

Synthese des „Biguanids“.

Von Dr. Robert Herth.

(Vorgelegt in der Sitzung am 18. December 1879.)

Die Versuche, eine Methode zur Darstellung eines „Biguanids“ zu finden, sind nicht neu, ohne aber bis jetzt zu einem brauchbaren Resultate geführt zu haben; insbesondere hat der Versuch, einen solchen Körper in der Weise darzustellen, wie dessen Analogon, das Biuret aus dem Harnstoff gewonnen wird, den Erwartungen nicht entsprochen.

Ich habe, nun vor mehr denn Jahresfrist gelegentlich anderweitiger Studien und zwar bei Behandlung von Sulfoharnstoff mit einer ammoniakalischen Lösung von Kupferhydroxyd, das noch eine Spur von Kupfersulfat enthielt, als sehr spärliches Nebenproduct einen Körper erhalten, der sofort mein Interesse in Anspruch nahm, dessen eigenthümliche Bildungsweise und Reindarstellung zunächst den Gegenstand meiner Bemühungen bildete, und dessen Kenntniss mich schliesslich zur vortheilhaften Gewinnung eines höchst einfachen Biguanidderivates führte, aus dem dessen Salze mit Leichtigkeit und in grosser Reinheit erhalten werden.

Diese Arbeit setzte sich im Wesentlichen aus einer Anzahl von Versuchen über die Einwirkung ammoniakalischer Kupferlösungen auf Sulfoharnstoff, respective Dicyandiamid, zusammen, und ich führe dieselben in ihrem Zusammenhang und mit den nöthigen Einzelheiten hier an, dass in jedem Falle mit Zuverlässigkeit danach verfahren werden kann. Was zunächst die

Einwirkung einer ammoniakalischen Lösung von Kupferoxyd auf Sulfoharnstoff

betrifft, so wird, wenn dieselbe überm Wasserbad unter zeitweiligem Ersatz des Ammoniaks vor sich geht, eine vollständige Entschwefelung erzielt und schliesslich das Endproduct erhalten, das auch bei Einwirkung einiger anderer Metalloxyde auf Sulfoharnstoff entsteht: das Dicyandiamid, schon an seiner eigenthümlichen Silberreaction so leicht kenntlich.

Dieses Verfahren bot gerade für meine Zwecke den Vortheil, auf rasche Weise und ohne Verlust ein absolut von Sulfoharnstoff freies Dicyandiamid, respective eine gesättigte Lösung desselben zu erhalten, worauf es mir um so mehr ankommen musste, als ich, wie im Weiteren angegeben wird, auf ein Umkrystallisiren der Endproducte verzichtete, also von vornherein auf vollkommene Reinheit der benützten Materialien angewiesen war.

Bei diesem Verfahren nun, Sulfoharnstoff zu entschwefeln, waren, wenn das Erhitzen unter zeitweiligem Zusatz von Ammoniak lange genug fortgesetzt wurde, unter der Masse des rückständigen Kupferoxyds und Schwefelkupfers kleine, schön karminrothe Nadelchen zu bemerken, freilich in sehr geringer Menge, so dass deren Untersuchung nicht ohne Schwierigkeit war.

Da dieselben in verdünnten Säuren nicht leicht löslich sind, so wurden sie anfänglich durch Abschwemmen und Behandlung mit verdünnter Salzsäure so weit isolirt, dass ihre nähere Untersuchung möglich, und zu erkennen war, dass die organische Grundlage der Verbindung ein stark alkalischer Körper ist, der mit Begierde Kohlensäure anzieht und dessen Lösung, durch eine Säure neutralisirt, mit Kupfersulfatlösung und Natronlauge versetzt, zarte, rothe Krystallblättchen ausscheidet, die sich beim Kochen zu einer violetten Flüssigkeit lösen, während salpetersaures Silber (bei Neutralisiren mit Salpetersäure) keine Ausscheidung bewirkt. Es zeigte sich ausserdem, dass der Körper Kupfer und Schwefelsäure enthielt.

Es war nun kein Zweifel mehr, dass die eigenthümlichen Krystalle ihre Entstehung dem geringen Schwefelsäuregehalt des nicht vollständig reinen Kupferoxydes verdankten, dass sie durch Einwirkung von Kupfersulfat, und zwar, wie Versuche lehrten, nur in stark ammoniakalischer Lösung und bei höherer Temperatur auf Dicyandiamid entstehen.

Die Ersetzung des Kupferoxydes durch Kupfersulfat gab allerdings beim Erhitzen im offenen Gefässe überm Wasserbad auch keine bessere Ausbeute, wohl aber, wenn die Einwirkung im geschlossenen Rohr bei 105 — 110° C. vor sich ging.

Der Weg zur Reindarstellung war hiemit vorgezeichnet, und ich gehe gleich zur Beschreibung des Verfahrens über, das ich nach mehrfachen Versuchen als das Vortheilhafteste erkannte.

Einwirkung ammoniakalischer Lösung von Kupfersulfat auf Dicyandiamid.

Das Dicyandiamid, so viel ich davon zur quantitativen Feststellung der Ausbeute benötigte, war nach der gewöhnlichen Methode mittelst Quecksilberoxyd dargestellt und durch wiederholtes Umkrystallisiren gereinigt; in den Fällen aber, wo es mir nur auf möglichst rasche und vortheilhafte Gewinnung einer grösseren Menge der rothen Krystalle ankam, habe ich den letzten Rest des hartnäckig anhaftenden Sulfoharnstoffes aus den Krystallen durch Erwärmen mit einer ammoniakalischen Lösung von Kupfersulfat entfernt, und auch die Mutterlauge geradezu in der Weise behandelte, und so in wenig umständlicher Art volle Sicherheit in Bezug auf reines Material erhalten. Solches Dicyandiamid¹ wird in einer vorher mit Kupfersulfat gesättigten Ammoniakflüssigkeit von etwa 19 Percent Gehalt ebenfalls bis zur Sättigung gelöst, nach einigem Stehen eventuell nochmals filtrirt, zur Sicherung des dabei etwa verminderten Ammoniakgehaltes noch etwas Gas eingeleitet und die auch nach mehrstündigem Stehen vollkommen klare Flüssigkeit ins Rohr gebracht. Es ist von Wichtigkeit, dass letzteres möglichst vollständig gefüllt werde.²

Das so vorbereitete, geschlossene Rohr wird nun continuirlich 12 Stunden lang einer Temperatur von einigen Graden über 100 (am besten 105—110° C.) ausgesetzt und langsam erkalten lassen. Bei Einhaltung dieser Bedingungen geht die Bildung der Krystalle sicher und anstandslos vor sich.

Dieselben sind in kaltem Wasser unlöslich, können also ohne Verlust gewaschen und so leicht in reinem Zustand erhalten werden. Ich habe sie sodann über Schwefelsäure im Vacuum auf constantes Gewicht gebracht.

Die Mutterlauge, die noch einen beträchtlichen Theil des Dicyandiamids enthält, wird eingeengt, mit Ammoniak nahezu

¹ Denselben haftet Kupferoxydammoniak an, dessen Entfernung umständlich, dessen Gegenwart aber natürlich die quantitativen Bestimmungen vereitelt hätte.

² Ein höherer Ammoniakgehalt bewirkt bloss eine etwas geringere Ausbeute wegen grösserer Löslichkeit der Krystalle in der ammoniakreicheren Lösung; ein geringerer Ammoniakgehalt dagegen schliesst die Gefahr in sich, dass sich mit den Krystallen etwas basische Kupferverbindungen ausscheiden.

gesättigt, im Falle man nicht sicher ist, dass die Flüssigkeit mit Dicyandiamid gesättigt ist, auch von letzterem noch etwas beigefügt, und die klare Flüssigkeit wie oben behandelt.

Die Mutterlaugen von solchen zweiten Darstellungen habe ich, meist vereinigt wiederum in der beschriebenen Weise verarbeitet, dabei jedoch gerade in den zwei auf annähernde Bestimmung der Ausbeute gerichteten Versuchen, wie ich glaube in Folge äusserer Zufälligkeiten kein Resultat mehr erhalten. In anderen Fällen, wo ich mit etwas grösseren Mengen manipulirte, auf eine Mengenbestimmung jedoch nicht ausging, ist mir jenes gelungen, so dass die hier angeführten Zahlen das Minimum der Ausbeute ausdrücken dürften.

Aus 2·5 Grm. Dicyandiamid erhalten an rothen Krystallen 0·85 Grm.

„ 3·5 „ „ „ „ „ „ „ 1·28 „

Aus 6 Grm. also 2·13 Grm.

Die Mutterlauge beider Portionen vereint, lieferte noch 1·89 „

Aus den 6 Grm. Dicyandiamid wurde also erhalten = 4·02 Grm. gleich 67⁰/₁₀₀ vom Gewicht des verwendeten Dicyandiamids.

Dies ist ohne Zweifel das Minimum der Ausbeute; ich habe bei andern Darstellungen meiner Schätzung nach sicher mehr erhalten, ganz abgesehen davon, dass in den angeführten Fällen eine fortgesetzte Verarbeitung der Mutterlaugen nicht stattfand und auch beim Einengen dieser letzteren in nicht ganz unerheblicher Menge sich ausscheidenden Krystalle bei der approximativen Bestimmung der Ausbeute keine Rücksicht genommen wurde. Im Falle aber, wo es sich um Darstellung der Base, respective von Salzen derselben handelte, liess sich dieser Rest natürlich leicht verwerthen.

Die Krystalle verändern sich an der Luft und im Vacuum über Schwefelsäure nicht.

Die Analyse lieferte folgende Resultate:

- I. 2·6322 Grm. Krystalle im Trockenkasten mehrere Tage lang täglich mehrere Stunden auf 105° C. erwärmt bis constantes Gewicht eingetreten war, verloren 0·3416 Grm. Wasser.
- II. 2·3652 Grm. Krystalle ebenso behandelt, verlor. 0·3130 Grm. Wasser.
- III. 2·6025 Grm. getrocknete Substanz gaben 0·4523 Grm. Kupferoxyd.

- IV. 2·0586 Grm. getrocknete Substanz gaben 0·5793 Grm.
Kupferoxyd.
- V. 2·6025 Grm. getrocknete Substanz gaben 1·6645 Grm.
Baryumsulfat.
- VI. 2·0586 Grm. getrocknete Substanz gaben 1·3106 Grm.
Baryumsulfat.
- VII. 0·2144 Grm. getrocknete Substanz mit
chromsaurem Blei und vorgelegtem me-
tallischen Kupfer verbrannt, gaben 0·1071 Grm. Kohlensäure
und 0·0787 Grm. Wasser.
- VIII. 0·3088 Grm. getrocknete Substanz
ebenso verbrannt gaben 0·1549 Grm. Kohlensäure
und 0·1093 Grm. Wasser.
- IX. 0·2345 Grm. getrocknete Substanz
ebenso gaben 0·1174 Grm. Kohlensäure
und 0·0861 Grm. Wasser.
- X. 0·0705 Grm. getrocknete Substanz nach einem modificirten
Dumas'schen Verfahren¹ verbrannt gaben 24·5 CC. Stickstoff
bei 21·2° C. und 744 Mm. Quecksilberdruck.
- XI. 0·1532 Grm. getrocknete Substanz ebenso verbrannt, gaben
53 CC. Stickstoff bei 20·3° C. und 746 Mm. Quecksilberdruck.

Die Deutung der analytischen Resultate wurde schon durch die Art der Entstehung des Körpers, sowie sein eigenthümliches Verhalten insbesondere auch zu Reagentien, wie oben angegeben, erleichtert. Es war schon a priori die Vermuthung auf eine dem Bicyanbiamidin oder dem Guanidin nahestehende Verbindung gelenkt. Die für Cu und SO₄ gefundenen Zahlen entsprechen sehr annäherungsweise der Zusammensetzung CuSO₄ (1:1·5).

Es war die Möglichkeit vorhanden, durch Abzug ihrer Summen vom Ganzen und Berechnung der übrigen Bestandtheile auf Procente schon auf die empirische Formel der reinen Base zu kommen. In der That ergab dann die Division der erhaltenen Zahlen durch

¹ Die Verbrennungen wurden mit den im Laboratorium des Herrn Professor Ludwig eingeführten Modificationen ausgeführt. Vor die vorderste Kupferschicht kommt noch etwas Kupferoxyd, um der Misère des Zinkgehaltes im käuflichen Kupfer und damit der Bildung von Wasserstoff und Kohlenoxyd vorzubeugen. Der zum Auffangen des Gases benützte Apparat ist ebenfalls ein eigenthümlicher, von Herrn Professor Ludwig angegebener, mit dem sich ungemein bequem arbeiten lässt.

die entsprechenden Atomgewichte die Formel $C_2N_5H_7$, d. i. die Formel eines Körpers der zu dem Guanidin in demselben Verhältnisse stünde, wie das Biuret zum Harnstoff, und dessen Existenz zuerst von B. Rathke in einer kürzlich erschienenen interessanten Arbeit gründlich dargethan und über jeden Zweifel sichergestellt wurde, nachdem dieser Autor den genannten Körper in minimalen Mengen als Nebenproduct beim Digeriren eines Gemisches von Schwefelharnstoff und sulfocyansaurem Guanidin mit Phosphorchlorid oder mit Brom erhalten und durch ein mühsames Verfahren isolirt hatte.

Rathke ist der Meinung, dass dabei die Entstehung von Biguanid auf Vereinigung gleicher Moleküle Guanidin und Cyanamid beruhe.¹

Die Berechnung der Formel der vorliegenden Substanz ergibt



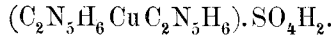
Die folgende Zusammenstellung zeigt den Grad der Übereinstimmung der bei den Analysen erhaltenen Zahlen mit den berechneten.

Berechnet für $C_4N_{10}H_{14}CuSO_4$	Gefunden			
	I	II	III	Mittel
SO ₄ 26·56	26·33	26·23	—	26·28
Cu 17·54	17·34	17·77	—	17·66
C 13·28	13·62	13·67	13·65	13·65
H 3·87	4·07	3·93	4·08	4·03
N 38·74	38·67	38·77	—	38·72

Krystallwasser berechnet für $C_4N_{10}H_{14}CuSO_4 + 3H_2O$	Gefunden		
	I	II	Mittel
13 ⁰ / ₀	12·98	13·23	13·10

¹ Berichte der deutschen chem. Gesellsch. XII, 776. Rathke isolirte im Wesentlichen das Biguanid als Sulfat der kupferhaltigen Base und stellte aus diesem zunächst das Sulfat, und aus letzterem durch Wechselersetzung mit den entsprechenden Barytsalzen das Chlorhydrat und das Nitrat dar. Zur Darstellung der kupferhaltigen Base kochte er eines ihrer Salze mit Wasser und Natronlauge. Die mitgetheilten Analysen des Sulfats, des Platindoppelsalzes und der Kupferbase beweisen die Richtigkeit der gezogenen Schlüsse.

Es wäre dies das Sulfat eines Biguanidkupfers etwa von der Constitution



Die für diese Formel berechneten Zahlen stimmen, wie obige Zusammenstellung zeigt, hinlänglich mit den gefundenen. Die Annahme fand zunächst ihre Unterstützung durch die Analyse des Sulfates.

Wird Biguanidkupfersulfat in einem möglichst geringen Überschuss verdünnter Schwefelsäure gelöst, einige Zeit stehen gelassen, eventuell im Vacuum über Schwefelsäure, so scheiden sich gut ausgebildete wasserhelle Rhomboëder aus.

Dieselben wurden abgepresst, umkrystallisirt und bei 100°C. getrocknet. 0·6730 Grm. Substanz lieferten 0·7934 Baryumsulfat.

Für $\text{C}_2\text{N}_5\text{H}_7 \cdot \text{SO}_4\text{H}_2$ berechnet	Gefunden
SO ₄ 48·24 ⁰ / ₁₀₀	48·44

Die Analyse anderer aus dem Biguanidinkupfersulfat in nahe-
liegender Weise dargestellten Salze habe ich unterlassen, nachdem
ich mittlerweile einen weit einfacheren Weg zur Darstellung sehr
reiner Präparate kennen gelernt hatte und den exacten Beweis
für die obige Annahme bezüglich der Natur des vorliegenden
Körpers im Folgenden leicht zu erbringen hoffe.

Nach den gemachten Erfahrungen lag nämlich die Idee nahe,
das Biguanid, respective das einfachste Derivat desselben, das
Biguanidkupfer selbst darzustellen, indem man ihm die günstig-
sten Bedingungen seiner Bildung darbot; und diese sind eben:
Einwirkung des Ammoniak unter höherem Druck und
höherer Temperatur und die Gelegenheit zur Ent-
stehung des Kupfersubstitutionsproductes. Der Ver-
such bestätigte die Voraussetzung und die Darstellung des Bigua-
nidkupfers geschah in folgender Weise durch

Einwirkung ammoniakalischer Lösung von Kupferoxyd auf Dicyandiamid.

Auch hiebei wird Ammoniakflüssigkeit von mindestens 19⁰/₁₀₀
Gehalt mit sorgfältig gereinigtem Kupferoxydhydrat und sodann
mit Dicyandiamid gesättigt. Auch hier werden zweckmässig die

letzten Schwefelspüren durch ammoniakalische Lösung von Kupferhydroxyd entfernt. Es genügt 8—10stündiges Erhitzen.

Aus der zunächst entstehenden, tief violetten Flüssigkeit scheidet sich bei langsamem Abkühlen das Biguanidkupfer in grossen flachen Prismen aus.

Nach Abgiessen der Flüssigkeit werden die Krystalle einige Male mit kaltem Wasser gewaschen, wobei anfangs ein nicht ganz unerheblicher Theil in Lösung übergeht durch Vermittelung des Ammoniaks, obwohl das Biguanidkupfer in kaltem Wasser nur sehr wenig löslich ist. Dieser Theil scheidet sich aus dem Waschwasser bald wieder aus. Ich habe ihn bei Bestimmung der Ausbeute, da er ebenfalls ganz rein ist, mit berücksichtigt.

Die Mutterlaugen wurden wieder in derselben Weise verarbeitet wie beim Biguanidkupfersulfat, so lange als ihre Menge es rentabel erscheinen lässt. Ich habe so bei zwei Versuchen erhalten:

Aus 3 Grm. Dicyandiamid	1.93 Biguanidkupfer
„ 2 „ „	1.40 „
„ den vereinigten Mutterlaugen noch	1.18 „

Im Ganzen also aus 5 Grm. Dicyandiamid 4.51 Grm. Biguanidkupfer (gleich 90% vom Gewicht des verwendeten Dicyandiamid). Eine nochmalige Verarbeitung der Mutterlaugen wurde bei diesem Versuche durch Zerspringen des Rohres vereitelt, doch ist sie mir in anderen Fällen, wo ich die Mutterlaugen aus mehreren Darstellungen in etwas grösserer Menge angesammelt hatte, gelungen.

Ohne Zweifel liegt die Grenze für Ausnützung des Dicyandiamids nur in dem Verhältnisse der ursprünglich dazu bestimmten Menge zu dem in der letzten Mutterlauge enthaltenen Reste.

Jedenfalls zeigen diese approximativen Bestimmungen, dass die Ausbeute eine gute, und schon die ersten Darstellungen noch weit ergiebiger sind, als bei dem Biguanidkupfersulfat.

Da die Krystalle in heissem Wasser ziemlich löslich sind, so können sie aus diesem umkrystallisirt werden und fallen beim Erkalten in Form von feinen Nadeln aus, ganz wie das Biguanidkupfersulfat. Ein Umkrystallisiren ist aber unnöthig, da schon das einfache Waschen mit Wasser ein Präparat von grosser Reinheit liefert.

Die Krystalle wurden über Chlorcalcium auf constantes Gewicht gebracht und bei einer Temperatur von einigen Graden über 100 getrocknet. Die Analyse gab folgende Daten:

- I. 1·385 Grm. Substanz verloren bei
100° C. 0·1745 Grm. Wasser.
- II. 0·2850 Grm. getrocknete Substanz
gaben 0·1895 Grm. Kohlensäure,
und 0·1203 Grm. Wasser.
- III. 0·3280 Grm. „ „ 0·2190 Grm. Kohlensäure,
und 0·1392 Grm. Wasser.
- IV. Durch Zurückwägen des Schiff-
chens erhalten 0·0967 Grm. Kupferoxyd.
- V. „ „ 0·0844 Grm. „
- VI. 0·0977 Grm. getrocknete Substanz gaben 47 CC. Stickstoff
bei 21° C. Temperatur und 748 Mm. Quecksilberdruck.

Das Verhältniss der gefundenen Zahlen mit den berechneten ist:

Berechnet für $C_2N_5H_6Cu$	Gefunden								
	I	II	Mittel						
C 18·22	18·1	18·23	18·17						
N 53·15	—	—	53·86						
H 4·56	4·7	4·72	4·71						
Cu 24·00	23·65	23·54	23·6						
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Krystallwasser berechnet für $C_2N_5H_6Cu + H_2O$</th> <th colspan="2" style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Gefunden</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; border-top: 1px solid black;">12·04%</td> <td colspan="2" style="text-align: center; border-top: 1px solid black;">12·6%</td> </tr> </tbody> </table>				Krystallwasser berechnet für $C_2N_5H_6Cu + H_2O$	Gefunden		12·04%	12·6%	
Krystallwasser berechnet für $C_2N_5H_6Cu + H_2O$	Gefunden								
12·04%	12·6%								

Aus diesem Biguanidkupfer wurden in einfacher Weise durch die betreffende Säure und Schwefelwasserstoff die verschiedenen Salze dargestellt und davon analysirt:

Das Chlorhydrat:

0·9137 Grm. Subst. bei 100° C. getrockn., gab. 1·5008 Grm. Chlorsilber.

Für $C_2N_5H_7 \cdot 2HCl$ berechnet	Gefunden
Cl = 40·8%	40·63%

Das Sulfat (über Chlorecalcium bis zu constantem Gewicht aufbewahrt):

0.9097 Grm. Subst. gab. bei 100° C. getrockn. 0.0753 Grm. Wasser.

Krystallwasser berechnet für $C_2N_5H_7 \cdot SO_4H_2 + H_2O$	Gefunden
$H_2O = 8.3^0/0$	$8.27^0/0$

0.8338 Grm. getrocknete Substanz gaben 0.9792 Grm. Baryumsulfat.

Für $C_2N_5H_7 \cdot SO_4H_2$ berechnet	Gefunden
$SO_4 = 48.38^0/0$	$48.24^0/0$

Das Platindoppelsalz (über Chlorecalcium aufbewahrt):
0.4109 Grm. verloren bei 100° C. = 0.0279 Grm. Wasser.

Berechnet für $C_2N_5H_7 \cdot 2HCl + PtCl_4 + 2H_2O:$	Gefunden
$6.55^0/0$	$6.79^0/0$

0.3830 Grm. getrockn. Subst. gaben = 0.1469 Grm. Platin.

Für $C_2N_5H_7 \cdot 2HCl + PtCl_4$ berechnet	Gefunden
$Pt = 38.44^0/0$	$38.37^0/0$

Wird das in heissem Wasser gelöste oder suspendirte Biguanidkupfer mit Schwefelwasserstoff zerlegt, so wird Schwefelwasserstoff aufgenommen. Diese Verbindung krystallisirt weit weniger leicht als die übrigen.

Hiemit glaube ich die mir gestellte Aufgabe erledigt, und den Nachweis erbracht zu haben:

1. Dass durch Einwirkung von ammoniakalischer Lösung von Kupferoxyd auf Dicyandiamid Biguanid gebildet wird.

2. Dass die angegebene Methode sowohl in Bezug auf die Ausbeute als auch in Betreff der Abwesenheit störender Nebenreactionen in der That die Bezeichnung einer glatten Methode beanspruchen kann.

Der Bildungsvorgang des Biguanids selbst aus dem Dicyandiamid durch ammoniakalische Lösung von Kupferoxyd liesse sich in einfachster Weise nach dem Schema auffassen:



und so ein gutes Beispiel abgeben für die Entstehung einer complicirten Kohlenstoffverbindung aus relativ einfachen Factoren.

Ich habe diese Arbeit im Laboratorium des Herrn Professors Maly in Gratz begonnen, in dem des Herrn Professors Ludwig in Wien beendet.