

über eine große Zahl repetierender Scans über die  $[M + Kat]^+$ -Gruppe gemittelt.

Abbildung 1 zeigt einen Ausschnitt von fünf Scans bei der quantitativen Bestimmung eines unterivatisierten Monosaccharids, Glucose, im Mikrogramm-Maßstab.

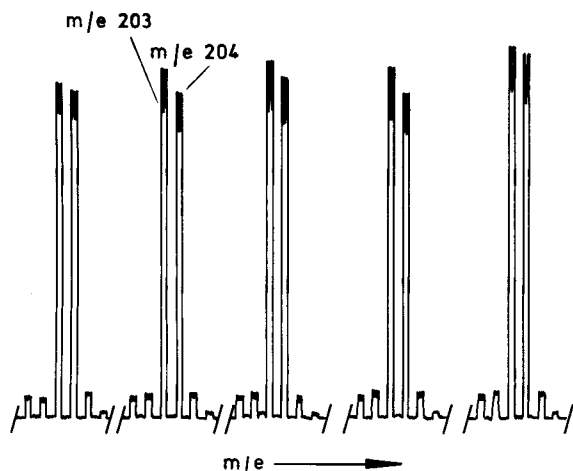


Abb. 1. Fünf Scans aus einer Meßreihe von 105 fortlaufenden FD-Scans über die  $[M + Na]^+$ -Gruppe eines Gemisches von Glucose und  $[1-^{13}C]$ -Glucose (86.7 %  $^{13}C$ ) in Gegenwart von  $Na^+$ . Entsprechend der Einwaage betrug das Molverhältnis 1:1.17. Für die Kationisierung wurden Glucose und NaI etwa im Molverhältnis 1:1 in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit einer Mikroliterspritze auf einen hochtemperaturaktivierten FD-Emitter aufgetragen. Der Emitterheizstrom während der Spektrenaufnahme betrug etwa 10 mA. Die Spektren wurden bei niedriger Auflösung (Plateau-Peaks) durch Variation der Beschleunigungsspannung mit einem Varian MAT 731 Massenspektrometer elektrisch registriert (siehe auch Tabelle 1, Spektrum C).

Der Markierungsgrad des internen Standards  $[1-^{13}C]$ -Glucose wurde durch Vergleich der Anlagerungs-FD-Spektren A und B (Tabelle 1) bestimmt. Unter Berücksichtigung der Intensität des Signals m/e 202 der unmarkierten Glucose errechnet sich, daß C-1 der  $[^{13}C]$ -Glucose 86.7 %  $^{13}C$  enthält.

Tabelle 1. Relative Intensitäten der  $[M + Na]^+$ -Gruppe (Spektren A bis C) und der  $[M + H]^+$ -Gruppe (Spektrum D) im FD-Massenspektrum von Glucose in Gegenwart bzw. Abwesenheit von  $Na^+$ . Zur Aufnahme der Natrium-Anlagerungsspektren wurde die Probe zusammen mit NaI ungefähr im Molverhältnis 1:1 in  $H_2O$  gelöst; zur Aufnahme des normalen FD-Massenspektrums wurde reines  $H_2O$  als Lösungsmittel verwendet. Die aufgetragenen Probenmengen lagen im Mikrogramm-Bereich.

m/e	202	203	204	205
Relative Intensität [%]				
Spektrum A	2.3	100	8.9	
Spektrum B		17.5	100	6.3
Spektrum C	3.4	100	96.1	7.1
m/e	180	181	182	183
Relative Intensität [%]				
Spektrum D	10.5	100	96.5	9.8

Spektrum A:  $[M + Na]^+$ -Gruppe von Glucose + NaI, 60 fortlaufende Scans, 5 mA Emitterheizstrom.

Spektrum B:  $[M + Na]^+$ -Gruppe von  $[1-^{13}C]$ -Glucose (86.7 %  $^{13}C$ ) + NaI, 60 fortlaufende Scans, 10 bis 15 mA Emitterheizstrom.

Spektrum C:  $[M + Na]^+$ -Gruppe einer Mischung von Glucose und  $[1-^{13}C]$ -Glucose (Molverhältnis 1:1.17) + NaI, 105 fortlaufende Scans, 10 bis 15 mA Emitterheizstrom, mittlerer Fehler der Einzelmessung für die relative Intensität von m/e 204:  $\pm 7.2\%$ ; mittlerer Fehler des Mittelwertes:  $\pm 0.7\%$  (siehe auch Abb. 1).

Spektrum D:  $[M + H]^+$ -Gruppe einer Mischung von Glucose und  $[1-^{13}C]$ -Glucose (Molverhältnis 1:1.17), 210 fortlaufende Scans, 18 bis 20 mA Emitterheizstrom, mittlerer Fehler der Einzelmessung für die relative Intensität von m/e 182:  $\pm 6.8\%$ ; mittlerer Fehler des Mittelwertes:  $\pm 0.47\%$ .

Die Verwendung des monoisotopen  $[^{23}Na]^+$  zur Kationisierung vereinfacht die quantitative Auswertung der Spektren erheblich. Die erhaltenen quantitativen Daten werden durch eine Bestimmung der Intensitätsverteilung der  $[M + H]^+$ -Gruppe im normalen Felddesorptions-Verfahren gestützt (Spektrum D, Tabelle 1).

Die Spektren wurden unter der vereinfachenden Annahme ausgewertet, daß nur  $[M + Na]^+$ - bzw.  $[M + H]^+$ -Ionen gebildet werden. Für Spektrum C ( $[M + Na]^+$ -Gruppe) ergab sich ein Molverhältnis von 1:1.184 (Fehler  $\pm 1.1\%$ ) und für Spektrum D ( $[M + H]^+$ -Gruppe) ein Molverhältnis von 1:1.191 (Fehler  $\pm 1.7\%$ ).

Bei der quantitativen Bestimmung von Glucose durch Felddesorptions-Massenspektrometrie beträgt der mittlere Fehler der Einzelmessung etwa 7%. Bei Auswertung von 100 Scans errechnet sich der mittlere Fehler des Mittelwertes zu  $\pm 0.7\%$ , bei der Registrierung einer höheren Zahl von Scans verringert sich dieser Fehler entsprechend. Isotopeneffekte wurden bei diesen Meßreihen nicht beobachtet. Die Untersuchung zeigt, daß die Felddesorptions-Massenspektrometrie in Verbindung mit der Isotopenverdünnungsmethode für quantitative Analysen eine gute Empfindlichkeit und Genauigkeit besitzt und als aussichtsreiche Methode in der biochemischen und medizinischen Analytik (z. B. pharmakokinetische Untersuchungen) angesehen werden kann.

Eingegangen am 16. Dezember 1976 [Z 632]

- [1] H. D. Beckey, H.-R. Schulten, *Angew. Chem.* 87, 425 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 403 (1975); H.-R. Schulten, F. W. Röllgen, *Angew. Chem.* 87, 544 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 561 (1975).
- [2] H.-R. Schulten, H. D. Beckey, *Org. Mass Spectrom.* 6, 885 (1972); 7, 861 (1973).
- [3] F. W. Röllgen, H.-R. Schulten, *Org. Mass Spectrom.* 10, 660 (1975); H.-R. Schulten, F. W. Röllgen, *ibid.* 10, 649 (1975); vgl. H. J. Veith, *Angew. Chem.* 88, 762 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 695 (1976).
- [4] S. Pfeifer, H. D. Beckey, H.-R. Schulten, *Z. Anal. Chem.* 284 (1977), im Druck, und dort zitierte Literatur.

## Ein neuer Weg zu anti-1,2:3,4-Naphthalindioxid; direkte Oxidation von Arenen mit m-Chlorperbenzoesäure<sup>[\*\*]</sup>

Von K. Ishikawa und G. W. Griffin<sup>[\*]</sup>

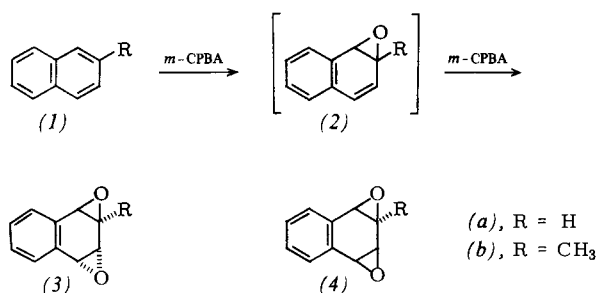
Arenoxide und speziell die mit Arendioxiden verwandten Epoxydirole haben vor kurzem als mögliche grundlegende Mutagenen und/oder Carcinogene beträchtliche Aufmerksamkeit erregt<sup>[1]</sup>. Derartige Metabolite von exogenen aromatischen Kohlenwasserstoffen reagieren mit zelleigenen Nucleophilen und bewirken in vitro maligne Umwandlungen von Zellen. Vogel et al.<sup>[2]</sup> gelang vor einiger Zeit die Synthese von Benzoldioxid; seine mögliche biochemische Bedeutung erwies sich, als Borders et al.<sup>[3]</sup> kurz danach ein natürlich vorkommendes Antibiotikum mit Benzoldioxid-Partialstruktur fanden.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über Arenoxide<sup>[4]</sup> und speziell die direkte Epoxidierung polycyclischer Kohlenwasserstoffe<sup>[5]</sup> haben wir die Oxidation von Naphthalin (1a) mit m-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) untersucht. Unter sorgfältig eingehaltenen Bedingungen bei der Synthese und Aufarbeitung gelang die direkte Darstellung und Isolierung von anti-

[\*] Prof. Dr. G. W. Griffin, Dr. K. Ishikawa  
Department of Chemistry, University of New Orleans  
Lake Front, New Orleans, Louisiana 70122 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom National Cancer Institute, DHEW, (Grant 1-RO1-CA-18346-01) und von der National Science Foundation (Grant MPS75-14831) unterstützt. Dr. E. Elder und Frau J. Thompson danken wir für ihre Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

1,2:3,4-Naphthalindioxid (3a)<sup>[6]</sup> mit *m*-CPBA in Gegenwart von Wasser als Oxidationsmittel.



Eine 0.04 M Lösung von (1a) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, das 2.25 Äquivalente *m*-CPBA enthält, wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung 14 h bei 25°C gerührt. Die organische Phase wird mit wäßriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, um überschüssiges *m*-CPBA zu entfernen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und an einer Silicagelsäule chromatographiert (das Silicagel wird durch vorheriges Rühren mit Ethanol desaktiviert)<sup>[7]</sup>. Zur Elution dient Benzol/Hexan (0 bis 40%). Das *anti*-Dioxid (3a) (15 bis 20% Ausbeute) erscheint nach (1a); dann folgt ein noch unbekanntes Nebenprodukt, das weder das *syn*-Isomer (4a) noch ein Trioxid oder Epoxydiol ist, wie die NMR-Analyse ergab. Schmelzpunkt (99 bis 100°C) und spektrale Daten von (3a) sind mit den von Vogel et al.<sup>[6]</sup> angegebenen Daten vergleichbar. Das NMR-Spektrum zeigt das komplizierte Paar von AA'BB'-Signalen bei  $\tau = 6.0$  bis 6.5 (CDCl<sub>3</sub>), das für (3a) angegeben worden ist. – (3a) wird nicht von Thioharnstoff in Methanol desoxygeniert, das im allgemeinen Arenoxide der K-Region<sup>[8]</sup> reduziert.

Die Einhaltung niedriger Konzentrationen an (1a) und *m*-CPBA und die Befolgung der angegebenen Vorschrift zur Isolierung von (3a) sind für den Erfolg entscheidend. Wenn man z. B. die (1a)-Konzentration auf 0.2 mol/l erhöht, nimmt die Bildung der Nebenprodukte dermaßen zu, daß die Isolierung von (3a) schwierig wird.

Daß sich die beschriebene Technik allgemein anwenden läßt, zeigt die Oxidation von 2-Methylnaphthalin (1b) unter ähnlichen Bedingungen, wenn auch in kürzerer Zeit (3 h); in diesem Fall entstehen aber das *anti*- (3b) und das *syn*-Isomer (4b). Wahrscheinlich wird zuerst die aktivierte 1,2-Bindung unter Bildung von (2b) oxidiert, und die Faktoren, die für die Stereokontrolle bei der Oxidation von (2a) verantwortlich sind, wirken sich bei (2b) schwächer aus. Die instabilen Dioxide (3b) und (4b) (zusammen 40% Ausbeute) werden auf ähnliche Weise wie (3a) isoliert und auch teilweise getrennt. Die sterische Zuordnung von (3b) und (4b) ist schwierig, weil C-2 kein Proton trägt und es folglich keine Kopplungskonstante  $J_{2,3}$  gibt, die bis jetzt die einzige Möglichkeit zur Unterscheidung von (3a) und (4a) bietet<sup>[6]</sup>. Die NMR-Spektren von (3b) und (4b) sind nahezu gleich und ähneln denen von (3a) und (4a) [ $\tau = 8.33$  s (CH<sub>3</sub>); 6.50 br. s (H<sup>1</sup>); 6.27 dd (H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>) (CDCl<sub>3</sub>)]. Das in größerer Menge anfallende Isomer schmilzt nach Umkristallisieren aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan bei 67 bis 68°C unter schwacher Zersetzung.

Wie erwartet ergibt Anthracen bei gleichartiger Behandlung mit *m*-CPBA Anthrachinon. Wenn die Positionen 9 und 10 jedoch wie in 9,10-Diphenylanthracen durch Arylsubstituenten blockiert sind, gelingt die Oxidation zu einem Dioxid. Dazu wurden 4 Äquivalente *m*-CPBA in zwei gleichen Portionen während 12 h zugefügt. Das Dioxid, Fp = 188 bis 190°C (Zers.), M<sup>+</sup> = 362, entstand in 16% Ausbeute. Das NMR-Spektrum [(CDCl<sub>3</sub>)<sup>9</sup>,  $\tau = 6.39$ , 6.14 AA'BB' m] ist dem Spektrum von (3a) sehr ähnlich; in Analogie zur Oxidation von Naphthalin

(1a) sollte die Oxidation von 9,10-Diphenylanthracen zu 9,10-Diphenyl-1,2:3,4-anthracendioxid führen, das wahrscheinlich in *anti*-Konfiguration vorliegt.

Eingegangen am 13. Dezember 1976 [Z 633]

CAS-Registry-Nummern:

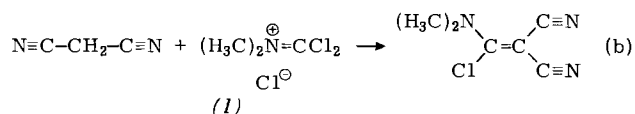
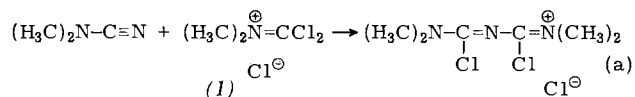
(1a): 91-20-3 / (1b): 91-57-6 / (3a): 58717-74-1 /  
(3b): 61477-29-0 / (4a): 58692-14-1 / (4b): 61520-79-4 /  
*m*-CPBA: 937-14-4 / 9,10-Diphenylanthracen: 1499-10-1 /  
9,10-Diphenyl-1,2:3,4-anthracendioxid: 61477-30-3.

- [1] I. B. Weinstein, A. M. Jeffrey, K. W. Jennette, S. H. Blobstein, R. G. Harvey, C. Harris, H. Autrup, H. Kasai, K. Nakanishi, Science 193, 592 (1976); A. M. Jeffrey, K. W. Jennette, S. H. Blobstein, I. B. Weinstein, F. A. Beland, R. G. Harvey, H. Kasai, I. Miura, K. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc. 98, 5714 (1976); M. Koreeda, P. D. Moore, H. Yagi, H. J. C. Yeh, D. M. Jerina, ibid. 98, 6720 (1976); A. M. Wood, W. Levin, A. Y. H. Lu, D. Ryan, S. B. West, R. E. Lehr, M. Schäfer-Ridder, D. M. Jerina, A. H. Conney, ibid., im Druck.
- [2] H.-J. Altenbach, E. Vogel, Angew. Chem. 84, 985 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 937 (1972); siehe auch E. Vogel, H.-J. Altenbach, E. Schmidbauer, Angew. Chem. 85, 862 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 838 (1973); C. H. Foster, G. A. Berchtold, J. Org. Chem. 40, 3743 (1975).
- [3] D. B. Borders, P. Shu, J. E. Lancaster, J. Am. Chem. Soc. 94, 2540 (1972); D. B. Borders, J. E. Lancaster, J. Org. Chem. 39, 435 (1974); US-Pat. 3770773 (1973).
- [4] N. E. Brightwell, G. W. Griffin, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 37; B. J. Dowty, N. E. Brightwell, J. L. Laseter, G. W. Griffin, Biochem. Biophys. Res. Commun. 57, 452 (1974); G. W. Griffin, S. K. Satra, N. E. Brightwell, K. Ishikawa, N. S. Bhacca, Tetrahedron Lett. 1976, 1239.
- [5] K. Ishikawa, H. C. Charles, G. W. Griffin, Tetrahedron Lett., im Druck.
- [6] Vogel et al. haben elegante, wenn auch vielstufige Synthesen für die diastereomeren Dioxide (3a) und (4a) mitgeteilt. Während das *syn*-Isomer (4a) in hoher Ausbeute (50%) aus Naphthalin-1,4-endoperoxid erhalten wurde, konnte das *anti*-Isomer (3a) nur in 1 bis 2% Ausbeute dargestellt werden, so daß die hier beschriebene Synthese als Ergänzung anzusehen ist. Siehe E. Vogel, H.-H. Klug, M. Schäfer-Ridder, Angew. Chem. 88, 268 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 229 (1976). Wir danken Prof. Vogel für ein NMR-Spektrum von (3a), das aus der Dissertation von H.-H. Klug (Universität Köln 1976) stammt.
- [7] Siehe z. B. E. H. Mosbach, M. Nierenberg, F. E. Kendall, J. Am. Chem. Soc. 75, 2358 (1953); E. R. Katzenellenbogen, K. Dobriner, T. H. Kritchevsky, J. Biol. Chem. 207, 315 (1954).
- [8] G. W. Griffin, K. Ishikawa, S. K. Satra, J. Heterocycl. Chem. 13, 1369 (1976).

## Reaktionen von Phosgeniminium-Salzen mit Nitrilen, Imino-ethern und Imido-yl-chloriden – Synthese von 4,6-Dichlor-2-(dialkylamino)pyrimidinen<sup>[1]</sup>

Von Bernard Stelander und Heinz Günter Viehe<sup>[\*]</sup>

Phosgeniminium-Salze (1) reagieren mit Nitrilen unter Addition an die CN-Dreifachbindung [Gleichung (a)]<sup>[2,3]</sup> oder unter Kondensation mit der zur CN-Gruppe  $\alpha$ -ständigen CH<sub>2</sub>-Gruppe, sofern diese durch einen weiteren Substituenten aktiviert ist [Gleichung (b)]<sup>[3]</sup>. Acetonitril (2a) reagiert selbst in Gegenwart tertiärer Amine nicht mit (1).



Wir fanden jetzt, daß sich Acetonitril ebenso wie seine Monoalkyl- und Monoaryl-Derivate in Gegenwart von Chlor-

[\*] Lic. chim. B. Stelander, Prof. Dr. H. G. Viehe  
Laboratoire de Chimie Organique de l'Université  
Lavoisier C 3, Place L. Pasteur, 1  
B-1348 Louvain-la-Neuve (Belgien)