

## 197. Hans Lecher und Fritz Graf: Peralkyliertes Guanidin, I.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. B.]

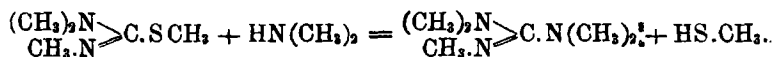
(Eingegangen am 6. April 1923.)

Peralkyliertes Guanidin und peralkylierte Guanidonium-Salze sind sonderbarerweise noch nicht beschrieben worden. Diese Lücke in unserer Literatur ist nicht gleichgültig, da jene Stoffe in verschiedenem Hinblick die Beachtung des organischen Theoretikers verdienen: Durch einige einfache Variationen bei der Synthese peralkylierter Guanidonium-Salze<sup>1)</sup> wird sich die Struktur des Guanidonium-Ions experimentell feststellen lassen. Ferner ist die Hexaalkyl-guanidonium-Gruppe in radikal-chemischer Hinsicht interessant; ihr Verhalten im entladenen Zustand, als Radikal, soll untersucht werden. Endlich wollen wir die Heranführung einer vierten Dialkyl-amino-Gruppe an den Kohlenstoff probieren; denn der basische Charakter des sicher existenzfähigen peralkylierten Tetraamino-methans ist von erheblichem theoretischen Interesse.

Für die Lösung der ersten Aufgabe ist uns ein bestimmter Weg zum Pentaalkyl-guanidin vorgeschrieben, der zwar im Prinzip schon bekannt war, aber erst nach längeren Versuchen bequem gangbar wurde. Durch diese vorläufige Mitteilung, in der wir das erste Pentaalkyl-guanidin und das erste Hexaalkyl-guanidonium-Salz beschreiben, möchten wir uns die weitere Bearbeitung des Gebietes sichern.

Über Polyalkyl-Derivate des Guanidins liegt bisher nur eine Arbeit vor, die unter biochemischen Gesichtspunkten unternommen wurde. In dieser beschreibt M. Schenck<sup>2)</sup> Chloroaurate, Chloroplatinate und Pikrate der verschiedenen Methyl-derivate des Guanidins, dagegen nicht die freien Basen; die Arbeit ist wertvoll durch die gründliche Diskussion und Untersuchung über die Bildungsmöglichkeiten dieser Verbindungen.

Die Bildung des Pentamethyl-guanidins wurde von Schenck nach der Rathkeschen Methode<sup>3)</sup> zur Synthese von Guanidinen erreicht. Bei dieser Methode, deren Anwendungsbereich von Noah<sup>4)</sup>, Wheeler und Jamieson<sup>5)</sup>, sowie Schenck erweitert wurde, läßt man S-Alkyl-pseudothioharnstoffe mit Ammoniak oder Aminen unter Mercaptan-Abspaltung reagieren. Aus dem Tetramethyl-pseudothioharnstoff von Delépine<sup>6)</sup> und Dimethylamin in alkoholischer Lösung bildete sich bei 2-wöchigem Stehen neben Methylmercaptan Pentamethyl-guanidin, welches so nur in geringer Menge erhältlich ist und von Schenck<sup>7)</sup> lediglich als Chloroaurat und Pikrat isoliert wurde:



Schon Schenck<sup>8)</sup> erwägt die Möglichkeit, daß bei der Rathkeschen Guanidin-Synthese Zwischenprodukte entstehen, die sich durch Anlagerung von Ammoniak oder Amin an den Isothioharnstoff bilden. Wir halten die Bildung derartiger Additionsprodukte, die nach verschiedenen Richtungen zerfallen können, für sehr wahrscheinlich. Bei obigem Beispiel ist neben der

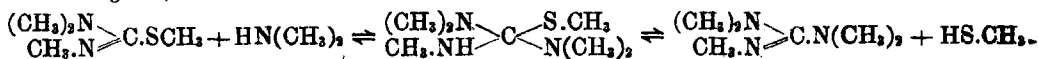
<sup>1)</sup> vielleicht auch durch ihre Spaltung mit Lauge. <sup>2)</sup> H. 77, 328 [1912].

<sup>3)</sup> B. 14, 1778 [1881], 17, 309 [1884]. <sup>4)</sup> B. 23, 2196 [1890].

<sup>5)</sup> J. Biol. Chem. 4, 111 [1908]. <sup>6)</sup> Bl. [4] 7, 988 [1910].

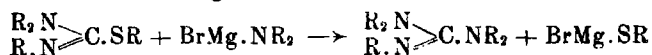
<sup>7)</sup> a. a. O., S. 386. <sup>8)</sup> a. a. O., S. 354, 378.

Dissoziation des Zwischenproduktes in Methylmercaptan und Pentamethylguanidin auch die Rückbildung von Pseudothioharnstoff und Dimethylamin möglich; demnach müßte die Rathkesche Reaktion reversibel sein:



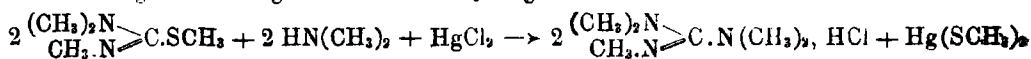
Wir strebten deshalb danach, das gebildete Mercaptan aus dem Gleichgewicht zu entfernen und so diese Methode zur Darstellung von Pentaalkyl-guanidin brauchbar zu machen.

Zunächst haben wir an Stelle des Dialkylamins Brommagnesiumdialkylamid verwendet, welches man aus dem Amin und Halogenmagnesium-alkyl<sup>9)</sup> leicht erhält. Aber auch in der Hitze verlief die Reaktion in der gewünschten Richtung:



nur in kleinem Betrage.

Es lag nun nahe, das Mercaptan in Form einer Quecksilberverbindung aus dem Gleichgewicht zu entfernen. Wir erhitzen deshalb Tetramethyl-pseudothioharnstoff mit einer Mischung von Quecksilberchlorid<sup>10)</sup> und überschüssigem, wasserfreiem Dimethylamin im Einschlußrohr; dabei vollzog sich die gewünschte Umsetzung:



in solchem Umfange, daß die Isolierung des freien Pentamethyl-guanidins unschwer gelang. Ob sich bei der lebhaften Einwirkung des wasserfreien Dimethylamins auf Quecksilberchlorid zunächst das sonst nicht erhältliche<sup>11)</sup> Dimethyl-Derivat des unschmelzbaren Präzipitats  $\text{ClHg.N}(\text{CH}_3)_2$  bildet, haben wir nicht untersucht.

Pentamethyl-guanidin ist eine farblose Flüssigkeit von unangenehmem amin-artigem Geruch; es ist unter Atmosphärendruck unzersetzt destillierbar. Wie alle anderen Guanidine<sup>12)</sup> ist es eine starke einsäurige Base. Es addiert sehr leicht Jodmethyl, wobei das Hexamethyl-guanidonium-jodid entsteht, dem wir vorläufig in Anlehnung an die Madelung'sche Formulierung<sup>13)</sup> der Guanidonium-Salze die symmetrische Formel  $\{[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{C}\}\text{J}$  geben. Die farblose wohlkristallisierte Verbindung ist ein völlig neutral reagierendes Salz. Es zersetzt sich erst bei hoher Temperatur, ohne vorher zu schmelzen.

Neben dem Ausbau der Methode von Rathke-Schenck haben wir auch versucht, durch einfachere Reaktionen zu peralkylierten Guanidin zu kommen. Phenyl-magnesiumbromid reagiert mit Kohlendioxyd nicht nur unter Bildung von Brommagnesium-benzoat, sondern nach Schroeter<sup>14)</sup> geht die Reaktion weiter zu den Brommagnesium-Derivaten des Benzophenons und Triphenyl-carbinols, welch letzteres als Hauptprodukt

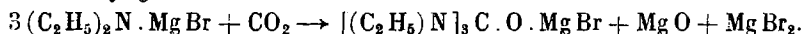
<sup>9)</sup> Meunier, C. r. 136, 758 [1903]. — Moureu und Mignonac, C. r. 158, 1624 [1904].

<sup>10)</sup> Feuchtes Quecksilberoxyd reagiert schon mit dem Tetramethyl-isothioharnstoff allein unter Mercaptid-Bildung, wobei vermutlich der entspr. Harnstoff entsteht.

<sup>11)</sup> K. A. Hofmann und E. C. Marburg, A. 305, 202 [1899]. — Vergl. auch Strömholm, Z. a. Ch. 57, 96 [1908].

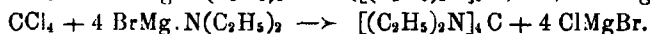
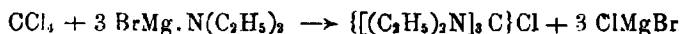
<sup>12)</sup> Schenck, a. a. O., S. 348. <sup>13)</sup> A. 427, 58 [1922]. <sup>14)</sup> B. 36, 3005 [1903].

entsteht. Ließe sich die Reaktion zwischen Brommagnesium-diäthylamid und Kohlendioxyd analog leiten, so würde man in die Reihe des Hexaäthyl-guanidoniums kommen:



Es ist uns aber nicht gelungen, auf diesem Wege die Amidierung der Kohlensäure weiter als bis zur Stufe des Carbamates  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CO}_2\text{MgBr}$  zu bringen.

Die Umsetzung von Tetrachlorkohlenstoff mit Brommagnesium-diäthylamid konnte das Hexaäthyl-guanidoniumchlorid oder das Oktaäthyltetraamino-methan liefern:



Das Brommagnesium-diäthylamid blieb aber unter unseren Versuchsbedingungen größtenteils unverändert. Weitere synthetische Versuche, die u. a. die direkte Peralkylierung des Guanidins betreffen, sind noch im Gange.

Die Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning haben die Untersuchung in dankenswerter Weise durch Überlassung aliphatischer Amine gefördert.

### Beschreibung der Versuche.

#### *N,N,N'*-Trimethyl-thioharnstoff<sup>15)</sup>.

A. E. Dixon<sup>16)</sup> bereitete die Verbindung aus Dimethylamin und Methylsenföl in alkoholischer Lösung. Wir bevorzugten die Darstellung in Wasser, welche ein reineres Produkt gibt.  $\frac{1}{5}$  Mol. Methylsenföl wird in 200 ccm Wasser suspendiert und unter Kühlung mit 33-proz. wäßriger Dimethylamin-Lösung in geringem Überschuß versetzt und geschüttelt, bis eine klare Flüssigkeit entstanden ist. Den durch Eindampfen erhaltenen Thioharnstoff krystallisieren wir aus der dreifachen Menge Wasser um. Schmp. 87°. Sehr leicht löslich in Benzol und Chloroform, leicht löslich in Wasser. In kaltem Tetrachlorkohlenstoff schwer, in heißem leicht löslich.

#### *N,N,N',S*-Tetramethyl-pseudothioharnstoff.

Die Alkylierung des Trimethyl-thioharnstoffs führen wir mit Dimethylsulfat<sup>17)</sup> aus. Eine Lösung des Thioharnstoffs in 6–7 Tln. Wasser wird mit der äquimolekularen Menge Dimethylsulfat unter Rückfluß erwärmt, bis letzteres verschwunden ist. Man versetzt die klare Lösung nach dem Erkalten mit konz. Lauge, wobei sich der Tetramethyl-isothioharnstoff größtenteils ölig ausscheidet. Das Produkt wird ausgeäthert, getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute etwa 85% der Theorie. Farblose Flüssigkeit von widerwärtigem Geruch; Sdp.<sub>11</sub> 68°<sup>18)</sup>.

#### Pentamethyl-guanidin.

Man gibt zu 9 g ( $\frac{1}{30}$  Mol.) Quecksilberchlorid in ein Einschnmelzrohr unter Eis-Kochsalz-Kühlung zuerst trocknes, reines Dimethylamin aus 25 g Chlorhydrat, dann 4.4 g ( $\frac{1}{30}$  Mol.) Tetramethyl-pseudothioharnstoff. Das zugeschmolzene Rohr wird zunächst ein wenig geschüttelt, wobei eine gelb-

<sup>15)</sup> nach Versuchen von Dr. Gubernator. <sup>16)</sup> Soc. 67, 557 (1895).

<sup>17)</sup> Methylierung von Thioharnstoff mit Dimethylsulfat: F. Ärndt, B. 51, 2237 (1921).

<sup>18)</sup> Delépine, a. a. O., Sdp. 176°.

liche Lösung entsteht, dann 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Nachher enthält die Flüssigkeit eine feste, dunkle Ausscheidung. Zunächst wird das überschüssige Dimethylamin verdunstet, in Salzsäure aufgefangen und als Chlorhydrat wiedergewonnen. Dann digeriert man den verbliebenen Rohrinhalt mit genügend absol. Alkohol und saugt den ungelösten, mercaptid-haltigen Teil, in welchem auch Quecksilbertröpfchen<sup>19)</sup> enthalten sind, ab. Das alkoholische Filtrat wird durch Sättigen mit Schwefelwasserstoff quecksilberfrei gemacht und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand versetzt man mit 50-proz. Kalilauge und äthert aus. Die mit gepulvertem Ätzkali getrocknete ätherische Lösung hinterläßt beim Eindampfen das Pentamethyl-guanidin, welches durch Trocknen mit Bariumoxyd und Destillation gereinigt wird. Sdp. 155—160°. Ausbeute an zweimal destilliertem Produkt etwa 35% der Theorie.

0.2471 g Sbst.: 0.5033 g CO<sub>2</sub>, 0.2646 g H<sub>2</sub>O. — 0.1473 g Sbst.: 42.05 ccm trockn. N (16°, 739 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (129.18). Ber. C 55.76, H 11.70, N 32.54.

Gef. » 55.57, » 11.98, » 32.79.

Pentamethyl-guanidin ist eine farblose, amin-artig riechende Flüssigkeit, welche sehr hygroskopisch ist und an der Luft schwach raucht. In Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln ist es sehr leicht löslich. Es zieht an der Luft begierig Kohlensäure an, z. B. trübt sich eine feuchte ätherische Lösung an der Luft durch Abscheidung von Carbonat. Es ist eine starke einsäurige Base.

Je 1/5 von 0.9886 g verbrauchten mit Phenolphthalein als Indicator 14.4 ccm 1/10-n. Salzsäure, mit Methylorange 15.2 ccm; ber. 15.3 ccm. Der geringe Fehler erklärt sich daraus, daß Pentamethyl-guanidin bereits beim Umfüllen etwas Wasser und Kohlensäure anzieht.

Zur weiteren Charakterisierung der Base wurde ihr schon von Schenck beschriebenes Pikrat dargestellt. Eine Lösung von Pentamethyl-guanidin im gleichen Volumen Wasser wird mit gesättigter, wäßriger Pikrinsäure-Lösung versetzt, wobei sich das Salz in gelben Nadeln abscheidet. Es schmilzt unter Zersetzung bei 165—166° (korr.)<sup>20)</sup>, nachdem es schon ein wenig darunter erweicht ist.

0.1600 g Sbst.: 0.2372 g CO<sub>2</sub>, 0.0758 g H<sub>2</sub>O. — 1.930 mg Sbst.: 0.392 ccm N (13°, 731 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (358.26). Ber. C 40.21, H 5.06, N 23.46.

Gef. » 40.44, » 5.30, » 23.32.

#### Hexamethyl-guanidoniumjodid.

Versetzt man eine ätherische Lösung von Pentamethyl-guanidin mit Jodmethyl, so beginnt momentan die Abscheidung des Jodmethylats. Nach einigem Stehen hat sich die berechnete Menge in farblosen Krystallen abgeschieden, die durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol analyserein erhalten und im Exsiccator auf Ton getrocknet werden.

0.1284 g Sbst.: 0.1460 g CO<sub>2</sub>, 0.0804 g H<sub>2</sub>O. — 0.1614 g Sbst.: 0.1402 g Ag J.

C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>J (271.13). Ber. C 30.99, H 6.69, J 46.81.

Gef. » 31.02, » 7.01, » 46.96.

Farblose große Krystallblättchen, die bis 300° unverändert bleiben und sich erst bei wesentlich höherer Temperatur zersetzen, ohne vorher zu schmelzen. Leicht löslich in Wasser, Chloroform; unlöslich in Benzol, Äther. Die wäßrige Lösung reagiert völlig neutral. Schwefelsäure, Überchlorsäure, Salpetersäure, Oxalsäure, Pikrinsäure erzeugen in ihr keine Fällung.

<sup>19)</sup> Entstanden durch die Dissoziation: (CH<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>Hg → CH<sub>3</sub>S.SCH<sub>3</sub> + Hg.

<sup>20)</sup> Schenck, a. a. O., S. 388: Schmp. 160—162°.

Tetramethyl-pseudothioharnstoff und Brommagnesium-diäthylamid<sup>21)</sup>.

1. In kochendem Äther: Zu einer ätherischen Lösung von  $\frac{1}{20}$  Mol. Äthylmagnesiumbromid wurde eine Mischung von  $\frac{1}{20}$  Mol. Diäthylamin mit Äther zuge tropft. Nach Beendigung der Äthan-Entwicklung wurde die Flüssigkeit mit  $\frac{1}{20}$  Mol. Tetramethyl-isothioharnstoff versetzt und 20 Min. gekocht. Das noch reichlich vorhandene Brommagnesium-diäthylamid wurde durch Einleiten von Kohlendioxyd als Carbamat ausgefällt. Alles Ungelöste wurde nun abfiltriert und in verd. Salzsäure gelöst; aus dieser Lösung wurde das Methylmercaptan durch einen Kohlensäure-Strom unter Erwärmen ausgetrieben und in Quecksilberchlorid-Lösung geleitet. Dabei schied sich nur 1.0 g (statt 14.2 g) Methylmercapto-quecksilberchlorid ab. Die ätherische Lösung enthielt überwiegend unveränderten Tetramethyl-pseudothioharnstoff.

2. In kochendem Toluol: Ansatz wie bei 1. Mit dem Pseudothioharnstoff fügten wir jedoch 60 ccm Toluol zu und destillierten dann den Äther ab. Die Toluol-Lösung wurde hierauf  $2\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Eine ähnliche Aufarbeitung wie bei 1. ergab 3.6 g (statt 14.2 g) Methylmercapto-quecksilberchlorid. Die vom Brommagnesium-mercaptid und -carbamat befreite Toluol-Lösung gab bei der Vakuumfraktionierung zunächst unveränderten Tetramethyl-pseudothioharnstoff; später ging unter 3 mm bei  $52^\circ$  ein farbloses, widrig riechendes, basisches, schwefelhaltiges Öl über, welches ein in Wasser und Alkohol schwer lösliches Pikrat gab. Wahrscheinlich lag in diesem nicht weiter untersuchten Produkt der durch »Umamidierung« entstandene *N', S*-Dimethyl-*N, N*-diäthyl-isothioharnstoff<sup>21)</sup> vor.

Einwirkung von Kohlendioxyd auf Brommagnesium-diäthylamid.

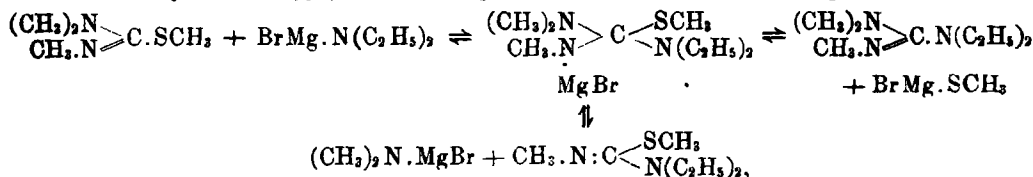
Zu einer ätherischen Lösung von Äthylmagnesiumbromid aus 10.9 g Bromäthyl und 2.4 g Magnesium wurden 7.3 g Diäthylamin (in Äther) getropft. Nach Beendigung der Äthan-Entwicklung wurde in die kochende Mischung 4 Stdn. langsam trockenes Kohlendioxyd eingeleitet. Bei der Zersetzung mit Eis und verd. Salzsäure erfolgte lebhafte Kohlensäure-Entwicklung. Die Ätherschicht enthielt nur Spuren eines campher-artig riechenden Produkts. Die wäßrige Schicht wurde unter vermindertem Druck stark eingeengt, mit Äther überschichtet, mit festem Ätzkali versetzt und ausgeäthert; die Ätherextrakte wurden in verd. Salzsäure fraktioniert destilliert. Zurückgewonnen 9 g Diäthylamin-Chlorhydrat (= 6 g Amin).

Einwirkung von

Tetrachlorkohlenstoff auf Brommagnesium-diäthylamid.

Beim Zutropfen von Tetrachlorkohlenstoff zu Brommagnesium-diäthylamid in Äther tritt Erwärmung ein. Die Einwirkung wurde unter verschiedenen Bedingungen vollzogen, wir ließen auch eine Mischung von Diäthylamin und Tetrachlorkohlenstoff zur Äthylmagnesiumbromid-Lösung fließen. Bei allen Versuchen blieb die Hauptmenge des Brommagnesium-diäthylamids unverändert, ein bei der Aufarbeitung sehr störender Umstand, da die Verbindung äußerst empfindlich gegen Kohlensäure ist und an der Luft sofort schlecht filtrierbares Carbamat abscheidet. Die Reaktionsprodukte rochen nach Äthylisonitril.

<sup>21)</sup> Bei einer derartigen Kombination besteht natürlich die Möglichkeit einer »Umamidierung«, einer teilweisen Verdrängung der Dimethylamino-Gruppe durch die Diäthylamino-Gruppe; das Zwischenprodukt kann hier nach 3 Richtungen zerfallen:



vergl. auch Schenck, a. a. O., S. 378. Für eine Orientierung über die Tendenz zur Bildung von Pentaalkyl-guanidin und Brommagnesium-mercaptid ist diese Komplikation bedeutungslos.