

# **Synthese von $^{36}\text{Cl}$ -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat (II)**

Von A. JUMAR und R. OTTO

## **Inhaltsübersicht**

Es wird über ein Verfahren zur Synthese von  $^{36}\text{Cl}$ -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat aus 3-Aminobenzoesäure berichtet, mit dessen Hilfe man eine größere radioaktive Ausbeute an  $^{36}\text{Cl}$  erzielt als bei der Anwendung der von den Autoren in (I)<sup>1)</sup> beschriebenen Methode. Die Einführung des Radiochlors erfolgt durch eine modifizierte SANDMEYERSche Reaktion; ein Teil der Salzsäure wird durch Ameisensäure ersetzt.

---

Nach dem in (I)<sup>1)</sup> beschriebenen Verfahren wurde das  $^{36}\text{Cl}$ -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat aus 3-Aminobenzoesäure über 3-Chlorbenzoesäure, 3-Chlorbenzoesäurechlorid, 3-Chlorbenzoesäureazid und 3-Chlorphenylisocyanat hergestellt. Die Einführung des Radiochlors erfolgte unter Verzicht auf den Einsatz  $^{36}\text{Cl}$ -markierter Salzsäure durch eine SANDMEYERSche Reaktion über  $^{36}\text{Cl}$ -Kupfer(I)-chlorid, das aus  $\text{Na}^{36}\text{Cl}$  hergestellt wurde. Erwartungsgemäß fand während der SANDMEYERSchen Reaktion ein vollständiger Chloraustausch zwischen dem Kupfer(I)-chlorid und der zur Herstellung der Diazoniumlösung notwendigen inaktiven Salzsäure statt. In guter Übereinstimmung mit der Theorie wurde schließlich entsprechend der eingesetzten Salzsäure eine radioaktive Ausbeute von 5,6% erzielt. Eine Verminderung der Salzsäurekonzentration während der Diazotierung der 3-Aminobenzoesäure war ohne empfindliche Verschlechterung der chemischen Ausbeute nicht möglich.

Um den eben beschriebenen bequemen Syntheseweg trotzdem beibehalten zu können, wurde versucht, durch vollständigen oder teilweisen Ersatz der Salzsäure durch eine andere Mineralsäure eine Verringerung der Konzentration an inaktiven Halogenidionen im Reaktionsgemisch der ersten Synthesestufe zu erreichen. Diese sehr umfangreichen Versuche mit verschiedenen konzentrierter Phosphor- und Schwefelsäure sowie mit Säuregemischen führten zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen. Auch die Verwendung von Eisessig oder Eisessig-Mineralsäure-Gemischen war

---

<sup>1)</sup> I. Mitteilung: A. JUMAR u. R. OTTO, J. prakt. Chem. **14**, 127 (1961).

unbefriedigend. Schließlich wurde gefunden, daß bei Einsatz von wasserfreier Ameisensäure eine wesentliche Verringerung der Salzsäurekonzentration möglich war. Die chemische Ausbeute erniedrigte sich nur unwesentlich, wenn man die Diazotierung bei relativ tiefen Temperaturen durchführte und die weiter unten beschriebenen Diazotierungsbedingungen sehr genau einhielt.

Nach diesem etwa im 10-mMol-Maßstab durchgeführten Verfahren wurde eine Gesamtausbeute an  $^{36}\text{Cl}$ -markiertem Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat von 40,5% erzielt, bezogen auf 3-Aminobenzoesäure als Ausgangsprodukt. Die zur Synthese eingesetzten 1,25 g  $\text{Na}^{36}\text{Cl}$  besaßen eine Gesamtaktivität von 85,5  $\mu\text{c}$ , die 1,6 g der synthetisierten markierten Verbindung eine Gesamtaktivität von 7,8  $\mu\text{c}$ . Das entspricht einer radioaktiven Ausbeute von 9,1%.

## Experimenteller Teil

### $^{36}\text{Cl}$ -3-Chlorbenzoesäure

In einem mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer versehenen 50-ml-Dreihalskolben wurden 2,55 g 3-Aminobenzoesäure (0,019 Mol) in einem Gemisch aus 9 ml 100proz. Ameisensäure und 5,35 g 38proz. Salzsäure (0,056 Mol) suspendiert. Nach dem Abkühlen dieser Suspension auf  $-25^\circ$  bis  $-20^\circ\text{C}$  tropfte man innerhalb von 30 min eine Lösung von 1,5 g Natriumnitrit (0,022 Mol) in 4 ml Wasser zu. Um die Diazotierung zu vervollständigen, wurde anschließend bei gleichmäßig tiefer Temperatur 150 min und dann noch weitere 150 min bei  $-10^\circ$  bis  $-5^\circ\text{C}$  nachgerührt.

Inzwischen erfolgte in einem mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter ausgestatteten 250-ml-Dreihalskolben die Bereitung des  $^{36}\text{Cl}$ -Kupfer(I)-chlorids aus 5,35 g  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,021 Mol), 1,25 g  $\text{Na}^{36}\text{Cl}$  (0,021 Mol) von einer Gesamtaktivität von 85,5  $\mu\text{c}$  und 2,8 g  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (0,022 Mol) in wäßriger Lösung<sup>2)</sup>. Das abgeschiedene Kupfer(I)-chlorid wurde von der überstehenden Lösung dekantiert und einmal mit Wasser gewaschen. Nach erneutem Dekantieren des größten Anteils Waschwasser wurde die wäßrige Suspension auf  $40^\circ\text{C}$  erwärmt. Unter kräftigem Rühren erfolgte sodann das Zutropfen der kalten Diazoniumlösung. Während des Zutropfens stieg die Temperatur auf  $45^\circ\text{C}$ ; bei dieser Temperatur wurde 3 Std. nachgerührt.

Anschließend wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei  $70^\circ\text{C}$  getrocknet. Ausbeute: 2,45 g (84,2%).

### $^{36}\text{Cl}$ -3-Chlorbenzoylchlorid

In einem 10-ml-Spitzkölbchen wurde die getrocknete 3-Chlorbenzoesäure (2,45 g) mit überschüssigem Thionylchlorid (7 ml) 45 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des noch unverbrauchten Thionylchlorids unter vermindertem Druck destillierte man den Rückstand im Vakuum ( $\text{Kp}_{15\text{Torr}} = 104\text{--}106^\circ\text{C}$ ). Das Destillat wurde in einem 100-ml-Dreihalskolben aufgefangen. Ausbeute: 2,06 g (75,2%).

<sup>2)</sup> Vgl. J. prakt. Chem. **14**, 129 u. 130 (1961).

### $^{36}\text{Cl}$ -Isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat

Die 2,06 g 3-Chlorbenzoylchlorid (0,012 Mol) wurden im 100-ml-Dreihalskolben mit 8 ml trockenem Toluol und 1 g frisch getrocknetem, gepulvertem Natriumazid (0,015 Mol) versetzt und unter Rühren 2 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Das gebildete Natriumchlorid sowie überschüssiges nicht umgesetztes Natriumazid wurden abgesaugt; anschließend wurde mit trockenem Toluol gewaschen. Die Filtrate wurden in einem 30-ml-Kölbchen aufgefangen. Aus ihm wurde unter Normaldruck das Toluol abdestilliert. Den Rückstand spülte man mit 3 ml wasserfreiem Isopropanol in eine Mikrodestillationsapparatur. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde das überschüssige Isopropanol unter vermindertem Druck (an der Wasserstrahlpumpe) abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Destillation bei 0,5 Torr rektifiziert. Ausbeute: 1,6 g (64% bezogen auf 3-Chlorbenzoylchlorid; 40,5% bezogen auf 3-Aminobenzoesäure).

Die Messung der Aktivität ergab eine Gesamtaktivität von  $7,8 \mu\text{c}$ , entsprechend einer radioaktiven Ausbeute von 9,1%.

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 Fahlberg-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 9. Februar 1962.