©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Über die Biguanide

von

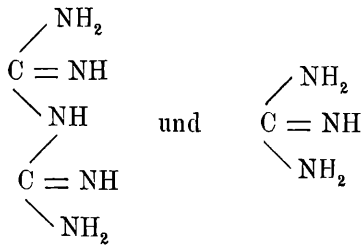
F. Emich.

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. technischen Hochschule in Graz.

A. Allgemeines.

Beim Beginn der vorliegenden Arbeit habe ich mir zwei verschiedene Aufgaben gestellt.

Der Zweck des ersten Theiles der Untersuchung war, Spaltungsproducte der Biguanide darzustellen, um einen experimentellen Zusammenhang zwischen diesen Körpern und einfachen Kohlensäureamiden aufzufinden, insbesondere, wenn möglich, Guanidine daraus zu erhalten. Kennen wir doch, wenn man von Rathke's Synthese des Biguanids aus Guanidin und Cyanamid[1] und von Bamberger's Darstellung des „Phenylguanylguanidins“[2] absieht, nicht eine einzige Reaction, aus der jene nahe Verwandtschaft zwischen Biguanid und Guanidin, die man in den Formeln



längst zum Ausdruck gebracht hat, unmittelbar hervorginge.

---

[1] Ber. d. D. ch. G. **12**, 777.

[2] Daselbst **13**, 1582.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Dabei ist noch zu bedenken, dass Rathke's Reaction, durch Nebenprocesse ausserordentlich getrübt, nur eine minimale Ausbeute gibt, nämlich nicht einmal 0·5 Theile Biguanid aus 100 Theilen Guanidin.

Die bisher mit dem Biguanid ausgeführten Spaltungsversuche haben immer zu den einfachsten Zersetzungsproducten: Kohlensäure, Ammoniak,[1] Cyansäure und Cyanamid[2] geführt, weil die angewandten Mittel — Schwefelsäure von 1·47 sp. G. bei 200°, alkoholische Kalilauge von 100° und glühender Kalk — derart waren, dass die Bildung von Harnstoff, Guanidin etc. von vorneherein ausgeschlossen blieb.

Ich habe desshalb versucht, gelinder wirkende Reagentien anzuwenden. Dabei wurde sofort beobachtet, dass die Biguanide zwar gegen Säuren, wie kochende Salzsäure, selbst bei Gegenwart von kräftigen Oxydationsmitteln, wie Kaliumchlorat, recht beständig sind, dass sie aber durch starke Basen leicht zersetzt werden. Erhitzt man ein Biguanid z. B. mit Barytwasser zum Sieden, so tritt in Kurzem ammoniakalischer Geruch auf, und nach etwa einer halben Stunde gibt die Probe beim Versetzen mit einem Kupfersalz meist keine Rothfärbung mehr. Hiebei entstehen:

aus Biguanid: Harnstoff und Guanidin;

aus Methylbiguanid: Methylharnstoff, Harnstoff, Guanidin und vielleicht auch Methylguanidin;

aus Phenylbiguanid: Phenylharnstoff, Harnstoff, Phenylguanidin und Guanidin.

Da die Harnstoffe sowohl secundär aus den Guanidinen, wie auch direct aus den Biguaniden entstanden sein können, so gilt für das gewöhnliche Biguanid entweder die Zersetzungsgleichung

$$\underset{\text{Biguanid}}{NH_2.CNH.NH.CNH.NH_2} + H_2O = \underset{\text{Guanidin}}{NH_2.CNH.NH_2} + \underset{\text{Harnstoff}}{NH_2.CO.NH_2}$$

oder

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NH_2 + 2H_2O = NH_2.CNH.NH_2 + CO_2 + 2NH_3.$$

---

[1] Emich, Monatshefte f. Ch. **4**, 412.

[2] Derselbe, Monatshefte für Ch. **10**, 342.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Die substituirten Biguanide hingegen zerfallen im Sinne der Schemen

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NHR^1 + H_2O = NH_2.CNH.NHR + NH_2.CO.NH_2$$

und

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NHR + H_2O = NH_2.CNH.NH_2 + NH_2.CO.NHR$$

oder

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NHR + 2H_2O = NH_2.CNH.NHR + CO_2 + 2NH_3$$

und

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NHR + 2H_2O. = NH_2.CNH.NH_2 + CO_2 + NH_3 + NH_2R.$$

Natürlich wird ein Theil der entstehenden Körper auch weiter in Kohlensäure und Ammoniak (beziehungsweise Aminbase) gespalten.

Aus dem Angegebenen geht hervor, dass die Substituente R (zunächst Phenyl) nicht bestimmend auf den Verlauf der Spaltung einwirkt, etwa derart, dass beispielsweise nur Phenylharnstoff und Guanidin oder nur Phenylguanidin und Harnstoff entstehen würden. In dieser Thatsache scheint mir ein Beweis für den symmetrischen Bau des Biguanidmoleküls zu liegen.

Man wird wohl nicht irre gehen, wenn man annimmt, dass sich die übrigen bisher dargestellten einfach substituirten Biguanide (Äthyl-, Isobutyl- und Allylbiguanid) in Bezug auf die erwähnte Spaltung den untersuchten analog verhalten.

Der zweite Theil der Arbeit hat die Frage nach der Stellung der Substituente R in den einfach substituirten Biguaniden zum Gegenstande. Diese sind sämmtlich nach der Methode von Herth[2] (modificirt von Smolka und Friedreich[3,4]) dargestellt worden, das Phenylbiguanid ausserdem durch Entschwefelung von Phenyl-

[1] Bezüglich der Stellung der Substituente R s. unten.

[2] Monatshefte f. Ch. **1**, 88.

[3] Monatshefte f. Ch. **9**, 228.

[4] Monatshefte f. Ch. **10**, 86.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

guanylthioharnstoff (Bamberger[1]), und wenn auch die Constitution des letztgenannten Biguanids von Bamberger bereits angegeben worden ist, so haben wir doch über die der einfach alkylirten Guanylguanidine nur Vermuthungen.[2]

Herth's Methode besteht bekanntlich in der Anlagerung von Ammoniak oder Aminbasen an Dicyandiamid. Diese Reaction soll mit Rücksicht auf die gebräuchlichen Constitutionsformeln der Ausgangsverbindung besprochen werden.

1. Fasst man das Dicyandiamid mit Bamberger, Rathke, Smolka und Friedreich als Cyanguanidin auf, so lässt sich die Einwirkung der einfach substituirten Ammoniake nach folgenden zwei Schemen darstellen:

$$\begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.CN+ \\ \qquad\qquad +NH|HR \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.C.NHR \\ \qquad\qquad\qquad\quad \| \\ \qquad\qquad\qquad\quad NH \end{array} \qquad \text{I)}$$

$$\begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.CN+ \\ \qquad\qquad +NR|HH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.C.NH_2 \\ \qquad\qquad\qquad\quad \| \\ \qquad\qquad\qquad\quad NR \end{array} \qquad \text{II)}$$

Mit anderen Worten, die Herth'sche Reaction kann zu zwei verschiedenen einfach substituirten Biguaniden führen, je nachdem der Eintritt der Substituente R in die Amido- oder in die Imidogruppe erfolgt.

Die Entscheidung hierüber liess sich durch das Studium des Verhaltens der zweifach substituirten Ammoniake treffen: Im Falle I, d. h., wenn die Substituente der Amidogruppe zustrebt, muss das entstehende zweifach substituirte Biguanid von der Formel

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NR_2$$

sein, d. h. bei hydrolytischer Spaltung wieder Diamin neben Kohlensäure und Ammoniak geben:

$$\begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.CN+ \\ \qquad\qquad +NH|RR \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} NH_2CNH.NH.C.NRR \\ \qquad\qquad\qquad\quad \| \\ \qquad\qquad\qquad\quad NH \end{array} \qquad \text{III)}$$

---

[1] L. c.

[2] Vergl. z. B. Smolka, Monatshefte f. Ch. **4**, 815.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

und

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NR_2 + 4H_2O = 2CO_2 + 4NH_3 + NHR_2.$$

Im Falle II hingegen würde, falls überhaupt eine Einwirkung stattfände, ein Biguanid von der Formel

$$NH_2.CNH.NH.CNR.NHR$$

entstehen müssen, das dann bei derselben Zersetzung zwei Moleküle Monamin ergäbe:

$$\begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.CN+ \\ \qquad\qquad\quad \vdots \\ \qquad\quad +NR\vdots HR \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.C.NHR \\ \qquad\qquad\quad \| \\ \qquad\qquad\quad NR \end{array} \qquad IV)$$

und

$$NH_2.CNH.NH.CNR.NHR + 4H_2O = 2CO_2 + 3NH_3 + 2NH_2R.$$

Weil nun die Versuche, welche mit Diäthyl- und Diphenylamin angestellt worden sind, zu Biguaniden mit der der Formel III entsprechenden Constitution geführt haben, also die Amidogruppe von der Substituente bevorzugt wird, ist anzunehmen, dass auch bei Einwirkung primärer Basen Biguanide von der Formel

$$NH_2.CNH.NH.CNH.NHR$$

hervorgehen.

Dadurch ist die Constitution der alkylirten Biguanide festgestellt und für das Phenylbiguanid Bamberger's Formel bestätigt.

Indess wäre vielleicht auch eine andere Art zu schliessen von vorneherein nicht ganz abzuweisen.

Nimmt man an, dass nicht die Substituente als solche, sondern der Bau des Aminmoleküls bestimmend auf die Art der Anlagerung wirkt, mit anderen Worten, denkt man sich die primären Basen von den secundären durch Austausch von R gegen H abgeleitet:

$$\begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!N{-}H \rightarrow \begin{matrix} H \\ H \end{matrix}\!\!>\!N{-}R,$$

so müsste die Einwirkung der einfach substituirten Ammoniake im Sinne des Formelbildes

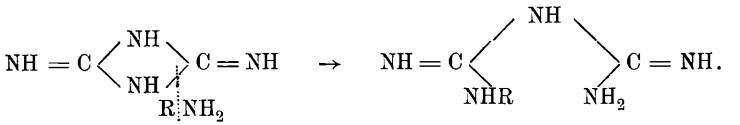
$$\begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.CN+ \\ \qquad\qquad\quad \vdots \\ \qquad\quad +NR\vdots HH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} NH_2.CNH.NH.C.NHH \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad NR \end{array}$$

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

verlaufen, wenn sie dem Verhalten der secundären Basen (Schema III) entsprechen sollte.

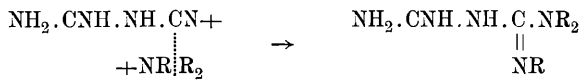
Weil jedoch diese Folgerungen bei der Phenylreihe zu falschen Ergebnissen führen — Bamberger's Phenylguanylguanidin und das Phenylbiguanid von Smolka und Friedreich würden nicht identisch sein — können sie auch bei den alkylirten Biguaniden nicht angewendet werden.

Von Baumann's Imidformel des Dicyandiamids ausgehend, kommt man zum Ergebniss, dass sowohl primäre, wie secundäre Basen Biguanide liefern müssen, bei denen die Substituente in der Amidogruppe sitzt, z. B.

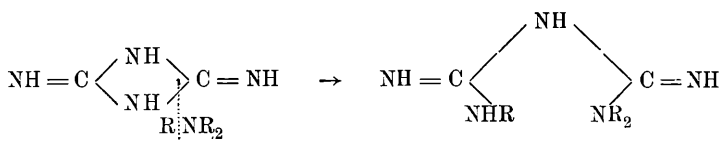


Falls es jedoch auch gelingen sollte, tertiäre Basen mit Dicyandiamid zur Vereinigung zu bringen, müsste sich ein Unterschied zeigen, je nachdem die Cyanguanidin- oder die Imidformel die richtige ist, denn es würden Biguanide von verschiedener Constitution entstehen:

1)



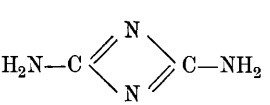
2)



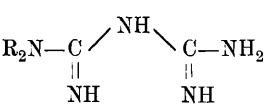
Die beiden Biguanide würden vermuthlich durch das Verhalten beim Kochen mit Barytwasser zu unterscheiden sein: das erste sollte Guanidin und Tri-R-Guanidin, das zweite hingegen R- und Di-R-Guanidin liefern.

Leider scheinen tertiäre Basen schwierig mit Dicyandiamid zu reagiren.

3. Mittelst der dritten Dicyandiamidformel



lässt sich die Bildung eines Biguanids

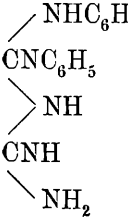


durch Addition einer secundären Base ohne Annahme einer Umlagerung wohl nicht veranschaulichen.

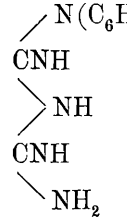
©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Die zweifach substituirten Biguanide, welche bei der Einwirkung secundärer Basen auf Dicyandiamid entstehen, verhalten sich den bisher bekannten einfach substituirten analog. Sie sind ebenfalls starke einsäurige Basen, welche neutrale und saure Salze bilden; auch geben sie rothe Kupfer- und gelbe Nickelverbindungen.

Mein Diphenylbiguanid ist mit dem von Bamberger[1] erhaltenen „Diphenylguanylguanidin" isomer; um es von diesem zu unterscheiden, möchte ich im Einverständniss mit Herrn Dr. E. Bamberger folgende Bezeichnungsweise vorschlagen:



= α-Diphenylbiguanid (Bamberger's Verbindung);



= β-Diphenylbiguanid (neue Verbindung).

β-Diphenylbiguanid ist wie die α-Verbindung schwer löslich und fällt in Form feinster Nadeln aus, wenn man zur Lösung eines seiner Salze Lauge gibt.

B. Experimentelles.

I. Spaltung der Biguanide beim Kochen mit Barytwasser.

a) Biguanid.

Versuch. 4 *g* krystallisirtes saures Biguanidsulfat $C_2H_7N_5 . H_2SO_4 + 1^1/_2 H_2O$ werden mit 12 *g* Baryt und 80 *cm*³ Wasser so lange gekocht, bis Kupferacetat keine Rosafärbung mehr erzeugt. Hiezu sind drei Viertelstunden erforderlich. Nun wird mit Kohlensäure vom Baryt befreit und das Filtrat vom Baryumcarbonat eingedampft. Es erstarrt krystallinisch und wird mit absolutem Alkohol ausgezogen: in Lösung geht Harnstoff (1·6 *g*), welcher nach dem Umkrystallisiren an seinem Schmelzpunkt (132°) und mittelst des salpetersauren und des oxalsauren Salzes erkannt

[1] B. d. D. ch. G. **13**, 1584.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

wird; als Rückstand bleibt kohlensaures Guanidin (0·12 *g*), das durch Überführung in das Golddoppelsalz identificirt erscheint.

Analysen der erhaltenen Producte wurden bei den substituirten Biguaniden ausgeführt.

Durch einen Nebenversuch habe ich mich überzeugt, dass man auf die angegebene Art Guanidincarbonat und Harnstoff trennen kann, doch findet beim Eindampfen der gemischten Lösungen am Wasserbad eine langsame, stetige Zersetzung des Carbamids statt. Vielleicht, indem vorübergehend Dicyandiamidin entsteht, welches sofort wieder in Guanidin, Ammoniak und Kohlensäure zerfällt.[1]

Versuche. 1. 5 *g* Harnstoff und 2 *g* Guanidincarbonat werden in circa 20 *cm*³ Wasser gelöst und am siedenden Wasserbad mehrmals zur Trockene gebracht. Dann wird mit absolutem Alkohol behandelt: in Lösung gehen bloss 3·1 *g* Harnstoff, als Rückstand bleiben 1·9 *g* Guanidincarbonat. Der erstere reagirt noch alkalisch und zeigt nach einmaligem Umkrystallisiren den Schmelzpunkt 125°—127°. Nach Überführung ins Nitrat und Zersetzung desselben mit Baryumcarbonat ist er nahezu rein (Schmelzpunkt 130° statt 132°).

2. Gewogene Mengen der beiden Körper werden circa 30mal mit Wasser abgedampft. Der Harnstoff (2·462 *g*) ist fast gänzlich verschwunden, der Rückstand erweist sich als nahezu reines Guanidincarbonat, dessen Menge (0·978 *g*) im Vergleich zur angewandten (0·998 *g*) nur unbedeutend vermindert erscheint.

b) Methylbiguanid.

Versuch. 25 *g* krystallisirtes saures Methylbiguanidsulfat $C_2H_6(CH_3)N_5 . H_2SO_4 + 1^1/_2 H_2O$[2] werden mit 75 *g* Ätzbaryt und

---

[1] Baumann, B. d. D. ch. G. **7**, 1768.

[2] Das Salz war nach Reibenschuh's Angaben dargestellt worden.

Wasserbestimmung im lufttrockenen Präparat: 1. 0·8897 *g* geben bei 100° 0·1011 *g* Wasser ab; 2. 1·6223 verlieren 0·1868 *g* an Gewicht.

Schwefelsäurebestimmung: 0·7804 *g* wasserfreie Substanz geben 0·8546 *g* $BaSO_4$; d. h.

	Berechnet	Gefunden I	Gefunden II
Krystallwasser	11·25%	11·36%	11·5%

	Berechnet	Gefunden
SO_3	37·56%	37·58%.

Vergl. Monatshefte f. Ch. **4**, 393.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

$^1/_2$ *l* Wasser mit vorgelegtem Kühler gekocht, das Destillat in verdünnter Chlorwasserstoffsäure aufgefangen. Die Verarbeitung geschieht folgendermassen:

1. Im Übergegangenen wird nach dem Eindampfen zur Trockene und nach qualitativem Nachweis des Methylamins der Chlorgehalt bestimmt:

0·3186 *g* geben 0·7575 *g* Chlorsilber und 0·0031 *g* Silber, entsprechend 59·10% Chlor.

In Folge dessen besteht das Gemisch aus 52% Methylaminchlorhydrat und 48% Salmiak. Das Gesammtgewicht der Salzmasse war 5·0 *g*.

2. Der Kolbeninhalt gibt nach Abscheidung des Baryts 11·2 *g* vacuumtrockenen Rückstand, der sich nahezu vollkommen in warmem Alkohol löst. Der Lösung werden 11 *g* krystallisirte Oxalsäure in alkoholischer Lösung zugesetzt und nach dem Erkalten 10·0 *g* Harnstoffoxalat erhalten.

Analyse der aus Wasser umkrystallisirten Substanz: 0·4926 *g* werden unter Zusatz von Natriumacetat in Wasser gelöst und mit Chlorcalcium gefällt. Man erhält 0·1303 *g* CaO oder 42·5% Oxalsäure statt 42·8%.

3. Die Mutterlauge vom oxalsauren Harnstoff wird von der Oxalsäure, von welcher natürlich ein Theil ätherificirt ist, mit Baryt befreit und nach Entfernung des Baryums stark eingedampft. Nun krystallisiren in der Kälte schneeweisse Nadeln, welche durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt werden. Die Substanz bildet jetzt farblose Prismen, schmilzt bei 100°, reagirt neutral, gibt mit Salpetersäure ein sauer reagirendes, bei 127° schmelzendes Nitrat, entwickelt beim Erhitzen mit Kalk Methylamin (der Rückstand enthält Cyamid), ist also Methylharnstoff (Schmelzpunkt nach Hofmann: 100—101°, nach Fischer:[1] 102°; Schmelzpunkt des Nitrats nach Franchimont:[2] 126—128°).

Stickstoffbestimmung nach Dumas: 0·2140 *g* geben 75·0 cm^3 feuchten Stickstoff bei 22° und 732 *mm*, d. i.

---

[1] Ann. d. Chemie **215**, 26).

[2] Beilstein's Handb., II. Aufl., I., 1029.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

	Berechnet für $C_2H_6N_2O$	Gefunden
Stickstoff	37·84%	38·2%.

Die Gesammtmenge des reinen Methylharnstoffes beträgt 1 *g*.

4. Aus der stark alkalisch reagirenden Mutterlauge krystallisiren nun etwa 0·2 *g* kohlensaures Guanidin, aus welchem das Golddoppelsalz dargestellt wird.

Goldbestimmung. 0·3137 *g* geben 0·1537 *g* Gold.

	Berechnet für $CH_5N_3.HCl.AuCl_3$	Gefunden
Gold	49·3%	49·0%.

Bei weiterem Eindunsten im leeren Raum werden aus der syrupösen Mutterlauge noch immer Krystalle erhalten, doch reicht ihre Menge zu Reinigungsoperationen nicht aus.

Mehrere andere nach abgeänderten Methoden angestellte Versuche haben schlechtere Ausbeuten an Guanidin und Methylharnstoff ergeben.

Gelegentlich dieser Arbeiten wurde beobachtet, dass ganz unbedeutende Mengen von Verunreinigungen von ausserordentlichem Einfluss auf Schmelzpunkt und Krystallisationsfähigkeit der beiden Harnstoffe sind. Beispielsweise erhielt ich einmal ein bei 80° schmelzendes Product, welches nach dem Umkrystallisiren in drei Fractionen reinen, bei 130° schmelzenden Harnstoff gab, obwohl kaum ein paar Tropfen Mutterlauge hinterblieben! Ein Gemisch von etwa gleichen Theilen Harnstoff und Methylharnstoff schmilzt bei 66°, während, wie bemerkt, die Bestandtheile 102° und 132° als Schmelzpunkte aufweisen. (Vergl. Leuckart's Untersuchung über den Äthylharnstoff, J. f. pr. Ch. [2], **21**, 11.)

Als mir später die Fällbarkeit des Guanidins mittelst Pikrinsäure bekannt wurde, habe ich noch folgenden Versuch angestellt, um die Ausbeute an Guanidin besser zu bestimmen und, wenn möglich, auch Methylguanidin nachzuweisen. Letzteres ist leider nicht mit Sicherheit gelungen.

25 *g* saures Sulfat werden mit 50 *g* Baryt und $^1/_4$ *l* Wasser 20 Minuten, d. h. nicht bis zum Verschwinden der Biuretreaction gekocht. Nach der Entfernung des Baryts wird das nicht zersetzte Biguanid mit Kupfervitriol unter vorsichtigem Zusatz von verdünnter Schwefelsäure (Kupferlösung allein fällt wegen Gegen-

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

wart des Guanidins nicht) ausgefällt, dann mit Schwefelwasserstoff entkupfert, endlich die eingeengte Lösung mit überschüssiger, wässeriger Pikrinsäure versetzt. Der gelbe Niederschlag wiegt 4·8 *g* (entsprechend etwa 1 *g* Guanidin = 1·5 *g* Carbonat) und zeigt nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser reichlich die in den „Notizen über das Guanidin" beschriebenen Guanidinpikratformen.

Elementaranalyse. 0·2868 *g* geben 0·3065 *g* Kohlendioxyd und 0·0725 *g* Wasser.

	Berechnet für $CH_5N_3.C_6H_2OH(NO_2)_3$	Gefunden
C	29·2%	29·2%
H	2·8	2·8

Beim Umkrystallisiren, das mit möglichst wenig Wasser vorgenommen wurde, blieb ein kleiner Theil ungelöst, der unter dem Mikroskop ausser Guanidinpikratkrystallen auch lange dünne Nadeln erkennen liess. Da nun das pikrinsaure Methylguanidin solche bildet[1] und die Partie auch die Isonitrilreaction gab, ist die Anwesenheit von diesem Körper zwar nicht bewiesen, aber doch höchst wahrscheinlich gemacht. Jedenfalls wird das Methylguanidin zum grössten Theile in Ammoniak und Methylharnstoff gespalten.

c) Phenylbiguanid.

Zur Anwendung gelangte Phenylbiguanidchlorhydrat, welches nach dem bequemen Verfahren von Smolka und Friedreich[2] dargestellt und durch Ermittlung des Chlorgehaltes auf Reinheit geprüft worden war.

1. 0·5040 *g* geben 0·3315 *g* Chlorsilber und 0·0037 *g* Silber.
2. 0·4975 *g* geben 0·3285 *g* Chlorsilber und 0·0027 *g* Silber.

	Berechnet für $C_8H_{11}N_5.HCl$	Gefunden	
		I	II
Cl	16·63%	16·51%	16·51%.

[1] Brieger, Ptomaine III, 33.

[2] Monatshefte f. Ch. **9**, 230.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 237° (uncorr.).

Versuch. 21 *g* des Salzes werden mit 16 *g* Ätzbaryt (d. i. etwa mit der zur Bindung des Chlorwasserstoffes nöthigen Menge) und 400 *cm*³ Wasser gekocht, das Überdestillirende in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Im Siedekolben hat sich nach einer Stunde soviel Baryumcarbonat abgeschieden, dass die Operation wegen starken Stossens abgebrochen werden muss, obwohl noch reichlich Biguanid vorhanden ist. Weitere Verarbeitung:

1. Das Destillat hinterlässt beim Eindampfen 1·3 *g* Salzmasse, aus Anilinchlorhydrat und Salmiak bestehend.

2. Der mit Salzsäure angesäuerte Kolbeninhalt scheidet beim Eindampfen Krystalle *A* ab, welche 9 *g* wiegen und an Äther 0·9 *g* Phenylharnstoff abgeben. Schmelzpunkt 146° bis 147° statt 147°.[1]

Stickstoffbestimmung nach Dumas. 0·2915 *g* geben 55·6 *cm*³ feuchten Stickstoff bei 20° und 733 *mm*.

	Berechnet für $C_7H_8N_2O$	Gefunden
N	20·6%	21·0%.

Der in Äther unlösliche Theil schmilzt nach dem Umkrystallisiren bei 236—238° und ist daher unverändertes Phenylbiguanidchlorhydrat. Gewicht: 6·5 *g*.

3. Die Mutterlauge von *A* wird mit Äther ausgeschüttelt, wobei weitere 0·9 *g* Phenylharnstoff vom Schmelzpunkte 145° gewonnen werden.

4. Nun wird mit Baryt neutralisirt, eingedampft und theils durch Krystallisation, theils durch Fällung mit Alkohol Chlorbaryum und unzersetztes Phenylbiguanidchlorhydrat (von diesem circa 1 *g*) entfernt. Zu der ziemlich concentrirten alkoholischen Mutterlauge wird nun Äther gesetzt, wobei sich ein Öl abscheidet, das nach mehrmaliger Behandlung mit dem Fällungsmittel krystallisirt.

5. Die vereinigten Ätherauszüge geben nach dem Eindampfen und Behandeln mit Thierkohle auf Zusatz von Gold-

[1] Steiner, B. d. D. ch. G. 8, 519.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

chlorid neben etwas Gold eine Krystallisation von kurzen gelbbraunen Nadeln, die, aus wenig warmem Wasser rasch umkrystallisirt, das bisher noch nicht bekannte Phenylguanidinaurochlorat darstellen (Gewicht: circa 1 *g*).

Analyse. *a)* 0·4077 *g* geben 0·1694 *g* Gold.
b) 0·2617 *g* geben 0·1700 *g* Kohlensäure und 0·0540 *g* Wasser.
c) 0·2683 *g* geben 23·0 *cm*³ feuchten Stickstoff bei 20° und 722 *mm*.

	Berechnet für $C_7H_9N_3.HCl.AuCl_3$	Gefunden
C	17·7%	17·7%
H	2·1	2·3
N	8·9	9·4
Au	41·4	41·5.

6. Das in Äther Unlösliche gibt beim Mischen mit Goldchlorid die langen gelben Nadeln von Guanidinaurochlorat in zur Goldbestimmung knapp ausreichender Menge.

0·1465 *g* geben 0·0719 *g* Gold.

	Berechnet für $CH_5N_3.HCl.AuCl_3$	Gefunden
Au	49·3%	49·2%.

7. Die Mutterlauge davon wird mit Schwefelwasserstoff vom Gold befreit, eingedampft und mit Salpetersäure versetzt; das entstehende Harnstoffnitrat liefert endlich einige Krystalle von reinem, bei 132° schmelzenden Carbamid.

II. Über zweifach substituirte Biguanide.

Diäthylbiguanid $(C_2H_5)_2N.CNH.NH.CNH.NH_2$.

Schmilzt man gleiche Theile Diäthylaminchlorhydrat mit gepulvertem Dicyandiamid (nach dem von Smolka und Friedreich[1] auf Biguanid angewendeten Verfahren) zusammen und

[1] Monatshefte f. Ch. **10**, 86.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

erhält die Temperatur der Masse einige Stunden auf etwa 130°, so gibt die Schmelze nun starke Biguanidreaction mit Kupfersulfat+Lauge.[1] Das Reactionsproduct kann dann, um nicht angegriffenes Dicyandiamid zurückzugewinnen, mit Chloroform ausgezogen werden, wobei Diäthylamin- und Diäthylbiguanidchlorhydrat in Lösung gehen, während Dicyandiamid übrig bleibt. Wird nach dem Verjagen des Chloroforms mit Wasser aufgenommen und Kupfervitriol und überschüssige Lauge zugesetzt, so bekommt man einen schwer löslichen, rosenrothen, sehr voluminösen, schlecht zu filtrirenden Niederschlag, der den grössten Theil des entstandenen Biguanids enthält. Derselbe wird behufs Reinigung in verdünnter Schwefelsäure gelöst und wieder mit Lauge gefällt. Dabei beobachtete ich Folgendes: Die einen Überschuss von verdünnter Schwefelsäure enthaltende Lösung hat die Farbe der Kupfervitriolsolution. In dem Masse, als Lauge zugesetzt wird, nimmt die Farbe an Intensität zu, bis sie etwa die einer ammoniakalischen Kupferlösung erreicht, dann erst erfolgt Trübung und Bildung des (krystallinischen) Niederschlages. Dieser ist in viel Wasser löslich, die Lösung wird durch Ätznatron oder Natriumsulfat gefällt. Beim Kochen mit Wasser erfolgt Braunfärbung. Die Verbindung reagirt neutral. In der wässerigen Lösung erzeugt Baryumchlorid einen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt. Offenbar liegt hier das schwefelsaure Salz des Diäthylbiguanidkupfers vor. Eine Analyse habe ich nicht ausgeführt, weil sich der Niederschlag beim längeren Auswaschen zu verändern scheint.

Wird diese Kupferverbindung in verdünnter Schwefelsäure aufgelöst, das Kupfer mit Schwefelwasserstoff gefällt und das Filtrat vom Schwefelkupfer mit viel Alkohol versetzt, so fällt saures Diäthylbiguanidsulfat $(C_2H_5)_2N.CNH.NH.CNH.NH_2.H_2SO_4+3H_2O$ als weisser Niederschlag zu Boden. Nach

---

[1] Wird die Probe dann noch mit Chloroform geschüttelt, so geht die rothe Kupferverbindung in dieses über. Ähnlich verhalten sich das unten zu besprechende β-Diphenylbiguanid, ferner Phenyl- und Isobutylbiguanid. Dagegen bleibt das Chloroform farblos bei Biguanid, Methyl-Äthylbiguanid und Dicyandiamidin. Auch Nickel- und Kobaltdiäthylbiguanid wandern ins Chloroform, ersteres mit goldgelber, letzteres mit granat rother Farbe.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

dem Absaugen und Waschen mit Alkohol ist das Präparat analysenrein:

1. 0·2136 *g* bei 100—102° getrocknete Substanz geben 0·2888 *g* Baryumsulfat.

2. 0·2769 *g* geben 0·2840 *g* Kohlensäure und 0·1725 *g* Wasser.

3. 0·2230 *g* geben 56·5 *cm*³ feuchten Stickstoff bei 20° und 728 *mm*.

Wasserbestimmung. 0·6905 *g* lufttrockene Substanz verlieren beim Erhitzen auf 100° 0·1241 *g*.

	Berechnet für $C_6H_{15}N_5.H_2SO_4$	Gefunden
C	28·2%	28·0%
H	6·7	6·9
N	27·3	27·7
SO_3	31·4	31·6.

	Berechnet für 3 Moleküle	Gefunden
Krystallwasser	17·5%	17·9%.

Die Ausbeute entspricht zum Theile wegen der unvermeidlichen Verluste etwa dem vierten Theile der theoretisch berechneten: aus 15 *g* Dicyandiamid wurden statt 50 *g* nur 13 *g* Sulfat erhalten.

Eigenschaften. Das Diäthylbiguanidsulfat bildet schneeweisse, oft büschelig gruppirte, kleine, flache Prismen, die im Wasser löslich sind, während Alkohol und Äther nichts davon aufnehmen; es reagirt stark sauer. Beim Titriren mit Lauge wird jene Menge gebraucht, welche der halben im Salz enthaltenen Säuremenge entspricht.

0·7143 *g* wasserfreies Salz brauchen zur Neutralisation 9·7 *cm*³ Barytwasser (1 *cm*³ = 19·71 *mg* Ba), die Rechnung verlangt 9·73 *cm*³. Aus dem Filtrat vom $BaSO_4$ krystallisirt (nach Entfernung des Lakmusfarbstoffes mit Thierkohle) das neutrale Sulfat in farblosen Nadeln.

Erhitzt, sintert die getrocknete Substanz gegen 185°, bei 197° tritt unter starkem Schäumen Schmelzung ein. Selbstverständlich gibt der Körper die „Cyanamidreaction".[1]

[1] Emich, Monatshefte f. Ch. **10**, 323.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Da es nicht der Zweck der Arbeit war, weitere Salze des Diäthylbiguanids darzustellen, habe ich davon Abstand genommen und nur noch einen Spaltungsversuch ausgeführt, durch welchen bewiesen wird, dass die beiden Äthylgruppen noch mit demselben Stickstoffatom in Verbindung stehen.

Versuch. 5 *g* saures Diäthylbiguanidsulfat und 15 *g* Ätzbaryt werden mit circa 40 *cm*³ Wasser 3—4 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wird destillirt, das Destillat in verdünnter Salzsäure aufgefangen, dann eingedampft und mit Chloroform extrahirt: in Lösung geht Diäthylaminchlorhydrat, welches in das Platindoppelsalz verwandelt wird, ungelöst bleibt Salmiak.

Platinbestimmung. 0·4357 *g* geben 0·1530 *g* Platin.

	Berechnet für $[(C_2H_5)_2NH.HCl]_2PtCl_4$	Gefunden
Pt.	35·3%	35·1%.

β-Diphenylbiguanid $(C_6H_5)_2N.CNH.NH.CNH.NH_2$ entsteht sowohl durch Zusammenschmelzen von Diphenylaminchlorhydrat mit Dicyandiamid, wie auch beim Erhitzen der gemischten alkoholischen Lösungen.[1]

Versuch. 6 *g* nach Hofmann bereitetes Diphenylaminchlorhydrat[2] werden mit 2·2 *g* Dicyandiamid (1 Mol. : 1 Mol.) und circa 30 *cm*³ 95procentigem Weingeist 3 Stunden auf 100° erhitzt. Der klar gebliebene Rohrinhalt wird zur Abscheidung von unverändertem Diphenylamin mit viel Wasser versetzt und nach dem Filtriren mit überschüssiger Lauge gemischt. Dabei trübt sich die Flüssigkeit zuerst milchig, später erstarrt sie zu einem Brei der feinsten, dicht verfilzten, weissen Nadeln, welche filtrirt, mit kaltem Wasser gewaschen, nochmals in Säure gelöst und mit Lauge gefällt werden. Die Ausbeute ist schlecht und beträgt vielleicht 1 *g*.

Der so erhaltene Körper reagirt stark alkalisch, ist in Weingeist leicht löslich, schmilzt bei 160—162° unter Zersetzung,

[1] Nach Smolka-Friedreich's auf Biguanid, Äthyl- und Phenylbiguanid angewendetem Verfahren, Monatshefte f. Ch. 9, 228 ff.

[2] Annalen d. Chemie, **132**, 163.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

gibt mit Kupfervitriollösung rothe Krystalle wie die übrigen Biguanide und ist zweifelsohne das freie β-Diphenylbiguanid. Mit Liebermann's Schwefelsäure erzeugt die Verbindung, wenn rein, keine Färbung.

Die Zusammensetzung wurde durch die Analyse von Salzen ermittelt.

Nitrat. Löst man die Base in verdünnter Salpetersäure, bis neutrale Reaction eintritt, so krystallisirt beim Eindampfen ein Nitrat, welches aus heissem Wasser umkrystallisirt werden kann. Es entspricht der Formel $C_2H_5(C_6H_5)_2N_5.HNO_3$.

Analyse. 1. 0·2598 *g* geben 0·5054 *g* Kohlendioxyd und 0·1257 *g* Wasser.

2. 0·2160 *g* geben 52·0 *cm*³ feuchten Stickstoff bei 21° und 743 *mm*.

	Berechnet für $C_{14}H_{15}N_5.HNO_3$	Gefunden
C	53·16%	53·04%
H	5·06	5·38
N	26·6	26·8.

Eigenschaften. Farblose Prismen, die bei 201—203° unter Schwärzung und lebhaftem Schäumen schmelzen. Reagirt neutral. (Bamberger's salpetersaures Diphenylguanylguanidin[1] bildet Nadeln, die zu blumenkohlartigen Massen gruppirt sind und 231° zum Schmelzpunkt haben.)

Sulfate. Wird die alkoholische Lösung der Base mit alkoholischer Schwefelsäure versetzt, so fällt (namentlich auf Zusatz von Äther) ein saures Sulfat von der Zusammensetzung $[C_2H_5(C_6H_5)_2N_5]_2\ 3H_2SO_4$ nieder, welches aus Wasser, worin es ziemlich leicht löslich ist, in kugeligen Nadelaggregaten krystallisirt.

Schwefelsäurebestimmung. 1. 0·4184 *g* bei 100° getrockneter Substanz[2] geben 0·3704 *g* Baryumsulfat.

2. 0·1916 *g* geben 0·1698 *g* Baryumsulfat.

---

[1] L. c.

[2] Das Trocknen darf nicht zu lange fortgesetzt werden, weil sonst Zersetzung erfolgt.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

	Berechnet	Gefunden	
		I	II
SO_3	30·0%	30·4%	30·4%.

3. Titrirversuch. 0·276 *g* Substanz verbrauchen zur Neutralisation 4·7 *cm*³ Barytwasser (1 *cm*³ = 19·71 *mg* Ba); zwei Drittel der im Salz enthaltenen Säuremenge entsprechen 4·72 *cm*³. Aus dem Filtrat vom Baryumsulfat krystallisirt das neutrale Salz in schneeweissen asbestartigen Massen.

Spaltung des β-Diphenylbiguanids beim Erhitzen mit Kalk. Eine kleine Probe von saurem schwefelsaurem β-Diphenylbiguanid wird mit Calciumoxyd gemischt und im einseitig geschlossenen Röhrchen erhitzt. Es condensiren röthliche, ölige Tropfen, die beim Berühren mit einem Glasstab erstarren, nach dem Abpressen die Farbreactionen des Diphenylamins zeigen und bei 53° schmelzen. Nach Merz und Weith[1] liegt der Schmelzpunkt dieser Verbindung bei 54° Der Kalk gibt an Wasser Cyamid ab, welches durch ammoniakalische Silberlösung nachgewiesen wird. Die Zersetzung erfolgt also ganz wie bei dem gewöhnlichen Biguanid,[2] und sie beweist, dass sich das Diphenylamin ebenso leicht abspaltet, wie es mit dem Dicyandiamid in Reaction tritt.

Einen Theil der in dieser Arbeit angeführten Analysen verdanke ich Herrn Julian Freydl.

---

[1] B. d. D. ch. G. **6**, 1511.

[2] Emich, Monatshefte f. Ch. **10**, 323; seither habe ich die Reaction auch mit Methyl-, Isobutyl- und Phenylbiguanid ausgeführt.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse

Jahr/Year: 1891

Band/Volume: 100_2b

Autor(en)/Author(s): Emich Friedrich

Artikel/Article: Über die Biguanide. 10-27