

Synthese von ³⁶Cl-Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat

Von A. JUMAR und R. OTTO

Inhaltsübersicht

Es wird ein Verfahren zur Synthese von ³⁶Cl-Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat aus 3-Aminobenzoesäure beschrieben. Das ³⁶Cl wird durch SANDMEYER-Reaktion mit ³⁶Cl-Kupfer(I)-chlorid eingeführt.

Einleitung

Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat, das in jüngster Zeit zunehmende Bedeutung als selektives Herbizid gewinnt, kann — ebenso wie das unsubstituierte Isopropyl-N-phenylcarbamat — als Bestandteil von Präparaten Verwendung finden, die das unerwünschte Keimen von gelagerten Hackfrüchten, insbesondere von Kartoffeln, verhüten.

Die Carbanilsäureester wirken hierbei nicht, wie früher angenommen¹⁾, durch Hemmung der Atmungsfermente, sondern mit hoher Wahrscheinlichkeit als Mitosegift²⁾. Infolgedessen ist die Keimhemmung irreversibel, was dazu führt, daß mit derartigen Präparaten behandelte Kartoffeln nicht mehr als Pflanzkartoffeln verwendet werden können. Die „Konservierung“ mit Präparaten auf Carbanilsäureester-Basis spielt jedoch eine große Rolle bei eingelagerten, eingemieteten oder eingekellerten Kartoffeln, die für die menschliche und tierische Ernährung bestimmt sind. In der Praxis werden die Kartoffeln mit wirkstoffhaltigen Pulvern oder Flüssigkeiten bestreut bzw. besprüht oder eingenebelt. Hierbei ist es nicht nötig, daß alle Kartoffeln von vornherein in direkten Kontakt mit dem Wirkstoff kommen. Vielmehr wirken die im Laufe der Zeit allmählich verdampfenden Carbanilsäureester in der Gasphase auf die gelagerten Früchte ein.

Die Anwendungs- und Wirkungsart der Mittel hat trotz der geringen Toxizität der Carbanilsäureester für Warmblüter zu gelegentlichen hygienischen Bedenken Anlaß gegeben³⁾. Es interessierte daher, ob oder wie weit die chemischen Verbindungen durch die Schale in das Gewebe der Kartoffelknolle eindringen. Bei diesen Untersuchungen wurde der aus dem pflanzlichen Gewebe extrahierte Wirkstoff im Einschlußrohr mit Salzsäure in Alkohol, Kohlendioxyd und Anilin gespalten und das letztere sodann kolorimetrisch bestimmt⁴⁾.

¹⁾ C. DETTWEILER, *Planta* **41**, 214 (1952).

²⁾ W. NULTSCH, *Phytopath. Z.* **37**, 75 (1959).

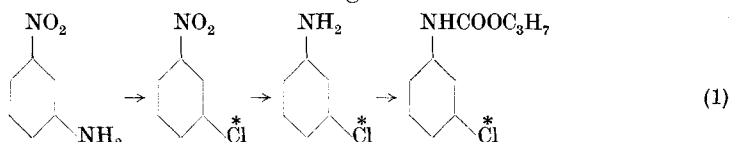
³⁾ L. M. SCHABAD u. L. P. NAUMOWA, *Woprossi pitani* **2**, 27 (1956).

⁴⁾ W. NULTSCH, *Angew. Botanik* **23**, 10 (1959).

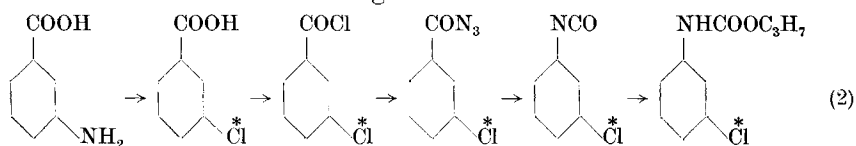
Die Nachweisgrenze für in die Kartoffel eindiffundiertes Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat kann durch radioaktive Markierung der Verbindung erhöht und die Verteilung der Verbindung in den Kartoffeln durch autoradiographische Aufnahmen von Kartoffelschnitten bestimmt werden. Da ein Abbau des Moleküls unter den gegebenen physiologischen Bedingungen des Kartoffelknollengewebes zwar unwahrscheinlich, aber nicht mit Sicherheit auszuschließen ist, wurde der im Hinblick auf Toxizitätsfragen physiologisch interessierende Teil des Moleküls, nämlich der Anilinteil, markiert. Wegen der bequemen experimentellen Zugänglichkeit wurde das in Metastellung stehende Chlor mit ^{36}Cl markiert.

Über die Markierungssynthese

Für die Synthese bot sich zunächst der Weg (1) an, der auch bei der technischen Herstellung des Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamats beschrieben wird: Reduktion des m-Chlornitrobenzols zu m-Chloranilin und Kondensation mit Chlorameisensäure-isopropylester. Die Einführung des ^{36}Cl im Chlornitrobenzol hätte hierbei zweckmäßigerweise, ausgehend vom m-Nitranilin, nach SANDMEYER zu erfolgen:



Eingeschlagen wurde jedoch ein anderer Weg (2): m-Aminobenzoesäure wurde diazotiert und mit ^{36}Cl -Kupfer(I)-chlorid zu ^{36}Cl -m-Chlorbenzoesäure umgesetzt. Letztere wurde nach ihrer Isolierung hintereinander mit Thionylchlorid, Natriumazid und Isopropanol umgesetzt, worauf schließlich aus dem Reaktionsgefäß das ^{36}Cl -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamate abdestilliert und rein gewonnen wurde.



Wenngleich Weg (2) länger erscheint, so erwies er sich doch für die experimentelle Durchführung einer Halbmikrosynthese günstiger. Von den radioaktiv markierten Zwischenprodukten braucht nur die 3-Chlorbenzoesäure isoliert und das 3-Chlorbenzoylchlorid destillativ gereinigt zu werden. Durch die destillative Reinigung des 3-Chlorbenzoylchlorids wird — wie Reihenversuche mit inaktivem Material zeigten — die Ausbeute in den Folgestufen erhöht. Die Folgereaktionen werden in ein und demselben Reaktionsgefäß durchgeführt.

Vor der Herstellung des für die SANDMEYER-Reaktion erforderlichen Kupfer(I)-chlorids unter Verwendung von ^{36}Cl -Natriumchlorid wurde — ebenfalls in Serienversuchen mit inaktivem NaCl — festgestellt, daß es, entgegen den üblichen Vorschriften, genügt, CuSO_4 in Gegenwart nur eines Äquivalentes NaCl mit schwefliger Säure nach $\text{Cu}^{++} + \text{Cl}^- + \text{e}^- \rightarrow \frac{1}{2} \text{Cu}_2\text{Cl}_2$ zu reduzieren.

Die Gesamtausbeute an ^{36}Cl -markiertem Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamate betrug 47%, bezogen auf m-Aminobenzoesäure als Ausgangsprodukt. Die zur Synthese eingesetzten 2,5 g Na^{36}Cl besaßen eine Gesamtaktivität von 171 μc , die 3,759 g der synthetisierten markierten Verbindung eine Gesamtaktivität von 9,6 μc . Das entspricht einer radioaktiven Ausbeute von 5,6%. Vom Gesamtchlorgehalt des Reaktionsgemisches der ersten Reaktionsstufe — der Herstellung der 3-Chlorbenzoesäure — [der Gesamtchlorgehalt setzt sich aus dem Chlorgehalt der 2,5 g NaCl und dem der 25 ml konz. HCl (35proz.) zusammen] befinden sich nur 5,4% in der synthetisierten Endverbindung. Ein Vergleich beider Prozentzahlen beweist, daß während der SANDMEYERSchen Reaktion ein vollständiger Chloraustausch zwischen dem diazotierten 3-Aminobenzoesäurehydrochlorid, der überschüssigen Salzsäure und dem Cu(I) -chlorid stattfindet.

Eine Erhöhung der radioaktiven Ausbeute läßt sich nur durch eine Verringerung des HCl -Zusatzes oder durch einen vollständigen Ersatz der Salzsäure durch eine andere Mineralsäure erreichen.

Über die Verwendung des ^{36}Cl -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamats

Der radioaktiv markierte Wirkstoff wurde teilweise zu einem Streumittel und teilweise zu einem Sprühmittel verarbeitet. Mit diesen Präparaten wurden Kartoffeln unter den entsprechenden Kautelen behandelt und sodann 8 Monate gelagert. Nach gründlicher mechanischer Reinigung der Kartoffeloberfläche wurden Schnitte angefertigt und autoradiographisch ausgewertet.

Ein anderer Teil der Kartoffeln wurde gewaschen, geschält, zerkleinert und aus dem Brei das eindiffundierte ^{36}Cl -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamate mit Äther extrahiert und durch Aktivitätsmessungen die Menge des eindiffundierten Präparates bestimmt.

Einzelheiten über die Durchführung der Versuche und ihre Auswertung sowie die Versuchsergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht.

Experimenteller Teil

Synthese der 3-Chlorbenzoesäure

In einem mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer versehenen 100-ml-Dreihalskolben wurden 5,1 g 3-Aminobenzoesäure in 25 ml konz. Salzsäure suspendiert und durch den Tropftrichter, dessen Zulaufrohr in die Flüssigkeit eintauchte, innerhalb von 20 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C 2,8 g Natriumnitrat, gelöst in 9,5 ml Wasser, zugesetzt.

In der Zwischenzeit erfolgte in einem ebenfalls mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer ausgestatteten 500-ml-Dreihalskolben die Herstellung des radioaktiv-markierten Kupfer(I)-chlorids. Eine Lösung von 2,5 g Na^{36}Cl mit einer Gesamtaktivität von 171 μc

und 10,65 g gepulvertem $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 34 ml heißem Wasser wurde mit einer Lösung von 2,3 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ und 1,75 g NaOH in 18 ml Wasser versetzt. Zu der auf 50 °C temperierten Kupfer(I)-chloridfällung wurde langsam die kalte Diazoniumlösung getropft. Das in die Lösung eintauchende Zulaufrohr und gutes Rühren gewährleisteten, daß die starke Schaumbildung in Grenzen gehalten werden konnte. Die Reaktionstemperatur betrug 45 °C. Nach zweistündigem Nachrühren bei Zimmertemperatur wurde die Chlorbenzoesäure mit einer G 2-Glasfritte abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 70–75 °C getrocknet.

Die durchschnittliche Ausbeute bei inaktiven Ansätzen betrug 88%, die Ausbeute an ^{36}Cl -3-Chlorbenzoesäure 4,0 g; das sind 69%.

Synthese des 3-Chlorbenzoylchlorids

Die getrocknete Chlorbenzoesäure wurde in ein 50-ml-Spitzkölbchen gefüllt, mit 10 ml Thionylchlorid versetzt (das Nachwaschen der Glasfritte erfolgte mit einem Teil der vorgegebenen Menge Thionylchlorid), das Reaktionsgemisch 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler gekocht und die braune, schwach getrübe Lösung der Vakuumdestillation unterworfen. Nach Entfernung des Thionylchlorids wurde das Chlorbenzoylchlorid in einem 100-ml-Dreihalskolben aufgefangen. K_p_{17} 116–118 °C. Die durchschnittliche Ausbeute bei inaktiven Ansätzen betrug 63% (bezogen auf Chlorbenzoesäure als Ausgangsprodukt), die Ausbeute an ^{36}Cl -3-Chlorbenzoylchlorid 3,1 g; das sind 69%, bezogen auf ^{36}Cl -Chlorbenzoesäure.

Synthese des Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamats

Im 100-ml-Dreihalskolben wurde das Chlorbenzoylchlorid mit 2 g gepulvertem Natriumazid und 17 ml trockenem Toluol versetzt und unter Rühren 2 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht (Luftfeuchtigkeitsausschluß!). Die folgende Umsetzung mit Isopropanol kann zwar im gleichen Reaktionsgefäß erfolgen; es empfahl sich jedoch, das abgeschiedene Natriumchlorid abzusaugen und mit wenig absolutem Toluol auszuwaschen. Filtrat und Waschtoluol wurden in einem 30-ml-Spitzkolben gesammelt, die Hauptmenge des Toluols abdestilliert und der Rückstand unter Umschwenken mit 1,5 g über CaO getrocknetem Isopropanol versetzt. Nach dem Abklingen der schwachen Erwärmung des Reaktionsgemisches erfolgte die Destillation des Rohproduktes im Vakuum. K_p_{17} 118 bis 121 °C.

Die Durchschnittsausbeute bei inaktiven Ansätzen betrug 82% (bezogen auf Chlorbenzoylchlorid als Ausgangsprodukt), die Ausbeute an ^{36}Cl -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamats 3,759 g; das sind 99% (bezogen auf ^{36}Cl -3-Chlorbenzoylchlorid). Die Gesamtausbeute an aktivem Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamats betrug 47%, bezogen auf 3-Aminobenzoessäure als Ausgangsprodukt.

Die Gesamtaktivität des erhaltenen ^{36}Cl -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamats betrug 9,6 μc , die radioaktive Ausbeute somit 5,6%.

Herrn Prof. Dr. C. F. WEISS und Herrn Dr. H. KOCH danken wir für das dieser Arbeit stets entgegengebrachte Interesse.

Magdeburg und Leipzig, Forschungsabteilung des VEB Fahberg-List und Institut für angewandte Radioaktivität, Forschungsgemeinschaft der naturwiss., techn. und med. Institute der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 31. Januar 1961.