

^{15}N -NMR-Studien an 2-Hydroxyguanidinen und Amidoximen

Bernd Clement^{*a} und Thomas Kämpchen^b

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg^a,
Hermann-Herder-Str. 9, D-7800 Freiburg; und

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg^b,
Marbacherweg 6, D-3550 Marburg

Eingegangen am 5. Oktober 1984

Die chemischen Verschiebungen δ ^{15}N und die Kopplungskonstanten $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ mehrerer 2-Hydroxyguanidine **1** und Amidoxime **4** wurden bestimmt. Die Strukturen und der Ort der Protonierung dieser Verbindungen werden diskutiert. Die Synthese 1-monosubstituierter 2-Hydroxyguanidine wurde verbessert.

^{15}N NMR Studies of 2-Hydroxyguanidines and Amide Oximes

Chemical shifts δ ^{15}N and coupling constants $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ have been determined for several 2-hydroxyguanidines **1** and amide oximes **4**. Structures and protonation sites of these compounds are discussed. The synthesis of 1-monosubstituted 2-hydroxyguanidines has been improved.

^{15}N -Kernresonanzspektroskopische Untersuchungen sind in den letzten Jahren nicht zuletzt durch verbesserte Aufnahmetechniken mehr und mehr zur Strukturaufklärung und zum Studium stickstoffhaltiger tautomerer Systeme herangezogen worden¹⁾.

Zur Untersuchung der oxidativen Metabolisierung von antihypertensiv wirkenden Guanidinen und trypanociden Amidinen²⁾ wurden die entsprechenden *N*-hydroxylierten Verbindungen benötigt. Zur Charakterisierung dieser Verbindungen konnten auch erstmals die ^{15}N -Kernresonanzspektren vermessen werden.

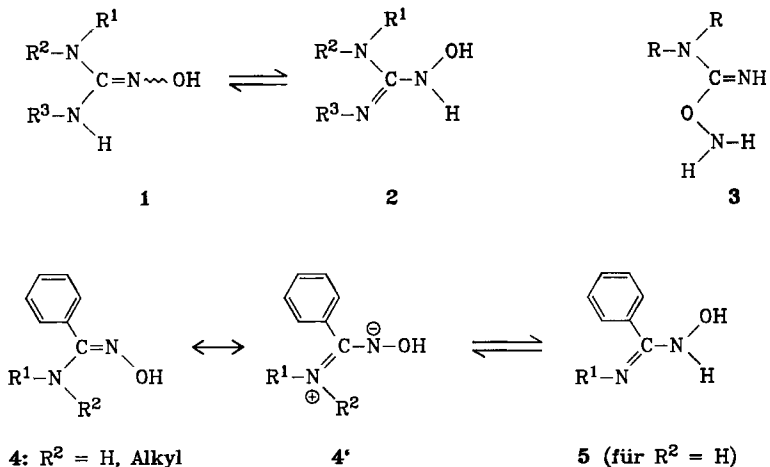
Am Iminstickstoff hydroxylierte Guanidine **1** (*N*-Hydroxyguanidine) sollen in oximartiger Struktur **1** und nicht in der tautomeren hydroxylaminartigen Form **2** mit einem Iminstickstoff vorliegen. Dies wurde an Hand von IR-Spektren diskutiert³⁾.

^{15}N -Kernresonanzspektroskopische Untersuchungen sollten hierüber weitere Klarheit verschaffen, die in diesem Fall aussagekräftiger als die ^1H -NMR-Spektren sind. Es wird darüber berichtet, daß bei der Darstellung von **1** aus Cyanamiden und Hydroxylamin durch Angriff des Sauerstoffes des Hydroxylamins auch (Aminoxy)formamidine **3** gebildet werden können⁴⁾. Hier sollte das ^{15}N -Kernresonanzspektrum eindeutig zwischen Struktur **1** und **3** unterscheiden können.

Es ist bisher erst über ein ^{15}N -Kernresonanzspektrum einer vergleichbaren Verbindung berichtet worden. L-Canavanin, ein δ -Oxo-Analoges des Arginins, stellt ein *O*-substituiertes Hydroxyguanidin dar⁵⁾. Es soll in der oximartigen Struktur vorliegen⁵⁾.

Die Struktur der am N^2 -hydroxylierten Amidine **4** (Amidoxime) ist durch andere Untersuchungen in den letzten Jahren weitgehend gesichert worden⁶⁾. Auch die zur Tautomerie befähigten Vertreter von **4** sollen die oximartige Struktur **4** und nicht die Hydroxylamin-Form **5** besitzen⁶⁾.

Bei beiden Verbindungsgruppen 1 und 4 konnte auch der durch Protonierung hervorgerufene Einfluß auf die chemische Verschiebung untersucht und der Ort der Protonierung festgelegt werden. Fragen nach der Delokalisation von Elektronen in diesen Systemen, wie auch nach der Konfiguration an der C=N-Doppelbindung können ebenfalls an Hand der ^{15}N -Spektren erörtert werden.



Für die jeweiligen Reste R^1 , R^2 , R^3 siehe Tab. 1 und 2.

Synthesen

Amidoxime: Alle benötigten Verbindungen sind bekannt. In Abhängigkeit vom Grad der Substitution und den jeweiligen Resten erwiesen sich unterschiedliche Methoden zu ihrer Gewinnung als optimal.

2-Hydroxyguanidine: Nach literaturbekannter Methode ließ sich **1d** ohne Schwierigkeit darstellen. Alle anderen Derivate wurden durch Umsetzung der entsprechenden Cyanamide mit Hydroxylamin gewonnen. Dies war für **1c** beschrieben worden⁷⁾ und ließ sich gut reproduzieren. Über die Addition von Hydroxylamin an monosubstituierte Cyanamide zur Darstellung von z. B. **1b** ist bisher nur wenig berichtet worden⁸⁾. Hierbei entstanden nur geringe Mengen an **1** (z. B. 4% im Falle von **1b**), während als Hauptprodukte die entsprechenden Harnstoffderivate isoliert wurden⁸⁾, die über nicht isolierbare (Aminooxy)formamidine vom Typ **3** gebildet werden sollen^{8,9)}. Durch Veränderung der Bedingungen konnte die Ausbeute an **1b** gesteigert werden. So gelang auch die Synthese des bisher nicht beschriebenen **1a** mit 54% Ausbeute.

^{15}N -NMR-Spektren

Die $\delta^{15}\text{N}$ -chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ von **1** und **4** wurden in Tab. 1 und 2 zusammengefaßt. Abb. 1 und 2 geben einige typische Spektren wieder.

Von den Proben wurden konventionelle ^1H -rauschentkoppelte ^{15}N -PFT-NMR-Spektren vermessen, doch wurden auch Spektren mit der INEPT-Pulssequenz¹⁰⁾ aufgenommen. Hier-

bei war der Gewinn an Empfindlichkeit für Stickstoffkerne, die mit Protonen verbunden sind, beträchtlich.

Die Frage nach dem richtigen Standard wird in der Literatur noch unterschiedlich beantwortet¹⁾. Wir wählten NH₃ fl. als externen Standard, so daß sich positive ppm-Werte ergeben. Wenn Literaturwerte herangezogen werden, die sich zum Teil auf andere Standards beziehen, so wurden diese gemäß Lit.¹¹⁾ umgerechnet. Die Vorzeichen der Kopplungskonstanten wurden nicht bestimmt.

Sowohl von den 2-Hydroxyguanidinen **1** wie auch von den Amidoximen **4** (außer von den Hydrochloriden von **4a** und **4c**) konnten eindeutige NH-gekoppelte Spektren in Dimethylsulfoxid erhalten werden. Es konnte keine Linienverbreiterung durch schnellen Protonenaustausch beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, daß die gemessenen chemischen Verschiebungen nicht Mittelwerte von zwei Tautomeren darstellen.

2-Hydroxyguanidine (siehe Tab. 1): Die Spektren beweisen eindeutig das Entstehen von Hydroxyguanidinen und nicht von (Aminooxy)formamidinen **3**, die z. B. alle ein Dublett für einen iminähnlichen Stickstoff aufweisen müßten.

Tab. 1. ¹⁵N-NMR-Daten von 2-Hydroxyguanidinen **1**; δ-Werte (ppm), bezogen auf NH₃, ¹J-Daten in Hz (Lösungsmittel DMSO)

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{N} \\ \\ \text{C}=\text{N}''-\text{OH} \\ \\ \text{R}^3-\text{N}'-\text{H} \end{array} $										
Nr.	R ¹	R ²	R ³	N	δ(¹⁵ N) N'	N''	N-H	¹ J(¹⁵ N, ¹ H) N'-H	N''-H	
1a		H	H	84.2 (d)	56.7 (t)	246.7 (s)	84.2	86.7	—	
1a · HCl		H	H	100.9 (d)	77.1 (t)	136.8 (d)	91.6	92.8	98.9	
1b		H	H	85.1 (d)	57.6 (t)	248.4 (s)	84.2	85.5	—	
1c			H	60.3 (s)	57.2 (t)	254.4 (s)	—	83.1	—	
1c · HCl			H	77.4 (s)	82.5 (t)	142.4 (d)	—	92.0	99.0	
1d	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	90.2 ^{a)} (d)	84.6 ^{a)} (d)	273.5 (s)	89.7 ^{a)}	90.3 ^{a)}	—	

^{a)} Signale der beiden Topomeren von **1d**.

Das Spektrum von **1c** ist nur mit einer oximartigen Struktur in Einklang zu bringen. Bei einem hydroxylaminartigen Tautomerem mit einem iminähnlichen Stickstoff (siehe allgemeine Struktur **2**, $R^3 = H$) müßten zwei Dubletts und ein Singulett auftreten.

Auch das Spektrum des Hydrochlorids von **1c** entspricht den Erwartungen. Von ungesättigten Stickstoffatomen wie z.B. in Oximen und Iminen ist bekannt, daß Protonierung dieser Stickstoffe eine sehr starke Hochfeldverschiebung der ^{15}N -Resonanzen zur Folge hat¹²⁾. Neben anderen Argumenten (siehe Diskussion in Lit.¹²⁾) wird zur Erklärung besonders angeführt, daß durch Protonierung der paramagnetische Beitrag (Gleichung hierzu siehe Lit.¹³⁾) zur Abschirmungskonstanten wegen des größeren ΔE -Terms (Verwandlung des freien Elektronenpaares in eine σ -Bindung zum positiv geladenen Stickstoff) verkleinert wird¹⁴⁾.

Die Differenz der chemischen Verschiebung für N'' in **1c** beträgt 112.0 ppm und ist damit den für Oximen¹²⁾ gefundenen Werten vergleichbar. Analoges läßt sich aus dem Spektrum des Hydrochlorids von **1a** ablesen (siehe Abb. 1). Die Verschiebungen für N'' in den Hydrochloriden von **1a** und **1c** und die Aufspaltungen zum Dublett beweisen eindeutig, daß am doppelt gebundenen Stickstoff protoniert worden ist, wie schon aus Mesomeriegründen zu erwarten war. Dies Ergebnis steht im Gegensatz zum vermuteten Ort der Protonierung im Canavanin⁵⁾.

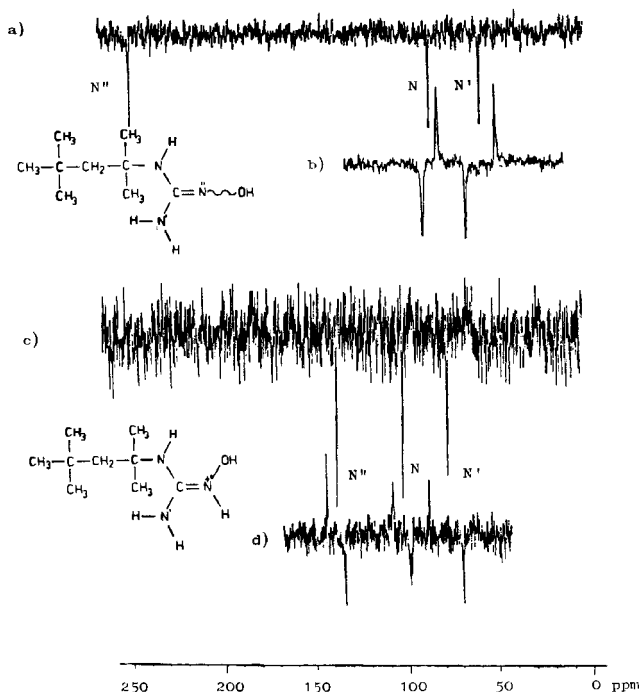


Abb. 1. ^{15}N -NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-1-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)guanidin (**1a**) in DMSO, δ (ppm)-Skala, bezogen auf NH_3 ; a) 1H -entkoppelt; b) 1H -gekoppelt (INEPT); c) **1a** · HCl, 1H -entkoppelt; d) **1a** · HCl, 1H -gekoppelt (INEPT)

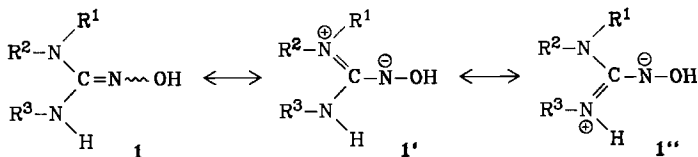
Die Spektren der *N*-monosubstituierten Derivate **1a** und **1b** zeigen große Ähnlichkeit mit den Spektren von **1c**. Allerdings würde das Tautomere **2** in diesem Fall die gleiche Multiplizität der Signale wie **1** aufweisen. Neben der Analogie zu den Spektren von **1c** sprechen jedoch auch die chemischen Verschiebungen für das Tautomere **1**. Läge Verbindung **2** vor, so müßte die Resonanz bei 84.2 bzw. 85.1 ppm für einen Stickstoff mit einem Proton dem hydroxylaminartigen Stickstoff in **2** zugeordnet werden. Stickstoffe mit einer Hydroxylgruppe, dessen freies Elektronenpaar auch noch in Konjugation mit einer Doppelbindung steht, sollten aber bei höheren ppm-Werten in Resonanz treten. Werte für substituierte Hydroxylamine liegen z. B. alle über 100 ppm¹⁵.

Außerdem sind die Werte von 246.7 bzw. 248.4 ppm für N' größer als vergleichbare Daten von Iminstickstoffen innerhalb einer Guanidinfunktion (im Pentamethylguanidin wird 193.2 ppm¹⁶), im 1,1,3,3-Tetramethyl-2-phenylguanidin 204.3 ppm¹⁷ gemessen).

Die ^{15}N - wie auch die ^1H -NMR-Spektren von **1a, b** und **c** geben keine Hinweise auf geometrische Isomere (*E, Z*) der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung. Das könnte auf zufällige Isochronie, die Gegenwart nur eines Isomeren oder schnelle Isomerisierung zurückzuführen sein. Studien an 1,3-disubstituierten und cyclischen Hydroxyguanidinen von *Belzecki* und Mitarbb.^{18,19} lassen die schnelle Umwandlung als die wahrscheinlichste Erklärung erscheinen. Die bestimmten Energiebarrieren weisen dabei nur sehr kleine Werte auf. Dieselben Autoren diskutieren auch die möglichen Mechanismen einer solchen Isomerisierung^{18,19}. Im Fall des 1,3-Diphenylderivates **1d** lassen sich die chemischen Verschiebungen wiederum nur mit einer oximartigen Struktur in Einklang bringen. Hier treten jedoch zwei Dubletts für NH-Protonen auf, was sich durch das Vorliegen geometrischer Isomere (Topomere²⁰) erklären läßt. Dies konnte bereits mittels ^1H -NMR-Spektroskopie an ähnlichen Derivaten, wie z. B. dem 1,3-Dibenzyl-2-hydroxyguanidin, nachgewiesen werden^{18,19}.

Im Fall von **1d** liegt nicht wie bei **1a–c** eine schnelle Isomerisierung bei Raumtemperatur vor, sondern Koaleszenz der NH-Protonen von **1d** konnte im ^1H -NMR-Spektrum erst bei 58°C erzielt werden.

Bei allen untersuchten Verbindungen **1** sind die ^{15}N -chemischen Verschiebungen des doppelt gebundenen Stickstoffes N' kleiner als in Oximen (Werte von 340 ppm²¹). Demgegenüber sind die Verschiebungen der Stickstoffe N bzw. N' größer als in Aminen²². Dies läßt sich durch Delokalisation der Elektronen unter Beteiligung der Grenzformen **1'** bzw. **1''** deuten.



Voraussetzung hierfür ist eine sp^2 -Hybridisierung aller Stickstoffe. Die gemessenen $J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ -Kopplungskonstanten sind ein Indiz dafür, da sie eher im Bereich der trigonalen (90 Hz) als im Bereich der pyramidalen (75 Hz) Stickstoffe liegen²³.

Die im Vergleich zu Oximen beobachtete Tieffeldverschiebung der Resonanzen für N' kann auch zu einem geringeren Teil auf intra- bzw. intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt werden, denn auch dadurch wird eine Abschirmung von ungesättigten Stickstoffatomen hervorgerufen^{12,21}. Das Vorliegen der Oximform in den Hydroxyguanidinen befindet sich in Übereinstimmung mit dem Vorschlag von *Boyar* und *Marsh*⁵), daß Guanidine mit elektronenziehenden Resten eher in der Aminform (wie in **1**) als in der Iminoform (wie in **2**) vorliegen, wie die Autoren aus den bisher bekannt gewordenen Daten für solche Guanidinverbindungen (Cyanguanidin, Sulfanguanidin, Nitroguanidin, Canavanin) herleiten. Zusätzlich zur dort angegebenen Literatur ist auch noch die ¹⁵N-kernresonanzspektroskopische Untersuchung des Nitroguanidins zu erwähnen²⁴). Danach soll Nitroguanidin ebenfalls in der Nitroimin-Form (vergleichbar mit **1**) vorliegen.

Amidoxime (siehe Tab. 2): Die Spektren beweisen das Vorliegen von Amidoximen. Bisherige Untersuchungen können bekräftigt werden, daß alle Verbindungen **4**, auch die zur Tautomerie befähigten **4a–d**, in der oximartigen Struktur **4** und nicht in der hydroxylaminartigen Form **5** vorliegen. Im Fall der N-unsubstituierten Vertreter **4a** und **b** ergibt sich dies nicht nur aus den Werten der chemischen Verschiebung, sondern auch aus der Multiplizität der Signale. Bei den N-mono-substituierten Derivaten **4c** und **d** würden für die Tautomeren **4** und **5** zwar gleiche Aufspaltungen zu beobachten sein, doch die Werte der chemischen Verschiebung lassen sich wiederum nur mit Struktur **4** in Einklang bringen, wobei ähnliche

Tab. 2. ¹⁵N-NMR-Daten von Amidoximen **4**; δ-Werte (ppm), bezogen auf NH₃, ¹J-Daten in Hz (Lösungsmittel DMSO)

Nr.	Konfiguration	R ¹	R ²	N	δ(¹⁵ N) N'	¹ J(¹⁵ N, ¹ H) N–H	¹ J(¹⁵ N, ¹ H) N'–H
4a	Z	H	H	63.2 (t)	287.7 (s)	87.0	—
4a · HCl		H	H	101.9	168.6	n. b.	—
4b	Z	H	H	63.8 (t)	295.8 (s)	87.3	—
(p-Nitro)							
4c	Z	C ₆ H ₅	H	92.8 (d)	308.7 (s)	91.6	—
4c · HCl		C ₆ H ₅	H	118.0	188.0	n. b.	—
4d	Z	CH ₃	H	57.9 (d)	289.0 (s)	87.9	—
4e	Z	—[CH ₂] ₅ —		71.4	309.1	—	—
4e	E	—[CH ₂] ₅ —		78.7	305.0	—	—
4f	E	CH ₃	CH ₃	55.6	302.1	—	—
4g	E,Z	C ₆ H ₅	CH ₃	77.1	343.7	—	—

n. b. = nicht bestimmbar.

Argumente wie bei der Diskussion der Spektren der *N*-monosubstituierten Hydroxyguanidine **1a** und **b** anzuführen sind.

Auch weisen die chemischen Verschiebungen der zur Tautomerie befähigten Vertreter von **4** nur geringe Unterschiede im Vergleich zu den Verbindungen **4** auf, bei denen die Tautomerisierung auf Grund des Ersatzes der NH-Protonen durch Alkyl blockiert ist. Dies zeigt besonders der Vergleich der Werte des unsubstituierten **4a** und des Monomethylderivates **4d** mit dem *N,N*-Dimethylbenzamid-oxim (**4f**) (siehe Abb. 2).

Die Werte für die ^{15}N -chemischen Verschiebungen des doppelt gebundenen Stickstoffs in den Amidoximen **4** sind zwar größer als in den 2-Hydroxyguanidinen

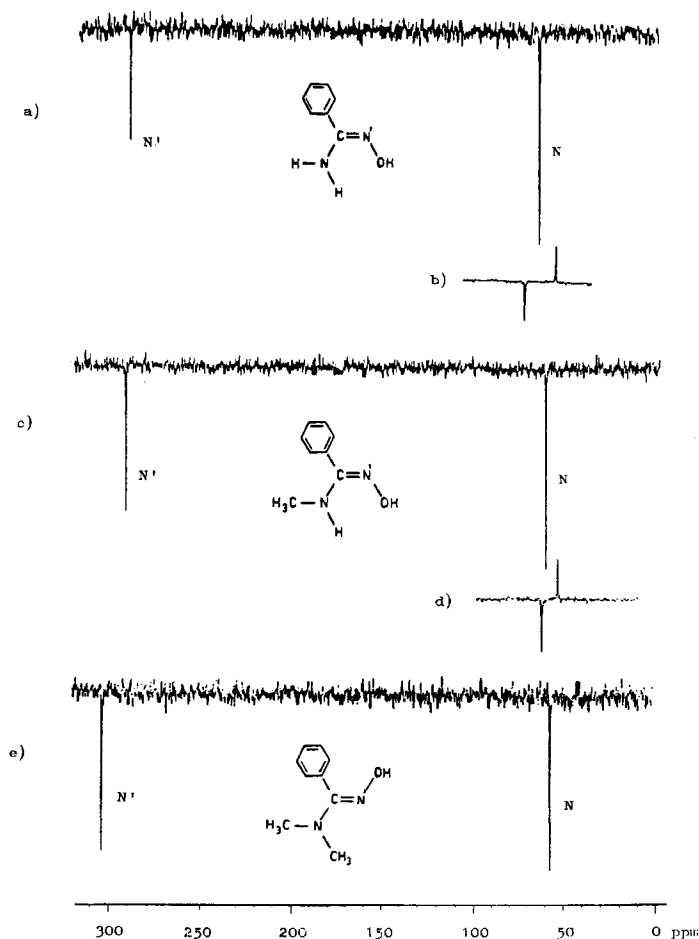


Abb. 2. ^{15}N -NMR-Spektren von Amidoximen **4** in DMSO, δ (ppm)-Skala, bezogen auf NH_3 ; a) Benzamid-oxim (**4a**), ^1H -entkoppelt; b) Benzamid-oxim (**4a**), ^1H -gekoppelt (INEPT); c) *N*-Methylbenzamid-oxim (**4d**), ^1H -entkoppelt; d) *N*-Methylbenzamid-oxim (**4d**), ^1H -gekoppelt (INEPT); e) (*E*)-*N,N*-Dimethylbenzamid-oxim (**4f**), ^1H -entkoppelt

1, aber immer noch deutlich kleiner als in Oximen²¹⁾ (außer in **4g**). Auch hier läßt sich zur Erklärung die Grenzform **4'** heranziehen.

Die Werte der $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ -Kopplungskonstanten in den Amidoximen weisen auch hier auf eine sp^2 -Hybridisierung der Stickstoffe hin, die die Delokalisation der Elektronen ermöglicht. Da diese auf Grund des Fehlens eines Stickstoffes geringer ist als in den 2-Hydroxyguanidinen, liegen die Werte der chemischen Verschiebungen für die doppelt gebundenen Stickstoffe in **4** zwischen den Werten der 2-Hydroxyguanidine und der Oxime.

Davon ausgenommen werden muß das *N*-Methyl-*N*-phenylbenzamid-oxim (**4g**). Der Wert für N' von 343.7 ppm entspricht dem Wert eines Oxims²¹⁾. Offenbar ist hier eine Delokalisation der Elektronen auf Grund einer nicht ebenen Anordnung unmöglich. Dies könnte durch sterische Wechselwirkung der verschiedenen Reste im Molekül bedingt sein. Eine nicht coplanare Anordnung von **4g** wurde bereits von Dignam und Mitarbb. diskutiert⁶⁾.

Im Einklang mit publizierten Untersuchungen⁶⁾ weisen die ^{15}N -Spektren der *N*-unsubstituierten und der *N*-monosubstituierten Derivate keinerlei Hinweise auf geometrische Isomere (*E,Z*) der Kohlenstoff-Doppelbindung auf. Dies ist nicht wie im Fall einiger 2-Hydroxyguanidine auf schnelle Isomerisierung, sondern auf das Vorliegen nur eines Konfigurationsisomeren, des *Z*-Isomeren, zurückzuführen. In dieser *Z*-Form trägt die Ausbildung von intramolekularen H-Brücken zur erhöhten Stabilität bei. Die *E*-Form konnte von diesen Verbindungen bisher nicht dargestellt werden⁶⁾.

Bei den *N,N*-disubstituierten Vertretern **4e** und **f** lassen sich jedoch die *Z*-Isomeren (gebildet bei der 1,3-dipolaren Addition von Amin an Nitriloxid) vollständig durch Erhitzen in die thermodynamisch stabileren *E*-Formen umlagern. Im Fall des *N*-Methyl-*N*-phenylbenzamid-oxims (**4g**) liegt allerdings auch nach längerem Erhitzen oder nach Überführung in das Hydrochlorid und erneutem Freisetzen der Base ein Gemisch aus *E,Z*-Isomeren vor. Während im ^1H -NMR-Spektrum zwei Resonanzen für *N*-Methylprotonen zu beobachten sind, weisen die Stickstoffe der *E*- und *Z*-Form in **4g** im Gegensatz zu **4e** zufällig die gleichen chemischen Verschiebungen auf.

Der durch Protonierung hervorgerufene Einfluß auf die chemischen Verschiebungen der Stickstoffresonanzen in den Amidoximen ist mit den 2-Hydroxyguanidinen vergleichbar, doch konnten im Fall der Hydrochloride von **4a** und **4c** keine eindeutigen NH-gekoppelten Spektren erhalten werden. Dies deutet auf einen schnellen Protonenaustausch. Doch die große Hochfeldverschiebung von doppelt gebundenem Stickstoff in den Salzen von **4a** und **c** läßt diesen wiederum als Ort der Protonierung erscheinen.

Experimenteller Teil

^{15}N -NMR-Spektren: Von den Proben wurden generell konventionelle ^1H -rauschentkoppelte ^{15}N -PFT-NMR-Spektren, von einigen Substanzen jedoch auch Spektren angefertigt, die mit der INEPT-Pulssequenz¹⁰⁾ registriert wurden. Durch die dadurch erreichte Verbesserung des Signal-/Rauschverhältnisses der Spektren wurde es möglich, $^{15}\text{N}, ^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten zu vermessen. Zur Spektrenaufnahme diente ein Jeol FX-100 NMR-Spektro-

meter, ausgerüstet mit Texas Instruments 980B-Computer (56k Memory), PG 200 Pulsprogrammer und Breitbandsonde. Für die Aufnahme der INEPT-Spektren wurde das Spektrometer gemäß Lit.²⁵⁾ modifiziert. Die ¹⁵N-Meßfrequenz betrug 25.1 MHz, die ¹H-Entkopplerfrequenz 99.6 MHz. Als Meßzellen dienten gewöhnliche Flachbodenröhrchen mit 10 mm Durchmesser. Die Substanzen wurden in getrocknetem, nicht deuteriertem DMSO aufgenommen, um nach Möglichkeit Austauschphänomene zwischen Lösungsmittel und Substanz zu vermeiden. Dabei wurde ein externer ⁷Li-Lock zur Feldstabilisierung verwendet. Es wurde auf eine stabile Raumthermostatisierung geachtet und die chemische Verschiebung der Referenzprobe vor und nach jeder Messung bestimmt. Die spektrale Weite der Spektren betrug 5 kHz, die FIDs wurden mit 16k-Datenpunkten akkumuliert (digitale Auflösung ±0.6 Hz oder 0.015 ppm). Bei den herkömmlichen ¹H-rauschenkoppelten FT-NMR-Spektren betrug die Pulsbreite 11 µs (Pulswinkel ca. 40°). Die Pulswiederholungsrate betrug ca. 7.6 s. Die Meßzeiten waren, bedingt durch verschiedene Probenkonzentrationen, unterschiedlich. Sie betrugen in der Regel 12 bis 16 Stunden. Für die INEPT-Pulssequenz wurde $\tau = 1/4J(^{15}\text{N},^1\text{H}) = 90 \text{ Hz}$ angenommen. Der Wert für τ betrug somit 2.8 ms. Die Pulslänge für den 90°-¹⁵N-Puls betrug 35 µs, für den 90°-¹H-Puls 50 µs. Die Pulswiederholungsrate belief sich auf ca. 3.6 s. Die Meßdauer der mit der INEPT-Technik gemessenen Spektren lag im allgemeinen zwischen 8 und 13 Stunden (für protonengekoppelte Spektren). Als externer Standard wurde flüssiges Ammoniak gewählt. Bei der Probenaufnahme diente eine saure, wäßrige Lösung von ¹⁵NH₄¹⁵NO₃, deren chemische Verschiebung genau gegen den Standard ausgemessen worden war, als Referenz. — IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 1310. — ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, TMS intern. — Schmp.: Gerät nach Linström (unkorrigiert).

Amidoxime 4: Die *N*-unsubstituierten Vertreter **4a** und **b** können durch Addition von Hydroxylamin an Benzonitrile hergestellt werden^{26,27)}. Das im Fall von *p*-Nitrobenzamidoxim (**4b**) bei dieser Reaktion ebenfalls entstehende *p*-Nitrobenzamid wurde auf beschriebenen Wege abgetrennt²⁸⁾. *N*-Phenylbenzamid-oxim (**4c**) wurde durch Reaktion von Hydroxylamin mit *N*-Phenylbenzamidin synthetisiert²⁹⁾. *N*-Methylbenzamid-oxim (**4d**) ist in guten Ausbeuten durch alkalische Hydrolyse des leicht zugänglichen 4-Methyl-3-phenyl-Δ²-1,2,4-oxadiazolin-5-ons erhalten worden³⁰⁾. Alle *N*-disubstituierten Amidoxime sind durch 1,3-dipolare Addition des entsprechenden Amins an Benzonitriloxid hergestellt worden. **4e** ist bereits von *Ley* und *Krafft*³¹⁾ beschrieben worden. Eine Vorschrift zur Darstellung von **4f** findet sich in Lit.³²⁾. *N*-Methyl-*N*-phenylbenzamid-oxim (**4g**) wurde analog der Vorschrift für *N*-Methyl-4-nitro-*N*-phenylbenzamid-oxim hergestellt³³⁾. Die physikalischen Daten von **4g** stimmten mit den von *Dondoni*³⁴⁾ angegebenen überein.

2-Hydroxyguanidine 1: **1c** wurde gemäß Lit.⁷⁾ dargestellt. **1d** ist durch Umsetzung von Hydroxylamin mit Diphenylcarbodiimid gewonnen worden³⁵⁾.

2-Hydroxy-1-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)guanidin (1a): Zu 1.1 g (33 mmol) Hydroxylamin in 25 ml trockenem Dioxan wurden 4.0 g (26 mmol) *N*-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)-cyanamid³⁶⁾ in 5 ml Dioxan getropft. Nach 20 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Dioxan vollständig entfernt und der Rückstand aus *n*-Hexan/Isopropylalkohol (1:1) umkristallisiert. Ausb. 2.65 g (54%) an farblosem Pulver, Schmp. 94°C. — IR (KBr): 3480 (OH), 3300 (NH), 3180 (NH), 1650 cm⁻¹ (C=N). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.98 (s; 3CH₃), 1.27 (s; 2CH₃), 1.70 (s; CH₂), 4.10 (br. s; NH), 4.57 (br. s; NH₂), 7.70 (br. s; OH). — ¹⁵N-NMR (DMSO): δ = 56.7 (t; NH₂; $^1J(^{15}\text{N},^1\text{H}) = 86.7 \text{ Hz}$), 84.2 (d; NH; $^1J(^{15}\text{N},^1\text{H}) = 84.2 \text{ Hz}$), 246.7 (s; =N).

C₉H₂₁N₃O (187.3) Ber. C 57.72 H 11.30 N 22.44 Gef. C 57.76 H 11.39 N 22.36

1-tert-Butyl-2-hydroxyguanidin (1b) (in Anlehnung an Lit.^{8a)}): Wie **1a** aus 1.1 g (33 mmol) Hydroxylamin und 2.5 g (26 mmol) *tert*-Butylcyanamid³⁶⁾. Von dem nach 40 h Rühren entstandenen Niederschlag (*N*-*tert*-Butylharnstoff^{8a)}) wurde abgesaugt. Ausb. 1.1 g (32%), farblose Plättchen, Schmp. 118 °C (aus *n*-Hexan/Isopropylalkohol (1:1)) (Lit.^{8a)} Schmp. 185–188 °C³⁷⁾. — IR (KBr): 3480 (OH), 3360 (NH), 3200 (NH), 1650 cm⁻¹ (C=N). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.20 (s; 3 CH₃), 4.14 (br. s; NH), 4.60 (br. s; NH₂), 7.77 (br. s; OH). — ¹⁵N-NMR (DMSO): δ = 57.6 (t; NH₂; ¹J(¹⁵N,¹H) = 85.5 Hz), 85.1 (d; NH; ¹J(¹⁵N,¹H) = 84.2 Hz), 248.4 (s; =N).

C₅H₁₃N₃O (131.2) Ber. C 45.78 H 9.99 N 32.03 Gef. C 46.24 H 10.11 N 32.42

Die Hydrochloride von **1a**, **1c**, **4a** und **4c** wurden durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die etherischen Lösungen der Basen gewonnen.

- 1) ^{1a)} G. C. Levy und R. L. Lichter, Nitrogen-15 NMR-Spectroscopy, J. Wiley & Sons, New York 1979. — ^{1b)} G. J. Martin, M. L. Martin und J. P. Gouesnard, ¹⁵N-NMR-Spectroscopy in NMR-Basic Principles and Progress, Bd. 18, Springer, Berlin 1981. — ^{1c)} M. Witanowski, G. A. Webb und L. Stefaniak, Ann. Rep. NMR Spectrosc. B **11**, 1 (1981). — ^{1d)} E. Breitmaier, Pharm. Unserer Zeit **12**, 161 (1983). — ^{1e)} F. Blomberg und H. Rüterjans, Biol. Magn. Reson. **5**, 21 (1983).
- 2) ^{2a)} B. Clement, Xenobiotica **13**, 467 (1983). — ^{2b)} B. Clement, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **317**, 925 (1984). — ^{2c)} B. Clement, The Biological N-Oxidation of Amidines and Guanidines, in The Biological Oxidation of Nitrogen (J. W. Gorrod), Verlag Chemie, Weinheim, im Druck.
- 3) C. Belzecki, B. Hintze und S. Kwiatkowska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **18**, 573 (1970).
- 4) C. Belzecki, B. Hintze und S. Kwiatkowska, J. Chem. Soc. D **1970**, 806.
- 5) A. Boyar und R. E. Marsh, J. Am. Chem. Soc. **104**, 1995 (1982).
- 6) K. J. Dignam, A. F. Hegarty und M. J. Begley, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1980**, 704, und dort zitierte Lit.
- 7) D. M. Bailey, C. G. De Grazia, H. E. Lape, R. Frering, D. Fort und T. Skulan, J. Med. Chem. **16**, 151 (1973).
- 8) ^{8a)} G. Zinner und V. Kleinau, Chem.-Ztg. **101**, 451 (1977). — ^{8b)} Du Pont de Nemours, E. J., and Co. (Erf. S. C. Cherkofsky), Ger. Offen. 2342331 (14. März 1974), US Appl. 283,775 (25. Aug. 1972) [Chem. Abstr. **81**, 3641t (1974)].
- 9) C. Belzecki, K. Piotrowska und B. Hintze, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **19**, 367 (1971).
- 10) ^{10a)} G. A. Morris und R. Freeman, J. Am. Chem. Soc. **101**, 760 (1979). — ^{10b)} G. A. Morris, J. Am. Chem. Soc. **102**, 428 (1980). — ^{10c)} Übersicht in: R. Benn und H. Günther, Angew. Chem. **95**, 381 (1983); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **22**, 390 (1983).
- 11) Wie Lit.^{1a)}, S. 32.
- 12) M. Allen und J. D. Roberts, J. Org. Chem. **45**, 130 (1980).
- 13) Wie Lit.^{1a)}, S. 8.
- 14) M. Schumacher und H. Günther, Chem. Ber. **116**, 2001 (1983), und dort zitierte Lit.
- 15) J. P. Gouesnard und J. Dorie, Nouv. J. Chim. **6**, 143 (1982).
- 16) M. Witanowski, L. Stefaniak, S. Szymański und G. A. Webb, Tetrahedron **32**, 2127 (1976).
- 17) N. Naulet und G. J. Martin, Tetrahedron Lett. **1979**, 1493.
- 18) K. Piotrowska, J. Trojnar und C. Belzecki, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **21**, 265 (1973).
- 19) J. Trojnar, K. Piotrowska und C. Belzecki, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **23**, 125 (1975).
- 20) H. Kessler, Angew. Chem. **82**, 237 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 219 (1970).
- 21) R. E. Botto, P. W. Westerman und J. D. Roberts, Org. Magn. Reson. **11**, 510 (1978).
- 22) Wie Lit.^{1a)}, S. 39.
- 23) Wie Lit.^{1a)}, S. 109.
- 24) D. Gust, G. Dirks und G. R. Pettit, J. Org. Chem. **44**, 314 (1979).
- 25) T. Kämpchen, MSA **11**, 21 (1982).
- 26) F. Tiemann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **17**, 126 (1884).

- ²⁷⁾ P. Krüger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18**, 1053 (1885).
²⁸⁾ L. Stephenson, W. K. Warburton und M. J. Wilson, J. Chem. Soc. C **1969**, 861.
²⁹⁾ A. Lottermoser, J. Prakt. Chem. **54**, 113 (1896).
³⁰⁾ K. Takács und K. Harsányi, Chem. Ber. **103**, 2330 (1970).
³¹⁾ H. Ley und P. Krafft, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **40**, 697 (1907).
³²⁾ H. Gozlan, R. Michelot, C. Riche und R. Rips, Tetrahedron **33**, 2535 (1977).
³³⁾ K. J. Dignam und A. F. Hegarty, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1979**, 1437.
³⁴⁾ A. Dondoni, L. Lunazzi, P. Giorgianni und D. Macciantelli, J. Org. Chem. **40**, 2979 (1975).
³⁵⁾ C. J. Wilkerson und F. D. Greene, J. Org. Chem. **40**, 3112 (1975).
³⁶⁾ Rohm u. Haas Co. (Erf. N. M. Bortnick), US 2606923 (12. Aug. 1952) [Chem. Abstr. 47, 5432f (1953)].
³⁷⁾ In Lit.^{8a)} ist offenbar aus Versehen der Schmp. des *N*-tert-Butylharnstoffs angegeben worden.

[301/84]