

Eine neue Variante der Synthese der 2,3-¹⁴C-Bernsteinsäure.

Von
G. Billek.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 23. März 1955.)

Es wird eine vom 2-¹⁴C-Natriumacetat ausgehende und über die 2-¹⁴C-Monobromessigsäure verlaufende Synthese der 2,3-¹⁴C-Bernsteinsäure beschrieben. Diese Synthese lässt sich im Gegensatz zu bereits bekannten Verfahren in einfacheren Apparaturen durchführen.

Über Synthesen der mit ¹⁴C an den Methylengruppen markierten Bernsteinsäure wurde bereits von mehreren Autoren berichtet^{1, 2, 3}. Am einfachsten erscheint der von Jorgensen¹ angegebene Weg: Aus 2-¹⁴C-Natriumacetat wird 2-¹⁴C-Essigsäure hergestellt, chloriert, verestert und mit Natriummalonester zum 2-Carbäthoxy-3-¹⁴C-bernsteinsäureester kondensiert. Verseifung und Dekarboxylierung dieses Trikarbonsäureesters liefert die aktive Bernsteinsäure, die infolge der Symmetrie des Moleküls und der damit verbundenen Gleichwertigkeit der Atome 2 und 3 als 2,3-¹⁴C-Bernsteinsäure bezeichnet werden muß⁴.

Die 2-¹⁴C-Essigsäure kann nach Ostwald⁵ aus dem 2-¹⁴C-Natriumacetat mittels wasserfreier Salzsäure hergestellt und in einer Reihe von Kühlfallen kondensiert werden. Dieses Verfahren erfordert insbesondere bei kleinen Substanzmengen spezielle Apparaturen. Die Anwendung

¹ E. C. Jorgensen, J. A. Bassham, M. Calvin und B. M. Tolbert, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2418 (1952).

² M. Kushner und S. Weinhouse, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3558 (1949).

³ R. F. Nystrom, Y. H. Loo, K. M. Mann und J. R. Allen, Nucleonics **7**, 61 (1950).

⁴ Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. IV/2, S. 548. Stuttgart: G. Thieme. 1955.

⁵ R. Ostwald, J. Biol. Chem. **173**, 207 (1948).

von Salzsäuregas in einem abgeschlossenen System⁶ sowie die Reduktion von Silberacetat mit Wasserstoff⁶ ist in apparativer Hinsicht kaum einfacher. Ferner wurde vorgeschlagen⁷, nach einer Wasserdampfdestillation der mit Schwefelsäure versetzten Natriumacetatlösung das Destillat mit Äther zu extrahieren. Es zeigte sich jedoch, daß eine quantitative Trennung des Äthers von der geringen Menge Essigsäure durch fraktionierte Destillation praktisch unmöglich ist. Daran scheiterten auch die Versuche mit Kationenaustauschern, da hierbei ebenfalls wäßrige Lösungen extrahiert werden müssen. Nach einem ohne experimentelle Angaben veröffentlichten Hinweis von Ropp⁸ kann man aus Kaliumacetat mittels Phosphorsäure die Essigsäure in Freiheit setzen und im Hochvakuum fast quantitativ abdestillieren. Bei Nacharbeitung dieses Vorschlages zeigte es sich, daß bei Verwendung von 85%iger Phosphorsäure bei einer Temperatur von 100° das Destillat bis zu 60% Wasser enthält. Erst mit einer „100%igen Phosphorsäure“ (siehe exper. Teil) und Einhalten einer optimalen Temperatur konnte die Bildung von Wasser auf ein tragbares Maß reduziert werden. Diese Reaktion ist in einer einfachen „vacuum line“ (Abb. 1) durchführbar

und stellt somit die bequemste Methode zur Darstellung hochprozentiger markierter Essigsäure aus Natriumacetat dar. Die infolge Anhydrisierung der Phosphorsäure gebildete geringe Menge an Wasser kann im Destillat durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid entfernt werden. Wohl tritt hierbei eine Verdünnung der aktiven Substanz ein, doch kann dies durch entsprechende Variation des Ansatzes kompensiert werden.

Die nächste Stufe der Synthese von Jorgensen¹, die Chlorierung der Essigsäure zur 2-¹⁴C-Monochloressigsäure nach Ostwald⁵, erfordert einen der eingesetzten Substanzmenge speziell angepaßten Tieftemperaturkühler. Es wurde daher die leichter zugängliche 2-¹⁴C-Monobromessigsäure hergestellt, die nach Veresterung mit Äthanol sich ebenfalls glatt mit Natriummalonester kondensieren läßt.

Bei den folgenden Stufen wurde analog der Vorschrift von Jorgensen¹ verfahren, wobei lediglich an Stelle der Chlorverbindungen die entsprechenden Bromverbindungen herangezogen wurden; eine nähere Beschreibung erübrigt sich daher.

⁶ M. Calvin, Isotopic Carbon, S. 195. New York: J. Wiley and Sons Inc. 1949.

⁷ L. B. Spector, Atomic Energy Commission, MDDC 532.

⁸ G. A. Ropp, J. Amer. Chem. Soc. 72, 4459 (1950).

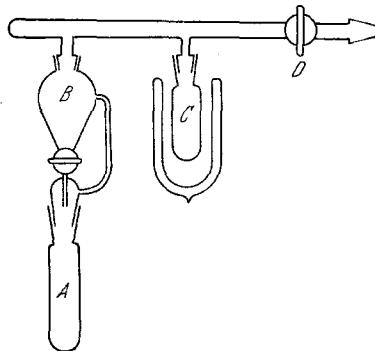
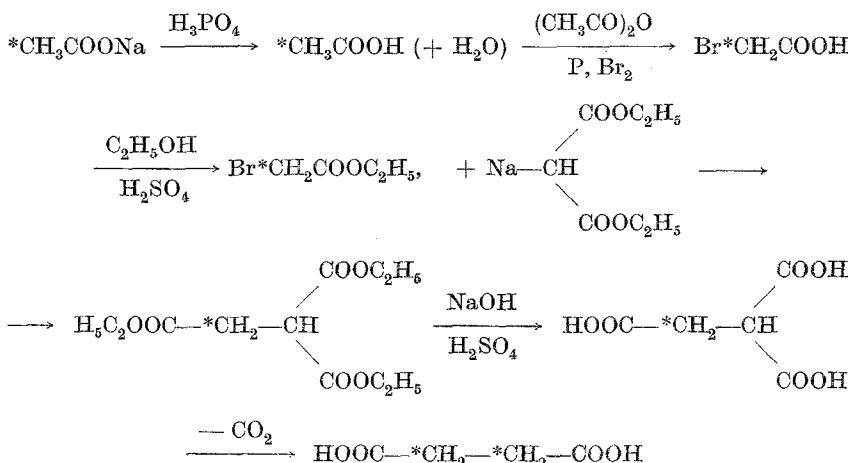


Abb. 1.

Abschließend sei die vollständige, in einfachen Apparaturen durchführbare Synthese formelmäßig wiedergegeben:



Experimenteller Teil.

$2\text{-}^{14}\text{C}$ -Essigsäure.

1,9 mg 2-¹⁴C-Natriumacetat einer Aktivität von 0,1 Millicurie und 1,494 g inaktives Natriumacetat werden in Wasser gelöst und quantitativ in die Phiole A (Abb. 1) gespült. Diese Lösung wird unter verminderter Druck zur Trockene gedampft und das auskristallisierte Natriumacetat bei 100° im Hochvak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Tropftrichter B wird mit 10 ccm einer „100%igen Phosphorsäure“ beschickt, die man durch Eintragen von 6,9 g Phosphorpentooxyd in 10 ccm einer gut gekühlten handelsüblichen 85%igen Phosphorsäure hergestellt hat. Nach dem Evakuieren der gesamten Apparatur auf 0,001 Torr wird diese bei D von der Pumpe abgeschlossen und danach die Phiole C mit flüssiger Luft gekühlt.

Nach dem Zufließen der Phosphorsäure zum Natriumacetat erwärmt man dieses Gemisch langsam innerhalb von 40 Min. in einem Glyzerinbad auf 100° und beläßt es weitere 80 Min. bei dieser Temperatur. Hierbei destilliert die Essigsäure in die gekühlte Vorlage. Danach wird die Apparatur mit trockenem Stickstoff gefüllt, die gekühlte Phiole mit der Essigsäure abgenommen und sofort verschlossen. Die Ausbeute beträgt 900 mg (= 82%) Essigsäure mit einem Wassergehalt von ungefähr 8%. Dies wurde in Versuchen durch Titration ermittelt.

Entsprechend dieser Ausbeute ist anzunehmen, daß im Phosphorsäuregemisch noch ungefähr 20% der eingesetzten Aktivität enthalten sind, die jedoch in einem 2. Ansatz verwertet werden können. Zu diesem Zweck wird der Kolbeninhalt mit flüssiger Luft gekühlt und erneut mit inaktivem Natriumacetat versetzt. Nach dem Anschließen an die Apparatur kann analog obiger Vorschrift eine weitere Charge markierter Essigsäure erhalten und zu Bernsteinsäure einer allerdings weitaus geringeren Aktivität verarbeitet werden. Diese zweite Synthese, die man unmittelbar nach dem ersten Ansatz in den nicht weiter gereinigten Apparaturen durchführt, gestattet eine Verwertung der in diesen Apparaturen verbliebenen aktiven Substanz.

2-¹⁴C-Monobromessigsäure.

900 mg 2-¹⁴C-Essigsäure werden zur Entfernung des Wassers mit 0,73 ccm Essigsäureanhydrid 30 Min. in einem Glyzerinbad von 130° unter Rückfluß an einem *Dimroth*-Kühler zum Sieden erhitzt. Danach wird gekühlt, 6 mg roter Phosphor zugefügt und erneut an den Kühler angeschlossen. Nach dem Erhitzen des Bades auf 100° läßt man in Abständen von je 20 Min. 3mal je 0,6 ccm trockenes Brom durch den Kühler zufließen. Nach der letzten Bromzugabe wird das Bad langsam auf 130° erwärmt und weiter 1 Std. bei dieser Temperatur belassen. Zur Entfernung des überschüssigen Broms und des gebildeten Bromwasserstoffs wird in die offene, in einem Bad auf 50° erwärmte Phiole 20 Min. lang trockenes CO₂ eingeleitet. Die Bromessigsäure erstarrt hierbei zu einer hellroten Masse. Nach mehrstündigem Trocknen der Phiole samt Inhalt im Vak. (10 Torr) über Silicagel beträgt die Ausbeute an fast farbloser, kristalliner 2-¹⁴C-Monobromessigsäure 3,984 g (= praktisch 100%).

2-¹⁴C-Monobromessigsäure-äthylester.

3,984 g 2-¹⁴C-Monobromessigsäure werden in 30 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die Phiole wird nun an einen Extraktionsapparat nach *Soxhlet* angeschlossen, dessen Hülse mit wasserfreiem Calciumsulfat (*Drierite*) gefüllt ist. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung in einen Tropftrichter entleert, der bei der nächsten Stufe Verwendung findet. Der Extraktionsapparat wird 2mal mit je 20 ccm Äthanol ausgespült, indem dieses jeweils kurze Zeit unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wird. Die vereinigten Lösungen werden ohne Isolierung des markierten Bromessigesters für die nächste Stufe eingesetzt; die Ausbeute ist fast quantitativ.

2,3-¹⁴C-Bernsteinsäure.

Aus 1,72 g Na in 30 ccm absol. Äthanol, 11,4 ccm Malonsäurediäthylester und der äthanol. Lösung des 2-¹⁴C-Monobromessigsäure-äthylesters der vorstehenden Stufe werden analog *Jorgensen*¹ nach mehrmaligem Einengen der wäßr. Lösung insgesamt 2,080 g (= 62%, ber. auf Monobromessigsäure) erhalten. Die Messung der spezifischen Aktivität ergab 33400 Zerfälle/mg min.

Ich danke Herrn Dozent Dr. *K. Kratzl* für wertvolle Diskussion und der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Wien, Leitung Herr Prof. Dr. *H. Hoff*, für die finanzielle Unterstützung.