,4)	17,99	18,16
e i-Butyl	155	C ₁₈ H ₂₄ N ₅ O ₃ P (389,4)	17,99	17,80

lagert. Die Addition von Wasser an I gelingt am besten durch Erhitzen in alkoholischer Lösung mit der äquimolaren Menge Salzsäure. Die Basizität des Guanylharnstoffs ist in dem entstehenden N¹-Phosphorsäure-diphenylester-N³-carbamoyl-guanidid (VIII) weitgehend verschwunden; es bildet im Gegensatz zu anderen Acyl-guanylharnstoffen kein Hydrochlorid mehr. Analog läßt sich Schwefelwasserstoff in methanolischer Lösung unter Druck an die Nitrilgruppe von I unter Bildung des N¹-Phosphorsäure-di-phenylester-N³-thiocarbamoyl-guanidids (IX) anlagern.



Beschreibung der Versuche

N¹-Phosphorsäure-di-phenylester-N³-cyan-guanidid (I)

In eine Lösung von 8,4 g (0,1 Mol) Dicyandiamid in 50 cm³ (0,2 Mol) 4 n Natronlauge und 50 cm³ Aceton werden bei Raumtemperatur unter Rühren 26,8 g (0,1 Mol) Phosphorsäure-di-phenylester-chlorid, in wenig Aceton gelöst, zugetropft. Während der Zugabe des Säurechlorids erwärmt sich das Reaktionsgemisch auf 50°. Man verdünnt nach 30 Minuten mit Wasser und säuert mit Eisessig an, wobei sich ein dicker Kristallbrei abscheidet. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 177°. Die Substanz ist löslich in Dioxan, Aceton und verdünnter Natronlauge, dagegen unlöslich in Wasser, Äther, Chloroform und Benzol. Ausbeute 19 g (60% d. Th.).

$C_{14}H_{13}N_4O_3P$ (316,3) ber.: C 53,17; H 4,14; N 17,72; P 9,79;
gef.: C 52,90; H 3,80; N 17,79; P 9,82.

N^1 -Phosphorsäure-di-p-toly-lester- N^3 -cyan-guanidid (II)

8,4 g (0,1 Mol) Dicyandiamid werden mit 8 g (0,2 Mol) NaOH in 100 cm³ wäßrigem Aceton (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren 29,6 g (0,1 Mol) Phosphorsäure-di-p-toly-lester-chlorid tropfenweise zugefügt, wobei die Temperatur bis auf 45° ansteigt. Man verdünnt nach 30 Minuten mit Wasser und säuert mit Eisessig an. Das sich zunächst ausscheidende Öl wird bald kristallin. Aus n-Propanol erhält man farblose Stäbchen vom Schmp. 199°. Ausbeute 31 g (90% d. Th.).

$C_{16}H_{17}N_4O_3P$ (344,3) ber.: N 16,27; P 9,00;
gef.: N 16,43; P 8,95.

N^1 -Phosphorsäure-di-p-chlor-phenyl-ester- N^3 -cyan-guanidid (III)

4,2 g (0,05 Mol) Dicyandiamid werden mit 4 g (0,1 Mol) NaOH in 25 cm³ Wasser und 25 cm³ Aceton gelöst. In diese Lösung werden unter Rühren 16,9 g (0,05 Mol) Phosphorsäure-di-p-chlor-phenylester-chlorid, in wenig Aceton gelöst, eingetragen, wobei Erwärmung auf 50° eintritt. Nach 45 Minuten wird mit Wasser verdünnt und mit Eisessig angesäuert. Das sich anfänglich ölig ausscheidende Produkt erstarrt nach kurzer Zeit kristallin. Farblose, geackte Blättchen, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 177° schmelzen. Ausbeute 10 g (52% d. Th.).

$C_{14}H_{11}Cl_2N_4O_3P$ (385,1) ber.: Cl 18,41; N 14,55; P 8,04;
gef.: Cl 18,50; N 14,59; P 7,75.

N^1 -Thiophosphorsäure-di-phenylester- N^3 -cyan-guanidid (IV)

8,4 g (0,1 Mol) Dicyandiamid werden in 50 cm³ (0,2 Mol) 4 n NaOH und 50 cm³ Aceton gelöst und unter Rühren 28,5 g (0,1 Mol) Thiophosphorsäure-di-phenylester-chlorid, in wenig Aceton gelöst, langsam zutropft. Das Gemisch erwärmt sich bis auf 50°. Nach beendeter Zugabe wird noch 45 Minuten gerührt und die klare Lösung mit Wasser und Eisessig versetzt. Das ausfallende Öl wird nach einiger Zeit kristallin. Aus n-Propanol erhält man farblose Plättchen, die bei 168° schmelzen. Ausbeute 26,5 g (80% d. Th.).

$C_{14}H_{13}N_4O_2PS$ (332,3) ber.: N 16,86; P 9,64;
gef.: N 16,97; P 9,67.

N^1 -Thiophosphorsäure-di-p-toly-lester- N^3 -cyan-guanidid (V)

8,4 g (0,1 Mol) Dicyandiamid werden mit 8 g (0,2 Mol) NaOH in 50 cm³ Wasser und 50 cm³ Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur unter Rühren 31,3 g (0,1 Mol) Thiophosphorsäure-di-p-toly-lester-chlorid, in 25 cm³ Aceton gelöst, nach und nach zugefügt. Es wird noch 30 Minuten gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Eisessig angesäuert. Hierbei scheidet sich ein Öl aus, das beim Anreiben erstarrt. Aus n-Propanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 180°. Ausbeute 29 g (80% d. Th.).

$C_{16}H_{17}N_4O_2PS$ (360,4) ber.: N 15,55; P 8,59;
gef.: N 15,59; P 8,53.

N^1 -Thiophosphorsäure-di-p-chlor-phenyl-ester- N^3 -cyan-guanidid (VI)

8,4 g (0,1 Mol) Dicyandiamid werden mit 8 g (0,2 Mol) NaOH in 50 cm³ Wasser gelöst. Zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur unter Rühren 35,4 g (0,1 Mol) Thiophosphorsäure-di-p-chlor-phenylester-chlorid, in 50 cm³ Aceton gelöst, zutropft. Während der Zugabe des Säurechlorids erwärmt sich das Gemisch auf 45°. Nach 30 Minuten wird mit Wasser versetzt und mit Eisessig angesäuert, wobei sich zunächst

ein Öl ausscheidet, das bald zu einer kristallinen Masse erstarrt. Aus Aceton/Wasser erhält man farblose, glänzende Plättchen vom Schmp. 172°. Ausbeute 28 g (70% d. Th.).

$C_{14}H_{11}Cl_2N_4O_2PS$ (401,2) ber.: N 13,96; P 7,72;
gef.: N 14,14; P 8,10.

Alkylammoniumsalze von I (VII)

3,2 g (0,01 Mol) N^1 -Phosphorsäure-di-phenylester- N^3 -cyan-guanidid (I) werden in 25 cm³ des Monoalkylamins 5–6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die beim Einengen der Lösung zurückbleibende kristalline bzw. sirupöse Masse wird aus Äthanol unkristallisiert. Ausbeute 70–80% d. Th.

N^1 -Phosphorsäure-di-phenylester- N^3 -carbamoyl-guanidid (VIII)

3,2 g (0,01 Mol) I werden in 30 cm³ Äthanol mit der äquimolaren Menge Salzsäure 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren farblose, prismatische Stäbchen, die nach dem Umlösen aus Äthanol bei 206° schmelzen. Die Substanz ist löslich in Methanol, dagegen schwerlöslich in Äther, Chloroform, Benzol und Wasser. Ausbeute 1,6 g (48% d. Th.).

$C_{14}H_{15}N_4O_4P$ (334,3) ber.: C 50,30; H 4,52; N 16,76; P 9,27;
gef.: C 50,25; H 4,44; N 16,75; P 9,60.

N^1 -Phosphorsäure-di-phenylester- N^3 -thiocarbamoyl-guanidid (IX)

In einer Druckflasche wird ein Gemisch von 3,2 g (0,01 Mol) I und 100 cm³ Methanol bei 0° mit Schwefelwasserstoff gesättigt und dann in einem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 5 Stunden wird die erkaltete Lösung erneut mit Schwefelwasserstoff gesättigt und das Erhitzen weitere 6 Stunden fortgesetzt. Beim Stehenlassen über Nacht kristallisieren farblose Stäbchen aus, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 218° schmelzen. Ausbeute 2,4 g (68% d. Th.).

$C_{14}H_{15}N_4O_3PS$ (350,3) ber.: N 15,99; P 8,84;
gef.: N 16,15; P 8,95.

*Wittenberg-Piesteritz, Forschungsabteilung des VEB Stickstoffwerk
Piesteritz und*

*Greifswald, Institut für Organische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald.*

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Mai 1961.