

Stabilitätsuntersuchungen an Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen mittels ^{11}B -NMR-Spektroskopie¹

René Csuk, Helmut Hönig* und Christoph Romanin

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 2. Februar 1982. Angenommen 17. Februar 1982)

Estimation of Stabilities of Boron-Nitrogen-Oxygen-Heterocycles by ^{11}B -NMR-Spectroscopy

Boron-11-NMR-spectroscopy is proven to be a powerful tool for the estimation of hydrolytic stabilities of dioxazaboro-heterocycles and their corresponding *N*-Mannich-bases with different carboxamides. In addition this method is used for predicting complex molecular structures of boron-compounds otherwise impossible to elucidate. Several new compounds and ^{11}B -NMR-data are described.

(*Keywords:* ^{11}B -NMR-spectroscopy; Boron-nitrogen-oxygen-heterocycles; Hydrolytic stabilities; Dioxazaborocines; *N*-Mannich-bases)

Einleitung

Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen des in Abb. 1 dargestellten Typs **1** dienen als wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese borhaltiger Verbindungen, welche Verwendung in der Neutroneneinfangtherapie^{2–4} von Tumorerkrankungen finden können. Voraussetzung für die Anwendung von Borverbindungen für diese Therapie sind sowohl die selektive Aufnahme der Substanzen in neoplastisches Gewebe als auch ihre hinreichende Stabilität^{5,6}.

Dialkanolaminester von Boronsäuren des Typs **1** zeichnen sich durch ihre außergewöhnlich hohe Stabilität gegenüber atmosphärischer Oxidation und hydrolytischer Spaltung aus, während die Ester von Boronsäuren mit Alkoholen gegenüber diesen Einflüssen bekanntermaßen empfindlich sind.



	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>R''</i>		<i>x</i>	<i>y</i>
1	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>R''</i>	1	<i>x</i>	<i>y</i>
a	H	H	H	k	4	2
b	<i>Me</i>	H	H	l	3	2
c	<i>Et</i>	H	H	m	3	3
d	<i>n-Pr</i>	H	H			
e	<i>i-Pr</i>	H	H			
f	<i>n-Bu</i>	H	H			
g	<i>i-Bu</i>	H	H			
h	<i>t-Bu</i>	H	H			
i	H	<i>Me</i>	H			
j	H	<i>Me</i>	<i>Me</i>			
n	D	H	H			

Abb. 1. Struktur der Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen **1**

Die ursprüngliche Annahme von *Brown* und *Fletcher*⁷, daß die gesteigerte Stabilität auf das Vorhandensein einer dativen Bindung zwischen Stickstoff und Bor zurückzuführen sei, konnte durch *Musgrave* und *Park*⁸ an *para*-substituierten Arylboronsäureestern mit Diethanolamin durch Untersuchung der Verschiebung der Wellenlänge der N—H-Schwingung im IR-Spektrum in Abhängigkeit vom *para*-Substituenten der B-Arylgruppe weiter erhärtet werden. Die Frequenzerniedrigung gegenüber anderen cyclischen sekundären Aminen wird mit jenen Verbindungen vergleichbar, bei denen der Stickstoff eine positive Ladung trägt. *Weidmann* und *Zimmerman*⁹ diskutierten Frequenzen im Bereich von 700—1 500 cm⁻¹ im IR-Spektrum, die sie den Vibrationschwingungen der N—B-Bindung zuordneten, doch ließ sich die getroffene Zuordnung in dieser einfachen Weise nicht auf zusätzliche Verbindungen ausweiten. Deshalb können Daten aus IR-Aufnahmen nur beschränkt und nicht als direkter Beweis für die Existenz der dativen N—B-Bindung herangezogen werden¹⁰.

Quantifizierbare Ergebnisse erbrachte hingegen die kinetische Untersuchung der hydrolytischen Stabilität der Verbindungen **1**, wobei erste Aussagen über die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem N-Substituenten und der B-Phenyl-Gruppe ermöglicht wurden¹¹; der Nachteil dieser Methode liegt im relativ großen Zeit- und Arbeitsaufwand.

Eine andere, potentiell elegante Methode zur Feststellung des Ausmaßes der N—B-Bindung in Abhängigkeit von der Größe des N-Substituenten könnte in der Untersuchung des massenspektroskopischen Fragmentierungsverhaltens bestehen. Exemplarisch wurden dabei von *Mazheika* et al.¹² einige Substanzen des Typs **1** untersucht, doch konnte keine Quantifizierung in Abhängigkeit von der Substituentengröße erreicht werden.

Für den einfachsten Vertreter dieser Verbindungsklasse **1**, das Perhydro-2-phenyl-1,3,6,2-dioxazaborocin (**1a**) wurde zwar zur Klärung der Kristall- und

Molekülstruktur von *Rettig* und *Trotter*¹³ eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt, die das eindeutige Vorliegen eines starren Bicyclooctan-systems beweist, doch ist auch diese Methode für vergleichende Untersuchungen einigermaßen aufwendig.

Im Rahmen unserer Arbeiten über die Reaktionen von Hydroxyboranen^{15,18} suchten wir deshalb nach einer schnellen und präzisen Methode, mittels welcher die Zusammenhänge zwischen Substituentengröße am Stickstoff und dem Ausmaß der N—B-Donor-Akzeptor-Bindung klar etabliert werden können. Ein praktikabler Weg bot sich uns via ¹¹B-NMR-Spektroskopie.

Ergebnisse und Diskussion

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war die bekannte Tatsache¹⁴, daß Verbindungen mit trikoordiniertem Boratom im NMR größere $\delta^{11}\text{B}$ -Werte zeigen als entsprechende Derivate mit tetrakoordiniertem Bor. Das Ausmaß der Koordinaten des Stickstoffs zum Bor— und damit einer möglichen Meßgröße für die Stabilität des Heterocyclus — sollte also in der ¹¹B-chemischen Verschiebung ihren Niederschlag finden.

Für die Verbindungsreihe **1** erbrachte die ¹¹B-NMR-Spektroskopie die in Tab. 1 und Abb. 2 zusammengefaßten Ergebnisse.

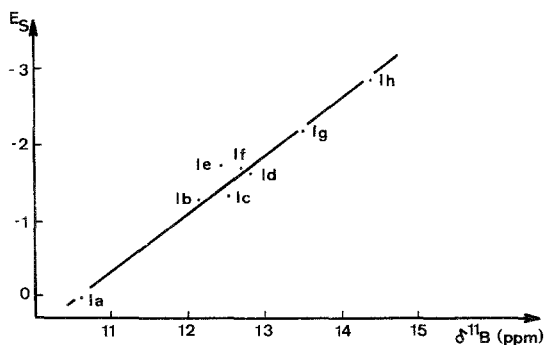
Mit steigender Substituentengröße am Stickstoff, ausgedrückt durch die *Taft*schen Parameter, ergibt sich eine Verschiebung der ¹¹B-chemical shifts nach größeren Werten, also weniger starker Tetraoordination. Dies kann durch eine Aufweitung der N—B-Bindung mit steigender Voluminosität des N-Substituenten erklärt werden; durch diese Aufweitung verliert das Molekül seine zusätzlich stabilisierende Kraft und wird hydrolytisch leichter angreifbar²⁸.

Während durch Röntgenstrukturanalyse¹³ ausschließlich Aussagen über den kristallinen Zustand getroffen werden können, ist es durch Anwendung dieser Methode auch möglich, Aussagen über das Verhalten der Moleküle in Lösung zu treffen.

Bei einer Erweiterung der Ringglieder im Heterocyclus zeigt sich, daß die Stabilität in der Reihenfolge **1k** (7/5) < **1l** (6/5) < **1m** (6/6) zunimmt. Dies steht im Einklang mit dem allgemein bekannten Stabilitätsverhalten bicyclischer Systeme variierender Ringgrößen. Der Versuch, analoge Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen mit höherer Anzahl an Ringgliedern zu synthetisieren, erbrachte Produktgemische, bei denen in Abhängigkeit von der Ringgröße beachtliche Mengen linear polymerer Produkte entstanden. Dies entspricht den erwarteten Stabilitäten sowie Befunden an ähnlichen Verbindungen²⁶.

Tabelle 1. ¹¹B- und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten von **1**

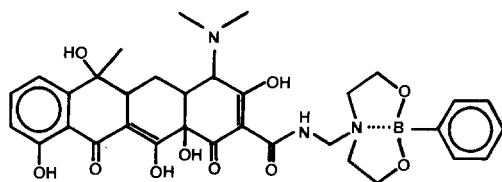
Nr.	R	E _S	δ ¹¹ B	δ ¹³ C				N-subst.	Lit./Fp.	
				N—CH ₂	O—CH ₂	o-Ph	m-Ph			p-Ph
1a	H	0,0	10,65	50,80	63,00	132,70	126,70	126,40	—	8
1b	Me	-1,24	12,17	59,92	61,94	133,33	126,89	126,89	Me: 47,11	19
1c	Et	-1,31	12,59	55,30	61,99	132,73	126,22	126,31	Me: 9,06; CH ₂ : 53,56	19
1d	n-Pr	-1,60	12,84	56,31	62,11	132,75	126,21	126,35	Me: 10,69 CH ₂ -Me: 17,05 CH ₂ -N: 60,68	128 129°
1e	i-Pr	-1,71	12,47	53,87	62,65	132,52	126,82	126,82	2 × Me: 18,04 CH: 56,98	25
1f	n-Bu	-1,63	12,77	57,05	62,84	133,52	127,01	127,14	Me: 13,82 CH ₃ -Me: 19,99 N-CH ₂ -CH ₂ : 26,43	25
1g	i-Bu	-2,17	13,50	56,59	62,41	132,87	126,09	126,30	2 × Me: 21,60 N-CH ₂ : 59,52 CH: 24,77	191-193°
1h	t-Bu	-2,78	14,41	51,81	62,53	134,09	125,94	126,93	N-CH ₂ : 66,69 3 × Me: 25,76 C: 59,05	11

Abb. 2. $\delta^{11}\text{B}$ vs. Taft-Koeffizienten E_s

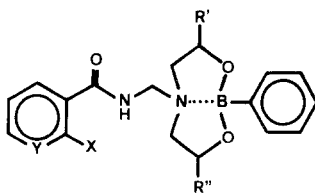
Ein weiterer Versuch zur Evaluierung der Bindungsstärke der N—B-Bindung wurde via ^1H -NMR-spektroskopischer Messung der Koaleszenztemperatur der Protonen der beiden Ethylenbrücken in **1** unternommen. Durch die N—B-Bindung entsteht ein relativ starres Molekül, bei dem die jeweiligen O-CH₂- und N-CH₂-Protonen der Ethylenbrücken magnetisch nicht äquivalent sind, so daß sich ein recht komplexes Spektrum des Typs der substituierten Ethane beobachten läßt (vgl. exp. Teil). Nach Zuführung adäquat hoher thermischer Energien kommt es jeweils zur Lösung der N—B-Bindung, was zur Koaleszenz der Signale führt. Exemplarisch wurde die Richtigkeit der Ergebnisse aus dieser Methode überprüft²⁹, jedoch konnten diese ^1H -NMR-Untersuchungen nicht an Molekülen des Typs **2** durchgeführt werden, da durch thermische Zersetzungen Artefakte auftraten.

Die aus den einfachen Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen des Typs **1** gewonnenen Erkenntnisse versuchten wir nun auf die früher beschriebenen Stickstoff-*Mannich*-Verbindungen derselben mit substituierten Arylamiden¹⁵ und Tetracyclin¹⁸ anzuwenden. Vor allem erhofften wir uns Aufschlüsse über die beobachteten großen Stabilitätsunterschiede zwischen **2a**^{16,18} (hydrolytisch leicht angreifbar) und **2b**¹⁵ (erstaunlich stabil) (siehe Abb. 3)²³.

Aus der vorhin diskutierten Abhängigkeit des $\delta^{11}\text{B}$ von der Substituentengröße sollte sich für **2b** eine chemische Verschiebung von ca. 11—12 ppm ergeben. Tatsächlich zeigt aber die *Mannich*-base des Salicylamides **2b** eine Verschiebung von 3,9 ppm. Dieser Wert läßt nach Abb. 2 entweder eine Größe des Arylamid-CH₂-Teils vermuten, welche unter der des Wasserstoffs liegt (was kaum sinnvoll erscheint) oder muß durch Umordnung des Molekülgerüsts in **2b** zu weniger gespannten Ringsystemen und/oder anderen Liganden am Bor erklärt werden. Beide Bedingungen sind bei Annahme einer in Abb. 4 dargestellten Struktur erfüllt.



2 a



2	X	Y	R'	R''
b	OH	CH	H	H
c	H	CH	H	H
d	H	C—OH	H	H
e	OH	CH	Me	H
f	OH	CH	Me	Me
g	H	N	H	H
h	O—Me	CH	H	H

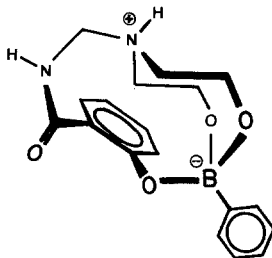
Abb. 3. Struktur der *N*-Mannichbasen 2

Abb. 4. Postulierte Struktur für 2b

Die phenolische Hydroxylfunktion des Salicylamids koordiniert mit dem Boratom, woraus eine *triptych*-Struktur mit 1 C und 3 O-tetrakoordiniertem Bor ohne Beteiligung des Stickstoffs resultiert. Auf der Suche nach einer eventuell in der Literatur beschriebenen Bor-Verbindung mit drei Sauerstoffatomen und einem Phenylsubstituenten konnten wir lediglich die in Natriumhydroxidlösung vermessene Phenylboronsäure ausfindig machen¹⁴, welche mit einem $\delta^{11}\text{B}$ von 3,15 ppm sehr gut zu unserem Wert für **2b** (3,90 ppm) paßt. Eine rein assoziative Bindung der phenolischen Hydroxylfunktion zum Bor kann diese dramatischen shift-Unterschiede nicht bedingen; es konnte gezeigt werden, daß das Borocin **1a** unter Zugabe äquimolarer Mengen eines Alkohols nur geringe shift-Verschiebungen zeigt.

Eine zusätzliche Erhärtung der postulierten Struktur ergibt sich aus der Tatsache, daß im ^{13}C -NMR von **2b** für die $-\text{OCH}_2-$ und $-\text{NCH}_2-$ -Gruppen des Heterocyclus insgesamt vier Signale gefunden wurden. Dieser Befund läßt sich bei Annahme einer symmetrischen Struktur für **2b** (wie in Abb. 3) — auch durch die mögliche Postulierung dimerer Formen — nicht erklären. Wohl aber läßt die in Abb. 4 gezeigte unsymmetrische Anordnung eine solche Aufspaltung der Kohlenstoffresonanzen des Heterocyclus erwarten bzw. möglich erscheinen. Aus der gezeigten Struktur kann auch die enorme Stabilität dieser Verbindung erklärt werden¹⁷.

Demgegenüber zeigt **2a** ein $\delta^{11}\text{B}$ von 11 ppm. Hier scheint die „*ortho*“-ständige Hydroxylfunktion keine weitere Koordination am Bor eingehen zu können, was durch den relativ großen und starren Tetracyclus des Tetracyclins bedingt sein könnte. Analoge „normale“ $\delta^{11}\text{B}$ -Werte ergeben sich für die in Abb. 3 dargestellten *Mannich*-basen des Benzamides (**2c**) und des 3-Hydroxybenzamides (**2d**), da sich hier entweder aus sterischen Gründen (wie in **2d**) oder überhaupt mangels der Existenz einer *ortho*-ständigen Hydroxylfunktion (wie in **2c**) keine C/O-Tetraoordination am Bor ausbilden kann. Bei diesen zuletzt angeführten Verbindungen zeigen die $-\text{OCH}_2-$ und $-\text{NCH}_2-$ -Fragmente des Heterocyclus im ^{13}C -NMR-Spektrum die aus Symmetriegründen erwarteten zwei Signale, welche auch in *allen* Bicyclen vom Typ **1** beobachtet werden (siehe Tab. 1 und Tab. 2).

Darüber hinaus wird Aufweitung des Bor-Stickstoff-Sauerstoff-heterocyclus nicht nur durch den Substituenten am Stickstoff hervorgerufen. Es konnte via ^{11}B -NMR-Spektroskopie eine weitere Aufweitung des Heterocyclus und die Abnahme der Tetraoordination am Bor durch Einführung von in β -Stellung zum Stickstoff stehender Methylgruppen (Positionen 4 und 8) beobachtet werden²⁷. Sowohl im freien Borocin als auch in den korrespondierenden Salicylamid-*Mannich*-

derivaten tritt eine entsprechende Verschiebung der ^{11}B -chemical shifts gegenüber **1 a** auf (siehe Tab. 3).

Während im Borocin die Einführung nur einer Methylgruppe an der Position 4 (**1 i**) bereits eine Aufweitung verursacht, die durch die Einführung der zweiten Methylgruppe an der Position 8 (**1 j**) nur mehr sehr wenig vergrößert wird, scheint in den korrespondierenden Salicylamid-*Mannich*-Derivaten (**2 e** und **2 f**) erst nach der Einführung beider Methylgruppen (**2 f**) eine stärkere Abschwächung der vierten Koordination am Bor einzutreten.

Tabelle 2. ^{11}B - und ^{13}C -NMR spektroskopische Daten von **2**²⁴

Nr.	Ausb. (%d.T.)	Fp. (°C)	$\delta^{11}\text{B}$	O—CH ₂	$\delta^{13}\text{C}$		Lsgsm.
					N—CH ₂	N—CH ₂ —N	
2 a	90,0	> 300	11,0	63,3	56,7	62,2	<i>Pyrr-d₅</i>
2 b	81,3	156—158	3,9	56,9	54,7	61,2	<i>DMSO-d₆</i>
				57,8	55,6		
2 c	43,2	200—203	11,8	63,6	56,7	64,4	<i>DMSO-d₆</i>
2 d	30,1	205—208	12,9	62,7	56,0	62,4	<i>DMSO-d₆</i>

Tabelle 3. Auswahl von ^{11}B -NMR-shifts von **1** und **2**

Nr.	$\delta^{11}\text{B}$	Fp. (°C) bzw. Lit.
1 a	10,65	8
1 i	11,16	167—168
1 j	11,24	11
1 k	8,48	160—163
1 l	6,62	204—205
1 m	4,00	12
2 b	3,90	15
2 e	4,10	152—155
2 f	5,20	15
2 g	13,60	24
2 h	12,00	24

Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, daß die ^{11}B -NMR-Spektroskopie ein schnelles und zuverlässiges Hilfsmittel zur Abschätzung des Ausmaßes der Koordination zwischen Bor und Stickstoff und damit der Stabilität einer Reihe von Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen darstellt. Eine

gute Korrelation zwischen sterischen Parametern und ^{11}B -chemischen Verschiebungen von Dioxazaborocinen konnte etabliert werden. Darüber hinaus erwies sich diese Methode als potentes Strukturaufklärungsmittel, ohne dessen Hilfe die Ergebnisse aus anderen spektroskopischen Verfahren nicht sinnvoll interpretierbar waren. Einige neue Bor-Verbindungen mit ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften sowie bislang unbekanntes ^{11}B -NMR-Daten bekannter Derivate wurden beschrieben.

Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde vom Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 4073) unterstützt. Herzlicher Dank für die Aufnahme der ^{11}B -NMR-Spektren gilt Herrn Prof. Dr. H. Sterk, Institut für Organische Chemie der Universität Graz, sowie Herrn Dr. W. Silhan, Institut für Organische Chemie der Universität Wien (Projekte 3929 und 4009 des Fonds).

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte an einem Bruker-WH-90-Gerät; Tetramethylsilan diente als innerer Standard. Die ^{11}B -NMR-Spektren wurden auf einem Varian XL-200 und einem Bruker-WM-250-Spektrometer aufgenommen: in beiden Fällen diente Bor-trifluorid-etherat als externer Standard und $\text{DMSO}-d_6$ als Solvens, falls nicht anders angegeben. Schmelzpunkte wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Synthese der Borheterocyclen erfolgte durch azeotrope Veresterung der korrespondierenden Dialkanolamine mit Phenylboronsäureanhydrid²⁰; die N-substituierten Dialkanolamine wurden nach gängigen Literaturvorschriften entweder aus der Umsetzung von Alkylaminen mit Ethylenoxid²¹ oder durch Reaktion von Alkylbromiden mit Diethanolamin²² gewonnen und entsprachen in ihren physikalischen Eigenschaften den in der Literatur angegebenen Daten. Die *Mannich*-basen **2c** und **2d** sind in der Literatur noch nicht beschrieben; ihre Darstellung erfolgte analog der von uns beschriebenen Synthese von **2b**¹⁵.

(4*R*, *S*)-Perhydro-2-phenyl-4-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocin (**1i**)

Aus (2*R*, *S*)-*N*-(3-Hydroxyethyl)-3-amino-2-propanol und Phenylboronsäureanhydrid in 80% Ausbeute. ^{13}C -NMR: 20,22 (C-4- CH_3 , a); 20,61 (C-4- CH_3 , e); 50,65 (C-7, e); 51,24 (C-7, a); 55,98 (C-5, a); 57,67 (C-5, e); 60,79 (C-8, a); 63,33 (C-8, e); 68,73 (C-4, a); 68,99 (C-4, e); 126,27 (*p-Ph*); 126,53 (*m-Ph*); 132,51 (*o-Ph*, a); 132,70 (*o-Ph*, e); 146,68 (*i-Ph*); Anteil an axialen (a) Isomeren $25 \pm 3\%$ (aus dem ^{13}C -NMR bei Raumtemperatur in $\text{DMSO}-d_6$ ermittelt). Dieser Anteil hängt natürlich auch von den experimentellen Bedingungen der Ringschlußreaktion mit Phenylboronsäureanhydrid ab. Der oben angegebene Wert bezieht sich auf das bei 110°C (rückfließendes Toluol) erhaltene Produkt. Bei niederen Temperaturen dargestellte Verbindungen zeigen eine stärkere Bevorzugung des equatorialen (e) Isomeren.

Perhydro-2-phenyl-1,3,6,2-dioxazaborecin (1k)

Aus *N*-(β -Hydroxyethyl)-4-amino-1-butanol in 76% Ausbeute. ^{13}C -NMR: 23,70 (C-8); 32,35 (C-9); 47,63 (C-7); 48,47 (C-5); 60,89 (C-10); 61,34 (C-4); 125,78 (*p-Ph*); 126,82 (*m-Ph*); 131,89 (*o-Ph*); 144,70 (*i-Ph*).

Perhydro-2-phenyl-1,3,6,2-dioxazaboronin (11)

Aus *N*-(β -Hydroxyethyl)-3-amino-1-propanol in 78% Ausbeute. ^{13}C -NMR: 24,66 (C-8); 46,05 (C-7); 46,18 (C-5); 59,12 (C-9); 60,23 (C-4); 126,03 (*p-Ph*); 126,68 (*m-Ph*); 132,20 (*o-Ph*); 145,60 (*i-Ph*).

Perhydro-2-phenyl-1,3,7,2-dioxazaborecin (1m)

Aus Dipropanolamin in 76% Ausbeute. ^{13}C -NMR: 24,41 (C-5, C-9); 46,13 (C-6, C-8); 59,72 (C-4, C-10); 125,32 (*p-Ph*); 126,62 (*m-Ph*); 131,89 (*o-Ph*).

Perhydro-N-deutero-2-phenyl-1,3,6,2-dioxazaborocin (1n)

Durch mehrmaligen D_2O -Austausch aus **1a** in 95% Ausbeute dargestellt. ^1H -NMR (298 K, δ in ppm, $J_{n,m}$ in Hz, durch Spektrensimulation mittels PANIC³⁰ überprüft): H-4: 3,93; H-4': 3,99; H-5: 3,27; H-5': 2,98; $J_{4,4'}$: —10,8; $J_{4,5}$: 4,2; $J_{4,5'}$: 6,6; $J_{4',5}$: 5,7; $J_{4',5'}$: 7,9; $J_{5,5'}$: —11,9.

Literatur

- Z. T. präsentiert: 1) 8th International Congress of Heterocyclic Chemistry, 23.—28. 8. 1981, Graz; 2) VÖCh-Chemietage, 7.—9. 10. 1981, Graz.
- Soloway A. H., in: Progress in Boron Chemistry (McCloskey A. L., Steinberg H., Hrsg.), S. 203—234. New York: Pergamon. 1964.
- Brownell G. L., Soloway A. H., Sheet W. H., in: Modern Trends in Radiotherapy (Deeley T. J., Woods C. A. P., Hrsg.), S. 132—145. London: Butterworth. 1967.
- Holman B. L., Kaplan W. D., Dewanjee M. K., Fliegel C. P., Davies M. A., Skaris A. T., Rosenthal D. S., Chaffey J., Radiology **112**, 147 (1974).
- Farr L. E., Konikowski T., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes **19**, 459 (1968).
- Hawthorne M. F., Wiersema R. J., Takasugi M., J. Med. Chem. **15**, 449 (1972).
- Brown H. C., Fletcher E. A., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2808 (1951).
- Musgrave O. C., Park T. O., Chem. Ind. (London) **1955**, 1552.
- Weidmann H., Zimmerman H. K., Jr., Liebigs Ann. Chem. **620**, 4 (1959).
- Zimmerman H. K., Jr., Adv. in Chem. Ser. **42**, 23 (1964).
- Psarras T. G., Zimmerman H. K., Jr., Rasiel Y., Weidmann H., Liebigs Ann. Chem. **655**, 48 (1962).
- Mazheika I. B., Gaukhman A. P., Urtane I. P., Zelchan G. I., Lukevits E., Zh. Obshch. Khim. **49**, 2528 (1979).
- Rettig S. J., Trotter J., Can. J. Chem. **53**, 1393 (1975).
- Für eine Übersicht über ^{11}B -NMR-Spektroskopie siehe z. B.: Nöth H., Wrackmeyer B., Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1978.
- Csuk R., Haas J., Höning H., Weidmann H., Monatsh. Chem. **112**, 879 (1981).
- Roscoe C. L., Phillips J. W., Gillchrist W. C., J. Pharm. Sci. **66**, 1505 (1977).

- ¹⁷ Röntgenstrukturanalytische Untersuchungen zur Bestätigung der postulierten Struktur von **2 b**, in Vorbereitung.
- ¹⁸ *Csuk R., Hönig H., Weidmann H., Zimmerman H. K.*, Archiv Pharm., eingereicht.
- ¹⁹ *Weidmann H., Zimmerman H. K., Jr.*, Liebigs Ann. Chem. **619**, 28 (1958).
- ²⁰ *Letsinger R. L., Skoog I. J.*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2491 (1955).
- ²¹ *Kotelko B.*, Acta Pol. Pharm. **24**, 475 (1967).
- ²² *McKay A. F., Brownell H. H.*, J. Org. Chem. **15**, 650 (1950).
- ²³ Für eine Übersicht über die *Mannich*-Reaktion siehe z. B.: *Tramontini M.*, Synthesis **1973**, 703.
- ²⁴ Die *Mannich*basen des Nicotinamides (**2 g**) und des 2-Methoxy-benzamides (**2 h**) mit **1 a** und Formaldehyd wurden in analoger Weise dargestellt, konnten jedoch weder durch Umkristallisation noch durch chromatographische Verfahren rein erhalten werden, da sie sich während dieser Operationen zersetzten. Unter Zuhilfenahme ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischer Befunde konnte aber trotzdem eine eindeutige Zuordnung der ¹¹B-shifts getroffen werden.
- ²⁵ *Fu H. C., Psarras T., Weidmann H., Zimmerman H. K., Jr.*, Liebigs Ann. Chem. **641**, 116 (1961).
- ²⁶ *Gerwarth U. W.*, Z. Naturforsch. **32 B**, 1408 (1977).
- ²⁷ Über die stereochemischen Konsequenzen für die Bildung der *Mannich*-base des optisch aktiven Tetracyclins mit **1 j** siehe Lit.¹⁸.
- ²⁸ Dies steht in gutem Einklang mit den in Lit.¹¹ gemachten kinetischen Untersuchungen.
- ²⁹ Für **1 n** wurde durch Linienformanalyse ein ΔG^\ddagger von 19,3 kcal/mol für **1 b** ein ΔG^\ddagger von 17,5 kcal/mol bestimmt.
- ³⁰ Programm Fa. Bruker, Karlsruhe.