

EINE NEUE GUANIDIN-SYNTHESE

A.Heesing und R.Peppmüller.
Organisch-Chemisches Institut
der Universität Münster/Westf.

(Received 1 October 1965)

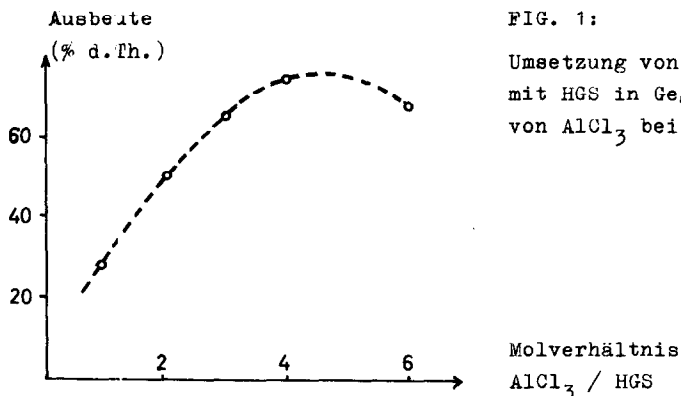
Bei den meist ausgeführten Synthesen wird das Guanidin-System aus mehreren Teilstücken aufgebaut, wobei man im Prinzip von den betreffenden Aminen ausgeht. Zur Darstellung aliphatisch substituierter Guanidine wurden in neuester Zeit Verfahren beschrieben, bei denen Mesyl- (1) und Tosylester (2) aliphatischer Alkohole mit freien Guanidinen umgesetzt wurden. Eine derartige nucleophile Einführung der Guanidin-Gruppe gelang auch bei einigen heterocyclischen Halogeniden, die durch Nitrogruppen aktiviert waren (3).

Da dies Verfahren bei nichtaktivierten Aromaten versagt, mußte hier ein Guanidin gesucht werden, das seinerseits durch Einführung eines negativen Substituenten genügend aktiviert war. Die N-Halogen-Verbindungen des Guanidins selbst sind unbekannt, die der alkylierten Guanidine meist wenig beständig (4,5). Dagegen erwies sich die Hydroxyguanidin-O-sulfonsäure als sehr viel stabiler als die analoge Hydroxyl-amin-O-sulfonsäure. Die Darstellung erfolgt durch Umsatz von Hydroxyguanidinium-sulfat mit überschüssiger Chlorsulfonsäure bei 100° und anschließendes Ausfällen mit abs. Äther. Sie läßt sich aus Wasser von maximal 60° umkristallisieren. Der hohe Schmelzpunkt (200° unter Zersetzung) weist auf eine zwitterionische Struktur hin. Die oxydierende Wirkung der Hydroxyl-amin-O-sulfonsäure tritt hier nicht auf.

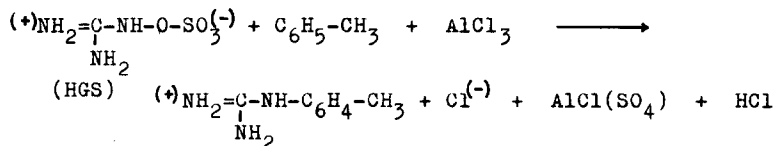
Die Hydroxy-guanidin-O-sulfonsäure (HGS) läßt sich mit nichtaktivierten Aromaten (Benzol, Toluol, Mesitylen etc.) in Gegenwart von Aluminiumchlorid bei etwa 80 - 100° umsetzen. In 60-70 proz. Ausbeute entstehen dabei die entsprechenden aromatisch substituierten Guanidine. Mehrfache Guanidierung wurde nicht beobachtet.

Eine aromatische Aminierung gelang in geringer Ausbeute C. Graebe sowie G. F. Jaubert (6) mit Hilfe von Hydroxylamin-Salzen und Aluminiumchlorid. Neuere Untersuchungen zeigten, daß es günstiger ist, Ester des Hydroxylamins mit anorganischen oder organischen Säuren zu verwenden. Dies gilt insbesondere für die Einführung von alkylierten Aminogruppen, die ganz spezielle Reaktionsbedingungen erfordert (7). Dagegen konnten wir die aromatische Substitution durch eine Guanidin-Gruppe trotz der besonderen Eigenschaften der HGS in guter Ausbeute erreichen.

Optimale Ergebnisse werden erst mit einem großen Aluminiumchlorid-Überschuß erzielt (FIG. 1).



Dies dürfte aber weitgehend auf die geringe Löslichkeit von HGS und AlCl_3 zurückzuführen sein, da nur ein Mol HCl freigesetzt wird, entsprechend der Bruttogleichung:



Auf den gleichen Grund führen wir die Notwendigkeit zurück, die Reaktion bei etwa 80° zu starten, die dann in einigen Minuten beendet ist. Dabei tritt Verflüssigung unter Ausbildung von zwei Phasen ein. Die hohe Reaktivität des Systems HGS / AlCl₃ zeigt sich auch darin, daß es mit den sonst bei Friedel-Crafts-Reaktionen verwendbaren Lösungsmitteln in unübersichtlicher Weise reagiert.

Bei der Guanidierung von Toluol entsteht ein Gemisch der drei isomeren Tolylyl-guanidine im Verhältnis o:m:p = 27:16:57, wie durch alkalischen Abbau zu den Toluidinen und deren IR-spektrographische Untersuchung bewiesen wurde. Die Bevorzugung der para-Stellung einerseits und der hohe Anteil an meta-Isomerem andererseits weisen (8) auf den elektrophilen Angriff eines sehr reaktionsfähigen Teilchens hin, formal des Guanidenium-Ions.

Mesityl-guanidinium-nitrat. Die Suspension von 3,1 g Hydroxy-guanidin-O-sulfonsäure und 10 g feingepulvertem Aluminiumchlorid in 5,2 g Mesitylen wird unter starkem Rühren 30 Min. auf etwa 100° erhitzt, wobei HCl entweicht und weitgehend Verflüssigung eintritt. Man versetzt mit Eis/HCl und fällt das Guanidin aus der wäßrigen Phase mit konz. Natronlauge aus. Es wird in Äther aufgenommen und mit verd. Salpetersäure als Nitrat abgeschieden. Ausbeute: 2,9 g (60 % d.Th.); Schmp.: 192°. Es ist mit einem auf anderem Wege hergestellten Produkt (9) identisch.

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

Literaturverzeichnis

- (1) B.R. Baker u. T. Neilson, J.org.Chemistry 29, 1063 (1964).
- (2) A.M. Monro, Chem. and Ind. 1964, 1806.
- (3) J.A. Carbon u. S.H. Tabata, J.org.Chemistry 27, 2504 (1962).
- (4) J. Goerdeler u. M. Willig, Chem. Ber. 88, 1071 (1955).
- (5) A. Heesing u. H. Schulze, Z.Naturforsch. 20b, 536 (1965).
- (6) C. Graebe, Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 1778 (1901).
G.F. Jaubert, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 132, 841 (1901).
- (7) R.N. Keller u. P.A.S. Smith, J.Amer.chem.Soc. 66, 1122 (1944).
P. Kovacic, R.P. Bennett und J.L. Foote, J.org.Chemistry 26, 3013 (1961).
P. Kovacic, R.M. Lange, J.L. Foote, C.T. Goralski,
J.J. Hiller Jr. und J.A. Levisky, J.Amer.chem.Soc. 86, 1650 (1964).
F. Minisci und R. Galli, Tetrahedron Letters (London), 1965, 1679.
H. Bock und K.-L. Kompa, Angew.Chem. 77, 807 (1965).
- (8) P.B.D. de la Mare und J.H. Ridd, Aromatic Substitution,
Butterworth, London, 1959.
- (9) A. Heesing und U. Wernicke, Z.Naturforsch., im Druck.