

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1073–1079 (1986)

## Untersuchungen in der Reihe der *N*<sup>1</sup>-Hydroxyamidine: Synthesen und Umsetzungen mit Isocyanaten und 1,1'-Carbonyl- diimidazol

Gerwalt Zinner\*, Monika Perner, Johann Grünefeld und Heinz-Günther Schecker

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55,  
D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 18. November 1985

Es werden einige Vertreter von *N*<sup>2</sup>-unsubstituierten *N*<sup>1</sup>-Hydroxyform- **2**, acet- **3** und benzamidinen **4** beschrieben. **3** und **4** geben bei der Umsetzung mit Isocyanaten nur offenkettige *O*-Carbamoylierungsprodukte **5** und **6**. Beim Behandeln mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) entstehen cyclische Carbonylierungsprodukte **8** und **9** nur in den Acet- und Benzamidin-Reihen. *N*<sup>2</sup>-Substituierte Formamidin-Derivate **13** geben mit CDI 1-Amidinoimidazole **17**, die auch aus analogen Carbodiimiden **16** mit Imidazol erhalten werden.

### *N*<sup>1</sup>-Hydroxyamidines: Syntheses and Reactions with Isocyanates and 1,1'-Carbonyldiimidazole

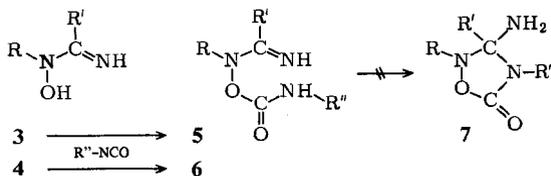
Reactions of *N*<sup>2</sup>-unsubstituted *N*<sup>1</sup>-hydroxyamidines **3**, **4** with isocyanates lead to open-chain products. Ring closure to **7** does not occur. Treatment with 1,1'-carbonyldiimidazole yields the cyclic products **8**, **9**. Formamidine derivatives with *N*<sup>2</sup>-substitution give the 1-amidinoimidazoles **17**, which can be regarded as addition products of carbodiimides **16** and imidazole.

In Fortsetzung der Arbeiten über *N*<sup>1</sup>-Hydroxyamidine<sup>1)</sup> wurden die Untersuchungen auf deren *N*<sup>2</sup>-unsubstituierte Derivate ausgedehnt. Wir erhielten sie in der *Formamidin*-Reihe **2** aus den betreffenden Hydroxylamin-hydrochloriden **1** · HCl mit Kaliumcyanid<sup>2)</sup>, in der *Acetamidin*-Reihe **3** aus **1** durch Erhitzen in Acetonitril und die der *Benzamidin*-Reihe **4** in Benzonitril<sup>3)</sup>, allerdings unter schonenderen Bedingungen, um die an **4B** und **4C** beobachtete Bildung von Benzamid zu vermeiden. Die IR-Spektren

R-NHOH	R-N(OH)-CR' = NH	IR(KBr) [cm <sup>-1</sup> ]
<b>1</b> $\xrightarrow{\text{HCl, KCN}}$	<b>2</b> : R' = H	1690 bis 1695
$\xrightarrow{\text{H}_3\text{C-CN}}$	<b>3</b> : R' = CH <sub>3</sub>	1655 bis 1675
$\xrightarrow{\text{Ph-CN}}$	<b>4</b> : R' = Ph	1625 bis 1640
<b>A</b> : R = H	<b>B</b> : R = Ch (Cyclohexyl)	<b>C</b> : R = Bz (Benzyl)

lassen deutliche Unterschiede in den Wellenzahlen der (C=N)-Doppelbindungen erkennen.

Nach Umsetzung von **3** und **4** mit Isocyanaten wurden nur offenkettige *O*-Carbamoylierungsprodukte **5** und **6** gefaßt. Hinweise auf Eintritt einer Cycloaddition zu **7** ergaben sich nicht, derartige Produkte lassen im IR-Spektrum eine Urethan-Bande bei etwa  $1760\text{ cm}^{-1}$  erwarten<sup>1)</sup>. Das Ausbleiben der Cycloaddition bedeutet allerdings keine Überraschung, da die in unserer früheren Arbeit<sup>1)</sup> gefolgerten substitutiven Voraussetzungen durch das Fehlen eines die Elektronendichte am Imidoyl-*N* erhöhenden Substituenten bei diesen *N*<sup>2</sup>-unsubstituierten Derivaten nicht gegeben sind.



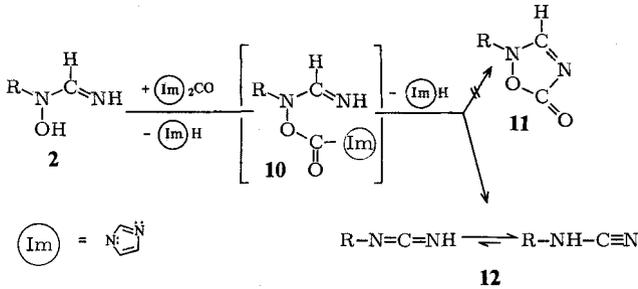
$R''$ : a = Ph, b = *t*Bu (*tert*-Butyl)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : **5B-a** = 1705, **6B-a** = 1720, **6C-b** = 1710

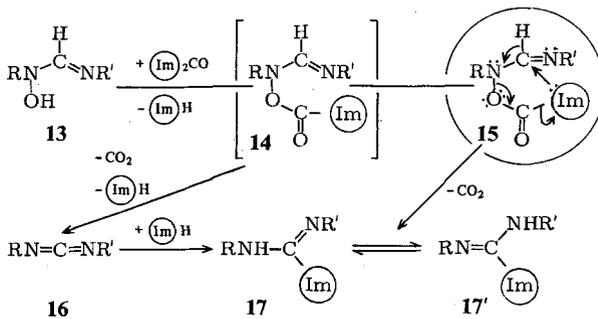
Umsetzungen mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) verliefen glatt zu den Produkten **8** und **9** einer cyclischen Carbonylierung, wenn, wie bei den Substitutionstypen **3** und **4** das Amidin-C-Atom keinen Wasserstoff trägt:

R	R'	IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$\begin{array}{ccc} 3 & \xrightarrow{\text{(Im)}_2\text{CO}} & 8 \\ 4 & \xrightarrow{\text{(Im)}_2\text{CO}} & 9 \end{array}$
<b>8B</b>	Cyclohexyl	Methyl	1745
<b>8C</b>	Benzyl	Methyl	1750/1760
<b>9A</b>	Methyl	Phenyl	1755
<b>9B</b>	Cyclohexyl	Phenyl	1765
<b>9C</b>	Benzyl	Phenyl	1765

In der Reihe der Formamidin-Derivate **2** wurden solche cyclischen Produkte **11** nicht gefaßt; die IR-Spektren der Reaktionsansätze und der Rohprodukte deuten vielmehr durch eine auffällige Bande bei  $2200\text{ cm}^{-1}$  auf die Bildung entsprechender Cyanamid-Derivate **12**. Offensichtlich gewinnt nach dem zu vermutenden Primärschritt zu **10** eine oxidoreduktive Eliminierungsreaktion Überlegenheit gegenüber der cyclischen Carbonylierung zu **11**. Ein solches Verhalten stünde in direkter Analogie zu der von *Foley* und *Dalton*<sup>4</sup> 1973 beschriebenen Bildung von Nitrilen aus Aldoximen bei der Einwirkung von CDI.

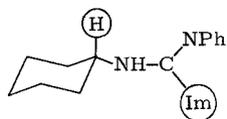


Wenn in der Formamidin-Reihe **13** durch *N*<sup>2</sup>-Substitution eine cyclische Carbonylierung nicht erfolgen kann, sollten über die Intermediate **14** durch gleichartige oxido-reduktive Eliminierung die den Cyanamiden **12** analogen Carbodiimide **16** entstehen, im Falle von **13x** und von **13y** jeweils *N*-Cyclohexyl-*N'*-phenyl-carbodiimid (**16a**). Man isoliert jedoch das durch Addition von 1 Molekül Imidazol gebildete 1-Amidinoimidazol-Derivat **17a**, das sich folgerichtig auch auf direktem Wege authentisch aus **16a** und Imidazol herstellen ließ. Entsprechend setzte sich *N*-Isopropyl-*N'*-phenyl-carbodiimid (**16b**) mit Imidazol zu **17b** um. In beiden 1-Amidinoimidazol-Derivaten bestätigten die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren durch die Kopplung von Cyclohexyl-1-*H* (in **17a**) bzw. Isopropyl-2-*H* (in **17b**) mit Amidin-*N*<sup>1</sup>-*H* die Struktur **17** (statt der tautomeren Form **17'**): es bildet sich also das phenylsubstituierte *N*-Atom des Carbodiimids zu *N*<sup>2</sup> des Amidin-Systems aus, das aromatische System der Phenylgruppe steht erwartungsgemäß in Konjugation zur Amidin-Doppelbindung. Offen bleibt noch, ob bei der Umsetzung von **13** mit CDI die Stufe der Carbodiimide **16** durchlaufen wird, oder ob die Imidazol-Gruppe aus **14** über einen cyclischen Übergangszustand (angedeutet durch **15**) mit Einschluß von Prototropie und (CO<sub>2</sub>)-Eliminierung direkt auf das zentrale C-Atom übergeht.

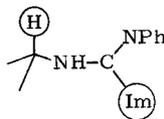


**13x**: R = Ch, R' = Ph  
**13y**: R = Ph, R' = Ch

**16a** und **17a**: R = Ch, R' = Ph  
**16b** und **17b**: R = iPr, R' = Ph



17a



17b

Die direkte Addition von Imidazol an *Carbodiimide* (dazu siehe auch<sup>5)</sup> mag belegen, daß diese Heteroallene für eine solche Umsetzung reaktionsfähiger sind als *Nitrile* (bei *Foley* und *Dalton*<sup>4)</sup>) und die von uns als Ergebnis der Umsetzung von **2** mit CDI angenommenen *Cyanamide* **12**. Unter vergleichbaren Bedingungen trat mit frisch hergestelltem Cyclohexylcyanamid (**12B**) und dem nicht mehr zur Prototropie befähigten Dimethylcyanamid keine Reaktion ein.

Die neuen Ergebnisse oxidoreduktiven Verhaltens der *N*<sup>1</sup>-Hydroxyformamidine **2** und **13** lassen einen engen Zusammenhang mit der *Bamberger-Destraz-Umlagerung*<sup>6)</sup> erkennen: dort bilden sie durch Einwirkung von Säurechloriden über Carbodiimide Acylharnstoffe, hier wird aus CDI gebildetes Imidazol addiert. Von besonderem Interesse erscheint auch der Befund von *Foley* und *Dalton*<sup>7)</sup>, daß aus der Umsetzung von Ketoximen mit CDI ein *O*-Imidazolcarbonyl-Derivat isoliert werden konnte und (erst) beim Erhitzen unter *Beckmann-Umlagerung* Decarboxylierung und Bildung des entsprechenden Imidazolylimidats eintraten.

Für die Aufnahmen der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren danken wir Herrn Priv. Doz. Dr. L. Ernst und Herrn Dr. V. Wray (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung GBF in Braunschweig-Stöckheim), für die Anfertigung der MS Herrn Dr. H. M. Schiebel und Frau D. Döring (Inst. f. Organische Chemie und Inst. f. Anorganische Chemie der T.U. Braunschweig).

## Experimenteller Teil

1. *N*<sup>1</sup>-Hydroxy-*N*<sup>1</sup>-methyl-formamidin (**2A**) aus äquimol. Mengen *N*-Methylhydroxylamin-HCl und KCN in Wasser/Methanol bei Raumtemp. nach Entfernen der Lösungsmittel und Abtrennen von KCl durch Reinigen des Rohprodukts in Ethanol über eine Säule mit Kieselgel (Woelm 100–200, Akt. I). Ausb. 68 % (bei 20 mmol. Ansatz). Schmp. 138° (Zers.). – IR (KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 3,25 (s, CH<sub>3</sub>); 7,51 (s, CH). C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (74,09) Ber. C 32,4 H 8,16 N 37,8 Gef. C 32,5 H 8,19 N 37,4.

2. *N*<sup>1</sup>-Benzyl-*N*<sup>1</sup>-hydroxy-formamidin (**2C**) wie unter 1. aus *N*-Benzylhydroxylamin-HCl und KCN in 84 % Ausb. (bei 20 mmol. Ansatz). Schmp. 138° (Zers.). – IR (KBr): 1695 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 4,60 (s, CH<sub>2</sub>); 7,37 (s, 5 Aromaten-H); 7,76 (s, CH). – MS (70 eV, 100°): *m/e* = 150 (49 %, M<sup>+</sup>) 133 (44 %), 106 (27 %), 91 (100 %), 77 (33 %), 65 (49 %), 51 (31 %), 43 (28 %). C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (150,18) Ber. C 64,0 H 6,71 N 18,7 Gef. C 63,8 H 6,73 N 18,5.

3. *N*<sup>1</sup>-Cyclohexyl-*N*<sup>1</sup>-hydroxy-acetamidin (**3B**) durch Rückflußerhitzen von *N*-Cyclohexylhydroxylamin in Acetonitril bis zur Abscheidung von Festsubstanz an der Gefäßwand und Auskristallisieren in der Kälte. Ausb. 28 % (bei 20 mmol). Schmp. 145–146°. – IR (KBr): 1655 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,16 . . . 2,50 (m, 10 Cyclohexyl-H); 2,16 (s, CH<sub>3</sub>); 3,64 (m, 1 Cyclohexyl-H); 7,38 (b, OH und NH). – MS (70 eV, 100°): *m/e* = 156 (18 %, M<sup>+</sup>), 140 (11 %), 113 (99 %), 98 (75 %), 81 (70 %), 72 (100 %), 67 (73 %), 59 (87 %), 55 (89 %), 41 (85 %). C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (156,23).

4. *N*<sup>1</sup>-Benzyl-*N*<sup>1</sup>-hydroxy-acetamidin (**3C**) wie unter 3. aus *N*-Benzylhydroxylamin in 76 % Ausb. (bei 30 mmol. Ansatz). Schmp. 152–154° (Zers.). – IR (KBr): 1675 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2,13 (s, CH<sub>3</sub>); 4,85 (s, CH<sub>2</sub>); 7,28 ... 7,37 (m, 5 Aromaten-H). – MS (70 eV, 80°): m/e = 164 (17 %, M<sup>+</sup>), 147 (23 %), 121 (16 %), 106 (46 %), 91 (100 %), 77 (44 %), 65 (40 %), 51 (38 %), 42 (56 %). C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (164,21) Ber. C 65,8 H 7,37 N 17,1 Gef. C 65,6 H 7,39 N 16,7.

5. *N*<sup>1</sup>-Hydroxy-*N*<sup>1</sup>-methyl-benzamidin (**4A**): Je 50 mmol *N*-Methylhydroxylamin-HCl und Natriumethanolat löste man in 20 ml Methanol, gab 50 mmol Benzonnitril hinzu und erhitzte 90 min zum Rückfluß. Ausb. 93 %; Schmp. 92–94° (Dichlormethan/Petrolether) [Schmp.<sup>3)</sup>: 94–96°]. – IR (KBr): 1640 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3,24 (s, CH<sub>3</sub>); 7,53 (m, 5 Aromaten-H).

6. *N*<sup>1</sup>-Cyclohexyl-*N*<sup>1</sup>-hydroxy-benzamidin (**4B**) aus *N*-Cyclohexylhydroxylamin und Benzonnitril unter leichtem Erwärmen und Abkühlenlassen in 63 % Ausb. (bei 25 mmol. Ansatz). Schmp. 152–153°. – IR (KBr): 1625 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,00 ... 2,32 (m, 10 Cyclohexyl-H); 3,60 (m, 1 Cyclohexyl-H), 5,79 (b, OH und NH); 7,31 ... 7,53 (m, 5 Aromaten-H). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (218, 29) Ber. C 71,5 H 8,31 N 12,8 Gef. C 71,5 H 8,27 N 12,9.

7. *N*<sup>1</sup>-Benzyl-*N*<sup>1</sup>-hydroxy-benzamidin (**4C**) aus *N*-Benzylhydroxylamin durch leichtes Erwärmen in Benzonnitril auf dem Wasserbad, abkühlen lassen und waschen mit Ether in 81 % Ausb. (bei 30 mmol. Ansatz). Schmp. 95–97°. – IR (KBr): 1630 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4,60 (s, CH<sub>2</sub>); 6,33 (b, OH und NH); 7,13 ... 7,45 (m, 10 Aromaten-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 58,25 (t, CH<sub>2</sub>); 127, 29 ... 135,41 (Aromaten-C); 149,82 (s, C=NH). C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (226,27) Ber. C 74,3 H 6,24 N 12,4 Gef. C 74,5 H 6,25 N 12,4.

8. *N*<sup>1</sup>-Cyclohexyl-*N*<sup>1</sup>-phenylcarbamoyloxy-acetamidin (**5B-a**) aus je 5 mmol **3B** (unter 3.) und Phenylisocyanat in 20 ml THF in 60 % Ausb. Schmp. 140–141° (Zers.). – IR (KBr): 1705 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0,87 ... 2,03 (m, 10 Cyclohexyl-H); 2,71 (s, CH<sub>3</sub>), 3,92 (m, 1 Cyclohexyl-H) 7,06 ... 7,47 (m, 5 Aromaten-H); 10,06 (s, NH). C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (275,35) Ber. C 65,4 H 7,69 N 15,3 Gef. C 65,3 H 7,67 N 15,0.

9. *N*<sup>1</sup>-Cyclohexyl-*N*<sup>1</sup>-phenylcarbamoyloxy-benzamidin (**6B-a**) aus je 10 mmol **4B** (unter 6.) und Phenylisocyanat in 15 ml THF in 64 % Ausb. Schmp. 119–120°. – IR (KBr): 1720 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0,90 ... 2,07 (m, 10 Cyclohexyl-H); 3,69 (m, 1 Cyclohexyl-H); 7,04 ... 7,54 (m, 10 Aromaten-H); 9,89 (s, NH); 10,50 (s, CH). C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (337,41) Ber. C 71,2 H 6,87 N 12,5 Gef. C 71,1 H 6,91 N 12,0.

10. *N*<sup>1</sup>-Benzyl-*N*<sup>1</sup>-(*tert*-butyl)carbamoyloxy-benzamidin (**6C-b**) aus je 10 mmol **4C** (unter 7.) und *tert*-Butylisocyanat in 10 ml Chloroform beim Stehenlassen über Nacht in quant. Ausb. Schmp. 130–131° (Ethanol). – IR (KBr): 1710 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,10 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4,80 (s, CH<sub>2</sub>); 7,24 ... 7,44 (m, 10 Aromaten-H und 2 NH). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 28,68 (q, CH<sub>3</sub>); 50,41 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 60,01 (t, CH<sub>2</sub>); 126,76 ... 135,19 (Aromaten-C); 147,67 (s, C=NH), 151,51 (s, C=O). C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (325,40) Ber. C 70,1 H 7,12 N 12,9 Gef. C 70,1 H 7,13 N 12,9.

11. 2-Cyclohexyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-on (**8B**) 10 mmol **3B** (unter 3.) und 11 mmol CDI erhitze man in 100 ml Dichlormethan 30 min zum Rückfluß, engte i. Vak. auf die Hälfte ein, schüttelte zweimal mit 25 ml 0,25 N-HCl (mit Eis versetzt) aus und trocknete die organische Phase über MgSO<sub>4</sub>. Ausb. 74 %. Schmp. 156–157° (Ethanol). – IR (KBr): 1745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,25 ... 1,97 (m, 10 Cyclohexyl-H); 2,43 (s, CH<sub>3</sub>); 4,11 (m, 1 Cyclohexyl-H). C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (182,22) Ber. C 59,3 H 7,74 N 15,4 Gef. C 59,4 H 7,90 N 15,3.

12. 2-Benzyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-on (**9C**) wie bei 11. ausgehend von **3C** (unter 4.) in 94 % Ausb. Schmp. 74–75° (Ethanol). – IR (KBr): 1755 cm<sup>-1</sup> (breit). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2,39 (s,

CH<sub>3</sub>); 5,09 (s, CH<sub>2</sub>); 7,27 ... 7,42 (m, 5 Aromaten-H). C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (190,20) Ber. C 63,1 H 5,30 N 14,7 Gef. C 63,1 H 5,29 N 14,6.

13. *2-Methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-on (9A)* wie bei 11. ausgehend von **4A** (unter 5.) in 93 % Ausb. Schmp. 131–132° (Ethanol). – IR (KBr): 1755 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3,83 (s, CH<sub>3</sub>); 7,48 ... 7,83 (m, 5 Aromaten-H). C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (176,17) Ber. C 61,4 H 4,57 N 15,9 Gef. C 61,2 H 4,62 N 15,8.

14. *2-Cyclohexyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-on (9B)* wie bei 11. ausgehend von **4B** (unter 6.) in 94 % Ausb. Schmp. 118–119° (Ethanol). – IR (KBr): 1765 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,07 ... 1,98 (m, 10 Cyclohexyl-H); 4,18 (m, 1 Cyclohexyl-H); 7,56 ... 7,80 (m, 5 Aromaten-H). C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (244,29) Ber. C 68,8 H 6,60 N 11,5 Gef. C 68,9 H 6,64 N 11,6.

15. *2-Benzyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-on (9C)* wie bei 11. ausgehend von **4C** (unter 7.) in 67 % Ausb. Schmp. 88–89° (Ethanol). – IR (KBr): 1765 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5,15 (s, CH<sub>2</sub>); 7,20 ... 7,83 (m, 10 Aromaten-H). C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (252,27) Ber. C 71,4 H 4,80 N 11,1 Gef. C 71,5 H 4,91 N 10,8.

16. *1-(N<sup>1</sup>-Cyclohexyl-N<sup>2</sup>-phenylamidino)imidazol (17a)*

a) 10 mmol **13x** (unter 18.) und 20 mmol CDI brachte man in 200 ml THF zum Rückfluß, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., behandelte den Rückstand mit Wasser, extrahierte mit Dichlormethan und trocknete nach Waschen mit Wasser über Kaliumcarbonat. Ausb. 78 %.

b) ebenso aus 10 mmol **13y** (unter 19.) in 75 % Ausb.

c) in 82 % Ausb. aus je 20 mmol *N*-Cyclohexyl-*N'*-phenylcarbodiimid (**16a**) und Imidazol in 20 ml Ethylacetat nach 6 h Erwärmen auf 50°.

Schmp. 121–122° (Ether, dann Benzol/Petrolether). – IR (KBr): 3200, 1660 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 0,90 ... 2,25 (m, 10 Cyclohexyl-H); 3,60 (m, 1 Cyclohexyl-H); 6,40 ... 7,18 (m, 7 Aromaten-H); 7,27 (d, NH); 7,52 (s, 1 Aromaten-H). C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> (268,36) Ber. C 71,6 H 7,51 N 20,9 Gef. C 71,6 H 7,61 N 21,0.

17. *1-(N<sup>1</sup>-Isopropyl-N<sup>2</sup>-phenylamidino)imidazol (17b)* wie unter 16.c) aus *N*-Isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimid (**16b**) und Imidazol in 81 % Ausb. Schmp. 98–99° (Dichlormethan/Cyclohexan). – IR (KBr): 3190, 1660 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 1,23 (d, 2 CH<sub>3</sub>); 3,88 (m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,47 ... 7,18 (m, 7 Aromaten-H); 7,30 (d, NH); 7,53 (s, 1 Aromaten-H). C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> (228,30) Ber. C 68,4 H 7,06 N 24,5 Gef. C 68,4 H 7,14 N 24,6.

18. *N<sup>2</sup>-Cyclohexyl-N<sup>1</sup>-hydroxy-N<sup>1</sup>-phenylformamidin (13x)* wurde aus seinem Hydrochlorid<sup>8)</sup> in eisgekühlter Lösung mit Kaliumcarbonat freigesetzt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Schmp. 136°. – IR (KBr): 1670 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,0 ... 2,2 (m, 10 Cyclohexyl-H); 3,30 (m, 1-Cyclohexyl-H); 6,45 (b, 1 OH); 7,1 ... 7,7 (m, 5 Aromaten-H); 7,94 (s, –CH=). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (218,30) Ber. C 71,5 H 8,31 N 12,8 Gef. C 71,3 H 8,36 N 12,9.

19. *N<sup>1</sup>-Cyclohexyl-N<sup>1</sup>-hydroxy-N<sup>2</sup>-phenylformamidin (13y)* aus je 20 mmol *N*-Phenylformimidoethyl-ester und *N*-Cyclohexylhydroxylamin in 40 ml wasserfreiem Ethanol durch 90 min Erhitzen auf 90°, Einengen zur Trockne und Umkristallisieren aus Dichlormethan/Petrolether in 57 % Ausb. Schmp. 129–130°. – IR (KBr): 1665 cm<sup>-1</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (218,30) Ber. C 71,5 H 8,31 N 12,8 Gef. C 71,6 H 8,27 N 12,9.

### Literatur und Anmerkungen

- 1 G. Zinner, H.-G. Schecker und W. Heuer, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 1006 (1981).
- 2 J. U. Nef, Liebigs Ann. Chem. **280**, 294 (1984).
- 3 D. W. Searle und N. K. Warburton, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1974**, 85.

- 4 H. G. Foley und D. R. Dalton, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 628.
- 5 Bei Untersuchungen auf dem Peptidgebiet wurde eine Addition vom Imidazol an Dicyclohexylcarbo-diimid beschrieben von H. Rink und B. Riniker, Helv. Chim. Acta 57, 831 (1974).
- 6 G. Zinner, H.-G. Schecker und W. Heuer, Chem. Ztg. 103, 175 (1979).
- 7 H. G. Foley und D. R. Dalton, Synth. Commun. 4, 251 (1974); s. a. T. Kamijo, H. Harada und K. Iizuka, Chem. Pharm. Bull. 32, 2560 (1984).
- 8 G. Zinner, W. Heuer und D. Moderhack, Chem. Ztg. 98, 159 (1974).

[Ph 161]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1079–1083 (1986)

## Zur Umsetzung von N-benzylsubstituierten Piperidoncarbonsäureestern mit Cer(IV)-sulfat

Ulrike Ashauer-Holzgrabe<sup>\*)</sup> und Rolf Haller<sup>\*\*)</sup>

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel  
Eingegangen am 25. November 1985

---

Bei der Oxidation von *N*-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester **1** mit Cer(IV)-sulfat werden folgende Heterocyklen gebildet: substituierte hydrierte 5-Oxo-2,6-methano-2-benzazocine **2**, 4-Oxo-tetrahydro-pyridin-carbonsäuremethylester **3** und 4-Oxo-dihydro-pyridin-carbonsäuremethylester **4**. Die Strukturen dieser Verbindungen werden anhand von spektroskopischen Methoden gesichert.

### The Reaction of *N*-Benzyl-3-(methoxycarbonyl)-4-piperidones with Cerium(IV) Sulfate

After oxidation reactions of *N*-benzyl-3-(methoxycarbonyl)-4-piperidones **1** with cerium(IV) sulfate the following heterocycles can be isolated: substituted hydrogenated 2,6-methano-2-benzazocin-5-ones **2**, 1,4,5,6-tetrahydro-3-(methoxycarbonyl)pyridin-4-ones **3** and 3-(methoxycarbonyl)pyridin-4-ones **4**. The structures of these compounds were determined by spectroscopic methods.

---

Die intramolekulare Cyclisierung (Abb. 1) des *N*-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylesters **1a**, der im Keto-Enol-Gleichgewicht vorliegt, mit Cer(IV)-sulfat führt in schwefelsaurer Lösung zum 5-Oxo-dihydro-2,6-methano-2-benzazocin **2a**<sup>1)</sup>, einer Verbindung, die strukturell eine enge Verwandtschaft zu den Benzomorphanen aufweist.

---

<sup>\*\*) Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 65. Geburtstag in kollegialer Verbundenheit gewidmet.</sup>