

Natronlauge gekocht wurden. Nach dem Abfiltrieren, Auswaschen und Trocknen wurde der Kohlenwasserstoff in einer Mischung von Alkohol und Benzol gelöst und mit Tierkohle gekocht. Das Dibenzylphenanthren krystallisiert in Nadeln; sein Smp. liegt bei 180°—182°.

$C_{28}H_{22}$.	Ber. C 93,9,	H 6,1.
	Gef. C 93,55,	H 6,52.

Freiburg i. Br., im April 1911.

Zur Kenntniss der Biguanide;

von

Georg Cohn.

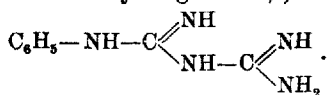
Bekanntlich kondensiert sich Dicyandiamid mit primären und sekundären Amin- bzw. Hydrazinsalzen. Es entstehen alsdann Arylbiguanide bzw. die ringförmig geschlossenen Guanazolderivate. Zwar hat sich eine ganze Anzahl von Forschern mit dieser Reaktion beschäftigt. Doch weisen die bisherigen Untersuchungen große Lücken auf. Diese auszufüllen ist der Zweck der vorliegenden Abhandlung. — Besonders gut erforscht sind bislang die aliphatischen Biguanide, das Methyl-, Äthyl-, Diäthyl-, Isobutyl-, Allyl- und Piperylbiguanid, und wenige aromatische Vertreter, das Phenyl-, Diphenylbiguanid usw. Die meisten Verbindungen der aromatischen Reihe sind aber nur oberflächlich bekannt. Insbesondere sind die freien Basen fast ausnahmslos noch nicht beschrieben worden.

Die Salze der Biguanide hat man bisher nach drei verschiedenen Verfahren aus dem Dicyandiamid gewonnen. Entweder ließ man die Komponenten bei Gegenwart von Kupfervitriol in wäßriger Lösung auf einander einwirken und erhielt so die Kupfersalze der substituierten Biguanide, oder man erhitzte Dicyandiamid mit dem Chlorhydrat der Base in alkoho-

lischer Lösung im Autoclaven oder man schmolz die Substanzen direkt zusammen.

Alle diese Methoden haben verschiedene Nachteile, Unbequemlichkeit, mangelhafte Ausbeuten, Bildung von Nebenprodukten usw., und versagen in einzelnen Fällen. Man gelangt aber zu sehr befriedigenden Resultaten, wenn man Dicyandiamid mit dem Chlorhydrat der Base in wässriger Lösung kocht. Die Reaktion verläuft dann meist sehr glatt und gestattet eine leichte Isolierung der Verbindungen. Die Basen sind bisher, soweit sie überhaupt isoliert wurden, meist durch Silberoxyd aus dem salzsauren Salz frei gemacht worden. Doch bietet die Gewinnung mit Alkalilauge nicht die geringsten Schwierigkeiten. Es wurde eine größere Anzahl freier Biguanide hergestellt und untersucht. Charakteristisch für sie ist ihr hoher Stickstoffgehalt. Er wurde nach der Kjeldahlschen Methode bestimmt, die ja für Substanzen, deren Stickstoffgehalt in Aminform vorliegt, besonders geeignet und bequem ist.

Es liegt nahe, die Biguanide mit den entsprechenden Basen, aus denen sie entstanden sind, zu vergleichen, d. h. die Veränderungen zu studieren, die der Ersatz desamins durch den Komplex $C_2H_6N_5$ erfahren hat. Der Smp. ist erhöht worden, desgleichen die Krystallisationsfähigkeit. Die Biguanide und ihre Salze, besonders die Chlorhydrate, krystallisieren leicht und schön. Die Basicität ist wesentlich verstärkt worden. Im übrigen kann man mühelos die Gesetzmäßigkeit erkennen, daß alle charakteristischen chemischen und physiologischen Eigenschaften der Amine durch den Übergang in die Biguanidform geschwunden sind bzw. eine Entwertung erfahren haben. So geben Phenyl-, α -Naphthyl- und p-Phenethylbiguanid mit Oxydationsmitteln keine Farbreaktionen mehr. Phenylbiguanid färbt im Gegensatz zum Anilin Zellstoff nicht mehr gelb. Die Gruppe $C_2H_6N_5$ ist zum Unterschied von NH_2 kein Auxochrom mehr. p-Oxyphenylbiguanid ist kein Entwickler. Das aus m-Nitranilin gewonnene Biguanid schmeckt nicht mehr süß, sondern bitter, wie sich allgemein Biguanide durch bitteren Geschmack auszeichnen. Phenethylbiguanid ist kein brauchbares Antipyreticum, p-Carboxyäthylbiguanid, aus p-Aminobenzoessäureäther erhalten, kein Anästheticum.

Phenylbiguanid,¹⁾

Dicyandiamid läßt sich aus siedendem Anilin gut umkrystallisieren, ohne irgend eine Veränderung zu erleiden. Kocht man aber 14 Teile Anilinchlorhydrat und 8,4 Teile Dicyandiamid mit 28 Teilen Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde lang, so beginnt die klare Lösung schon in der Hitze Krystalle von Phenylbiguanidchlorhydrat abzuscheiden. Man saugt es nach völligem Erkalten ab und wäscht es mit wenig Wasser. Auf die Aufarbeitung der Mutterlauge wurde verzichtet. Durch Kochen der alkoholischen Lösung der Bestandteile erhielt Emich nur sehr geringe Mengen Biguanidsalz. Er mußte 8 Stunden lang im Autoklaven auf höhere Temperatur erhitzen, um den Prozeß durchzuführen. Die Vorteile des abgeänderten Verfahrens liegen auf der Hand.

Phenylbiguanidchlorhydrat krystallisiert sehr gut aus heißem Wasser. In kaltem löst es sich ca. 1:115 bei 16°. Versetzt man die warme Lösung des Salzes mit Kalilauge, so entsteht eine anfangs verschwindende Trübung. Dann erfolgt die Abscheidung eines Öles, das schnell zu glitzernden Krystallen der Base erstarrt. Diese ist auch in kaltem Wasser reichlich und zwar mit alkalischer Reaktion löslich. Aus kochendem Toluol kommt die Verbindung in großen perlmutterglänzenden Blättern heraus. Sie schmilzt beim 144°—146° und schmeckt brennend, etwas bitter. Zur Analyse wurde sie erst aus Wasser umkrystallisiert. Dann wurde sie mit Aceton aufgenommen. Die Lösung versetzte man mit viel überschüssigem Benzol, verjagte dann das Aceton durch Erhitzen und brachte dadurch die Base zur Abscheidung. Man wäscht die Krystalle mit Benzol und Petroläther.

0,1089 g Substanz verbrauchten 30,6 ccm $\frac{1}{10}$ n-H₂SO₄.

Ber. für C₆H₁₁N₅: N 39,55 Gef. 39,34.

Das Pikrat ist in Wasser kaum, in heißem Alkohol leicht löslich. Aus letzterem krystallisiert es in gelblichen, zu Kugeln

¹⁾ E. Bamberger, Ber. 13, 1582; A. Smolka u. A. Friedreich, Mon. Chem. 9, 230; F. Emich, das. 12, 16; A. und L. Lumière und F. Perrin, Bull. soc. chim. [3] 33, 205.

vereinigten Nadelchen. Smp. 176° — 179° unter vorhergehendem Sinter. — Phenylbiguanidchlorhydrat ist ein Fällungsreagens für viele Farbstoffe. Eine Lösung von Benzopurpurin 10B, die im Kubikzentimeter nur 0,00005 g Farbstoff enthält, wird durch die kalt konzentrierte Lösung des Chlorhydrates glatt gefällt.

m-Nitrophenylbiguanid, $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5$.

Nach den bisher bekannten Verfahren gelingt es nicht, Dicyandiamid mit Nitranilinen in Reaktion zu bringen.¹⁾ Letztere werden unverändert zurückgewonnen. Ebenso reagieren sie nicht mit Cyanamid.²⁾ Die betreffenden Autoren führen diese Anomalie auf die Tatsache zurück, daß Nitraniline in Lösungsmitteln vollkommen dissoziiert sind, und daß die freie Säure polymerisierend bzw. zersetzend auf Cyanamid bzw. Dicyandiamid einwirkt. Da die Reaktion aber unter den von mir eingehaltenen Bedingungen normal verläuft, so ist obige Anschauung unrichtig.

Kocht man eine Lösung von 15 g m-Nitranilin in 50 g Wasser und 11 g konzentrierter Salzsäure 2 Stunden lang mit 9 g Dicyandiamid, so scheiden sich aus der erkaltenden Flüssigkeit zunächst geringe Mengen von unverändertem Nitranilin in klaren gelben Nadeln ab, sodann das Chlorhydrat des m-Nitrophenylbiguanids als gelber, aus warzenförmigen Aggregaten bestehender Brei. Zweckmäßig bringt man alles durch Zusatz von 100 g Wasser und Erhitzen in Lösung und kann dann leicht die beiden Krystallfraktionen trennen. Durch Eindampfen der Mutterlauge gewinnt man weitere Mengen des Chlorhydrats, im ganzen 18,5 g. Dieses ist in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem leicht löslich. Es gibt mit Nickelsulfat und Alkali eine gelbe orangestichige, mit Kobaltsulfat unter gleichen Bedingungen eine schmutzigbraune violettstichige Fällung, mit Ferrocyankalium einen hellgelben, mit molybdän-saurem Ammon einen weißen käsigen Niederschlag.

Die Base wird aus der Lösung des Chlorhydrats durch Zusatz von verdünnter Natronlauge in Form gelber Blättchen

¹⁾ R. Hermann, Mon. Chem. 26, 1021.

²⁾ A. Kämpf, Ber. 37, 1681.

oder, wenn die Flüssigkeit noch warm ist, als ölig, aber sofort erstarrender Körper ausgefällt. Ausbeute quantitativ. Die Reinigung hat anfangs nicht unerhebliche Schwierigkeiten gemacht. Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol oder Aceton-Benzol in klaren bernsteingelben, zu Gruppen vereinigten Prismen von meßbarer Größe, aus verdünntem Alkohol in trüben rhombisch begrenzten Blättern. Aus kochendem Wasser, in dem sie nur wenig löslich ist, kommt sie als flimmerndes Krystallpulver heraus. In Aceton und warmem Methylalkohol ist sie leicht löslich, in siedendem Benzol spurenweise. Der Geschmack ist bitter. Wenngleich die Substanz einen völlig einheitlichen Eindruck machte, so war doch der Smp. selbst nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol unscharf, 108° – 118° . Es gelang die Ursache dieser Erscheinung aufzuklären. Als die alkoholische Lösung der Base einmal zur Beschleunigung der Krystallisation energisch mit dem Glasstabe gerührt wurde, schied sich neben den Krystallen ein orangefarbenes Pulver ab, das an der Luft sofort zu einem hellgelben Pulver verwiterte, sich aber in geschlossenem Gefäß unverändert hielt. Es ist ein Krystallalkoholat des Nitrophenylbiguanids, welches aus Alkohol in langen klaren Prismen von der Farbe des Kaliumbichromats erhalten werden kann. Erst wenn man durch längeres Trocknen bei ca. 80° das Lösungsmittel völlig verjagt hat, wird der Smp. der Verbindung konstant. Er liegt nunmehr bei 147° – 149° . Infiziert man die warme konzentrierte Lösung der Base mit den orangefarbenen Krystallen, so erhält man beim Erkalten nur die letztere Form.

0,1384 g Substanz verbrauchten 37,2 ccm $\frac{1}{10}$ n- H_2SO_4 .

Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ON}_6$: N 37,84 Gef. 37,63.

Das Pikrat, in üblicher Weise gewonnen, ist ein rein gelber Niederschlag, der mit Alkohol ausgekocht bei 210° – 211° schmilzt. Die geringe Menge, welche aus der Lösung auskrystallisierte, zeigte den gleichen Smp.

p-Oxyphenylbiguanid¹⁾, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5$.

Von der Substanz ist nur der Smp. des Chlorhydrates bekannt, der zu 203° – 204° angegeben wird. — Man kocht

¹⁾ A. u. L. Lumière und F. Perrin, Bull. soc. chim. [3], 33, 205.

25 g p-Aminophenolchlorhydrat und 15 g Dicyandiamid mit 50 g Wasser $1\frac{3}{4}$ Stunden lang und dampft die Lösung etwas ab. Sie erstarrt zu einem Krystallbrei, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit wenig Wasser weißgewaschen wird.

Die Mutterlauge war tief braun gefärbt. Die Ausbeute betrug 29 g getrocknetes Chlorhydrat. Große klare Krystalle oder weißes krystallinisches Pulver aus Alkohol. Smp. 203° . Geschmack schwach bitter. Das Salz löst sich langsam in Wasser. Die Lösung gibt mit Eisenchlorid eine violette, schnell nach Braun umschlagende Färbung. Beim Erhitzen hellt sich die Flüssigkeit auf und riecht nach Chinon. In viel Wasser gelöst, gibt das Salz mit wenig Kupfersulfat und Natronlauge einen schmutzig braungrünen Niederschlag, der mit überschüssiger Lauge blaugrün wird, während sich das Filtrat violett färbt. Führt man die Reaktion analog mit Nickelsulfat aus, so entsteht ein hell fleischfarbener, fast weißer Niederschlag, der mit mehr Alkali grünlich und viel voluminöser wird (Filtrat gelb). Mit Kobaltsulfat erhält man schließlich eine rosafarbene bis violette Fällung und rosafarbige Lösung. Besonders charakteristisch ist die Nickelreaktion. Die Erscheinungen sind je nach der Konzentration und der Alkalimenge sehr variabel.

Fügt man der sehr verdünnten Lösung des p-Oxyphenylguanidchlorhydrats Soda oder Alkali hinzu, so erhält man Flüssigkeiten, welche durchaus luftbeständig sind, während sich bekanntlich p-Aminophenol in Sodalösung violett, in Alkalilauge braun färbt. Natriumnitrit bewirkt in der wässerigen oder konzentrierten schwefelsauren Lösung des Biguanids keine äußerlich sichtbare Veränderung. p-Aminophenolhydrochlorat verhält sich in konzentrierter Schwefelsäure ebenso. In Wasser gibt es mit Nitrit erst eine violette, dann braune Färbung und schließlich einen dicken, violett bis braun gefärbten Niederschlag. Mit Fehlingscher Lösung scheidet das Biguanid kein Kupferoxydul ab (weiterer Unterschied von p-Aminophenol!).

Zur Herstellung der freien Base versetzt man eine lauwarme Lösung von 9,5 g des Salzes in 30 g Wasser mit 5 g 33 prozent. Natronlauge. Das p-Oxyphenylbiguanid fällt sofort in kugelig gruppierten Krystallaggregaten aus, die schnell die ganze Flüssigkeit zum Erstarren bringen. Die Base krystalli-

siert aus Wasser in langen weißen Nadeln. Sie ist in der Hitze reichlich, in der Kälte wenig löslich. Die Krystalle verwittern bei ca. 100°, bräunen sich über 200° und zersetzen sich bei 211°.

0,1872 g Substanz verbrauchten 40,2 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure.

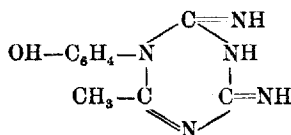
0,1431 g Substanz verbrauchten 31,2 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure.

Ber. für $C_8H_{11}N_5O + 2H_2O$: N 30,5 Gef. 30,06 30,05.

Das Pikrat ist ein gelber pulveriger Niederschlag, der vor und nach dem Auskochen mit Alkohol, welcher nur wenig Substanz aufnimmt, bei 205°—206° (Sintern bei 203°) schmilzt.

Eine 1 prozent. Lösung des Chlorhydrats gibt mit den gleichen Volumen einer 0,05 prozent. Lösung von Benzopurpurin 10B erst nach einiger Zeit eine Fällung, die aber dann vollständig ist.

p-Oxyphenylbiguanid wird durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und geschmolzenen Natriumacetat in einen neuen Körper verwandelt, der bei 236°—237° schmilzt, in heißem Eisessig, Nitrobenzol und 25 prozent. Salzsäure leicht löslich ist, von verdünnter Natronlauge aber nicht sofort, sondern erst nach längerer Einwirkung aufgenommen wird. Wahrscheinlich liegt ein Acetylderivat der ringförmig geschlossenen Verbindung



vor. Es wurde nicht weiter untersucht.

p-Phenetylbiguanid¹⁾, $C_2H_5O.C_6H_4-C_2H_6N_5$.

Von dieser Verbindung wird in der Literatur nur der Smp. des Chlorhydrates angegeben. — 42 g Dicyandiamid, 87 g p-Phenetidinhydrochlorat und 200 g Wasser wurden 3 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten krystallisierten 100 g des neuen Chlorhydrates aus. Dieses war nur schwach rosa gefärbt, während das als Ausgangsmaterial dienende Salz sehr dunkel gewesen war. Die Reaktion ist durchaus quantitativ verlaufen. Denn das Filtrat gab bei Zusatz von Lauge kein Phenetidin mehr, sondern Krystalle,

¹⁾ A. u. L. Lumière und F. Perrin, a. a. O.

die sich nach oberflächlicher Reinigung als Phenetylbiguanid herausstellten (5 g). — 60 g Chlorhydrat lieferten in üblicher Weise ca. 50 g rohe, mit wenig Wasser gewaschene und dann getrocknete Base in glänzenden, noch schwach rosa gefärbten Blättchen.

Die Base ist in heißem Wasser reichlich mit stark alkalische Reaktion löslich. Ammoniak macht sie nicht aus den Salzen frei. Sie krystallisiert in farblosen Blättchen vom Smp. 170° — 172° (Zers.), aus verdünnter Lösung in langen zu Platten vereinigten Nadeln. Kalilauge fällt sie aus der lauwarmen Lösung in Blättchen aus. Aus Alkohol wird sie leicht in großen meßbaren Rhomben gewonnen. Auch Methyl- und Amylalkohol eigneten sich zum Umkrystallisieren. Man beobachtet dann je nach dem Lösungsmittel die verschiedensten Krystallformen. Auch der Glanz der Krystalle ist variabel. Die mit Methylalkohol gereinigte Base löst sich viel langsamer in kochendem Wasser als die ursprüngliche Substanz, aber schließlich ebenso reichlich. Der Smp. bleibt stets gleich. Die Identität wurde ferner durch die Herstellung des Pikrates bewiesen, das in jedem Falle denselben Smp. aufwies. Es soll dahin gestellt bleiben, ob die Verbindung unter Umständen Krystallalkohole aufzunehmen vermag. Einige Beobachtungen sprechen dafür.

Base und Salz schmecken bitter. Das Salz löst sich bei 20° in ca. 36 Teilen Wasser. Phenetylbiguanid löst sich spielend in Aceton, leicht in Essigäther, in heißem Glycerin, Alkohol, Methyl- und Amylalkohol und warmem Anilin, schwer in Chloroform, sehr schwer in kochendem Toluol, kaum in Benzol, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff und Äther, nicht in Benzin und Petroläther.

0,2043 g Substanz verbrauchten 47 cem $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure.

Ber. für $C_{10}H_{18}ON_5$: N 31,68 Gef. 32,2.

Phenetylbiguanidlösung gibt mit Kobaltsulfatlösung einen schmutzig rötlich-gelben Niederschlag. Ungelöste Krystalle der Base überziehen sich mit einer erst gelben, dann grünen Schicht. Nickelsulfat gibt gelbe, Kupfersulfat penseefarbene Fällung. In starker Verdünnung bleibt die Kobaltreaktion aus, nicht aber die mit Nickelsulfat. Eine 0,005 prozent. Lösung

von Benzopurpurin 10 B wird durch die Lösung des Biguanidsalzes (1:100) glatt ausgefällt.

Die Base schmilzt beim Kochen mit 20 prozent. Kalilauge zusammen, ohne eine chemische Veränderung zu erleiden. Sie spaltet hierbei kein Ammoniak oder Phenetidin ab. Wohl aber wird sie durch längeres Kochen mit verdünnter Salzsäure in ihre Grundbestandteile gespalten, die leicht in üblicher Weise nachweisbar sind.

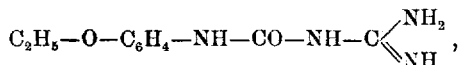
Phenethylbiguanid hat kein therapeutisches Interesse.¹⁾ Das Pikrat ist ein gelber Niederschlag, der mit Alkohol gewaschen bei 186°—189° schmilzt. Die Base ist ihrer Konstitution entsprechend außerordentlich reaktionsfähig und gibt die verschiedensten Verbindungen, die aber nur zum Teil genauer untersucht wurden.

Löst man das Chlorhydrat in konzentrierter Schwefelsäure und gießt die Flüssigkeit nach einiger Zeit in Wasser, so ist eine neue Substanz von basischem Charakter entstanden, die mit Natronlauge freigemacht und aus Wasser umkrystallisiert kugelige Aggregate von bitterem Geschmack bildet. Smp. 225°—226° (Zers.).

0,1646 g Substanz verbrauchten 30 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure.

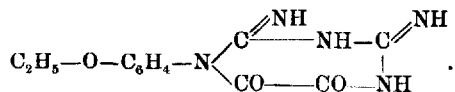
Ber. für $C_{10}H_{14}N_4O_2$: N 25,22 Gef. 25,52.

Vermutlich kommt der Verbindung die Konstitutionsformel



durch die sie in nahe Beziehung zum Dulcin gebracht wird, zu.

Kocht man Phenethylbiguanid in alkoholischer Lösung mit Oxaläther, so erstarrt die Flüssigkeit sofort zu einem gelben Krystallbrei. Die neue Substanz schmilzt bei 195°—196° (Zers.) Sie ist in den üblichen Lösungsmitteln (Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Aceton) nur spurenweise oder gar nicht löslich. Nach analogen Beobachtungen²⁾ hat das Reaktionsprodukt die Zusammensetzung:



¹⁾ Privatmitteilung der Firma A. Lumière et ses fils, Montpellier.

²⁾ Carol Rackmann, Ann. Chem. 376, 163.

Phenetylbiguanid kondensiert sich leicht in alkoholischer Lösung mit Salicylaldehyd. Man erhält fast weiße Krystalle, die bei 148° unter Zersetzung schmelzen, oder ein weißes Krystallpulver von bitterem Geschmack, das von kalter, sehr verdünnter Natronlauge leicht aufgenommen wird. Die Verbindung unterscheidet sich in ihren Eigenschaften wesentlich von der Substanz, die Rackmann¹⁾ aus Biguanid und Salicylaldehyd erhalten hat. Die für letztere charakteristischen Farbreaktionen kommen dem höheren Analogon nicht zu. Es wurde nicht näher untersucht.

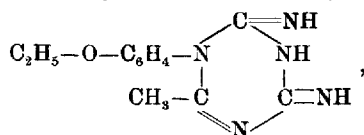
Mit überschüssigem Formaldehyd bildet Phenetylbiguanid einen amorphen Körper; mit Phenolen, z. B. Resorcin, scheint es Additionsprodukte zu geben. — Kocht man 5 g Phenylbiguanid mit 3 g geschmolzenem Natriumacetat und 15 g Essigsäureanhydrid 10 Minuten lang und gießt die Flüssigkeit dann in Wasser, so erhält man 6,5 g eines Umwandlungsproduktes als schwach gelben pulverigen Niederschlag. Er ist geschmacklos, sehr elektrisch, in heißem Alkohol und Aceton sehr wenig, in kochendem Eisessig und Nitrobenzol leicht löslich. Smp. 176° — 178° . Die Verbindung gibt, mit Alkohol und konzentrierter Schwefelsäure gekocht, den Geruch des Essigäthers.

0,1242 g Substanz verbrauchten 18,6 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure.

0,1786 g	"	"	27,4	"	"	"
----------	---	---	------	---	---	---

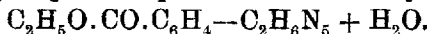
Ber. für $C_{18}H_{19}N_5O_3$: N 21,28 Gef. 20,97 21,47.

Die Verbindung ist also ein Diacetylderivat der Triazinbase,



deren Bildung vorauszusehen war.

Phenylbiguanid- p-carbonsäureäthylester,



Der Körper wurde hergestellt, um seine anästhesierende Kraft kennen zu lernen. Die Kondensation wurde in üblicher Weise vorgenommen. Die Ausbeute an rohem Salz ist gut,

¹⁾ А. а. О.

die Reinigung aber verlustreich. Das Chlorhydrat krystallisiert aus Wasser oder Alkohol in Blättchen oder farblosen Prismen. Es ist in heißem Wasser sehr leicht, in kaltem mäßig löslich, schmeckt bitter, bewirkt aber keine ausgesprochene Gefühlosigkeit (Unterschied vom p-Aminobenzoessäureäther) und gibt mit konzentrierter Salzsäure auf Holzstoff keine Färbung. p-Aminobenzoessäureäther färbt ihn tief orange.

Die Base krystallisiert wasserfrei in klaren Blöcken vom Smp. 177° — 178° (Zersetzung) oder mit 1 Mol. H_2O in gefiederten breitspitzigen Blättern vom Smp. 173° , die bei gelinder Temperatur verwittern, aus verdünntem Alkohol. Von letzterem wird sie leichter, als von starkem Alkohol gelöst. Beim Schmelzen entwickelt sie Ströme von Ammoniak. Sie schmeckt äußerst bitter, ist in kochendem Benzol kaum löslich und gibt, mit Essigsäure und konzentrierter Schwefelsäure erhitzt, den Geruch des Essigäthers.

0,1614 g Substanz verbrauchten 30,4 ccm $\frac{1}{10}$ n- H_2SO_4 .

0,1848 g " " 34 " " "

Ber. für $C_{11}H_{18}N_6O_4 + H_2O$: N 26,22 Gef. 26,37 25,75.

Das Pikrat ist ein gelber Niederschlag (Smp. 196° — 197°).

Wie p-Aminobenzoessäureäther, so kondensiert sich auch Orthoform neu mit Dicyandiamid. Die neue Substanz ist weniger basisch, als ihr Analogon. Sie ist geschmacklos. Auf eingehende Untersuchung wurde verzichtet.

α -Naphthylbiguanid, $C_{10}H_7-C_2H_6N_5$.

20 g käufliches α -Naphthylamin, 14 g konzentrierte Salzsäure (1,19), 100 g Wasser und 13 g Dicyandiamid wurden $1\frac{1}{2}$ Stunden lang gekocht. Die klare Lösung krystallisiert beim Erkalten und liefert 33 g auf dem Wasserbade getrocknetes Salz als schwach violett gefärbtes Pulver. Dieses wird durch Waschen mit warmem Alkohol, in dem es schwer löslich ist, weiß, kann aber auch durch Behandlung mit Knochenkohle entfärbt werden. Aus Wasser, dem etwas Salzsäure zugesetzt wird, krystallisiert es in krümeligen Massen aus. Mit Eisenchlorid gibt es in der Kälte keine Farbreaktion. Beim Erwärmen wird die Flüssigkeit braun. Ferro- und Ferricyanalkali geben keine Niederschläge, molybdänsaures Ammon eine weiße, dem Chlorsilber ähnliche Fällung. Mit Kupfer-, Nickel-

und Kobaltsulfat entstehen bei Zusatz von etwas Natronlauge blaugrüne bzw. hellrosa bzw. intensiv rosa gefärbte voluminöse Niederschläge.

Die in üblicher Weise gewonnene Base wird mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und schließlich mit Benzol, in dem sie sehr schwer löslich ist, ausgekocht. Große farblose Blätter oder in allen Regenbogenfarben flimmernde Blättchen aus Benzol. Smp. 154° — 155° . Geschmack sehr bitter.

0,1566 g Substanz verbrauchten 34,8 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure.

Ber. für $C_{12}H_{13}N_5$: N 30,84 Gef. 31,11.

Das Pikrat ist ein eigelber Niederschlag, der nach dem Auskochen mit Alkohol bei 200° — 203° schmilzt.

m-Phenylendibiguanid, $C_6H_4(C_2H_6N_5)_2$.

Wenn man m-Phenylendiaminhydrochlorat mit überschüssigem Dicyandiamid gekocht hat, so krystallisiert aus der erkalteten Flüssigkeit nichts aus. Viel überschüssiges Alkali fällt die neue Base als gelbe schmierige Masse aus. Diese erstarrt bei der Behandlung mit Aceton, in dem sie wie in Benzol, Schwefelkohlenstoff, Chloroform und Äther kaum löslich ist, sofort zu einem weißen Krystallpulver, das luftbeständig ist und bei 165° — 167° unter stürmischer Zersetzung schmilzt. Die Base ist in Wasser und Salzsäure leicht löslich. Sie gibt in sehr verdünnter Säure mit Natriumnitrit keine Farbreaktion. Aus Wasser-Aceton umkrystallisiert, schmilzt sie bei 168° — 169° . Ihr Geschmack ist bitter. Sie liefert mit Diazobenzolsulfonsäure keinen Azofarbstoff. Das Pikrat schmilzt bei 208° — 210° . Es ist in kochendem Alkohol leicht löslich.

Die Substanz hat weniger Interesse, als das Monobiguanid des Phenylendiamins, $NH_2-C_6H_4-C_2H_6N_5$, dessen Untersuchung aber nicht abgeschlossen werden konnte.

Diphenyldibiguanid, $C_2H_6N_5-C_6H_4-C_6H_4-C_2H_6N_5$.

Die Kondensation des Benzidins mit Dicyandiamid mußte verschiedene Verbindungen liefern, je nachdem der Biguanidrest ein- oder zweimal dem Molekül einverleibt wurde. Die Reindarstellung beider Produkte war nicht ganz leicht.

Kocht man 15 g technisches Benzidin mit 22 g 25 prozent. Salzsäure, 25 g Wasser und 13 g Dicyandiamid $\frac{1}{2}$ Stunde lang, so scheidet sich ein Krystallbrei ab, der sich nach Zusatz von wenig Wasser gut absaugen läßt. Das hellgrau gefärbte Salz hat eine sehr auffallende Eigenschaft. Es löst sich in viel heißem Wasser klar auf. Beim Erkalten gelatiniert die Flüssigkeit völlig zu einer kleisterähnlichen Masse. In gelinder Wärme verwandelt sich letztere ganz plötzlich in einen silberglänzenden Krystallbrei. Durch Erhitzen mit der Lauge kann man letzteren in Lösung bringen und dann die Erscheinung des Gelatinierens usw. wieder hervorrufen. Bei späteren Darstellungen wurde von reinem Benzidinhydrochlorat ausgegangen. 5 g wurden mit der gleichen Menge Dicyandiamid und dem doppelten Quantum Wasser 10 Minuten lang gekocht. Dann versetzte man noch mit 3 g Dicyandiamid, erhitze wieder und fügte schließlich noch 1 ccm 25 prozent. Salzsäure hinzu. Nach einiger Zeit verdünnte man mit 25 g Wasser. Aus dem isolierten Diphenyldibiguanidchlorhydrat gewinnt man 5 g Base, die nach dem Auskochen mit Alkohol bei 237° schmilzt. Sehr zur völligen Reinigung geeignet ist ihr Sulfat. Es ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich, krystallisiert in warzenförmigen Gebilden aus. Die aus ihm erhaltene Base schmolz bei 241° . Den Schmelzpunkt höher zu treiben, gelang nicht. Die Substanz liefert keine Spur einer Diazoverbindung. Dennoch gab die Analyse keine genau stimmenden Zahlen, so daß auf ihre Wiedergabe verzichtet wird.

Diphenyldibiguanid wird von den üblichen Lösungsmitteln nicht, selbst von kochendem Anilin und Dimethylanilin nur spurenweise aufgenommen. Nur in siedendem Phenol löst es sich leicht, Alkohol scheidet es aus der Lösung langsam als krystallinisches Pulver ab. — Eine 1 prozent. Lösung der Base gibt mit einer 0,005 prozent. Lösung von Benzopurpurin 10 B glatte Fällung. — Die Base kondensiert sich mit Salicylaldehyd zu einem gelben, bei 185° – 187° schmelzenden, in Alkohol schwer löslichen Körper.

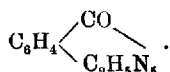
Aminodiphenylbiguanid, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}_5$.

18,4 g technisches Benzidin, 14,4 g 25 prozent. Salzsäure, 60 g Wasser und 8,4 g Dicyandiamid werden 2 Stunden lang

gekocht und zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird zur Entfernung von färbenden Beimengungen mit Alkohol gewaschen. Er gibt selbst mit viel Wasser eine gelatinierende Lösung. Man fällt deshalb die Base mit Natronlauge aus. Sie wird mit viel Alkohol oder Aceton ausgekocht und schmilzt dann bei 203° – 204° . Diesen Schmelzpunkt behält die Substanz, nachdem man sie aus Anilin umkrystallisiert hat. Auch durch fraktionierte Fällung der schwefelsauren Lösung kann man eine schnelle Reinigung erzielen, weil die Verunreinigungen zuerst durch das Alkali niedergeschlagen werden.

Die Base ist in Alkohol, Amylalkohol und Aceton kaum löslich, wenig in kochendem Pyridin und Anilin, sehr leicht in heißem Phenol. Sie schmeckt bitter. Ihr Sulfat ist leicht löslich. — In verdünnt schwefelsaurer Lösung reagiert Amino-diphenylbiguanid mit salpetriger Säure. Man gewinnt leicht Azofarbstoffe: mit α -Naphthol einen purpurroten Farbstoff, blau in konzentrierter Schwefelsäure löslich, mit β -Naphthol einen rotbraunen Farbstoff, fuchsinrot in Schwefelsäure löslich, mit Resorcin einen braunen, mit Phenol oder Salicylsäure einen gelbbraunlichen, mit Phenylmethylpyrazolon einen rein gelben Farbstoff. Diese Körper sind im allgemeinen weniger schön, als die entsprechenden Benzidinfarbstoffe.

Phenylbiguanid-o-carbonsäureanhydrid,



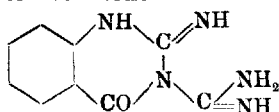
Man kocht molekulare Mengen von Anthranilsäure (6 g) und Dicyandiamid (3,7 g) mit Wasser (30 g). Es scheidet sich bald ein krystallinisches Pulver ab, das in kochendem Wasser und Alkohol nur wenig löslich, bei 280° noch ungeschmolzen ist und keinen Geschmack hat.

0,1510 g Substanz verbrauchten 36,3 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure.

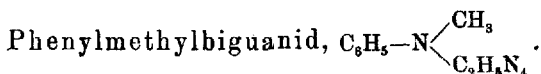
Ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_5$: N 34,5 Gef. 33,65.

Die Verbindung ist eine Base. Sie bildet ein in verdünnter Salzsäure ziemlich schwer lösliches Chlorhydrat, liefert mit Kobalt-, Kupfer- und Nickelsulfat unter üblichen Bedingungen gefärbte Niederschläge, reagiert nicht mit Diazobenzolsulfonsäure, gibt aber mit salpetriger Säure einen krystallisierbaren Körper, der sich bei 245° – 246° zersetzt.

Der Base dürfte die Konstitutionsformel



zukommen.



Um zu sehen, ob auch die Salze sekundärer aromatischer Basen in wäßriger Lösung mit Dicyandiamid reagieren, wurden 10 g Methylanilin, 13 g 25 prozent. Salzsäure, 10 g Wasser und 8 g Dicyandiamid 2 Stunden lang gekocht. Aus dem abgekühlten Reaktionsgemisch schied 33 prozent. Natronlauge ein dickes Öl ab, das bei der Behandlung mit Äther zu weißen Nadeln erstarrte, während nur wenig in Lösung ging. Die Base läßt sich aus Aceton oder Benzol umkrystallisieren, ist aber sehr hygroskopisch. Sie zersetzt sich beim Erhitzen unter stürmischer Ammoniakentwicklung und gibt mit Diazobenzolsulfonsäure keinen Farbstoff.

Es wurde noch versucht, einige basische Farbstoffe mit Dicyandiamid zu kondensieren. Weder mit Chrysoidin, noch mit Phosphin, noch mit Neutralrot wurden Erfolge erzielt. Die Körper blieben unverändert. Auch Fuchsin reagierte augenseheinlich nicht.

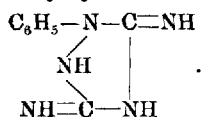
Schließlich wurde noch durch einige quantitative Versuche die Fähigkeit der untersuchten Basen, Farbstoffe auszufällen, geprüft, da dem Biguanid diese Eigenschaft in hohem Grade zukommt.¹⁾ Phenylbiguanidhydrochlorat wurde 1:115, die Biguanidsalze, die sich vom p-Aminophenol, Phenetidin und Benzidin ableiten, in einer Verdünnung von 1:100 angewandt. — Congorot, 1:2000, liefert mit den obigen Salzlösungen Niederschläge, am schnellsten mit Benzidin. — Brillantcongo G, 1:2000, liefert mit Benzidindibiguanidlösung sofort grobe, mit Anilin und Phenetidinsalz feine Flocken, mit p-Aminophenolsalz eine Trübung. — Ponceau 4 R (Neucoccin) 1:200, gibt mit Anilin- und p-Aminophenolsalz keine Niederschläge, mit Phenetidinsalz schwache Trübung (Grenzfall), mit der Benzidinsalzlösung aber noch in zehnfacher Verdünnung sofort eine

¹⁾ L. Radlberger, Z. physiol. Chem. 68, 391; Mon. Chem. 29, 937.

Fällung. — Orange IV, 1:2000, gibt mit Anilin- und p-Aminophenolsalz krystallinische Niederschläge, mit Phenetidinsalzlösung eine starke Opaleszenz, die sich bei energischem Schütteln zu einem Niederschlag verdichtet, mit Benzidindibiguanidlösung sofortige Ausflockung. — Säurefuchsin S, 1:200, gibt nur mit der Benzidinsalzlösung einen Niederschlag, in 10facher Verdünnung noch eine starke Trübung. — Eosin, 1:2000, gibt mit Benzidin- und Phenetidinsalzlösung sofort, mit p-Aminophenol- und Anilinsalzlösung langsame rote Fällungen. — Tartrazin, 1:200, gibt nur mit der Benzidinlösung einen Niederschlag, in 10facher Verdünnung noch eine Trübung.

Es wurden stets gleiche Volumen der Flüssigkeiten gemischt. Im allgemeinen sind die Farbstofffällungen mit Benzidindibiguanidsalz am schwersten löslich. Vielfach darf man wohl der Chlorhydratlösung der genannten Basen eine ausfällende Kraft zuschreiben.

Wie mit Anilinen, so reagiert Dicyandiamid auch mit Hydrazinsalzen. Hierbei entstehen bekanntlich Guanazolverbindungen, z. B. mit Phenylhydrazin das Phenylguanazol¹⁾,



Auch hier kann man das Darstellungsverfahren wesentlich vereinfachen. Man kocht z. B. 14,4 g Phenylhydrazinhydrochlorat, 8,4 g Dicyandiamid und 30 g Wasser 2 Stunden lang, um in guter Ausbeute Phenylguanazolhydrochlorat zu gewinnen. Das Salz läßt sich aus Wasser oder Alkohol umkrystallisieren. Es gibt mit Nickelsulfat und Natronlauge einen violetten, mit Kobaltsulfat einen schwarzbraunen Niederschlag. Das gelbe Pikrat schmilzt bei 225°. — Die Base krystallisiert in glitzernden Krystallen aus Wasser oder Aceton. Sie reagiert neutral, reduziert weder Fehlingsche, noch Silbernitratlösung und ist in Alkohol und Methylalkohol leicht löslich, in Benzol und absol. Äther sehr wenig. Der Schmelzpunkt ist der von Pellizari angegebene (174°—175°).

¹⁾ Pellizari, Acc. linc. (Rend.) 1891, I, S. 351 u. 418.