

Für das Beispiel der Isotopenaustauschreaktion zwischen $^{48}\text{Ca}^{2+}$ und $^{40}\text{Ca}^{2+}$ ergibt sich (R = Kunstharp-Monomereinheit, L = Lösung):



Die Gleichgewichtskonstante K_c entspricht dem Elementartrennfaktor $\alpha = 1 + \epsilon$.

Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit des Isotopenverhältnisses $R = \text{ }^{48}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca}$ von der eluierten Substanzmenge $\Delta m/m$ bei 20°C . Der Zusammenhang zwischen R und $\Delta m/m$ ist bei allen Versuchstemperaturen linear; die Isotopenseparation nimmt anders als bei vergleichbaren Isotopenaustauschreaktionen^[7] mit steigender Temperatur zu (Tabelle 1).

Tabelle 1. Isotopentrenneffekte bei säulenchromatographischen Versuchen mit „[2_B.2.2] polymer“ in Abhängigkeit von der Temperatur. γ (maximaler Trenneffekt der Säule) = $(R_0/R_1) - 1$; ϵ (Isotopentrenneffekt) = $\alpha - 1$.

| T [°C] | $\gamma(\text{ }^{48}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca})$ | $\gamma(\text{ }^{48}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca})$ | $\epsilon(\text{ }^{44}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca})$ | $\epsilon(\text{ }^{48}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca})$ |
|-----------|---|---|---|---|
| -21 | $1.5 \cdot 10^{-2}$ | $2.5 \cdot 10^{-2}$ | $0.26 \cdot 10^{-2}$ | $0.45 \cdot 10^{-2}$ |
| 0 | $2.6 \cdot 10^{-2}$ | $4.9 \cdot 10^{-2}$ | $0.42 \cdot 10^{-2}$ | $0.77 \cdot 10^{-2}$ |
| 20 | $4.4 \cdot 10^{-2}$ | $7.9 \cdot 10^{-2}$ | $0.57 \cdot 10^{-2}$ | $1.04 \cdot 10^{-2}$ |

In den ersten Fraktionen der Elution ist R höher als das Ausgangsisotopenverhältnis R^* , in den letzten niedriger. Daraus ergibt sich eine Anreicherung der schwereren gegenüber den leichteren Calciumisotopen in der Lösung. Die Richtung dieser Isotopenanreicherung stimmt mit derjenigen in anderen Systemen Kationenaustauscher/wässrige Lösung überein^[6].

Tabelle 1 enthält die nach einem in der Isotopenchemie üblichen Näherungsverfahren^[8] ermittelten ϵ -Werte. Sie stimmen mit den unter sonst gleichen Bedingungen in einem statischen Versuch bei 20°C bestimmten Werten [$\epsilon(\text{ }^{44}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca}) = 0.55 \cdot 10^{-2}$ und $\epsilon(\text{ }^{48}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca}) = 1.21 \cdot 10^{-2}$] recht gut überein.

Der bei 20°C erhaltene ϵ -Wert ist der weitaus größte Calcium-Isotopentrenneffekt einer Gleichgewichtsstufe an einem Ionenaustrauscher; an Sulfonsäureharztauschern sind die ϵ -Werte um ein bis zwei Größenordnungen kleiner^[9]. Nur die $^{44}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca}$ -Isotopenseparation in einem Extraktionsystem mit einem Kronenether ($\epsilon = 0.4 \cdot 10^{-2}$) ist vergleichbar^[3].

$\epsilon(\text{ }^{48}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca})$ ist im Mittel um den Faktor 1.8 größer als $\epsilon(\text{ }^{44}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca})$ (Tabelle 1). Dies entspricht dem Verhältnis der relativen Massendifferenzen $(8/48):(4/44) = 1.83$. Trägt man den Logarithmus der K_c -Werte [Gl. (1)] gegen die reziproke absolute Temperatur auf, so liegen alle Werte auf einer van't Hoff'schen Reaktionsisobaren, aus deren Steigung sich $\Delta H(\text{ }^{44}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca}) = 46 \text{ J/mol}$ und $\Delta H(\text{ }^{48}\text{Ca}/\text{ }^{40}\text{Ca}) = 87 \text{ J/mol}$ ergibt. Die wenigen bekannten ΔH -Werte für Isotopenaustauschreaktionen an Kationen- oder Anionenaustauschern in wässrigen Systemen sind kleiner: $\Delta H(\text{ }^7\text{Li}/\text{ }^6\text{Li}) = -9.6 \text{ J/mol}$ ^[7b]; $\Delta H(\text{ }^{37}\text{Cl}/\text{ }^{35}\text{Cl}) = -5.4 \text{ J/mol}$ ^[7a].

Die Trennergebnisse lassen die chemische Voranreicherung von schweren Calciumisotopen in anwendungstechnisch interessanten Mengen erstmals realistisch erscheinen. Die Verwendung z. B. des obengenannten Lösungsmittelgemisches bei der Elution macht dabei die Isolierung des anreicherten Materials besonders praktikabel; die Linearität zwischen Isotopenseparation und eluierter Substanzmenge (Abb. 1) ermöglicht die Gewinnung größerer Mengen an anreichertem Isotop. Wir konnten in einem orientierenden Versuch bei 0°C aus 210 mg Calcium natürlicher Isotopenzusammensetzung 30 mg isolieren, in denen ^{48}Ca um 3.3% angereichert war^[10].

Eingegangen am 19. November 1979 [Z 458]

- [1] J. Knop, K.-H. Reichstein, R. Montz, Eur. J. Nucl. Med. 2, 35 (1977).
- [2] Pressemitteilung aus Anlaß der Konferenz für Kernenergie, Salzburg, Mai 1977 (u. a. Frankfurter Allgemeine Zeitung vom 18. 5. 1977).
- [3] B. E. Jepson, R. DeWitt, J. Inorg. Nucl. Chem. 38, 1175 (1976).
- [4] J. M. Lehn, J. P. Sauvage, Chem. Commun. 1971, 440.
- [5] K. G. Heumann, E. Kubassek, W. Schwabenbauer, Z. Anal. Chem. 287, 121 (1977).
- [6] a) K. G. Heumann, F. Gindner, H. Klöppel, Angew. Chem. 89, 753 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 719 (1977); b) K. G. Heumann, K. H. Lierer, Z. Naturforsch. B 27, 126 (1972).
- [7] a) K. G. Heumann, R. Hoffmann, Angew. Chem. 89, 118 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 114 (1977); b) D. A. Lee, J. Phys. Chem. 64, 187 (1960).
- [8] E. Glueckauf, Trans. Faraday Soc. 54, 1203 (1958).
- [9] a) J. Aaltonen, Suom. Kemistil. B 44, 1 (1970); b) G. D. Klinskii, D. A. Knyazev, G. I. Vlasova, Russ. J. Phys. Chem. 48, 380 (1974); c) D. A. Lee, J. Inorg. Nucl. Chem. 38, 161 (1976).
- [10] H.-P. Schiefer, Dissertation, Universität Regensburg 1979.

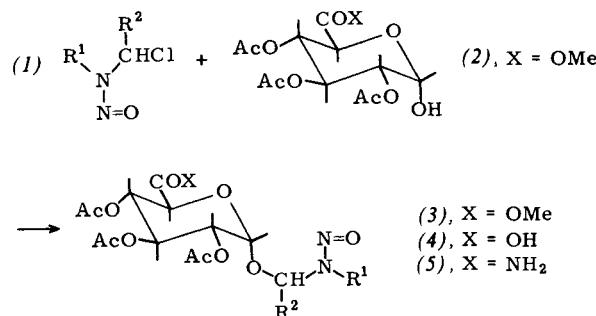
α -D-Glucuronide von 1-(N-Alkyl-N-nitrosoamino)-alkylalkoholen^[**]

Von Horst Braun und Manfred Wießler^[*]

1-(N-Alkyl-N-nitrosoamino)alkylamine werden als proximale Carcinogene der N-Nitroso-dialkylalkohole bezeichnet^[1]. Es ist bekannt, daß Xenobiotica im Organismus hydroxyliert, an Glucuronsäuren konjugiert und als β -O-Glucuronide über die Niere ausgeschieden werden. Dieser Vorgang wird als Detoxifikation angesehen, doch gibt es Hinweise, daß Glucuronide auch Transportformen hochreaktiver proximaler oder ultimaler Carcinogene sein können^[2]. Da die Freisetzung, bedingt durch pH oder Gehalt an β -Glucuronidase, organspezifisch ablaufen kann, sind O-Glucuronide α -hydroxylierter N-Nitrosodialkylamine als Träger für deren ausgeprägt organotrope Wirkungen^[3] zu diskutieren. Wir berichten hier über die erste Synthese der Titelverbindungen, d. h. der Glucuronide α -hydroxylierter N-Nitroso-dialkylamine.

Da stabile α -hydroxylierte N-Nitrosodialkylamine bisher nicht bekannt sind, wohl aber die entsprechenden α -Chlor-Verbindungen^[4], war nur eine inverse Königs-Knorr-Reaktion^[5] möglich. Dabei sollte die Art der Verknüpfung (α oder β) von der verwendeten Glucuronsäure abhängen. Wir gingen von Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucuronat (2)^[6] aus, das in der α -Form vorliegt^[7].

Umsetzung von (1b)^[4] mit (2) bei 0°C in Gegenwart äquimolarer Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Zugabe von Pyridin^[8] ergab



nach Aufarbeitung und Chromatographie an Silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ether}/\text{Hexan} 10:7:5$) in 20% Ausbeute das α -D-

[*] Priv.-Doz. Dr. M. Wießler, H. Braun
Institut für Toxikologie und Chemotherapie,
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg

[**] Wir danken Herrn G. Riehmüller, Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, für die Durchführung zahlreicher Elementaranalysen.

Tabelle 1. Einige Eigenschaften der Produkte vom Typ (3), (4) und (5). d: $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$; e: $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = CH_3$; f: $R^1 = R^2 = (CH_2)_3$ [a].

| R^1 | R^2 | Fp [°C] | 1H -NMR [b] |
|-------|------------|---|--|
| (3a) | $n-C_3H_7$ | H | Öl 0.87 (3H, t, 7 Hz), 2.05 (9H, s), 3.77 (3H, s), 5.57 (1H, d, 2 Hz) |
| (3b) | $i-C_3H_7$ | H | Öl 1.20 (6H, d, 7 Hz), 2.05 (9H, s), 3.77 (3H, s), 5.73 (1H, d, 2 Hz) |
| (3c) | $t-C_4H_9$ | H | 125 (Ether) 1.60 (9H, s), 2.00 (9H, s), 3.77 (3H, s), 5.33 (1H, d, 2 Hz) |
| | | | |
| | | Fp [°C] | UV [d] |
| (4a) | Harz | 300 (200), 230 (4300) | 0.80 (3H, t), 1.50 (2H, q), 4.87 (1H, d, 2 Hz), 5.56 (2H, m) |
| (4b) | Harz | 300 (350), 230 (4280) | 1.17 (6H, d, 7 Hz), 5.63 (2H, s) |
| (4c) | 86 | 300 (100), 234 (510) | 1.55 (9H, s), 4.75 (1H, d, 2 Hz), 4.95 (2H, s) |
| | | Fp [°C] | 1H -NMR [b] |
| | | | UV [d] |
| (5a) | 128 | 0.80 (3H, t, 7 Hz), 1.50 (2H, q), 4.80 (1H, d, 2 Hz), 5.65 (2H, m) | 300 (190), 230 (6000) |

[a] Von allen neu dargestellten Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen vor. Bei den NMR-Spektren sind nur die Signale angegeben, die sich eindeutig zuordnen lassen. [b] In $CDCl_3$, δ -Werte, Kopplungskonstanten J . [c] ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 95.8$; UV (CH_3OH): $\lambda = 300$ ($\epsilon = 180$), 234 nm (5150). [d] In CH_3OH , λ [nm] (ϵ).

Glucuronid (3a) (siehe Tabelle 1). Analog lassen sich (3b) und (3c) gewinnen. Die Kopplungskonstanten von 1-H und 2-H zeigen die Zugehörigkeit der Verbindungen (3) zur α -Reihe. Alle Versuche, (3d), (3e) oder (3f) unter den gleichen Bedingungen darzustellen, sind bisher fehlgeschlagen^[9].

Da nur mit Pyridin als Base (ohne Zusatz von $BF_3 \cdot Et_2O$) die gleichen Ausbeuten erhalten wurden, haben wir statt Pyridin ein vernetztes Polyvinylpyridin^[10] verwendet. Dadurch wurde die Reaktion beschleunigt, ohne daß sich die Selektivität der Produktbildung änderte.

Verseifung mit 10% methanolischer KOH und Chromatographie an Dowex 50 WX 12 (50–100 mesh, H^+ -Form/ H_2O) führte zu den Glucuronsäuren (4a), (4b) und (4c) (siehe Tabelle 1). Auch hier belegen die 1H -NMR-Daten die Zugehörigkeit zur α -Reihe.

Daß sich die Säuren (4) unter den sauren Bedingungen des Ionenaustausches nicht verändern, wurde durch Umsetzung von (3a) mit NH_3/CH_3OH zum Amid (5a) gezeigt. Aus der Glucuronsäure (4a) wird mit etherischer Diazomethan-Lösung und anschließend mit NH_3/CH_3OH das gleiche Amid (5a) ($Fp = 128^\circ C$) wie aus (3a) erhalten.

Eingegangen am 24. September 1979 [Z 459]

- [1] E. C. Miller, *Cancer Res.* 38, 1479 (1978); R. E. Lyle, H. M. Fribush, S. Singh, F. E. Saavedra, G. G. Lyle, R. Barton, S. Yoder, M. K. Jacobson, *ACS Symp. Ser.* 101, 39 (1979).
- [2] K. W. Bock, *Arch. Toxikol.* 39, 77 (1977); siehe auch W. Forth, D. Henschler, W. Rummel: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftsverlag B.I., Mannheim 1977.
- [3] H. Druckrey, R. Preußmann, S. Ivankovic, D. Schmähle, *Z. Krebsforsch.* 69, 103 (1967).
- [4] M. Wießler, *Angew. Chem.* 86, 817 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 743 (1974); *ACS Symp. Ser.* 101, 57 (1979); siehe auch J. E. Baldwin, A. Scott, S. E. Branz, S. R. Tannenbaum, L. Green, *J. Org. Chem.* 43, 2457 (1978).
- [5] Vgl. R. Brossmer, V. Eschenfelder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 967.
- [6] N. Pravdic, D. Keglevic, *J. Chem. Soc.* 1964, 4633; W. D. S. Bowering, T. E. Timell, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2827 (1960).
- [7] 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 5.50$, $J = 2$ Hz; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 95.3$. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum läßt sich C-1 eindeutig zuordnen, denn das ^{13}C -Signal für C-1 der Glucuronsäuren ist in der β -Reihe um etwa 3 ppm nach höherem Feld verschoben; Methyl-2,3,4-tri- O -acetyl-1- O -benzyl- β -D-glucuronat: ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 99.4$.

[8] Vgl. M. Kühn, A. von Wartburg, *Helv. Chem. Acta* 51, 1631 (1968).

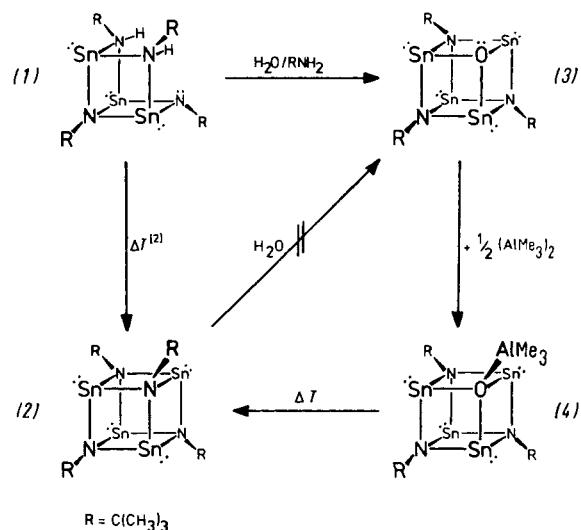
[9] Das gleiche Verhalten läßt sich bei der Umsetzung von (1a) bis (1f) mit 2,3,4,6-Tetra- O -acetyl- β -D-glucose beobachten. Auch hier können nur die (3a), (3b) und (3c) entsprechenden Glucoside isoliert werden, die ebenfalls der α -Reihe angehören. Dagegen reagiert das stärker nucleophile 3,4-Dichlorthiophenolat mit (1a) bis (1f) in Ausbeuten von 50–60% zu den Thioethern.

[10] M. L. Hallensleben, M. Wurm, *Angew. Chem.* 88, 192 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 163 (1976).

Ein cubanartiger Sn_4N_3O -Käfig^[1]

Von Michael Veith und Holger Lange^[*]

Nach der Synthese der oligomeren „Iminostannylene“ (1) und (2)^[2] ist es uns nun gelungen, in solche Käfigmoleküle erstmals neben Zinn(II)- und Stickstoffatomen auch ein Sauerstoffatom einzubauen. Wie das Reaktionsschema zeigt



läßt sich überraschenderweise nur der offene Käfig (1), nicht aber der geschlossene Käfig (2) durch unvollständige Hydrolyse in das Oxaderivat (3) umwandeln. Auf die cubanartige Struktur von (3) läßt schon das 1H -NMR-Spektrum (Tabelle 1) schließen, wo nur ein Signal für die drei *tert*-Butylgruppen auftritt. Bewiesen wird sie durch die quantitative Umsetzung von (3) mit Trimethylaluminium zum Lewis-Säure-Base-Addukt (4), dessen röntgenographische Charakterisierung ergab, daß die Verbindung isotyp zu (2)^[2] kristallisiert (Tabelle 1).

Die Isotopie von (2) und (4) erscheint aufgrund der „Isosterie“ beider Moleküle plausibel. Tauscht man bei (2) ein Stickstoffatom gegen ein Sauerstoffatom aus, so muß zum Ausgleich der Elektronenbilanz das tertiäre Kohlenstoffatom durch ein Element der 3. Hauptgruppe (bei echter Isotopie durch ein Boratom^[3]) ersetzt werden.

Die glatte Reaktion (3) \rightarrow (4) zeigt, daß dem Sauerstoffatom trotz dreifacher Koordination im Polycyclus (3) weiterhin Lewis-Basizität zukommt (vgl. auch^[4]); Ursache dieser Reaktivität ist vielleicht, daß hier wegen der Bindung an drei

[*] Prof. Dr. M. Veith, Dipl.-Chem. H. Lange
Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität
Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig