

## SYNTHESE DES BIS-( $\beta$ AMINOCROTONSAURE-2,4- $^{14}\text{C}$ )- THIODIÄTHYLENGLYKOL (1,1- $^{14}\text{C}$ )-ESTERS.

K. Figge\* und H.P. Voss\*\*

Received on June, 23-1972.

### Summary

The labelled PVC stabiliser thiodiethylene glycol(1,1'- $^{14}\text{C}$ )-bis( $\beta$ -aminocrotonate-2,4- $^{14}\text{C}$ ) (I) was synthesised via the following steps:

- a) Thiodiethylene glycol-1,1'- $^{14}\text{C}$  (II) from 2-chloroethanol-1- $^{14}\text{C}$  (III) and Na sulfide; yield: 88 % of the theory, calc. on III.
- b) Acetoacetic acid(2,4- $^{14}\text{C}$ )-ethyl ester (IV) from acetic acid(2- $^{14}\text{C}$ )-ethyl ester (V) in the presence of Na ethylate; yield: 46 % of the theory.
- c) Thiodiethylene glycol(1,1'- $^{14}\text{C}$ )-bis(acetoacetate-2,4- $^{14}\text{C}$ ) (VII) by esterification of IV with II; yield 72 % of the theory, calc. on II.
- d) PVC stabiliser I by reaction of VII with liquid ammonia; yield 80 % of the theory, calc. on VII.

The chemical and radiochemical purity of the individual reaction products was checked by radio thin-layer chromatography.

### Zusammenfassung

Der markierte PVC-Stabilisator Bis-( $\beta$ -aminocrotonsäure-2,4- $^{14}\text{C}$ )-thiodiäthylenglykol(1,1'- $^{14}\text{C}$ )-ester (I) wird über die folgenden Synthesestufen dargestellt:

- a) Thiodiäthylenglykol-1,1'- $^{14}\text{C}$  (II) aus 2-Chloräthanol-1- $^{14}\text{C}$  (III) und Natriumsulfid; Ausbeute: 88 % d.Th., bezg. auf III.

\* ) Unilever Forschungsgesellschaft mbH, Hamburg (BRD)

\*\* ) Unilever Forschungsgesellschaft mbH, Hamburg (BRD)

- b) Acetessigsäure(2,4-<sup>14</sup>C)-äthylester (IV) aus Essigsäure(2-<sup>14</sup>C)-äthylester (V) in Gegenwart von Na-Äthylat; Ausbeute: 46 % d.Th.
- c) Bis-(acetessigsäure-2,4-<sup>14</sup>C)-thiodiäthylenglykol(1,1'-<sup>14</sup>C)-ester (VII) durch Umesterung von IV mit II; Ausbeute: 72 % d.Th., bezg. auf II.
- d) PVC-Stabilisator I durch Umsetzung von VII mit flüssigem Ammoniak; Ausbeute: 80 % d.Th., bezg. auf VII.

Die chemische und radiochemische Reinheit der einzelnen Reaktionsprodukte wird radiodünnschichtchromatographisch überprüft.

### Einleitung

Zur Gruppe der besonders wirksamen Hitzestabilisatoren für Polyvinylchlorid gehört der Bis-(β-aminocrotonsäure)-thiodiäthylenglykol-ester (I)<sup>\*</sup>(1). Seine Wirksamkeit beruht offensichtlich auf der hohen Reaktivität der Enamin- und Thioäther-Funktionen. Infolge dieses Reaktionsvermögens entstehen während der PVC-Verarbeitung aus I mehrere niedermolekulare Folgeprodukte<sup>(2)</sup>. Diese und der intakte Stabilisator können aus PVC-Bedarfsgegenständen, wie z.B. aus Verpackungsmaterialien, in Nahrungsmittel einwandern<sup>(3)</sup> und - falls es sich um toxische Mengen handelt - den Verbraucher gesundheitlich gefährden.

Für entsprechende Migrationsuntersuchungen mit Hilfe der Radio-Tracer-Technik<sup>(4)</sup> sollte der radioaktive Bis-(β-aminocrotonsäure-2,4-<sup>14</sup>C)-thiodiäthylenglykol(1,1'-<sup>14</sup>C)-ester (I) in hoher chemischer und radiochemischer Reinheit hergestellt werden.

### Experimenteller Teil

#### Geräte

Die Radioaktivität der Reaktionsprodukte wurde mit dem Tri-Carb-Flüssigkeits-Szintillationszähler<sup>\*</sup> und 4,0 g 2,5-Diphenyloxazol, 0,3 g 1,4-Bis-2-(4-methyl-5-phenyloxazolyl)benzol in 1000,0 ml Toluol p.a.

<sup>\*</sup> Bestandteil des Stabilisators Irgastab A70 der Ciba-Geigy-Marienberg GmbH, Lautern (BRD).

<sup>\*</sup> Packard Instrument GmbH, Frankfurt/Main (BRD), Modell 3380-544.

als Szintillatorcocktail bestimmt.

Die Radioaktivitätsverteilung auf den Dünnschichtchromatogrammen der Reaktionsprodukte wurde mit dem Radio-Dünnschichtchromatographen LB 2722, dem Zweikanal-Ratemeter-Integrator LB 242 K<sup>\*\*</sup>) und synchron mitlaufenden Kompensations-Linienschreibern differentiell und integral registriert<sup>(5)</sup>.

Die IR-Spektren erhielt man mit dem IR-Spektrographen, Modell 125<sup>\*\*\*</sup>), die korrigierten Schmelzpunkte mit dem Kofler-Heizmikroskop bzw. aus den mit dem Fus-O-mat<sup>(R)\*</sup>) thermoelektrisch aufgenommenen Temperatur-Zeit-Kurven<sup>(6)</sup>.

Bis-( $\beta$ -aminocrotonsäure-2,4-<sup>14</sup>C)-thiodiäthylenglykol(1,1'-<sup>14</sup>C)-ester (I)

Durch Vorversuche mit inaktiven Ausgangssubstanzen wurden der Reaktionsweg (Abb. 1) und die optimalen Reaktionsbedingungen ermittelt. Dabei identifizierten wir anhand physikalischer Daten und durch Gas- und Dünnschichtchromatographie die isolierten Zwischenprodukte und das Endprodukt I. Wir konnten daher auf die direkte Identifizierung der radioaktiven Syntheseprodukte verzichten. Sie wurden nur gas- und dünnschichtchromatographisch mit inaktiven Testsubstanzen verglichen.

Thiodiäthylenglykol-1,1'-<sup>14</sup>C (II)

532,0 mg (6,60 mMol, 16,0 mCi<sup>\*\*</sup>) 2-Chloräthanol-1-<sup>14</sup>C (III) in 0,6 ml entmineralisiertem Wasser werden unter Rühren innerhalb 25 min portionsweise mit 851,0 mg (3,54 mMol) Natriumsulfid  $\cdot$  9 H<sub>2</sub>O versetzt, weitere 30 min bei Raumtemperatur gehalten und danach 45 min auf 95°C (Badtemperatur) erhitzt. Die mit 0,5 ml Wasser verdünnte und 2 n wäBr.

<sup>\*\*</sup>) Berthold/Frieseke GmbH, Karlsruhe-Durlach (BRD).

<sup>\*\*\*</sup>) Bodenseewerk Perkin-Elmer u. Co., Überlingen/Bodensee (BRD).

<sup>\*</sup>) W.C. Heraeus GmbH, Hanau (BRD).

<sup>\*\*</sup>) Lt. Angabe der Lieferfirma Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main (BRD)

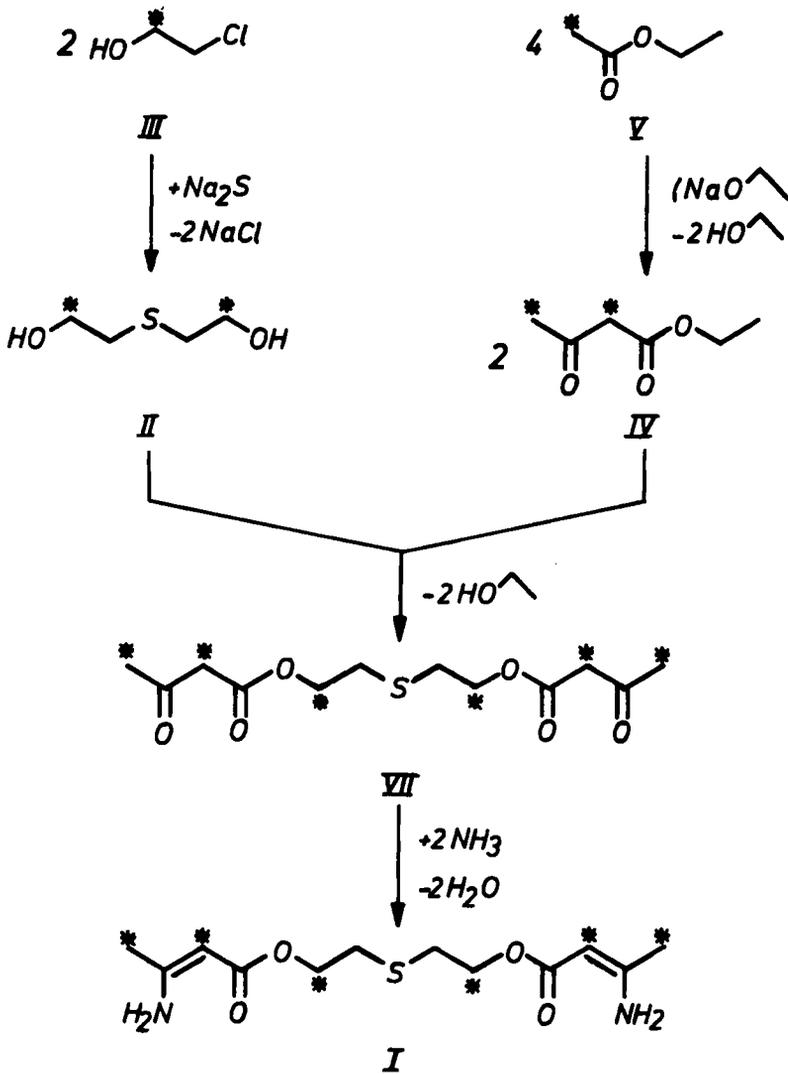


Abb. 1 Reaktionsschema

Darstellung des Bis-( $\beta$ -aminocrotonsäure-2,4- $^{14}\text{C}$ )-thiodiäthylenglykol(1,1'- $^{14}\text{C}$ )-esters (I)

Salzsäure neutralisierte Reaktionslösung engt man bei 95°C (Badtemperatur) und 12 Torr ein, extrahiert den i.Va. über Blaugel getrockneten Rückstand 3mal mit je 5 ml absol. Äthanol<sup>\*\*\*)</sup>, destilliert aus den vereinigten Extraktionslösungen den Alkohol ab und trocknet den flüssigen Rückstand i. Vak. über Blaugel bis zum konstanten Gewicht.

Chemische Rohausbeute an II: 369,1 mg (3,02 mMol)  $\hat{=}$  91,6 % d.Th.

Radiochemische Rohausbeute für II: 14,41 mCi  $\hat{=}$  90,1 % d.Th., bzgl. auf  
III.

<sup>\*\*\*)</sup> Löslichkeit des NaCl bei 25°C =  $6,5 \cdot 10^{-2}$  %

Radioaktivitätsverteilung auf dem Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes (vgl. Abb. 2<sup>\*)</sup>):

II	97,7 Flächen-%
Unbekannte Nebenprodukte	2,3 Flächen-%

Säulenchromatographie des Rohproduktes II:

40 g Kieselgel (0,05-0,20 mm, Merck-Nr. 7734) wurden 1 h in 150 ml Aceton geschüttelt, in ein 2 cm weites Chromatographierohr überführt und mit je 80 ml Diäthyläther, Äthanol und dem Elutionsmittel

Äthanol : Diäthyläther = 1 : 1 (v/v) ausgewaschen.

Elutionsgeschwindigkeit: 50 ml Eluat pro h

Das gesamte Rohprodukt II wurde auf die Chromatographiesäule gebracht und wie folgt fraktioniert:

<sup>\*)</sup> Alle Radioaktivitätsverteilungen wurden differentiell und integral registriert (s. auch Lit. 5). In dieser Arbeit sind nur die differentiellen Kurven dargestellt.

Fraktion Nr.	ml	Rückstände				Radio-DC-Analyse
		mCi	% <sup>*</sup>	mg	% <sup>*</sup>	
1	25	0,00	0,0	0,2	-	-
2	25	0,09	0,6	354,9 (2,91 mMol)	88,1	II (Abb. 2)
3-6	100	12,81	80,1			
7	25	1,11	6,9			
8	25	0,00	0,0			
9	50	0,04	0,3	0,2	-	Verunreinigungen

\* ) bzg. auf 2-Chloräthanol-1-<sup>14</sup>C (III)

Auf der Chromatographiesäule verblieben somit 3,5 % (13,7 mg) der aufgetragenen Substanz und 2,9 % (0,40 mCi) der Radioaktivitätsmenge.

**Abb. 2:** Radiodünnschichtchromatographische Reinheitskontrolle des rohen bzw. säulenchromatographisch gereinigten Thiodiäthylenglykols-1,1'-<sup>14</sup>C (II)

Chromatographische Bedingungen:

Sorptionsschicht: Kieselgel-G-Fertigplatte (Merck, Nr. 5721, nicht aktiviert)

Aufgetragene Menge: ca. 40 µg

Fließmittelsystem: Athanol:Diäthyläther = 1:1 (v/v)

Anfärbreagenz: Jodplateat-Sprühlösung<sup>15)</sup>

Einstellung des Radio-Dünnschichtchromatographen LB 2722/LB 242 K:

Spannung: 1,8 kV

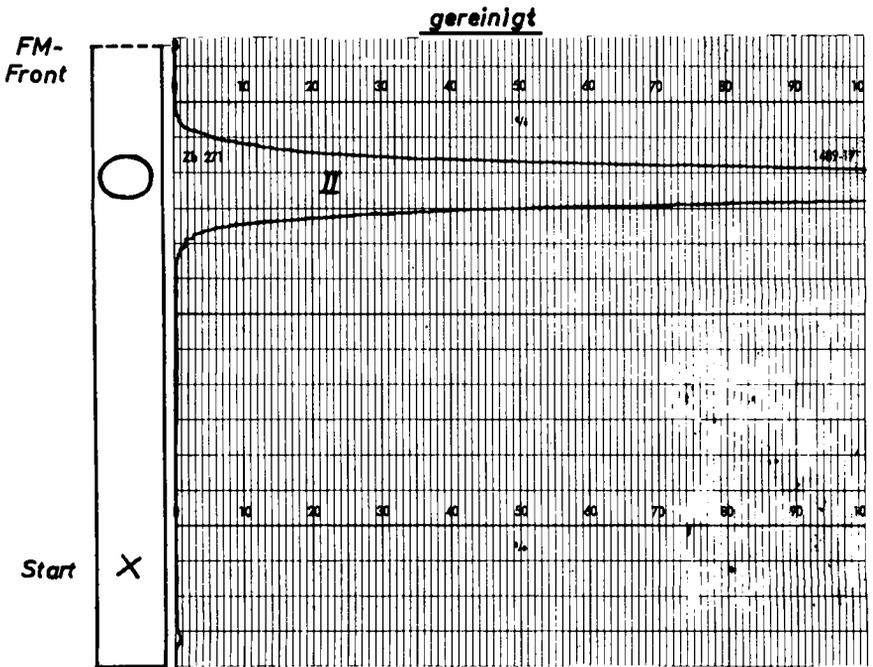
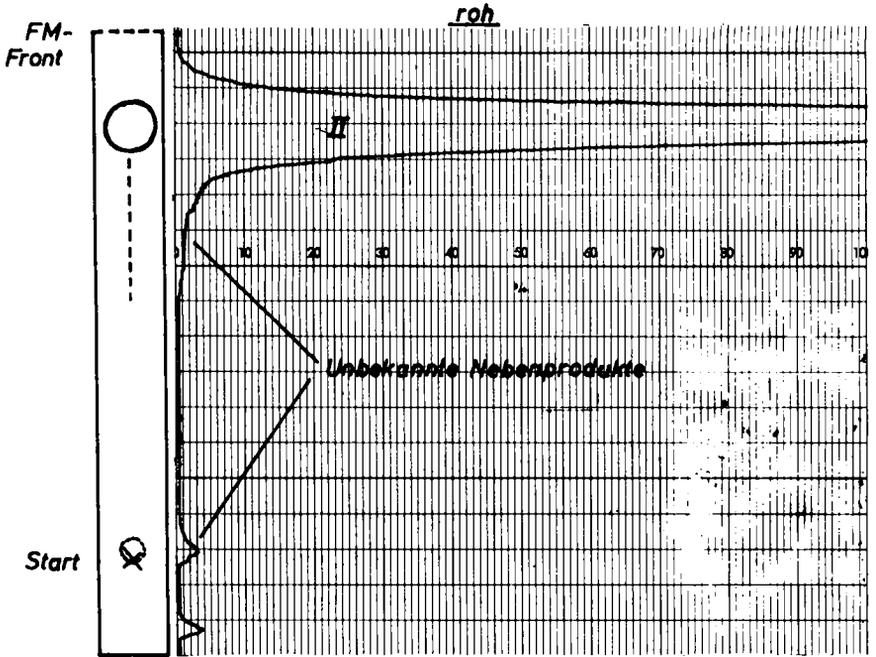
Skala: differential  $6 \cdot 10^4$  ipm  
integral  $3 \cdot 10^4$  i

Dämpfung: 1 s bzw. 'integral'

Empfindlichkeit 200

Blende: 1 x 36 mm

Geschwindigkeit 120 mm/h



Die einzelnen Fraktionen wurden radiogas- und radiodünnschicht-chromatographisch überprüft, gruppenweise vereinigt und bei 50°C und ca. 12 Torr bis zur völligen Entfernung des Elutionsmittels eingengt. Die Rückstände trocknete man bei Raumtemperatur über Blaugel i. Vak. bis zum konstanten Gewicht.

Spez. Radioaktivität von II: 4,81 mCi/mMol II  
 Sdp.: 164,5°C bei 18 Torr  
 (Lit. 7-9: Sdp. 164-166°C bei 20 Torr)  
 Brechungsindex  $n_D^{26}$ : 1,5177 (Lit. 9:  $n_D^{26}$  1,4628)\*)

#### Acetessigsäure(2,4-<sup>14</sup>C)-äthylester (IV)

Schneeweißes, alkoholfreies Natriumäthylat wurde aus 100,6 g (2,18 Mol) absol. Äthanol und 6,1 g (0,27 Tom) krustenfreiem Natrium nach Lit. 10) in quantitativer Ausbeute hergestellt.

2,07 g (23,5 mMol, 18,8 mCi) Essigsäure(2-<sup>14</sup>C)-äthylester (V) und 1,76 g (25,8 mMol) Natriumäthylat wurden unter Rückfluß, Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluß 2,5 h auf 78°C (Badtemperatur) erhitzt. Dabei entstand vorübergehend ein leicht rührbares Reaktionsgemisch, das aber gegen Reaktionsende wieder völlig erstarrte.

Danach wurde das Reaktionsgemisch bei Temperaturen unter 5°C mit 12,9 ml 2 n wäBr. Schwefelsäure versetzt, die resultierende klare Lösung 3mal mit je 25 ml Diäthyläther ausgeschüttelt und die vereinigten Extraktionslösungen bei 45°C Badtemperatur unter Normaldruck vorsichtig auf ca. 4 ml eingengt.

Reinigung des rohen  $\beta$ -Ketoesters IV

Herstellung des Bis-(acetessigsäure-2,4-<sup>14</sup>C-äthylester)-Kupfers (VI):

---

\*)  $n_D^{26}$  des frisch destillierten II beträgt 1,5191; das Gewicht von II nimmt z.B. innerhalb 4 h bei 20°C/65 % r.F. um 11,0 % zu, wobei  $n_D^{26}$  auf 1,4993 absinkt.

Die eingeeengte Extraktionslösung und 22 ml 0,34 m wäbr. Cu(II)-acetat-Lösung wurden bei Raumtemperatur 1 h kräftig geschüttelt. Danach fügte man unter weiterem Schütteln in Zeitabständen von 30 min so oft je 1,0 ml 1 m wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzu, bis nach Absetzen des Niederschlages die überstehende Reaktionslösung trübe blieb. Nach einer weiteren Stunde wurde das Kristallisat abgenutscht.

Chemische Rohausbeute an VI: 947,0 mg (2,94 mMol)  $\approx$  50,0 % d.Th.  
Radiochemische Rohausbeute für VI: 9,51 mCi  $\approx$  50,6 % d.Th. bezg. auf V.  
Schmp.: 189,5°C (Lit. 11: Schmp. 192-3°C)

Zum Umkristallisieren wurde das Rohprodukt bei 75°C in 70 ml Benzol gelöst, die heiße Lösung über eine Glasfritte filtriert, das Filtrat bei derselben Temperatur unter vermindertem Druck auf ca. 25 ml eingeeengt und bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Chemische Ausbeute an VI: 893,0 mg (2,77 mMol)  $\approx$  47,1 % d.Th.  
Radiochemische Ausbeute für VI: 8,80 mCi  $\approx$  46,8 % d.Th., bezg. auf V.  
Spez. Radioaktivität: 3,18 mCi/mMol VI  
Schmp. und Misch-Schmp.: 192°C (Lit. 11: Schmp. 192-3°C)

Das IR-Spektrum war mit dem eines authentischen Produktes identisch.

#### Spaltung des Cu(II)-Chelatkomplexes:

Der in 25 ml Diäthyläther aufgeschlammte Cu(II)-Chelatkomplex und 55,4 ml 0,1 n wäbr. Salzsäure wurden 1 h kräftig geschüttelt. Danach extrahierte man die abgetrennte wäbr. Reaktionsphase 3mal mit je 20 ml und nach Zugabe von 20 g NaCl nochmals mit 25 ml Diäthyläther. Die mit der ätherischen Reaktionsphase vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten und filtrierten Extraktionslösungen wurden, wie bereits bei der Aufarbeitung des Rohproduktes beschrieben, eingeeengt. Den Rückstand trocknete man bei Normaldruck über Natriumsulfat bzw. Blaugel bis zum konstanten Gewicht

Chemische Ausbeute an IV:	701,8 mg (5,39 mMol) $\hat{=}$ 45,9 % d.Th.
Radiochemische Ausbeute für IV:	8,69 mCi $\hat{=}$ 46,2 % d.Th., bzg. auf V.
Spez. Radioaktivität:	1,61 mCi/mMol IV
Sdp.:	180,5°C (Lit. 12: 180,4°C)
Brechungsindex $n_D^{20}$ :	1,41971 (Lit. 12: $n_D^{20}$ 1,41976)

Nach Radio-DC und -GC war IV einheitlich; d.h. die Mengen eventuell radioaktiver Verunreinigungen lagen unter 0,3 %.

Bis-(acetessigsäure-2,4- $^{14}$ C)-thiodiäthylenglykol(1,1'- $^{14}$ C)-ester (VII)

345,5 mg (2,83 mMol, 13,55 mCi) Thiodiäthylenglykol-1,1'- $^{14}$ C (II)  
und 885,0 mg (6,80 mMol, 8,15 mCi) Acetessigsäure(2,4- $^{14}$ C)-äthylester

Abb. 3 Radiodünnschichtchromatographische Reinheitskontrolle des rohen bzw. säulenchromatographisch oder über den Cu(II)-Chelatkomplex  $\overline{IX}$  gereinigten Bis-(acetessigsäure-2,4- $^{14}$ C)-thiodiäthylenglykol(1,1'- $^{14}$ C)-esters (VII)

Chromatographische Bedingungen:

Sorptionsschicht: Kieselgel-G-Fertigplatte  
(Merck-Nr. 5721, nicht aktiviert)

Aufgetragene Menge: ca. 50  $\mu$ g

Fließmittelsystem: n-Hexan:Diäthyläther:Aceton =  
6:3:1 (v/v)

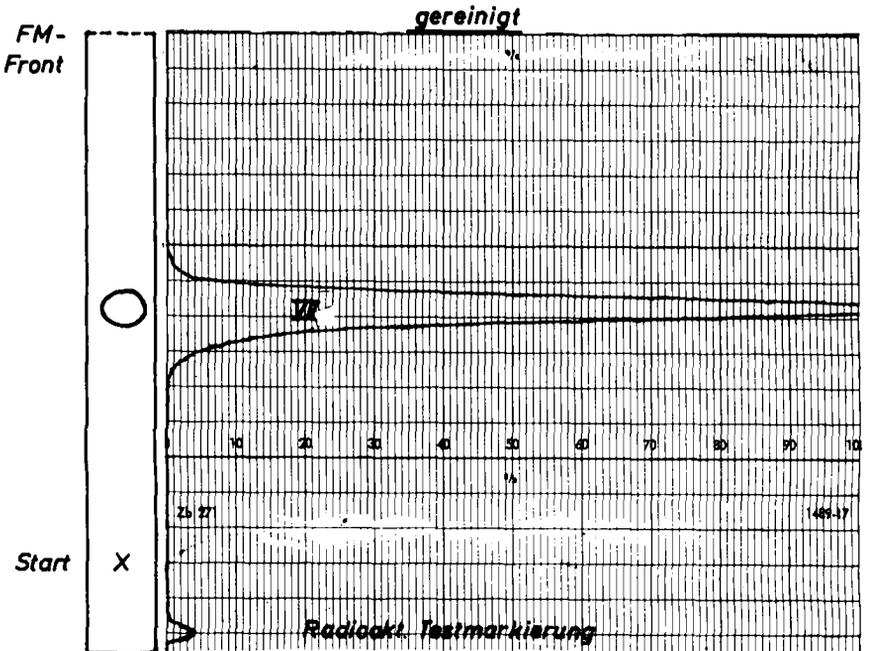
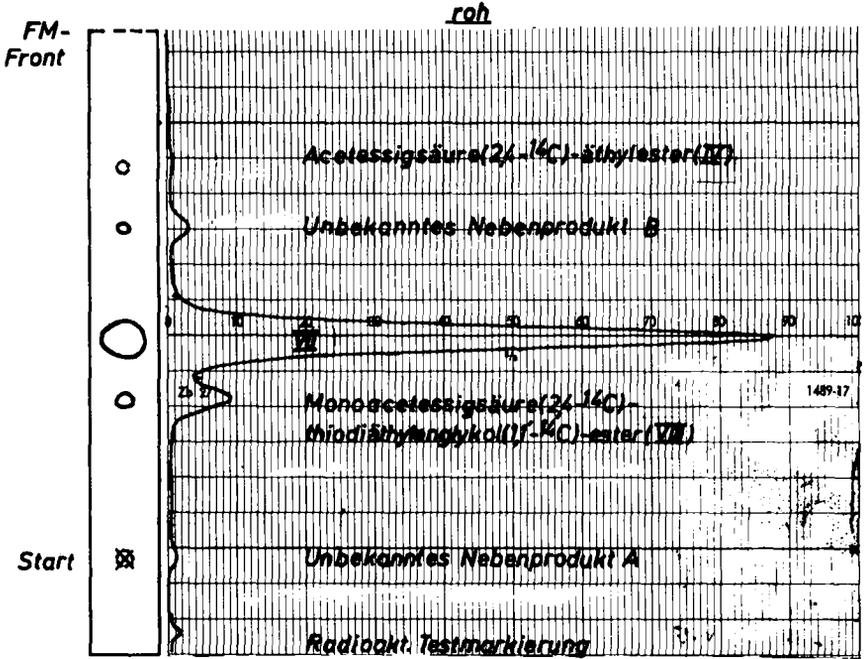
Anfärbreagenz: a) Jodplateat-Sprühlösung<sup>15)</sup>  
b) Ninhydrin-Sprühreagenz  
0,1 % (Merck, Nr. 6758)

Einstellung des Radio-Dünnschichtchromatographen  
LB 2722/LB 242 K:

Spannung: 1,8 kV Empfindlichkeit: 200

Skala: differential  $18 \cdot 10^4$  ipm Blende: 1 x 36mm  
integral 3 bzw.  $18 \cdot 10^4$  i Geschwindigkeit:  
120 mm/h

Dämpfung: 1 s bzw. 'integral'



(IV)<sup>o)</sup> wurden unter Rühren und Überleiten eines trockenen Stickstoffstromes (ca. 2 ml N<sub>2</sub>/min) 8 h auf 140°C erhitzt. Das während der Umsetzung entstehende leicht flüchtige Äthanol kondensierte man in einer nachgeschalteten Kühlfalle (-80°C).

Gewicht des Rückstandes im Reaktionskolben: 809,4 mg

Radioaktivität des Rückstandes: 20,29 mCi

Radioaktivitätsverteilung auf dem Dünnschichtchromatogramm des Rückstandes (vgl. Abb. 3):

Unbekanntes Nebenprodukt A (Start)	1,4 Flächen-%
Monoacetessigsäure(2,4- <sup>14</sup> C)-thiodiäthylenglykol(1,1'- <sup>14</sup> C)-ester (VIII)	9,6 Flächen-%
VII	83,6 Flächen-%
Unbekanntes Nebenprodukt B	3,4 Flächen-%
Acetessigsäure(2,4- <sup>14</sup> C)-äthylester (IV)	2,0 Flächen-%

#### Reinigung des rohen VII

##### a) Durch Säulenchromatographie

50 g Kieselgel (0,05 - 0,20 mm) wurden ca. 1 h in 150 ml Aceton geschüttelt, mit weiteren 50 ml Aceton in ein 2 cm weites Chromatographierohr überführt und nacheinander mit je 80 ml Diäthyläther, n-Hexan und dem Elutionsmittel n-Hexan : Diäthyläther : Aceton = 3 : 6 : 1 (v/v) ausgewaschen.

Elutionsgeschwindigkeit: 40 ml Eluat pro h

404,7 mg (10,15 mCi) des rohen VII wurden mit wenig Elutionsmittel auf die Chromatographiesäule gebracht und wie folgt fraktioniert:

---

<sup>o)</sup> Verschnitten mit inaktivem Acetessigsäureäthylester

Fraktion Nr.	ml			Rückstände		Radio-DC-Analyse
		mCi	% <sup>*)</sup>	mg	% <sup>*)</sup>	
1-5	75	0,00	0,0	0,0	0,0	-
6+7	30	0,03	0,3	41,4	10,2	IV
8-10	45	0,37	3,6			
11+12	30	0,11	1,1	6,3	1,6	Verunreinigung B
13	15	0,15	1,5	7,7	1,9	B + VII
14-20	105	7,36	72,5	298,6	73,8	VII (Abb. 3)
23	15	0,12	1,2	15,4	3,8	VII + VIII
24	15	0,10	1,0			
26-33	120	0,35	3,4			
34-53	300	0,89	8,8	29,3	7,2	VII*

\*) bzg. auf die aufgetragene Radioaktivitäts- bzw. Substanzmenge

Auf der Chromatographiesäule verblieben somit 1,5 % (6,0 mg) der aufgetragenen Substanz und 6,6 % (0,67 mCi) der Radioaktivität.

Nach radiodünnschichtchromatographischer Kontrolle wurden die einzelnen Fraktionen, wie für II beschrieben, aufgearbeitet.

b) Über den Cu(II)-Chelatkomplex von VII (IX)

404,7 mg (10,15 mCi) des rohen VII wurden bis zur quantitativen Entfernung des überschüssigen Acetessigsäure(2,4-<sup>14</sup>C)-äthylesters (IV) (radiogaschromatographische Kontrolle) bei Raumtemperatur und 18 Torr über Blaugel gelagert. Gewichtsverlust: 39,6 mg (9,8 %).

Der in 6 ml Diäthyläther gelöste Rückstand wurde - wie für I beschrieben - mit 1,87 g (0,11 Mol) flüssigem Ammoniak behandelt und aufgearbeitet.

Analog zu Lit. 13) suspendierte man das weiße Rohprodukt - radioaktiver Bis-( $\beta$ -aminocrotonsäure)-thiodiäthylenglykolester I durch den entsprechenden Monoester X verunreinigt - in 2 ml Diäthyläther und stellte durch Zugabe von 6,5 ml wäBr. 0,42 M Cu(II)-acetat-Lösung

den Cu(II)-Chelatkomplex IX des Bis(-acetessigsäure-2,4-<sup>14</sup>C)-thiodiäthylenglykol(1,1'-<sup>14</sup>C)-esters (VII) her.

Der aus Toluol umkristallisierte, reine Komplex IX wurde mit 65 ml 0,5 n wäBr. HCl nach Lit. 13) gespalten und der freigesetzte Ester VII isoliert.

Chemische Ausbeute an VII: 289,4 mg  $\hat{=}$  71,5 % d.Th.

Radiochemische Ausbeute für VII: 7,34 mCi  $\hat{=}$  72,1 % d.Th.

bzg. auf das zur Cu(II)-Chelatkomplex-Bildung eingesetzte rohe VII.

Die nach den Methoden a) und b) gereinigten Produkte waren lt. DC und Radio-DC gleichwertig.

Chemische Gesamtausbeute an VII: 588,0 mg (2,03 mMol)  $\hat{=}$  71,6 % d.Th.  
bzg. auf II.

Radiochemische Gesamtausbeute für VII: 14,70 mCi  $\hat{=}$  72,2 % d.Th.,

bzg. auf die Summe der Radioaktivitäten für II und für die theoretisch notwendige Menge (5,66 mMol) an IV.

Spez. Radioaktivität: 7,24 mCi/mMol VII

Brechungsindex  $n_D^{25}$ : 1,4869

IR-Spektrum s. Abb. 4

Nach Radio-DC (vgl. Abb. 3) war VII einheitlich, d.h. die Mengen evtl. radioaktiver Verunreinigungen lagen unter 0,3 %.

Bis-( $\beta$ -aminocrotonsäure-2,4-<sup>14</sup>C)-thiodiäthylenglykol(1,1'-<sup>14</sup>C)-ester (I)

Reaktionsgefäß: Emaillierter 50-ml-Laborautoklav mit Nadelventil

Auf 588,0 mg (2,03 mMol, 14,70 mCi) VII - gelöst in 8 ml Diäthyläther - kondensiert man bei -65°C 3,16 g (0,19 Mol) Ammoniak und hält das Reaktionsgemisch 92 h bei Raumtemperatur unter Eigendruck (10 atm bei 25,7°C). Danach wurde zur Entfernung des überschüssigen Ammoniaks das Nadelventil des Autoklaven vorsichtig geöffnet, wobei auch die Hauptmenge des Diäthyläthers entwich. Schließlich destillierte man die restliche Äther-

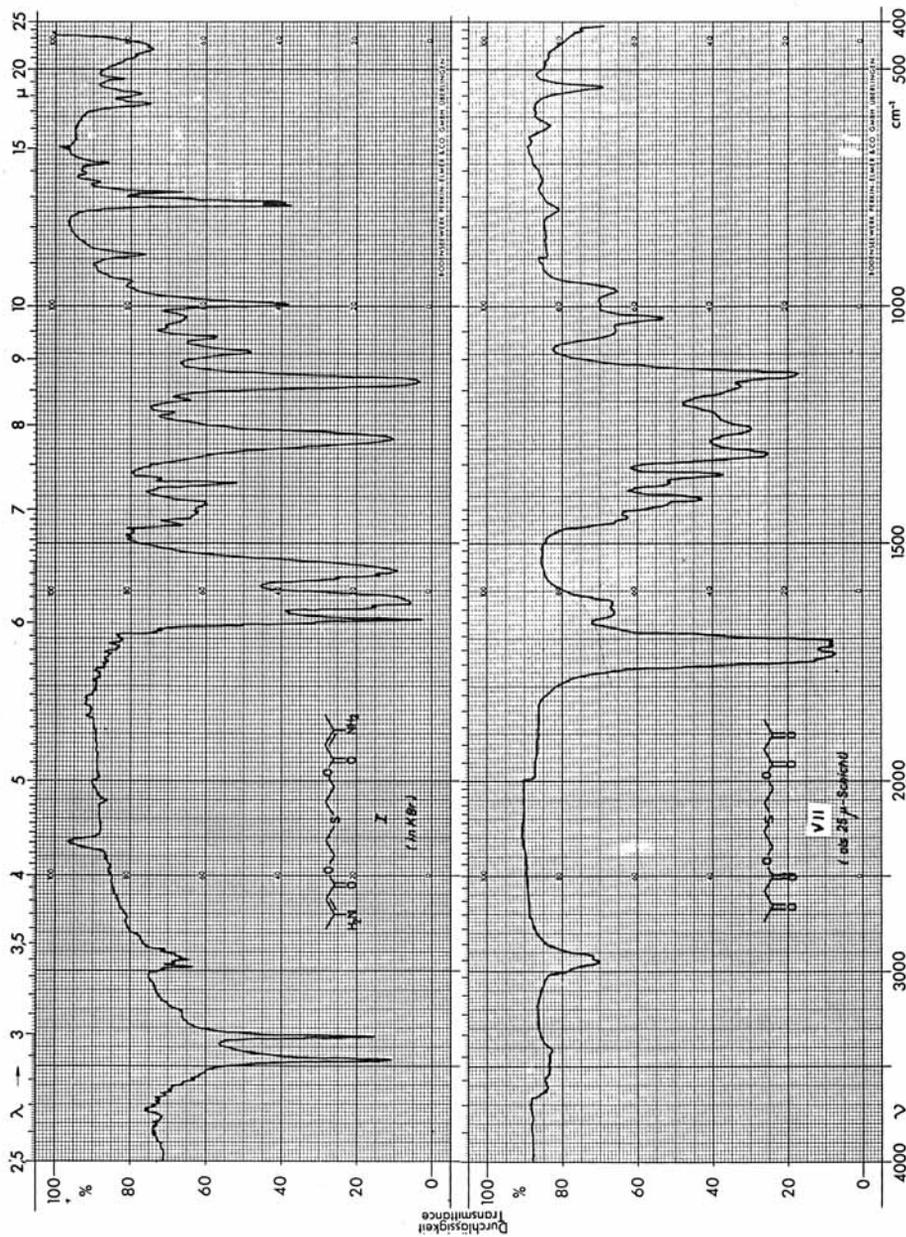


Abb. 4: IR-Spektren von Bis-( $\alpha$ -aminocrotonsäure-2,4- $^{14}\text{C}$ )- (I) und Bis-(acetessigsäure-2,4- $^{14}\text{C}$ )-thioäthylglykol(1,1'- $^{14}\text{C}$ )-ester (VII)

menge durch Erwärmen des Autoklaven auf 50°C ab und trocknete den festen, weißen Rückstand bis zum konstanten Gewicht i.Vak. über Blaugel.

Chemische Rohausbeute an I: 561,5 mg (1,95 mMol)  $\approx$  95,9 %  
 Radiochemische Rohausbeute für I: 14,16 mCi  $\approx$  96,3 % d.Th., bzg. auf VII.  
 Schmp.: 87,0-90,5°C\*)  
 (Lit. 1: Schmp. 89-92°C)

Radioaktivitätsverteilung auf dem Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes I (vgl. Abb. 5).

Unbekannte Nebenprodukte A (Startnähe)	6,4 Flächen-%
Mono- $\beta$ -aminocrotonsäure(2,4- $^{14}\text{C}$ )-thiodiäthylenglykol(1,1'- $^{14}\text{C}$ )-ester (X)	9,6 Flächen-%
I	83,8 Flächen-%
Unbekanntes Nebenprodukt B	0,2 Flächen-%

Das Rohprodukt I - verdünnt mit 2,0 g inaktivem I - wurde in 10 ml absol. Methanol bei 50°C gelöst. Die heiße Lösung gab man über eine Glasfritte, engte das Filtrat auf ca. 5 ml ein und bewahrte es 24 h bei 0°C auf.

**Abb. 5:** Radiodünnschichtchromatographische Reinheitskontrolle des rohen bzw. umkristallisierten Bis-( $\beta$ -aminocrotonsäure-2,4- $^{14}\text{C}$ )-thiodiäthylenglykol(1,1'- $^{14}\text{C}$ )-esters (I)

Chromatographische Bedingungen:

Sorptionsschicht: Kieselgel-G-Fertigplatte (Merck, Nr. 5721, nicht aktiviert)

Aufgetragene Menge: ca. 40  $\mu\text{g}$

Fließmittelsystem: Äthanol:Diäthyläther = 1:1 (v/v)

Anfärbreagenz: Jodplateat-Sprühlösung<sup>15)</sup>

Einstellung des Radio-Dünnschichtchromatographen LB 2722/LB 242 K:

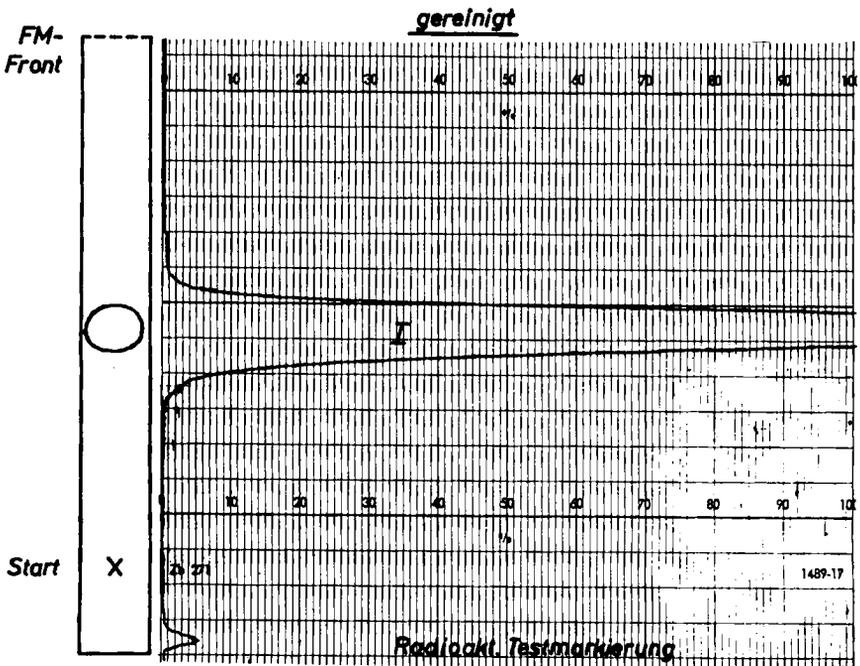
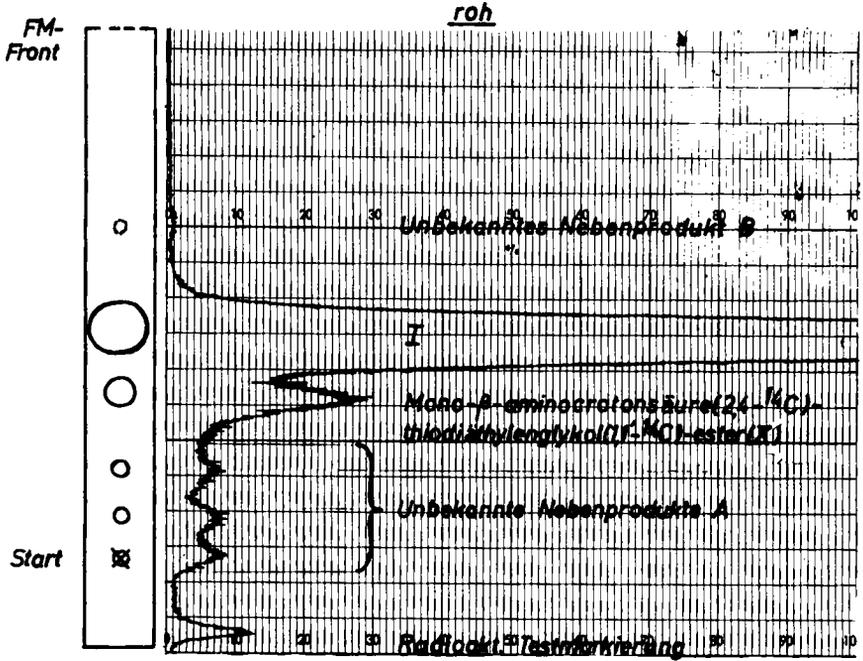
Spannung: 1,8 kV Empfindlichkeit: 200

Skala: differential  $18 \cdot 10^3$  ipm Blende: 1 x 36 mm

integral 18 bzw.  $3 \cdot 10^4$  i Geschwindigkeit:

Dämpfung: 1 s bzw. 'integral' 120 mm/h

\*) mit Fus-O-mat  $\text{\textcircled{R}}$



Das farblose Kristallinat wurde nochmals aus wenig Methanol umkristallisiert. Aus den Mutterlaugen isolierte man weitere Mengen an reinem I. Das gesamte Endprodukt wurde über Blaugel i.Vak. bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Radiochemische Ausbeute für I: 11,71 mCi  $\pm$  79,7 % bezg. auf VII.

Diese Radioaktivität war in 2,37 g (8,21 mMol) I enthalten, so daß die spez. Radioaktivität 1,43 mCi/mMol I betrug.

Schmp. und Misch-Schmp.: 90,5-91,3°C<sup>a)</sup>  
(Lit. 1: Schmp. 89-92°C)

IR-Spektrum s. Abb. 4.

Nach Radio-DC (vgl. Abb. 5) war I einheitlich, d.h. die Mengen evtl. radioaktiver Verunreinigungen lagen unter 0,4 %.

### Ergebnisse

Der radioaktive PVC-Stabilisator Bis-( $\beta$ -aminocrotonsäure-2,4-<sup>14</sup>C)-thiodiäthylenglykol(1,1'-<sup>14</sup>C)-ester (I) kann auf dem in dieser Arbeit beschriebenen Wege problemlos synthetisiert werden.

Zunächst wird in Anlehnung an Lit. 7) aus 2-Chloräthanol-1-<sup>14</sup>C (III) und Natriumsulfid Thiodiäthylenglykol-1,1'-<sup>14</sup>C (II) mit einer chemischen bzw. radiochemischen Ausbeute von 88 % d.Th., bezg. auf III, und nach Lit. 10) durch Selbstkondensation von Essigsäure(2-<sup>14</sup>C)-äthylester (V) in Gegenwart von Natriumäthylat Acetessigsäure(2,4-<sup>14</sup>C)-äthylester (IV) in 46 %iger Ausbeute hergestellt.

Die Umesterung von IV mit II führte bei einer Ausbeute von 72 % d.Th., bezg. auf II, zum Bis-(acetessigsäure-2,4-<sup>14</sup>C)-thiodiäthylenglykol(1,1'-<sup>14</sup>C)-ester (VII), der - gelöst in Diäthyläther - mit flüssigem Ammoniak<sup>1, 14)</sup> umgesetzt wird. Dabei entsteht in 80 %iger Ausbeute, bezg. auf VII, der chemisch und radiochemisch reine PVC-Stabilisator I; d.h.

die Gesamtmenge an eventuell radiochemischen Verunreinigungen in I liegt lt. Radiodünnschichtchromatographie unter 0,4 % (vgl. Abb. 5).

Diese hohe Reinheit des Endproduktes I wird besonders leicht erreicht, wenn man zur Synthese reine Ausgangssubstanzen einsetzt und die Zwischenprodukte II, IV und VII säulenchromatographisch bzw. im Falle der  $\beta$ -Ketocarbonsäureester IV und VII auch über deren Cu(II)-Chelatkomplexe reinigt.

Die rohen und gereinigten Zwischenprodukte werden mit Hilfe der Radiodünnschichtchromatographie (vgl. Abb. 2 und 3) überprüft.

#### Literatur

- 1) Deutsche Advance Produktion GmbH (jetzt Ciba-Geigy-Marienberg GmbH), Lautern (BRD), (Erfinder: H. Eggensperger, V. Franzen und H. Stephan), DAS 1544768 vom 2. Dez. 1964.
- 2) Figge, K. und Piater H., unveröffentlicht; vgl. auch Collie, J.N., Liebigs Ann. Chem. 226; 310 (1884); J. Chem. Soc. 1891: 174; 1895: 220; 1897: 303; Ber. dtsh. chem. Ges. 20: 445 (1887).
- 3) Woggon, H. und Uhde, W.-J., Nahrung 13: 351 (1969); Woggon, H., Jehle, D. und Uhde, W.-J., Z. analyt. Chem. 239: 312 (1968); Woggon, H. und Jehle, D., Z. Lebensmittel-Unters. Forsch. 136: 77 (1968).
- 4) vom Bruck, C.G., Figge, K. und Wolf, V., Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. 66: 253 (1970); Figge, K. und Piater, H., Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. 67: 9 (1971); 67: 235 (1971).
- 5) Figge, K. Piater, H. und Ossenbrüggen, H., G·I·T-Fachz. Lab. 14: 900, 1013 (1970).
- 6) Kreutzer, H., G·I·T-Fachz. Lab. 14: 1003 (1970); Naumann, R., Pharmazeutische Zeitung (vereinigt mit Apothekerzeitung) 114: 1283 (1969);

- Walisch, W. und Eberle, H.G., *Mikrochimica Acta* 1967, 1031.
- 7) *Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York-London, 1963, Coll. Vol. 2, S. 576.
- 8) D'Ans-Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 3. Aufl., Bd. 2, S. 832.
- 9) *Dictionary of Organic Compounds*, Eyre and Spottiswoode-Publishers-Ltd., E. and F.N. Spon Ltd., London 1965, Vol. 5, S. 3051.
- 10) Hauser, C.R. und Hudson, B.E., in 'Organic Reactions', John Wiley and Sons, Inc., New York, Chapman and Hall, Ltd., London 1947, Vol. 1, S. 266.
- 11) v. Pechmann, H., *Liebigs Ann. Chem.* 278: 223 (1894);  
Wislicenus, W., *Ber. deutsch. chem. Ges.* 31: 3151 (1898).
- 12) D'Ans-Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964, 3. Aufl., Bd. 2, S. 62.
- 13) Figge, K. und Voss, H.-P., Veröffentlichung in Vorbereitung.
- 14) Conrad, M. und Epstein, W., *Ber. deutsch. chem. Ges.* 20: 3052 (1887).
- 15) Waldi, K., in E. Stahl 'Dünnschichtchromatographie', Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962, S. 505 (Nr. 76).