

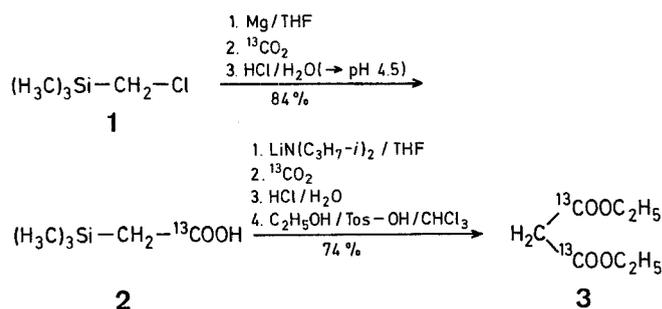
Eine neue, effiziente Synthese von [1,3-¹³C₂]-Malonsäure-diethylester

Helga THIES, Wilfried FRANKE, Helmut SCHWARZ*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

[¹³C]- oder [¹⁴C]-markierte Malonsäuren und ihre Ester finden breite Anwendung bei biosynthetischen Studien¹ wie auch als Ausgangsverbindungen für die Synthese komplizierter, spezifisch markierter Moleküle². Während [1-¹³C]-^{3,4} und [2-¹³C]-markierte Malonate⁵ neuerdings recht gut zugänglich sind, fehlt es bisher an einem effizienten, billigen Verfahren zur Herstellung der [1,3-¹³C₂]-markierten Isotopomeren^{6,7}.

Wir berichten hier über ein einfaches zweistufiges Verfahren, bei dem unter Verwendung des vergleichsweise kostengünstigen ¹³C-markierten Bariumcarbonates der [1,3-¹³C₂]-Malonsäure-diethylester (**3**) in einer Gesamtausbeute von 62% erhalten wird. Hierzu wird Chloromethyl-trimethylsilan nach Lit.⁸ grignardiert und mit ¹³CO₂ carboxyliert, anschließend die [1-¹³C]-Trimethylsilylessigsäure (**2**) mit Lithium-diisopropylamid in das Dianion übergeführt, das seinerseits nach erneuter Carboxylierung mit ¹³CO₂ und anschließender Veresterung den Diethylester **3** liefert.



Die Herstellung von CH₂(¹³COOH)₂ aus **1** in einem Eintopfverfahren ist nach eigenen Versuchen ebenfalls möglich; jedoch sind die schwankenden Ausbeuten immer niedriger als bei dem hier angewandten Verfahren.

[1-¹³C]-Trimethylsilylessigsäure (**2**):

Chloromethyl-trimethylsilan (**1**; 1.47 g, 12 mmol) wird in Tetrahydrofuran (20 ml) mit Magnesium (0.31 g, 13 mmol) in die Grignard-Verbindung übergeführt, wobei man zum Starten der Reaktion eine Spur Iod oder 1,2-Dibromoethan zugibt. Nach ~3 h Rühren bei Raumtemperatur ist vollständige Umsetzung erreicht. Man kühlt die Lösung mit flüssigem Stickstoff und kondensiert in einer geschlossenen Apparatur ¹³CO₂ (freigesetzt aus 1.98 g Ba¹³CO₃/H₂SO₄; ¹³C-Einbau-Rate 90%) auf der Oberfläche der Grignard-Lösung. Carboxylierung tritt beim Erwärmen auf Raumtemperatur ein. Das Abkühlen auf -196 °C und das Auftauen werden dreimal wiederholt. Danach wird die Lösung auf Eis (10 g) gegossen und vorsichtig mit kalter 5%iger Salzsäure auf pH=4.5 eingestellt. Produkt **2** wird mit Ether extrahiert, die etherische Phase getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird bei 0.1 torr über P₂O₅ getrocknet; Ausbeute: 1.1 g (84%, bezogen auf Ba¹³CO₃) als farblose, an der Luft zerfließende Kristalle.

M.S. (Chemische Ionisation, Isobutan): *m/e* = 134 (MH⁺, 100%), 116 (46), 75 (34).

I.R. (CCl₄): *ν* = 1670, 1645 cm⁻¹.

¹H-N.M.R. (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 1.88 (d, 2 H, *J* = 6.5 Hz); 0.12 ppm (s, 9 H).

¹³C-N.M.R. (20 MHz, CDCl₃/TMS; ¹H entkoppelt): δ = 179.2 (s, -CO-); 27.2 (d, CH₂, *J*_{C,C} = 59 Hz); 1.49 ppm (s, CH₃).

[1,3-¹³C₂]-Malonsäure-diethylester (3):

Man bereitet bei 0 °C eine Lösung von Lithium-diisopropylamid aus einer 2.2 normalen Lösung (9.2 ml) von Butyllithium in Hexan und Diisopropylamin (2 g), gibt Tetrahydrofuran (10 ml) zu und gibt diese Lösung unter Rühren zu einer eisgekühlten Lösung von [1-¹³C]-Trimethylsilylessigsäure (**2**; 1.06, 8 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml). Anschließend rührt man solange (~3 h), bis das Gemisch nur noch schwache Trübung zeigt und das Dilithio-Derivat von **2** praktisch vollkommen gelöst ist⁹. Die Carboxylierung mit ¹³CO₂ (aus 1.58 g Ba¹³CO₃/H₂SO₄) erfolgt analog zur Herstellung von **2**. Die erhaltene Reaktionslösung wird auf Eis (10 g) gegossen, das Gemisch mit 10%iger Salzsäure angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und 15 h kontinuierlich mit Ether extrahiert. Der Ether wird abgezogen, der Rückstand in Ethanol (3 ml) aufgenommen, mit einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure und mit Chloroform (30 ml) versetzt und in einer Apparatur mit Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Anschließend wird das Solvens abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert; Ausbeute an farblosem **3**: 0.96 g (74%, bezogen auf Ba¹³CO₃); Kp: 60 °C/0.1 torr; Reinheit: >90% (gas-chromatographisch).

M.S. (Elektronenstoß-Ionisation, 70 eV): *m/e* = 162 (M⁺, 4%), 135 (60), 117 (100), 89 (90).

I.R. (CCl₄): $\nu = 1710, 1695 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. (400 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 4.2$ (qd, 4 H, *J* = 7 und 3 Hz); 3.36 (t^a, 2 H, *J* = 7.5 Hz); 1.28 ppm (t, 6 H, *J* = 7 Hz).

¹³C-N.M.R. (20 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 166.6$ (s, —CO—); 61.5 (s, OCH₂); 41.7 (t^a, *J*_{C,C} = 59 Hz, —CH₂—); 14.1 ppm (s, CH₃).

^a Aufgrund der ¹³C-Einbau-Rate im verwendeten Ba¹³CO₃ (90%) erhält man **3** mit der Isotopen-Zusammensetzung: ¹³C₂ = 81%, ¹³C₁ = 18%, ¹³C₀ = 1%. Als Folge hiervon liegt das ¹H-N.M.R.-Signal der Methylen-Gruppe beim ¹³C₁-Ester als Dublett bei $\delta = 3.36$ vor (*J* = 7.5 Hz). Im ¹³C-N.M.R.-Spektrum findet man bei $\delta = 41.7$ ppm ebenfalls ein Dublett mit *J*_{C,C} = 59 Hz.

Für die Förderung dieser Arbeit danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Eingang: 4. November 1981

(geänderte Fassung: 9. Dezember 1981)

* Korrespondenz-Adresse.

¹ N. M. Packter: *Biosyntheses of Acetate-derived Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1973, chapter 6.

² Siehe z. B. K. N. F. Shaw, C. Nolan, *J. Org. Chem.* **22**, 1668 (1957).

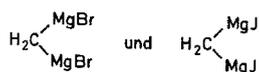
³ D. L. Fitzell, D. P. H. Hsich, C. A. Reece, J. N. Seibert, *J. Label. Comp.* **11**, 135 (1975).

⁴ W. Franke, H. Schwarz, H. Thies, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer, W. J. Hehre, M. Saunders, P. Walker, *Chem. Ber.* **114**, 2808 (1981).

⁵ M. E. Mueller, E. Leete, *J. Org. Chem.* **46**, 3151 (1981).

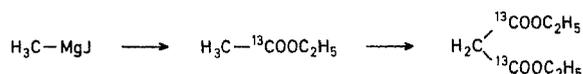
⁶ In den *Chemical Abstracts* wird weder [1,3-¹³C₂]-Malonsäure noch ihr Diethylester beschrieben. Die Säure ist zu einem extrem hohen Preis kommerziell erhältlich (z. B. zu DM 2940.00/g bei Merck, Sharp & Dohme, München: „MS-1119“).

⁷ Die Grignard-Verbindungen



reagieren in Ether nicht mit Elektrophilen wie Kohlendioxid: D. A. Fidler et al., *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6634 (1955) [s. a. K. Nützel, in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Auflage, E. Müller Ed., Band 13/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, p. 98]. Nach eigenen Versuchen übersteigt die Ausbeute an Malonsäure nie 10%, selbst dann nicht, wenn Lösungsmittelgemische (wie Benzol/Ether) und diverse Aktivierungsmethoden verwendet werden. Ausbeuten von <30% an Malonsäure sollten erhalten werden [F. Bertini, P. Graselli, G. Zubiani, G. Cainelli, *Tetrahedron* **26**, 1281 (1970)], wenn die Grignard-Verbindung von CH₂X₂ mit Mg/Hg hergestellt und CO₂ im Überschuß eingesetzt wird.

Die prinzipiell mögliche Reaktionssequenz



[Lit.⁴ sowie A. Murray, D. L. Williams: *Organic Syntheses with Isotopes*, Interscience Publishers, New York, 1958] ist deshalb nicht attraktiv, weil als Zwischenprodukt das flüchtige Ethyl-acetat anfällt; dieses läßt sich bei kleinen Ansätzen nicht ohne Ausbeuteverluste handhaben.

⁸ L. H. Sommer, J. R. Gold, G. M. Goldberg, N. S. Marans, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1509 (1949).

⁹ P. A. Grieco, C.-J. L. Wang, S. D. Burke, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 537.