

xan umkristallisiert. Man erhält 80 mg einer schwach gelben Substanz (79% Ausbeute).

$\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (780,70)
Ber. Tc 12,7 C 64,6 H 4,53,
Gef. Tc 13,1 C 64,33 H 4,37.

Carbobenzo-bis(triphenylphosphin)-tricarbonyl-technetium

187 mg $[\text{Tc}(\text{CO})_4(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2][\text{AlCl}_4]$ (0,21 mMol) werden in 20 ml THF gelöst und mit der äquivalenten Menge (1,1 mMol) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{ONa}$ in 10 ml Benzylalkohol versetzt. Nach Zugabe von reichlich Diäthyläther zu

der gelben Lösung und längerem Kühlen auf -8° kristallisiert das Carboalkoxocarbonyl aus. Das NaCl wird abgesaugt (G 4) und die Verbindung aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

$\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (842,76)
Ber. Tc 11,7 C 66,9 H 4,41,
Gef. Tc 11,0 C 66,73 H 4,88.

Wir danken der Research Corporation New York, dem Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

Die dirigierende Wirkung der Guanidinium-Gruppe

A. HEESING und U. WERNICKE

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster (Westf.)

(Z. Naturforsch. **20 b**, 1165—1168 [1965]; eingegangen am 14. Juli 1965)

Die Darstellung der *N*-Chlor-arylguanidine gelingt nur in besonderen Fällen, da meist oxydative Ausweichreaktionen eintreten. Diese *N*-Chlor-Derivate lagern sich in Schwefelsäure unter Kernchlorierung um. Das Isomerenverhältnis — untersucht am Beispiel des *N*-Chlor-*N'*-phenyl-*N'*-methylguanidins — beträgt *o*:*m*:*p* = 21:17:62. Dasselbe Ergebnis wird bei der Chlorierung des *N*-Phenyl-*N*-methylguanidins mit *N*-Chlor-*N'*-*n*-butylguanidin erhalten. In beiden Fällen verhält sich also die Guanidinium-Gruppe, trotz ihrer positiven Ladung, als Substituent 1. Ordnung.

Während sich alkylierte und aralkylierte Guanidine mit NaOCl leicht in ihre *N*-Chlor-Derivate überführen ließen¹, traten beim Versuch, Arylguanidine umzusetzen, erhebliche Schwierigkeiten auf. Es entstanden ganz vorwiegend tiefgefärbte Oxydationsprodukte, die die Isolierung der nur in kleiner Menge entstandenen *N*-Chlor-Verbindungen sehr erschwerten. Die Verhältnisse ließen sich durch Arbeiten mit fast neutraler NaOCl und sorgfältige Kontrolle der Versuchsbedingungen nur wenig verbessern. Auch die Umsetzung mit tert.-Butylhypochlorit in Wasser- und Alkali-freiem Medium führte zu keinem Erfolg (Tab. 1, Gruppe 1).

Andererseits sind die sorgfältig gereinigten *N*-Chlor-arylguanidine ebenso stabil gegen Temperatur, NaOH und NaOCl wie die Aralkyl-Derivate.

Die Oxydation beruht offensichtlich auf der hier besonders leicht erfolgenden Umwandlung in ein chinoides System. Zum Beweis wurden Guanidine synthetisiert, bei denen sich kein Chinon bilden kann: beim *N*-Phenyl-*N*-methylguanidin und dessen Derivaten ist der phenylständige Stickstoff blockiert, beim Mesitylguanidin sind die *o*- und *p*-Stellungen

<i>N</i> -Chlor-guanidin	Nebenreaktionen bei der Herstellung	Ausbeute [%]	Schmp. (Zers.) [°C]
<i>1. Gruppe</i>			
<i>N'</i> -phenyl-	stark	10	94—95
<i>N'</i> - <i>o</i> -anisyl-	sehr stark	5	103—105
<i>N'</i> - <i>p</i> -anisyl-	sehr stark		(nicht isoliert)
<i>N'</i> - <i>o</i> -anisyl- <i>N''</i> -methyl-	stark		(nicht isoliert)
<i>N,N',N''</i> -triphenyl-	stark		(nicht isoliert)
<i>2. Gruppe</i>			
<i>N'</i> -phenyl- <i>N'</i> -methyl-	—	82	92—94
<i>N'</i> -mesityl-	—	52	129
<i>N',N''</i> -dimethyl- <i>N',N''</i> -diphenyl-	—	80	62—63

Tab. 1. *N*-Chlor-Derivate von Arylguanidinen.

besetzt. Sie ließen sich ohne Schwierigkeiten in die einige Wochen bei 20° haltbaren *N*-Chlor-Derivate überführen (Tab. 1, 2. Gruppe).

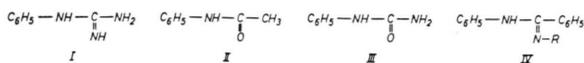
Diese leichte Oxydierbarkeit der Arylguanidine der 1. Gruppe (z. B. I) kam unerwartet, da andere Stoffe der allgemeinen Formel Aryl-NH-Acyl diese nicht zeigen: das Acetanilid² (II) ist glatt, der Phenylharnstoff (III) zumindest unter besonderen Bedingungen³ am Stickstoff chlorierbar. Eigene Ver-

¹ A. HEESING u. H. SCHULZE, Z. Naturforsch. **20 b**, 536 [1965].

² G. BENDER, Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 2272 [1886].

³ G. R. ELLIOT, J. chem. Soc. [London] **123**, 808 [1923].

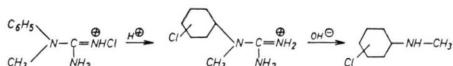
suche zeigten, daß auch phenylsubstituierte Benzamide (IV) hierbei keine Nebenreaktionen geben.



Somit mußte eine besondere Wechselwirkung zwischen Guanidin- und Phenyl-Rest die Ursache sein.

Wie die aralkylierten *N*-Chlor-guanidine¹ lagerten sich auch die Aryl-Derivate in 93-proz. Schwefelsäure unter Kernchlorierung um, wie beim *o*-Anisyl- und beim gut zugänglichen *N*-Phenyl-*N*-methyl-guanidin gezeigt wurde. Die Reaktion gelang hier aber nur, wenn die Produkte sehr rein waren und das Eintragen in die Schwefelsäure besonders sorgfältig erfolgte. Sonst trat stürmische Zersetzung unter Chlorentwicklung und intensiver Verfärbung ein.

Die fast farblose Lösung enthielt erst nach etwa 30 Min. kein aktives Chlor mehr, während die Reaktion bei den Aralkyl-guanidinen momentan eintrat. Die *N*-Chlorphenyl-*N*-methyl-guanidine ließen sich in guter Ausbeute als Isomergemisch isolieren, zusammen mit etwas unchloriertem Guanidin. Zur Bestimmung des bei der Reaktion auftretenden Isomerenverhältnisses war das Gemisch ungeeignet. Einerseits erschien eine Trennung kaum möglich, andererseits konnte sich die Zusammensetzung schon bei der Isolierung verschoben haben. Daher wurden in einem anderen Ansatz die durch Umlagerung und alkalische Hydrolyse entstandenen *N*-Methyl-aniline isoliert.



Diese waren gaschromatographisch auch nur teilweise zu trennen⁴, da *m*- und *p*-Isomeres als eine Fraktion auftraten. Letztere wurde in präparativem Maßstab isoliert. Durch Vergleich des IR-Spektrums mit denen von Gemischen bekannter Zusammensetzung ließ sich das *m/p*-Verhältnis ermitteln.

Gefunden wurde das Verhältnis der Isomeren:

$$o : m : p = 21 : 17 : 62$$

bzw. das Geschwindigkeitsverhältnis für die drei Stellungen, bezogen auf *meta* = 1:

$$o : m : p = 1,2 : 1 : 7,3.$$

Um sicher zu stellen, daß diese Verteilung nicht nur speziell bei der Umlagerung auftrat, wurde

N-Phenyl-*N*-methyl-guanidin mit *N*-Chlor-*N'*-*n*-butyl-guanidin in Schwefelsäure chloriert. Die Ergebnisse stimmten mit den obigen innerhalb der Fehlergrenzen überein.

In beiden Fällen verhielt sich die Guanidinium-Gruppe ganz anders als andere positiv geladene Substituenten, die unmittelbar am aromatischen Ring sitzen. Diese zeigen alle, soweit eindeutige Versuche vorliegen, eine bevorzugte, wenn nicht fast ausschließliche *meta*-dirigierende Wirkung, für die im allgemeinen ihr induktiver Effekt verantwortlich gemacht wird.

Nun ist dieser bei der Guanidinium-Gruppe offensichtlich nicht sehr stark, denn wie die Umlagerung der *N*-Chlor-*N'*-benzyl- sowie -*N'*-phenäthyl-guanidine gezeigt hat¹, dirigieren diese weitgehend nach *ortho* und *para*. Hierfür dürfte die Verteilung der positiven Ladung über das gesamte Guanidin-System sowie der damit verbundene größere Abstand vom Ring entscheidend sein. Ähnlich wird die Abnahme an *meta*-Substitution beim Übergang vom Benzylammonium- zum -phosphonium-Salz (Tab. 2, Gruppe 2) erklärt.

Erstsubstituent	Eingeführter Substituent	Isomerenverhältnis <i>o</i> : <i>m</i> : <i>p</i>		
1. Gruppe:				
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -X X = -NR ₃ [⊕] - Guanidinium	-NO ₂	13	17	70
	-Cl	70	-	30
2. Gruppe:				
C ₆ H ₅ -CH ₂ -X X = -NR ₃ [⊕] -PR ₃ [⊕] - Guanidinium	-NO ₂	-	88	12
	-NO ₂	-	30	70
	-Cl	70	-	30
	-Cl	-	-	-
3. Gruppe: C₆H₅-X				
X = -NR ₃ [⊕] -NHR ₂ [⊕] -PR ₃ [⊕] -AsR ₃ [⊕] -SR ₂ [⊕] - Guanidinium	-NO ₂	-	89	11
	-Cl	(-)	64	20
	-NO ₂	-	97	3
	-NO ₂	-	96	4
	-NO ₂	(-)	100	(-)
	-Cl	21	17	62

Tab. 2. Aromatische Substitution bei Verbindungen mit positiv geladenen Erstsubstituenten^{5, 6}.

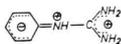
Der geringe Anteil an *ortho*-Isomeren bei den Chlorierungen des *N*-Phenyl-*N*-methyl-guanidins ist durch gegenseitige Abstoßung zwischen Guanidinium-Gruppe und angreifendem Kation leicht zu deuten. Die geringe *meta*-dirigierende Wirkung ist

⁴ A. T. JAMES, *Analytic. Chem.* **28**, 1564 [1956].

⁵ J. H. RIDD u. J. H. P. UTLEY, *Proc. chem. Soc.* [London] **1964**, 24.

⁶ P. B. D. DE LA MARE u. J. H. RIDD, *Aromatic Substitution*, London 1959, S. 80 f.; J. H. GORVIN, *J. chem. Soc.* [London] **1953**, 1237.

aber nur durch eine Mesomerie zwischen Guanidinium- und Phenyl-Rest erklärbar, bei der der Kern negativiert wird, etwa im Sinne folgender Grenzstrukturen:



Aus der Literatur ist wohl der Fall bekannt, daß positiv geladene Substituenten durch einen zusätzlichen Mesomerieeffekt den Kern noch stärker positiveren. Phosphonium- und Arsonium-Gruppen zeigen kaum noch *para*-Substitution (Tab. 2, 3. Gruppe), obwohl die Ladung weiter vom Kern entfernt ist als beim Ammonium-Ion. Sie sollen durch Aufnahme von Elektronen in die *d*-Bahnen die *o*- und *p*-Stellung desaktivieren⁵.

Die Guanidinium-Gruppe ist aber der erste positiv geladene Substituent, bei dem der induktive Effekt durch einen entgegengesetzten mesomeren Effekt aufgehoben wird, so daß bevorzugte *p*-Substitution eintritt. Denn auch die Sulfonium-Gruppe, deren freies Elektronenpaar im Prinzip eine ähnliche Mesomerie ermöglichen würde, dirigiert nur in die *meta*-Stellung (Tab. 2, 3. Gruppe).

Experimenteller Teil

Mesityl-guanidinium-nitrat: 16,0 g Mesidin-hydrochlorid und 4,5 g Cyanamid wurden in 30 ml abs. Äthanol 10 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Das durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Hydrochlorid wurde mit wenig Wasser gelöst und mit ges. Ammoniumnitrat-Lösung versetzt.

Ausbeute: 14,2 g (63,5% d. Th.). Schmp. 192–193° (Zers.).

$C_{10}H_{16}N_4O_3$ (240,3)
Ber. C 49,97 H 6,71 N 23,32,
Gef. C 49,76 H 6,68 N 22,84.

***N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenyl-guanidinium-chlorid:** 21,8 g Phenyl-methyl-cyanamid⁷

und 21,5 g *N*-Methyl-anilin-hydrochlorid wurden 2 Stdn. auf 190° erhitzt. Beim Abkühlen trat Kristallisation ein. Man löste in Äthanol und versetzte langsam mit Äther. Zuerst fiel ein Nebenprodukt aus, dann langsam das Guanidinium-Salz. Ausbeute: 26,1 g (63,3% d. Th.). Schmp.: 238°.

$C_{15}H_{18}N_3Cl$ (275,8)
Ber. Cl 12,88 N 15,25,
Gef. Cl 12,99 N 15,11.

⁷ R. SCHOLL u. W. NÖRR, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 1550 [1900].

Darstellung der *N*-Chlor-Derivate

Allgemeine Vorschrift: Die konzentrierten wäßrigen Lösungen der Salze (Chloride, Nitrate, Sulfate) wurden mit Äther überschichtet und bei –5° langsam mit der berechneten Menge NaOCl-Lösung versetzt, die etwa 2-n. an NaOCl und höchsten 0,5-n. an NaOH war. Man rührte 10 Min., trennte die Schichten und ätherte noch zweimal aus. Die mit Na_2SO_4 bei 0° getrocknete Ätherlösung wurde im Vakuum eingengt. Die weitere Verarbeitung ist bei den einzelnen Stoffen beschrieben. Ausbeute und Schmp. siehe Tab. 1.

1. Gruppe

***N*-Chlor-*N'*-phenyl-guanidin.** Der intensiv rote Rückstand der Ätherlösung wurde in abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit Petroläther fraktioniert gefällt, wobei sich die Schmierer zuerst abschieden. Die *N*-Chlor-Verbindung wurde ebenso umkristallisiert.

$C_7H_8ClN_3$ (169,6)
Ber. Cl 20,91; Gef. Cl 20,55.

***N*-Chlor-*N'*-(2-methoxy-phenyl)-guanidin.** Darstellung: wie das Phenyl-Derivat.

$C_8H_{10}ClN_3O$ (199,6)
Ber. Cl 17,76; Gef. Cl 17,35.

2. Gruppe

***N*-Chlor-*N'*-phenyl-*N'*-methyl-guanidin.** Aus der eingengten Ätherlösung wurde der Stoff durch abs. Petroläther abgeschieden. Er ließ sich aus Äther/Petroläther umkristallisieren.

$C_8H_{10}ClN_3$ (183,6)
Ber. C 52,32 H 5,49 Cl 19,32 N 22,89,
Gef. C 52,58 H 5,42 Cl 19,21 N 23,20.

***N*-Chlor-*N'*-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-guanidin.** Die Ätherlösung wurde bis zum Kristallbrei eingengt, der bei –10° abgesaugt wurde. Die gelblichen Kristalle wurden aus Äther umgelöst.

$C_{10}H_{14}ClN_3$ (211,7)
Ber. C 56,73 H 6,67 Cl 16,73 N 19,85,
Gef. C 56,99 H 6,44 Cl 16,35 N 19,22.

***N*-Chlor-*N',N''*-dimethyl-*N',N''*-diphenyl-guanidin.** Der Rückstand der Ätherdestillation kristallisierte nach einigen Stdn. bei –10°. Ausbeute an Rohprodukt: etwa 80 Prozent. Das Umkristallisieren aus Di-*iso*-propyläther war sehr verlustreich. Farblose Würfel.

$C_{15}H_{16}ClN_3$ (273,8)
Ber. Cl 12,95; Gef. Cl 12,32.

***N*-Chlor-*N*-phenyl-*N'*-methyl-benzamidin.** *N*-Phenyl-*N*-methyl-benzamidin-hydrochlorid ließ sich nach der allgemeinen Vorschrift glatt umsetzen. Die *N*-Chlor-Verbindung wurde aus Äthanol-Wasser kristallin erhalten.

Ausbeute: 65% d. Th., Schmp.: 56–57° (Zers.).

$C_{14}H_{13}ClN_2$ (244,7)
Ber. Cl 14,49; Gef. Cl 14,37.

Umlagerung von N-Chlor-N'-phenyl-N'-methyl-guanidin. 16 g des obigen Stoffes wurden bei -10° in 200 ml 93-proz. Schwefelsäure unter kräftigem Rühren langsam eingetragen. Die Substanz mußte sehr rein sein und die Temperatur genau eingehalten werden, sonst erfolgte stürmisch Zersetzung. Gekühlt wurde mit Methanol/CO₂. Nach 40 Min. bei 0° wurde auf 400 g Eis gegossen und bei 35° mit 50-proz. NaOH versetzt, bis die Lösung 4-n. an NaOH war.

A) Zur Isolierung der Guanidine wurde mit n-Butanol-1 mehrfach extrahiert. Die Butanollösung wurde mit äthanolischer Schwefelsäure neutralisiert und im Vakuum zur Trockne gebracht. Aus dem Rückstand konnten die Guanidin-Salze mit 350 ml abs. Äthanol extrahiert werden. Beim Einengen fielen sie in Schuppen aus. Ausbeute: 8,2 g (40% d. Th., ber. als *N-Chlor-phenyl-N-methyl-guanidinium-sulfat*), Schmp.: etwa 241° .

C₁₆H₂₂Cl₂N₆O₄S (465,4)

Ber. C 41,29 H 4,77 Cl 15,24 N 18,06 S 6,89,
Gef. C 41,18 H 5,01 Cl 15,45 N 16,96 S 6,72.

B) Zur Bestimmung des Isomerenverhältnisses wurde die alkalische Lösung 24 Stdn. unter heftigem Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Amine wurden mit Wasserdampf abgeblasen und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen wurde der Äther durch eine kleine Kolonne entfernt. Ausbeute: 8,7 g (71% d. Th.). Bei der

Vakuumdestillation (Sdp.₁₁ $85-122^{\circ}$) blieb nur ein geringer Rückstand (0,3 g).

1. Cl-Gehalt: 20,95 Prozent. Daraus berechnet sich der Anteil an *N-Methyl-anilin* zu 18,2 Prozent.

2. Präparative gaschromatographische Trennung (Silicon-Säule SE 30, 3,48 m Länge, 12,7 mm ϕ , Temp. 180°). Aus den Flächen ergab sich das Verhältnis der Isomeren $o : m + p = 21 : 80$. Das $m + p$ -Gemisch wurde isoliert.

3. Durch Vergleich des IR-Spektrums der Fraktion, die $m + p$ -Isomeres enthielt, mit Testgemischen ergab sich das Verhältnis: $m : p = 22 : 78$.

Chlorierung von N-Phenyl-N-methyl-guanidinium-sulfat mit N-Chlor-N'-butyl-guanidin. 10 g Sulfat, gelöst in 180 ml 93-proz. Schwefelsäure, wurden bei -10° langsam mit 7,4 g *N-Chlor-N'-n-butyl-guanidin*¹ versetzt. Der weitere Verlauf entsprach den Angaben bei der Umlagerung des *N-Chlor-N'-phenyl-N'-methyl-guanidins*. Ausbeute an Amin-Gemisch: 5,1 g (72% d. Th.). Isomerenverhältnis: innerhalb der Fehlergrenze der Gesamtmethode gleich dem bei der Umlagerung.

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Gewährung von Forschungsbeihilfen. Herrn Professor Dr. F. MICHEEL und Herrn Professor Dr. TH. KAUFFMANN sind wir für die gaschromatographischen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.