

# Amin-carbamoyl-<sup>10</sup>B-boran, Darstellung und biologische Eigenschaften

Amine-carbamoyl-dihydro-<sup>10</sup>B-borane, Preparation, and Biological Properties

Franz Dallacker\*, Thomas Böhmel und Wilhelm Müllners

Abteilung Chemie für Mediziner der RWTH Aachen, Prof.-Pirlet-Str. 1, D-5100 Aachen

Heinrich Mückter

Abteilung für Chirurgie der RWTH Aachen

Z. Naturforsch. **40c**, 344–350 (1985); received March 4/April 12, 1985

<sup>10</sup>B-Boron, Neutron Capture Therapy, Amine-carboxy-dihydro-<sup>10</sup>B-borane

The chemical section deals with the synthesis of sodiumcyano-<sup>10</sup>B-borhydride (**3**) from <sup>10</sup>B-boric acid trimethyl ester (**1**) via sodium-<sup>10</sup>B-borhydride (**2**). By converting **3** with trimethylammonium chloride, trimethylamine-cyano-<sup>10</sup>B-borane (**4**) is formed which, via nitrilium tetrafluoroborate **5**, is transformed by water to Trimethylamine-carboxy-dihydro-<sup>10</sup>B-borane (**6**). Trimethylamine-ethoxycarbonyl-dihydro-<sup>10</sup>B-borane (**8b**) and amine-carbamoyl-dihydro-<sup>10</sup>B-borane (**8c**) can be synthesized from the imidazolid **8a**.

In the biological section an orientation to the toxicity and the tumor affinity of the compounds **6**, **7**, and **8c** are described. Further the possibility is shown by achieving a maximal concentration of <sup>10</sup>B-boron in the tumor whilst at the same time retaining as low a concentration of <sup>10</sup>B-Boron as possible in the surrounding tissue.

## Einleitung

Durch die 1972 von Spielvogel entdeckten Amino-carboxy-dihydro-borane [1] steht der Neutroneneinfangtherapie maligner Tumoren [2] eine neue Generation von Borverbindungen zur Verfügung. Diese können als boranaloge Aminosäuren aufgefaßt werden. Von Spielvogel wurde nur die Darstellung von Verbindungen mit der natürlichen <sup>11</sup>B, <sup>10</sup>B-Isotopenverteilung beschrieben. Da für die Neutroneneinfangtherapie ein möglichst hoher <sup>10</sup>B-Borisotopanteil erforderlich ist, stellten wir ausgehend von der <sup>10</sup>B-Borsäure Verbindungen mit einem <sup>10</sup>B-Gehalt größer als 90% dar.

## Chemische Reaktionen

Die <sup>10</sup>B-Borsäure reagiert schon bei Raumtemperatur durch Mischen mit Methanol zum <sup>10</sup>B-Borsäuretrimethylester (**1**) ab, wobei der Kolbeninhalt in Lösung geht [3]. Durch Einwirkung von Natriumhy-

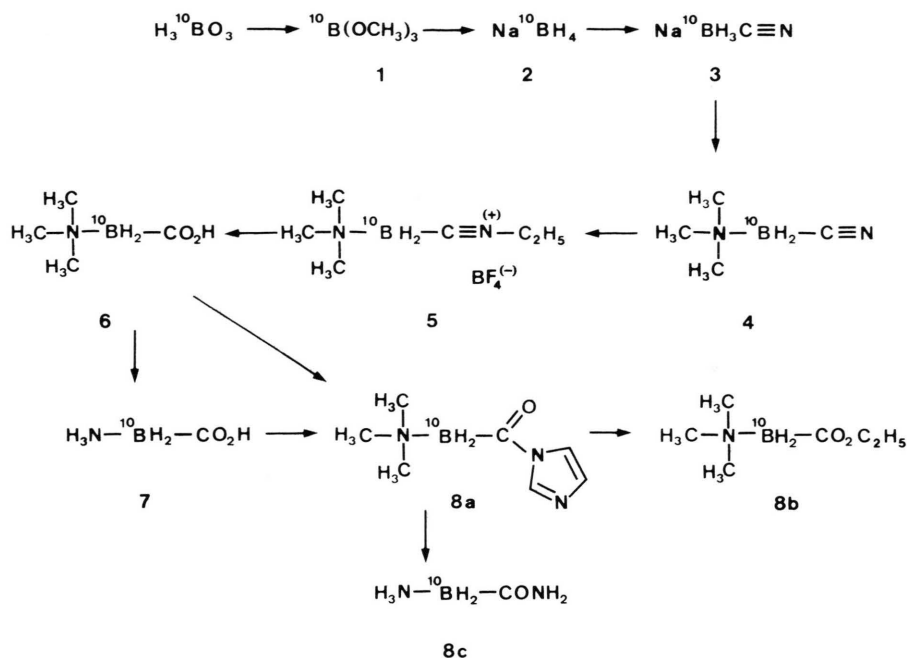
drid entsteht bei 240–250 °C das Natrium-<sup>10</sup>B-borhydrid (**2**) in Ausbeuten um 77%. **2** läßt sich durch Behandlung mit einem 1,8fachen Überschuß an freier Cyanwasserstoffsäure in 86proz. Ausbeute in das Natrium-cyano-<sup>10</sup>B-borhydrid (**3**) überführen, das mit Trimethylammoniumchlorid versetzt das Trimethylamin-cyano-<sup>10</sup>B-boran (**4**) ergibt. Behandelt man **4** mit einer 1-molaren Triethyloxoniumtetrafluoroboratlösung, so bildet sich das Nitriliumtetrafluoroborat **5**, das nicht oder nur so gering hygroskopisch ist, daß es an der Luft abgesaugt werden kann. Durch Einwirkung von Wasser auf **5** erhält man bei Raumtemperatur das Trimethylamin-carboxy-dihydro-<sup>10</sup>B-boran (**6**), das ungewöhnlich stabil ist und sich selbst nach Zusatz von 1N Salzsäure nur langsam zersetzt. Läßt man **6** mit der 50fachen Menge Ammoniak 18 bis 20 Tage bei Raumtemperatur im Autoklaven reagieren, so erhält man **7** in 54proz. Ausbeute. Da eine säurekatalysierte Veresterung der Carbonsäure **6** nicht möglich ist, wurde der Ester **8b** über das Imidazolid **8a** dargestellt. Behandelt man **8a** mit Ammoniak im Autoklaven, so erhält man nach Austausch der Trimethylaminogruppe durch Ammoniak und Amidbildung des Amin-carbamoyl-dihydro-<sup>10</sup>B-boran (**8c**) als eine farblose, aus wenig Methanol umkristallisierbare Substanz.

Die Verbindungen **4**, **5**, **6** und **7** wurden analog Spielvogel [1] dargestellt.

\* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. F. Dallacker.

Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, D-7400 Tübingen  
0341–0382/85/0500–0344 \$ 01.30/0





Schema 1

## Biologische Untersuchungen

Die akute Toxizität der Verbindungen **6**, **7** und **8c** wurde in orientierenden Untersuchungen an der Maus bei intraperitonealer Applikation ermittelt (Tab. I).

Tab. I. Akute Toxizitäten.

Verbindung	DL <sub>50</sub> [mg/Kg]
<b>6</b>	1800
<b>7</b>	2500
<b>8c</b>	3500

Eine möglichst große Affinität der Amino-carboxy-dihydro-borane zum Tumorgewebe, d.h. eine möglichst hohe  $^{10}\text{B}$ -Bor-Konzentration in den Tumorzellen im Vergleich zum normalen Gewebe der Umgebung des Tumors, ist die Voraussetzung für eine möglichst selektive Schädigung des Tumors durch die einzustrahlenden Neutronen.

Die von uns geprüften Verbindungen **6**, **7** und **8c** zeigen im Tierversuch (Maus) nach systemischer Ap-

plikation (i.v. bzw. i.p.) keine signifikante Affinität zum Tumorgewebe. Versuche zur Anlagerung von  $^{10}\text{B}$ -Bor-Verbindungen an Polymere (z.B. Latex) oder tumoraflne Enzyme blieben bisher ohne Erfolg.

Erst die intratumorale Applikation der Amino-carboxy-dihydro- $^{10}\text{B}$ -borane **6**, **7** und **8c** in wäßriger oder öligler Suspension führte zu den gewünschten hohen  $^{10}\text{B}$ -Bor-Konzentrationen im Tumor bei gleichzeitig relativ geringen Bor-Konzentrationen im gesunden Gewebe. Am Beispiel **8c** werden Versuchsanordnung und Ergebnisse geschildert. Mäusen (C57BL/6J Han) im Gewicht von 18–20 g wird am rechten hinteren Oberschenkel das Adeno-Carcinom EO771 subcutan implantiert. Nach 1 Woche ist das Implantat zu einem Tumor von 0,5 bis 1,0 g angewachsen. Zu diesem Zeitpunkt werden 10 mg **8c**, gelöst in 0,1 ml Wasser (dest.) oder suspendiert in 0,1 ml Erdnußöl, das 1,5% Aluminiummonostearat enthält, in das Zentrum injiziert. In bestimmten Zeitabständen (15, 30, 60 und 120 Minuten) nach der **8c**-Applikation werden die  $^{10}\text{B}$ -Bor-Konzentrationen in Gewebeproben des Tumors bzw. des kontralateralen Muskels mittels I.C.P.-Emissionsspektroskopie gemessen (Tab. II und Tab. III).

Tab. II. Gefundene  $\mu\text{g}^{10}\text{B/g}$ -Werte nach der Applikation von 10 mg **8c** in 0,1 ml Wasser.

Zeit (min):	15	30	60	120
Tumor:	93	114	134	55
Muskel:	31	43	37	28
Verhältnis Tumor/Muskel:	3	2,7	3,7	2

Tab. III. Gefundene  $\mu\text{g}$ -Werte nach der Applikation von 10 mg **8c** in 0,1 ml ölicher Suspension.

Zeit (min):	15	30	60	120
Tumor:	455	800	642	507
Muskel:	29	16	52	44
Verhältnis Tumor/Muskel:	15,7	50	12,4	11,5

aus den Daten der Tabellen II und III ist zu erkennen, daß die absoluten  $^{10}\text{B}$ -Bor- und die Verhältnis-Werte besonders günstig sind, wenn **8c** in ölicher Suspension appliziert wird und die Neutronenbestrahlung etwa 30 Minuten nach der Applikation erfolgt.

Über die Ergebnisse der Bestrahlungsversuche wird an anderer Stelle berichtet.

Für die hervorragende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeiten sind wir ganz besonders Herrn Prof. Dr. L. Feinendegen, KFA Jülich, Herrn Prof. Dr. L. Koester, Reaktorstation Garching, und dem Fonds der Chemischen Industrie dankbar.

### Beschreibung der chemischen Versuche

Bestimmung der Bor-Isotopenverteilung: Aus dem GC-MS-Spektrum des Trimethyl-ethoxycarbonyl-dihydro-borans über die relativen Intensitäten der Peaks  $m/e = 69-73$  und die Isotopenverteilung zu den Summenformel  $\text{C}_3\text{H}_9\text{BN}$  und  $\text{C}_3\text{H}_{11}\text{BN}$  jeweils mit  $^{10}\text{B}$  und  $^{11}\text{B}$ . Der  $^{10}\text{B}$ -Gehalt ergab sich zu  $90,2 \pm 0,4$  Atom-%.

Für die Probe mit natürlicher Isotopenverteilung wurde der Wert  $20,3 \pm 0,4$  Atom-% ermittelt. Allen Berechnungen, die die Verwendung der Atommasse einschließen, liegt der für die Verteilung 90%  $^{10}\text{B}$  + 10%  $^{11}\text{B}$  geltende Wert 10,11 zugrunde. — Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Dr. Tottoli, Fa. Büchi, Flawil (Schweiz) bestimmt und

sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren nahmen wir mit dem Leitz-Spektrographen III g auf. Die Spektren der Amino-borane zeigen die charakteristischen Bor-Wasserstoffbanden zwischen 2380 und 2222  $\text{cm}^{-1}$ . Diese wurden bei den Verbindungen nicht gesondert angeführt. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mit dem Varian T 60-Gerät aufgenommen. Signale der borständigen Wasserstoffkerne beobachten wir nicht.

### $^{10}\text{B}$ -Borsäuretrimethylester (**1**)

In einem 500 ml Kolben versetzt man 31,5 g (0,515 mol)  $^{10}\text{B}$ -Borsäure mit 250 ml (6,2 mol) Methanol. Man destilliert bei einer Badtemperatur von 96 bis 100 °C über eine 40 cm-Vigreux-Kolonne, die mit einem Kolonnenkopf versehen ist, so daß in 5 Std. ca. 15 ml Destillat übergehen (Rücklaufverhältnis: 30–40:1). Die Dampftemperatur beträgt 54–55 °C. Nach insgesamt 25 Std. steigt die Temperatur auf 62 °C an. Man erhöht langsam die Badtemperatur auf 110 °C, wobei im Verlaufe von 15 bis 20 min die Dampftemperatur 64 bis 65 °C erreicht. Nach 15 min bricht man die Destillation ab. Unter Eis/Kochsalzkühlung und Rühren mit einem Magnetrührer versetzt man 12 g LiCl, das 10 Std. bei 140 °C i. Vakuum über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet worden war. Man läßt einige Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß stehen und trennt am Scheidetrichter den Borester (obere Phase) ab. Ausbeute: 48,1 g (90%). Zur Bestimmung des Borgehalts wurden die Proben in Wasser zersetzt. Nach Zugabe von Mannit (ca. 1 g je 1 mmol  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) wurde mit 0,1 N NaOH und Phenolphthalein als Indikator titriert (1 mmol NaOH = 1 mmol  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ).

Ber. B : 9,80%

Gef. B : 9,87%.

### $^{10}\text{B}$ -Natriumborhydrid (**2**)

Apparatur: 500 ml-Dreihalskolben, Anschütz-Aufsatz mit Innenthermometer und Gaseinleitungsrohr, KBG-Rührer, dessen möglichst große Flügel ganz aus Glas gefertigt und etwa der Kolbenwand angepaßt sind, Intensivkühler (40 cm Länge), auf dem sich ein Anschützaufsatz befindet, der mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich und einem Trockenrohr versehen ist. Die Kolbenhäse werden mit einem Asbestband umwickelt. Nach Anbringen eines Heizpilzes deckt man die Apparatur mit Aluminiumfolie ab.

**Lösungsmittel:** Benzin (Sdp.: 50–70 °C): Das über Natrium vorgetrocknete Lösungsmittel wird unter Feuchtigkeitsausschluß über NaH unter Rückfluß erhitzt und unmittelbar vor der Verwendung abdestilliert. **Isopropylamin:** Man erhitzt das käufliche Produkt (EGA-Chemie) und NaH im schwachen N<sub>2</sub>-Strom und unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Std. unter Rückfluß, destilliert ab, versetzt das Filtrat erneut mit NaH und wiederholt die Prozedur so oft, bis sich das dest. Isopropylamin nicht mehr braun färbt. Man destilliert unmittelbar vor der Verwendung unter N<sub>2</sub> ab. **Mineralöl:** Eine 30proz. Suspension von NaH in Weißöl (Fa. Degussa) wird mit über NaH aufbewahrt Mineralöl (EGA-Chemie) verdünnt. Während der gesamten Reaktion leitet man einen mäßigen durch konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten N<sub>2</sub>-Strom durch die Apparatur.

**Darstellung:** Man erhitzt 210 g einer 13,5proz. NaH-Suspension in Mineralöl (1,18 mol) unter Rühren auf 250 °C, stellt die Heizung ab und tropft bei 235 °C 25,4 g (0,246 mol) <sup>10</sup>B-Borsäuretrimethylester durch den Rückflußkühler so zu, daß die Temperatur zwischen 245 und 250 °C bleibt und die Dämpfe im Kühler kondensieren können. Hierzu benötigt man ca. 20 min. Beim Rühren achte man darauf, daß nach Möglichkeit kein Material an die kühlere Kolbenwand oberhalb des Heizpilzes geworfen wird. Man hält die Temperatur noch für 1 Std. zwischen 240 und 250 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 200 ml Benzin zu, rührt einige Minuten und läßt absitzen. Die überstehende Lösung wird über eine Glasfritte (G2) abdekantiert. Der Feststoff wird nochmals in 200 ml Benzin suspendiert und auf das Filter gebracht. Man saugt ab und wäscht 3mal mit je 50 ml Benzin. Bei diesem wie auch bei allen weiteren Filtriervorgängen leitet man einen kräftigen N<sub>2</sub>-Strom über das Filter, um den Zutritt von Luftfeuchtigkeit zu vermeiden. Der noch etwas feuchte Niederschlag wird in einem 1-Liter-Rundkolben gesammelt und am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 60 °C vom restlichen Benzin befreit. Das grauweiße Feststoffgemisch erhitzt man 15 min in 250 ml Isopropylamin unter Rückfluß, kühlt auf Raumtemperatur ab und filtriert durch eine Glasfritte (G2) in eine mit Eis/Kochsalz gekühlte Saugflasche, an die ein schwaches Vakuum angelegt wurde. Man wäscht den Niederschlag 4mal mit 50 ml Isopropylamin. Das leicht gelb gefärbte Filtrat wird zunächst unter Normaldruck, dann am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum bei

60 °C Badtemperatur zur Trockene eingengt. Den Rückstand suspendiert man in 30 ml heißem Benzin, läßt absitzen und dekantiert durch eine Glasfritte. Man wiederholt den Vorgang 2mal, gibt den gesamten Niederschlag auf das Filter und saugt ab. Man wäscht 3mal mit je 5 ml Benzin, überführt in einen Rundkolben und entfernt die letzten Reste Benzin am Rotationsverdampfer bei 60 °C Badtemperatur und 10 Torr. Das hygroskopische Produkt bewahrt man im Vakuum-Exsikkator über CaCl<sub>2</sub> auf. Ausbeute: 7,0 g (77% d. Th.)

Na<sup>10</sup>BH<sub>4</sub>-Gehalt: a) acidimetrisch bestimmt : 88,0%.  
b) volumetrisch ermittelt : 88,1%.

**Borgehalt:** Nach der Neutralisation mit der berechneten Menge Salzsäure wurde, wie beschrieben, titriert:

100% Na<sup>10</sup>BH<sub>4</sub> : Ber. B = 27,23%  
88% Na<sup>10</sup>BH<sub>4</sub> + 12 Na<sup>10</sup>BH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>:  
Ber. B : 24,91%  
Gef. B : 24,81%.

#### *Natriumcyano-trihydro-<sup>10</sup>B-borhydrid (3)*

Zu einer Suspension von 6,5 g (0,175 mol) Na<sup>10</sup>BH<sub>4</sub> (Rohprodukt) in 40 ml THF (Tetrahydrofuran) tropft man unter N<sub>2</sub> (das austretende Gas wird durch eine mit wäßriger KOH gefüllte Waschflasche geleitet) eine Lösung von 8,5 g frisch dargestellter oder dest. HCN in 40 ml THF im Verlaufe von 1 Std. zu. Nach kurzer Zeit entwickelt sich unter Erwärmen Wasserstoff. Durch ein Wasserbad kühlt man auf Raumtemperatur. Nach ca. 2 Std. ist die Gasentwicklung beendet, man erhitzt langsam zum Sieden, erhitzt weitere 2 Std. unter Rückfluß und rührt anschließend 2 Std. bei Raumtemperatur. Man erhitzt nochmals kurz zum Sieden und leitet 30 min N<sub>2</sub> durch die sich abkühlende Lösung zur Vertreibung von restlichem HCN. Man saugt von einer geringen Menge Niederschlag über Celite (Filtrierhilfsmittel), das sich in der Glasfritte befindet, ab, engt das klare gelbbraune Filtrat am Rotationsverdampfer i. Vak. zunächst ohne zu Erwärmen ein und trocknet schließlich bei 60 °C Badtemperatur bis zur Gewichtskonstanz (ca. 2 bis 3 Std.). Ausbeute: 9,2 g (86%). – IR(KBr): 2330, 2250 (B–H), 2180 (CN), 1190, 1145 (B–H), 890 (B–C) cm<sup>-1</sup>.

**Bestimmung des Na<sup>10</sup>-BH<sub>3</sub>CN-Gehaltes:** a) acidimetrisch: 90,4% b) volumetrisch: 87,5%. Bei den

Nebenprodukten handelt es sich in der Hauptsache um  $\text{H}_3^{10}\text{BO}_3$ .

Bor-Gehalt:

Ber.: 16,27

Gef.: 16,47%

#### *Trimethylamin-cyano-dihydro- $^{10}\text{B}$ -boran (4)*

Zu einer Suspension von 15,7 g (0,163 mol) Trimethylamin-Hydrochlorid und 200 ml THF gibt man unter Eiskühlung und Rühren 8,5 g (0,137 mol) **3** (Rohprodukt), erhitzt man allmählich zum Sieden und anschließend 80–100 Std. unter Rückfluß (Badtemperatur: 80–85 °C). Man saugt ab unter Verwendung von Celite und engt. i. Vak. zur Trockene ein. Rohausbeute: 12 g (90%) eines etwas schmierigen farblosen Feststoffes (Schmp.: 54–60 °C).

*Reinigung:* Je nach dem Reinheitsgrad des Produktes führt man nacheinander folgende Operationen durch:

1. Man nimmt in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf und schüttelt mehrmals mit Wasser, trocknet die organische Phase und engt zur Trockene ein.

2. Man erhitzt das so erhaltene Produkt mit Benzol (100 g in 70 ml), gibt die 5fache Menge Cyclohexan zu, läßt abkühlen, saugt den Niederschlag – zunächst fällt ein sich bald verfestigendes Öl an – ab und trocknet im Vakuum. 75–85% des Rohproduktes werden zurückerhalten, Schmp.: 57–62 °C.

3. Zur letzten Reinigung kann das Produkt aus Benzol oder THF durch Benzin fraktioniert gefällt und bei 1 Torr und 50 °C Badtemperatur „sublimiert“ werden. Farblose Nadeln, Schmp.: 60–62 °C. – IR(KBr): Maxima der verschobenen Bande, Werte für natürliche Verteilung in Klammern, Umkehr des Intensitätsverhältnisses bei B-N-Schwingungen. 2280 (2270), 2230 (2220), 1150 (1140), 875 (865), 805 (790), 730 ( $^{10}\text{B-N}$ ) > 715 ( $^{11}\text{B-N}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{BN}_2$  (97,26)

Ber. C 49,40 H 11,40 N 28,80

Gef. C 49,55 H 11,23 N 28,44

#### *Trimethylamin-N-ethylcyano-dihydro- $^{10}\text{B}$ -boronium-tetrafluoroborat (5)*

Zu 10 g (0,103 mol) Rohprodukt **4** gibt man 27 g (0,14 mol) frisch dargestelltes Triethyloxonium-te-

trafluoroborat (B: natürliche Verteilung) und 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wobei man in den ersten Stunden mit einem Wasserbad kühlt und bis zur vollständigen Auflösung rührt. Nach 3–5 Std. tritt Phasentrennung und bald auch Kristallisation ein. Nach 2 Tagen Stehen bei Raumtemperatur kühlt man mit Trockeneis, saugt rasch ab und wäscht mit wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Um den Zutritt von Luftfeuchtigkeit weitgehend auszuschließen, leitet man einen getrockneten  $\text{N}_2$ -Strom über den sich auf dem Filter befindenden Niederschlag. Man erhält 19,9 g (91%) farblose Blättchen, die durch Umkristallisieren aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  kristallin erhalten werden, Schmp.: 144–147 °C.

IR(KBr): Das Spektrum wird so stark von  $\text{BF}_4^-$ -Banden dominiert, daß Unterschiede zum Spektrum mit natürlicher Bor-Verteilung nicht erkennbar sind.

#### *Trimethylamin-carboxy-dihydro- $^{10}\text{B}$ -boran (6)*

18,7 g (0,088 mol) **5** werden in einem Becherglas mit 18 ml Wasser versetzt und 4 bis 6 Std. bei Raumtemperatur bis zur Lösung gerührt. Man stellt zur Kristallisation. Haben sich nach 30 Std. noch keine Kristalle an der Oberfläche abgeschieden, so gibt man ein Impfkristall zu oder friert die Lösung kurz ein. Nach insgesamt 4 Tagen saugt man die groben Kristalle ab und wäscht mit Wasser. Aus dem Filtrat scheidet sich beim Einengen nach 2 bis 3 Tagen noch etwas Produkt ab. Man erhält 7,2 g (71%) Rohprodukt; 6,2 g (61%) Reinprodukt. Farblose Kristalle, Zers.-P.: 137 °C (Werte schwanken von 124 bis 146 °C). – IR(KBr): 2385 (2360), 1155 (1150), 1085 (1080), 875 (870), 820 (810), 665 (655), 745 ( $^{10}\text{B-N}$ ) > 730 ( $^{11}\text{B-N}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{BNO}_2$  (116,26)

Ber. C 41,33 H 10,40 N 12,05

Gef. C 41,39 H 10,45 N 11,86

#### *Ammoniak-carboxy-dihydro- $^{10}\text{B}$ -boran (7)*

In einem mit fester Kohlensäure/Isopropylalkohol gekühltem Stahlautoklaven gibt man zu 13 g (0,112 mol) **6** 200 ml auf –75 °C gekühltes flüssiges Ammoniak. Man verschließt und läßt 18 Tage bei Raumtemperatur stehen. Anschließend kühlt man wieder auf –75 °C und gießt in einen Kolben, vertreibt das Ammoniakgas weitgehend durch  $\text{N}_2$ -Strom und entfernt den Rest durch 1stündige Behandlung



an der Wasserstrahlpumpe bei Raumtemperatur. Man erhitzt den Rückstand 3–4 Std. mit 250 ml CHCl<sub>3</sub>, filtriert noch heiß ab und wäscht den Rückstand mehrmals mit heißem CHCl<sub>3</sub> nach. Ausbeute: 4,5 g (54% d. Th.) farbloses Rohprodukt.

Zur Reinigung löst man in ca. 20 ml Wasser, engt unter vermind. Druck ohne Anwendung von Wärme fast bis zur Trockene ein, saugt ab und wäscht mit wenig eiskaltem Wasser nach.

Reinprodukt: 3,2 g (38%), Zers.-P.: 118 °C (Die Werte liegen zwischen 112 und 120 °C).

IR(KBr): Maxima der verschobenen Bande, Werte für natürliche Verteilung in Klammern: 2270 (2260), 1190 (1180), 1125 (1115), 935 (920), 625 (615) cm<sup>-1</sup>.

CH<sub>6</sub>BNO<sub>2</sub> (74,18)

Ber. C 16,19 H 8,15 N 18,88

Gef. C 16,31 H 8,22 N 18,89

#### Trimethylamin-imidazol-carbonyl-dihydro-<sup>10</sup>B-boran (8a)

Zu 9,6 g (83 mmol) **6** und 100 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gibt man 13,4 g (83 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol, rührt 3 Std. bei Raumtemperatur, fügt ca. 400 ml CHCl<sub>3</sub> zu, wäscht möglichst schnell (!) mit 80 ml Wasser (3mal) und trocknet die organische Phase über MgSO<sub>4</sub>. Nach Einengen zur Trockene erhält man 10,6 g (77%) eines farblosen Feststoffes, Zers.-Intervall: 90–95 °C. Durch mehrmaliges fraktioniertes Umfällen aus THF oder Diethylether oder durch Sublimation bei 2 Torr erhält man eine farblose Substanz vom Zers.-P.: 96 °C.

IR(KBr): 2400 (2380), 1675 (1665), 1470 (1460), 1060 (1055), 865 (860), 710 (<sup>10</sup>B-N) > 700 (<sup>11</sup>B-N) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,85 (s, 9H, N-CH<sub>3</sub>), 7,0 (br.s, 1H, 4-Im.-H), 7,5 (br.s, 1H, 5-Im.-H), 8,2 ppm (br.s, 1H, 2-Im.-H).

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>BN<sub>3</sub> (166,32)

Ber. C 50,55 H 8,48 N 25,27

Gef. C 50,42 H 8,31 N 25,12

#### Trimethylamin-ethoxycarbonyl-<sup>10</sup>B-boran (8b)

Zu 1,0 g (8,6 mmol) **6** in 50 ml abs. THF gibt man 1,4 g (8,6 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol und rührt bei Raumtemperatur. Nach 2 Std. setzt man 2 ml Natriumethylatlösung, aus 0,2 g Natrium und 20 ml abs. Ethanol dargestellt, zu und rührt weitere 16 Std. Man versetzt die Lösung zunächst mit 1,5 g Maleinsäure (fest) und ca. 0,5 g Maleinsäure in THF gelöst, bis kein weiterer Niederschlag mehr auftritt. Man filtriert ab und engt zur Trockene ein. Den Rückstand erhitzt man mit 80 ml Cyclohexan und dekantiert heiß ab. Beim Abkühlen und Einengen kristallisieren 510 mg (42%) farblose Kristalle aus, Schmp. 48–50 °C.

IR(KBr): 2390 (2380), 1215 (1205), 1155 (1150), 890 (885), 730 (<sup>10</sup>B-N) > 715 (<sup>11</sup>B-N) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,25 (t, J=7Hz, 3H, –CH<sub>3</sub>), 2,75 (s, 9H, N-CH<sub>3</sub>), 4,04 ppm (q, J=7Hz, 2H, O–CH<sub>2</sub>-).

C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>2</sub> (144,31)

Ber. C 49,94 H 11,18 N 9,71

Gef. C 49,72 H 11,34 N 9,77

#### Amin-carbamoyl-dihydro-<sup>10</sup>B-boran (8c)

Zu 10 g (60 mmol) **8a** gibt man in einen auf –75 °C gekühlten Edelstahlautoklaven 200 bis 300 ml (ca. 6,3 bis 9,5 mol) auf –75 °C gekühltes NH<sub>3</sub>-Gas, verschließt den Kolben und läßt 20 Tage bei Raumtemperatur stehen. Man kühlt wieder auf –75 °C, öffnet, überführt den Inhalt in einen gekühlten Kolben, engt die Lösung im N<sub>2</sub>-Strom ein und entfernt die NH<sub>3</sub>-Reste am Rotationsverdampfer unter vermindert. Druck. Man extrahiert den Rückstand 2mal mit 200 ml abs. warmen CHCl<sub>3</sub> und kristallisiert aus wenig Methanol um. Ausbeute: 1,8 g (41%), farblose Kristalle, Zers.-P.: 150 °C.

IR(KBr): 2370 (2360), 1615 (1610), 1400 (1395), 1155 (1150), 840 (835), 750 (<sup>10</sup>B-N) > 745 (<sup>11</sup>B-N) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4,2–5,1 (br.s, 3H, <sup>10</sup>B-NH<sub>3</sub>), 5,7–6,4 ppm (br.s, 2H, CONH<sub>2</sub>).

CH<sub>7</sub>BN<sub>2</sub>O (73,19)

Ber. C 16,41 H 9,64 N 38,28

Gef. C 16,57 H 9,51 N 38,07

- [1] B. F. Spielvogel, R. F. Bratton und C. G. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8597 (1972);  
B. F. Spielvogel, L. Wojnowich, M. K. Das, A. T. Phail und K. D. Hargrave, ebenda **98**, 5702 (1976);  
P. Wisian-Neilson, M. K. Das und B. F. Spielvogel, *Inorg. Chem.* **17**, 2327 (1978);  
B. F. Spielvogel, F. Hachelroad Jr. und P. Wisian-Neilson, *J. Inorg. nucl. Chem.* **41**, 1223 (1979);  
I. H. Hall, C. O. Starness, B. F. Spielvogel, P. Wisian-Neilson, M. K. Das und L. Wojnowich, *J. Pharm. Sci.* **68**, 685 (1979);  
B. F. Spielvogel, M. K. Das, K. D. Onan und I. H. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6343 (1980);  
I. H. Hall, C. O. Starness, A. T. McPhail, P. Wisian-Neilson, M. K. Das, F. Hachelroad Jr. und B. F. Spielvogel, *J. Pharm. Sci.* **69**, 1025 (1980);  
siehe auch: W. Kliegel: *Bor in Biologie, Medizin und Pharmazie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1980.
- [2] G. L. Locher, *Am. J. Roentgenol.* **36**, 1 (1936).
- [3] H. I. Schlesinger, H. C. Brown, D. L. Mayfield und J. R. Gilbreath, *J. Am. chem. Soc.* **75**, 213 (1953).
- [4] H. I. Schlesinger, H. C. Brown und A. E. Finholt, *J. Am. chem. Soc.* **75**, 205 (1953);  
F. Schubert und K. Lang, *Angew. Chem.* **72**, 994 (1960);  
W. S. Fedor, M. D. Banus und D. P. Ingalls, *Ind. Eng. Chem.* **49**, 1664 (1957).