2382. H. J. Roth und B. Miller

Zur Konstellation von Alkanolaminen

3. Mitt.: Stereospezifische Reaktionen verschiedener Borinsäuren mit Ephedrin und Pseudoephedrin

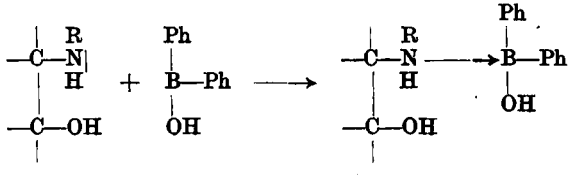
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 8. Mai 1964)

Während die früher zur Konstellationsanalyse eingesetzte Diphenylborinsäure und die neu hergestellte Dithienylborinsäure mit Ephedrin und mit Pseudoephedrin Boroxazolidine liefern, tritt bei der Umsetzung mit Phenyl-thienyl-borinsäure oder mit 10-Boraxanthydrol nur bei der Ephedrinbase Ringschluß zu Boroxazolidinen ein. Mit Pseudoephedrin entsteht in beiden Fällen ein ringoffenes, salzartiges Addukt.

In zwei vorangehenden Mitteilungen[1]) über den feineren räumlichen Bau und die milieubedingte Konstellation der Ephedraalkaloide wurde über Ringschlußreaktionen mit Diphenylborinsäure und mit Oxalsäurediäthylester berichtet. Aus der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit der Boroxazolidin- bzw. Dioxomorpholinbildung konnten Aussagen über die unter den angegebenen Bedingungen vorherrschende Konstellation der einzelnen Alkanolamine gemacht werden. Dabei stellte sich heraus, daß in den Alkanolaminen der Ephedrinreihe die funktionellen Gruppen in räumliche Nachbarschaft treten, wenn die Möglichkeit einer Salzbildung besteht, auch dann, wenn die Salze gelöst bleiben. Bei den Basen der Pseudoreihe geht mit der Salzbildung dagegen ein räumliches Auseinanderklappen der funktionellen Gruppen einher.

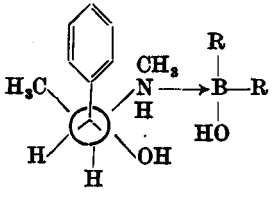
Bei der Darstellung der B-Diphenyl-boroxazolidine war als erster Reaktionsschritt das Zustandekommen eines salzartigen Adduktes zwischen Alkanolamin und Borinsäure unter Beteiligung des freien Elektronenpaares am Stickstoff und der Elektronenlücke am Bor anzunehmen:



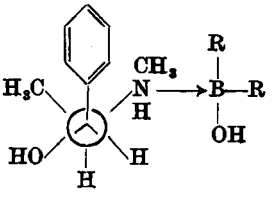
Die Kondensation zum Boroxazolidin kann dann je nach räumlicher Orientierung von —OH und $\rangle N\rightarrow B—OH$ mehr oder weniger schnell eintreten. Im idealen Falle sollte bei Ephedrin Ringschluß erfolgen, bei Pseudoephedrin die Reaktion auf der Stufe des salzartigen Adduktes stehenbleiben:

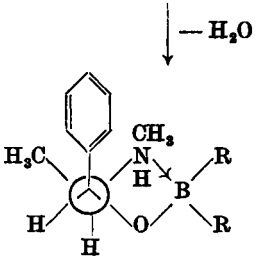
[1]) *H. J. Roth* und *H. Nour El Din*, Arch. Pharmaz. *295*, 679 (1962); *296*, 265 (1963).

Ephedrin-Derivat



Pseudoephedrin-Derivat





Da dieses Ziel mit Diphenylborinsäure und anderen Reagenzien[2]) nicht zu erreichen war, stellten wir neue Borinsäuren her, von denen wir eine größere Spezifität erwarteten. Dazu sollten 1. durch Einführung von Quasiaromaten oder durch Verknüpfung der beiden aromatischen Reste mit einem Heteroatom die energetischen Verhältnisse geändert, 2. durch unsymmetrische Substitution die Mesomeriemöglichkeiten erhöht und 3. durch Aufhebung der freien Drehbarkeit der beiden Phenylreste — was ebenfalls durch deren Verknüpfung erreicht werden kann — die sterischen Verhältnisse geändert werden. — Diese Absicht wurde mit der Darstellung der Dithienyl-, der Phenyl-thienyl-borinsäure[3]) und des 10-Boraxanthydrols verwirklicht[4]).

Während die Dithienylborinsäure in gleicher Weise wie die Diphenylborinsäure mit beiden Basen leicht zu Boroxazolidinen umzusetzen ist, ergeben sich bei der Anwendung der Phenyl-thienylborinsäure und des 10-Boraxanthydrols charakteristische Unterschiede. Die Phenyl-thienylborinsäure läßt sich in äthanolischer Lösung mit Ephedrin leicht zu dem erwarteten Boroxazolidin cyclisieren. Gibt man die beiden Reaktanten in konzentrierter Lösung zusammen, so fällt das Boroxazolidin nach wenigen Sekunden aus. Werden die beiden Reaktionspartner in verdünnter Lösung bei Raumtemperatur stehengelassen oder kurz auf dem Wasserbad erwärmt, so kristallisiert das Boroxazolidin allmählich aus. Mit Pseudoephedrin ist weder unter diesen Bedingungen, noch bei mehrstündigem Erhitzen am Rückfluß oder nach wochenlangem Stehen bei Raumtemperatur ein Boroxazolidin zu erhalten. Bei weitgehendem Einengen der Reaktionslösung kann lediglich ein salzartiges

---

[2]) S. Dissertation *H. Nour El Din*, Braunschweig 1962.

[3]) *H. J. Roth* und *B. Miller*, Arch. Pharmaz. *297*, 513 (1964).

[4]) *H. J. Roth* und *B. Miller*, Arch. Pharmaz. *297*, 524 (1964).

Addukt isoliert werden, das mit Bestimmtheit kein Boroxazolidin ist. Neben eindeutigen Analysenwerten stützt sich diese Feststellung auf charakteristische Unterschiede der IR-Spektren. Alle unter [1] [2] [5] und [6] beschriebenen Boroxazolidine aus 1,2-Aminoalkoholen mit sekundärer Aminogruppe besitzen eine charakteristische, äußerst scharfe NH-Schwingungsbande bei 3,12 μ. Diese Bande ist im Spektrum des aus Ephedrin und Phenyl-thienylborinsäure gebildeten Boroxazolidins enthalten (Abb. 2, Experim. Teil), fehlt jedoch im Spektrum des Pseudoephedrinderivates (Abb. 3, Experim. Teil), das dafür eine ausgeprägte B—OH-Bande bei 3,0 μ enthält. 10-Boraxanthydrol verhält sich gegen Ephedrin und Pseudoephedrin ebenso charakteristisch wie die Phenyl-thienylborinsäure. Mit Ephedrin tritt unter den oben beschriebenen Bedingungen eine glatte Boroxazolidinbildung ein (Abb. 4, Experim. Teil), Pseudoephedrin lagert dagegen die Borinsäure nur zu einem Addukt an (Abb. 5, Experim. Teil).

In Abb. 1 sind die Teilspektren im 3 μ-Gebiet der beiden Boroxazolidine V und VII sowie der beiden Addukte VI und VIII gegenübergestellt.

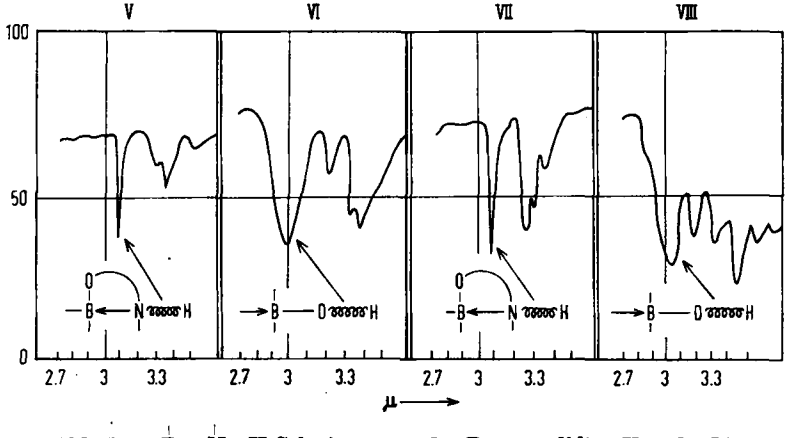


Abb. 1. —B←N—H-Schwingungen der Boroxazolidine V und VII und →B—O—H-Schwingungen der Addukte VI und VIII

Die dargestellten Umsetzungsprodukte zwischen den einzelnen Borinsäuren, Ephedrin und Pseudoephedrin sind in Tabelle 1 (Experim. Teil) zusammengestellt.

Die Phenyl-thienylborinsäure und das 10-Boraxanthydrol können als spezifische Reagenzien zur Ermittlung der räumlichen Lage von OH und N im Ephedrin und Pseudoephedrin betrachtet werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß trotz der freien Drehbarkeit um die C—C-Achse, an der die beiden funktionellen Gruppen

[5] Dissertation *B. Miller*, Braunschweig 1964.
[6] *H. J. Roth*, Naturwissenschaften *49*, 449 (1962).

sitzen, die Pseudoephedrin-Addukte unter den angegebenen und unter schärferen Bedingungen keinen Ringschluß erleiden.

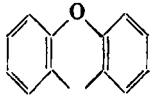
Wertet man die Phenyl-thienylborinsäure und das 10-Boraxanthydrol als Modelle für die bisher unbekannten Rezeptoren des tierischen Organismus, die für die Wirksamkeit der Sympathicomimetica verantwortlich gemacht werden, und nimmt man an, daß diese Rezeptoren mit dem Stickstoff der applizierten Alkanolamine zunächst eine koordinative oder salzartige Bindung eingehen, so wird verständlich, warum das Ephedrin eine starke physiologische Wirkung besitzt und das Pseudoephedrin fast unwirksam ist, obwohl in den freien Basen die Konstellation des Pseudoephedrins für eine sog. Dreipunktbindung[7]) gegenüber der Konstellation des Ephedrins begünstigt ist.

Für die Förderung der vorliegenden Arbeit sind wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, dem Lande Niedersachsen und dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Tabelle 1

Übersicht und Schmp. der dargestellten Umsetzungsprodukte zwischen den einzelnen Borinsäuren, Ephedrin und Pseudoephedrin

Eingesetzte Borinsäure	Umsetzungsprodukte mit Ephedrin Nr.	Ephedrin	Schmp.	Pseudoephedrin Nr.	Pseudoephedrin	Schmp.
$R^1 = R^2 =$	I	Bor.	230°	II	Bor.	178°
$R^1 = R^2 =$	III	Bor.	217°	IV	Bor.	159°
$R^1 =$ $R^2 =$	V	Bor.	224°	VI	Add.	152°
$R^1 + R^2 =$ 	VII	Bor.	230°	VIII	Add.	208°

Bor. = Boroxazolidin, Add. = Addukt.

[7]) Vgl. *F. Zymalkowski* und *H. Rimek*, Arch. Pharmaz. *294*, 581 (1961).

Zur Darstellung der Verbindungen III, IV, V und VI wird die im einzelnen angegebene Menge Borinsäure-Oxinat angesäuert, mit Äther in der unter [3]) geschilderten Weise extrahiert und die freie Borinsäure nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. eingesetzt (Ephedrin = L-Ephedrinbase; Pseudoephedrin = D-Pseudoephedrinbase).

Ephedrin-Dithienylborinsäure-Komplex (Boroxazolidin III)

Die aus 0,418 g Dithienylborinsäureoxinat (0,0013 Mol) freigesetzte Borinsäure wird in 10 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0,176 g Ephedrin ($\times$ 1 H_2O) (0,001 Mol) in 4 ml Äthanol versetzt. Man erhitzt die Lösung einige Min. auf dem Wasserbad und engt dann i. Vak. auf das halbe Vol. ein. Das Boroxazolidin III kristallisiert beim Erkalten aus. Ausbeute: 0,32 g (94%, bezogen auf Ephedrin). Weiße Nadeln, leicht löslich in Aceton, löslich in Äthanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 217°.

$C_{18}H_{20}BNOS_2$ (341,3)	Ber.:	C 63,34	H 5,91	N 4,10
	Gef.:	C 63,22	H 5,94	N 4,14

Pseudoephedrin-Dithienylborinsäure-Komplex (Boroxazolidin IV)

Die aus 0,418 g Dithienylborinsäureoxinat (0,0013 Mol) freigesetzte Borinsäure wird mit 0,160 g Pseudoephedrin (0,001 Mol) wie oben umgesetzt. Ausbeute: 0,20 g (60%, bezogen auf Pseudoephedrin). Schwach gelbliche Nadeln, leicht löslich in Aceton, löslich in Äthanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 159°.

$C_{18}H_{20}BNOS_2$ (341,3)	Ber.:	C 63,34	H 5,91	N 4,10
	Gef.:	C 63,22	H 6,05	N 4,09

Ephedrin-Phenylthienylborinsäure-Komplex (Boroxazolidin V)

Die aus 0,376 g Phenylthienylborinsäureoxinat (0,0012 Mol) freigesetzte Borinsäure wird mit 0,176 g Ephedrin ($\times$ 1 H_2O) (0,001 Mol) wie oben beschrieben umgesetzt. Ausbeute: 0,32 g (80%, bezogen auf Ephedrin). Weiße Kristallblättchen, leicht löslich in Aceton, löslich in Äthanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 224°.

$C_{20}H_{22}BNOS$ (335,3)	Ber.:	C 71,65	H 6,61	N 4,18	S 9,78
	Gef.:	C 71,71	H 6,50	N 4,19	S 9,72

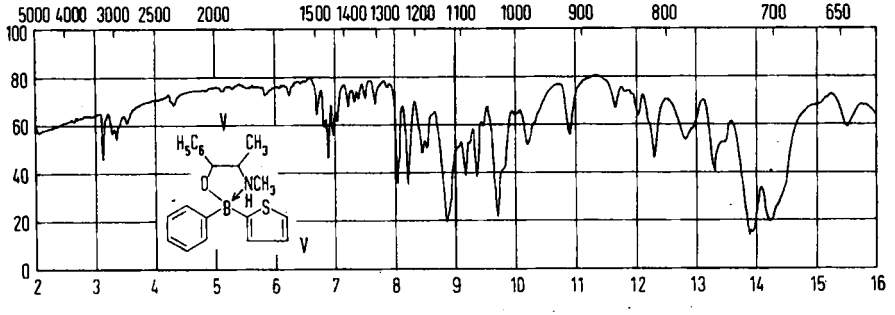


Abb. 2. IR-Spektrum von V, gemessen als KBr-Preßling

Pseudoephedrin-Phenylthienylborinsäure-Komplex (Addukt VI)

Die aus 0,376 g Phenylthienylborinsäureoxinat (0,0012 Mol) freigesetzte Borinsäure wird mit 0,160 g Pseudoephedrin (0,001 Mol) wie oben umgesetzt. Ausbeute: 0,24 g (70%, be-

zogen auf Pseudoephedrin). Weiße Kristallnadeln, leicht löslich in Aceton, Äthanol und Methanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 152°.

$C_{20}H_{24}BNO_2S$ (353,3)	Ber.: C 67,99	H 6,85	N 3,97
	Gef.: C 67,86	H 7,01	N 4,08

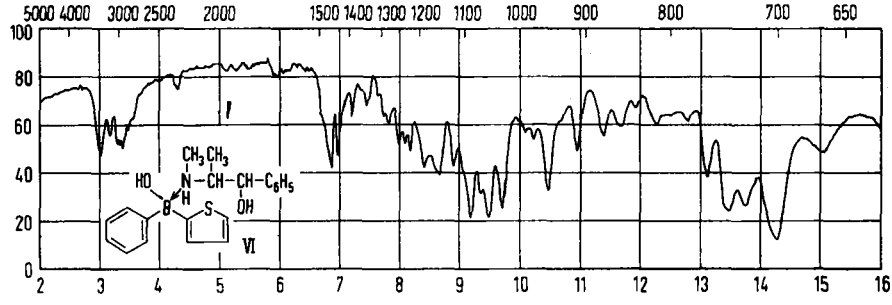


Abb. 3. IR-Spektrum von VI, gemessen als KBr-Preßling

Ephedrin-10-Boraxanthydrol-Komplex (Boroxazolidin VII)

0,254 g 10-Boraxanthydrol-anhydrid (0,00066 Mol) werden in 10 ml Äthanol gelöst, eine Lösung von 0,232 g Ephedrin ($\times$ 1 H_2O) (0,00132 Mol) in 10 ml Äthanol zugefügt, 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und die Lösung auf etwa $^1/_3$ des ursprünglichen Vol. i. Vak. eingeengt. Das Boroxazolidin VII kristallisiert beim Stehen allmählich aus. Ausbeute: 0,24 g (53%, bezogen auf Ephedrin). Weiße Nadeln, leicht löslich in Aceton, löslich in Äthanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 230°.

$C_{22}H_{22}BNO_2$ (343,2)	Ber.: C 76,99	H 6,46	N 4,08
	Gef.: C 77,11	H 6,39	N 4,16

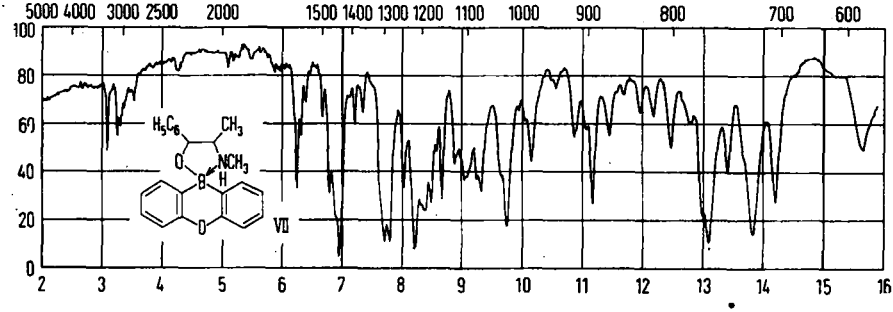


Abb. 4. IR-Spektrum von VII, gemessen als KBr-Preßling

Pseudoephedrin-10-Boraxanthydrol-Komplex (Addukt VIII)

0,254 g 10-Boraxanthydrol-anhydrid (0,00066 Mol) werden mit 0,220 g Pseudoephedrin (0,00132 Mol) wie oben umgesetzt. Ausbeute: 0,250 g (52%, bezogen auf Pseudoephedrin). Weiße Kristallblättchen, leicht löslich in Aceton und Äthanol, löslich in Methanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 208°.

$C_{22}H_{24}BNO_3$ (361,3)	Ber.: C 73,14	H 6,70	N 3,88
	Gef.: C 73,00	H 6,67	N 3,88

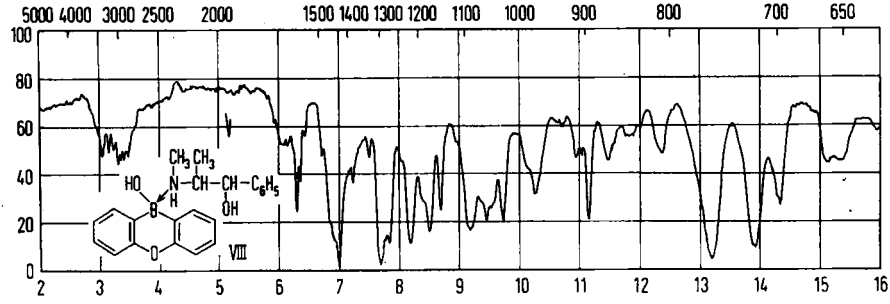


Abb. 5. IR-Spektrum von VIII, gemessen als KBr-Preßling

IR-Spektrophotometrie

Apparatur Beckman IR 5; alle Substanzen wurden in Form von KBr-Preßlingen gemessen.

Anschrift: Doz. Dr. H. J. Roth, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4. [Ph 018]

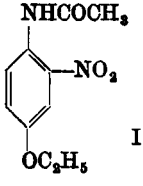
2383. H. Oelschläger und Chr. Welsch

Zur Kenntnis des Phenacetin-Nachweises durch Nitrierung*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 19. Mai 1964)

Zahlreiche Pharmakopöen, z. B. die dänische (1948), deutsche (1926), holländische (1958), österreichische (1960), schwedische (1946) und internationale (1955), lassen Phenacetin u. a. dadurch identifizieren, daß beim Erwärmen mit verdünnter (13—38proz.) Salpetersäure in Abhängigkeit von den Konzentrationsverhältnissen entweder nur eine Gelbfärbung oder die Bildung eines gelbgefärbten kristallinen Niederschlages eintritt. Dieser Niederschlag schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser oder Äthanol zwischen 101 und 103° und stellt das 3-Nitro-4-acetaminophenetol (I) dar. Mit dem Eintreten der Gelbfärbung begnügen sich das österreichische und schwedische Arzneibuch, während die Intern. 1955 und die anderen zitierten Pharmakopöen zusätzlich den Schmp. des umkristallisierten I fordern.



I

DAB 6 schreibt vor: „Wird 0,1 g Phenacetin mit 5 ccm Salpetersäure geschüttelt, so geht das Phenacetin teilweise unter Gelbfärbung in Lösung, bei weiterem Schütteln erfolgt nach einiger Zeit Abscheidung eines gelben voluminösen Niederschlages."

*) Diese Arbeit sollte Herrn Dr. h. c. *M. Woelm*, Eschwege, am 10. 1. 1965 anläßlich seines 90. Geburtstages erfreuen. Wir widmen sie jetzt seinem Andenken.