

Spezifisch ^{14}C -kernmarkierte Phenolderivate, 1. Mitt.:

Synthese von ^{14}C]-Guajacol

Von

K. Kratzl* und F. W. Vierhapper

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Wien

(Eingegangen am 16. September 1970)

Für oxydative Abbauprobungen wurden verschiedene spezifisch ^{14}C -kernmarkierte Phenolderivate benötigt. Guajacol, in verschiedenen Positionen des aromatischen Ringes markiert, wurde — teils von $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -Phenol, teils von $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ -Aceton ausgehend — synthetisiert.

Specifically ^{14}C -labelled Phenol Derivatives, I: Synthesis of ^{14}C]-guaiacol

Various phenol derivatives, ^{14}C -labelled in different specified positions of the aromatic ring, were required for oxidative degradation studies. Guaiacol, ring-labelled in different positions, was prepared both from $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ phenol and from $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ -acetone.

Um die Bildungsweise niedermolekularer Bruchstücke beim oxydativen Abbau vom Lignin zu untersuchen, führt man häufig Versuche an Modellsubstanzen durch, deren Ergebnisse sich — mit Einschränkungen — auf das natürliche Polymere übertragen lassen. Untersuchungen mit ^{14}C -markierten Modellen wurden von verschiedenen Autoren beschrieben; Träger des ^{14}C waren zum Teil die Substituenten des Benzolringes (Seitenkette¹, Methoxylgruppe²), zum Teil der uniform markierte Benzolring selbst³.

Um das Schicksal einzelner Ringkohlenstoffatome verfolgen zu können, haben wir in dieser Arbeit Modellsubstanzen dargestellt, die in verschiedenen Positionen des Ringes spezifisch mit ^{14}C markiert waren. Zentrales Zwischenprodukt war das Guajacol, aus dem eine Reihe von vielverwendeten Modellsubstanzen, die auch als Pharmazeutika

* Herrn Prof. Dr. M. Pailer zum 60. Geburtstag in Freundschaft gewidmet.

¹ K. Kratzl, W. Schäfer, P. Claus, J. Gratzl und P. Schilling, Mh. Chem. **98**, 891 (1967).

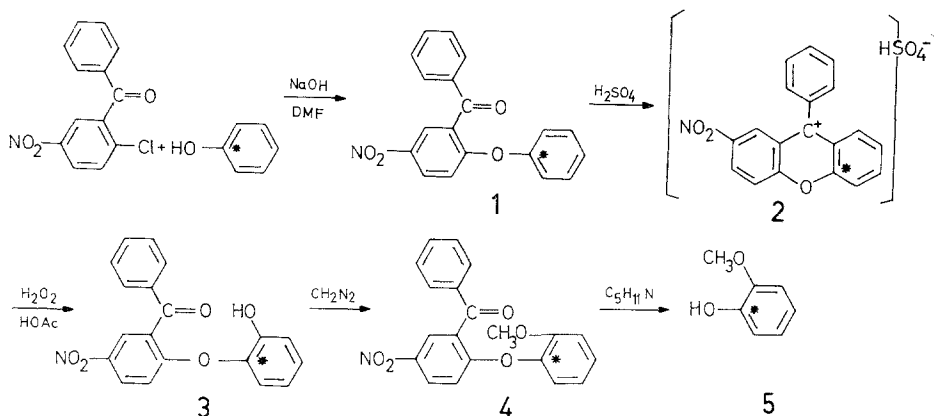
² K. Haider und S. U. Lim, J. lab. Comp. **1**, 294 (1965).

³ K. Haider, J. lab. Comp. **2**, 174 (1966).

Verwendung finden, und deren Untersuchung daher wünschenswert erscheint, in guten Ausbeuten zugänglich sind.

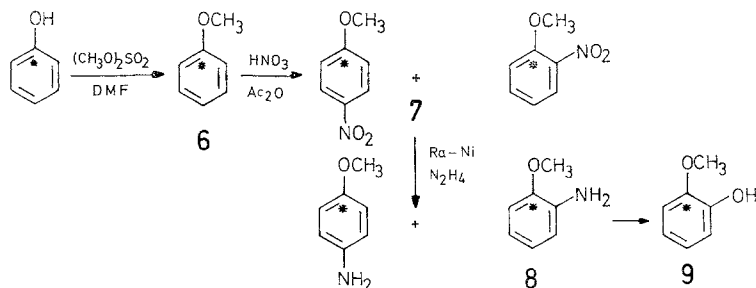
Gangbare Synthesewege für das in den Ringpositionen 1, 2, 3, 4 oder 5 spezifisch markierte Guajacol wurden ausgearbeitet; $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -, $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ - und $[5\text{-}^{14}\text{C}]$ -Guajacol wurden synthetisiert.

Synthese von $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -Guajacol



Nach einem von *Loudon et al.*⁴ beschriebenen, etwas abgeänderten Syntheseweg zur Darstellung von Guajacylverbindungen wurde $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -Phenol in DMF als Lösungsmittel (anstatt einer Phenolschmelze, wie bei *Loudon*) mit 2-Chlor-5-nitro-benzophenon zum Diphenyläther **1** kondensiert. Der Äther wurde mit konz. H_2SO_4 in das Xanthyliumsalz **2** und dieses durch Oxydation mit H_2O_2 in Eisessig wieder in den nunmehr hydroxylierten Diphenyläther (**3**) umgewandelt. Die freie OH-Gruppe wurde mit Diazomethan methyliert und die Diphenylätherbindung mit Piperidin gespalten.

Synthese von $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ -Guajacol



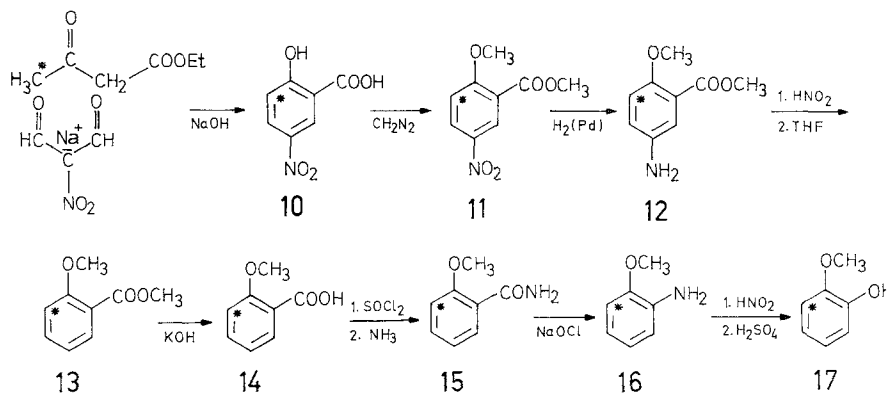
⁴ J. D. Loudon, J. R. Robertson und J. N. Watson, J. Chem. Soc. [London] **1950**, 50; J. D. Loudon und J. A. Scott, J. Chem. Soc. [London] **1953**, 265.

[1-¹⁴C]-Phenol wurde mit Dimethylsulfat in *DMF*⁵ methyliert. Das markierte Anisol (6) wurde nitriert. Ein in der Literatur³ angegebenes Nitrierungsgemisch bewährte sich, doch konnte die angegebene Auftrennung der Isomeren, o- und p-Nitroanisol (7), mittels Säulenchromatographie nicht reproduziert werden; auch das aufgefundene Mengenverhältnis der Isomeren nach Trennung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie war nicht identisch mit dem in der Literatur beschriebenen.

Es erwies sich als günstig, das ungetrennte Nitroisomerengemisch zu reduzieren und erst das o- und p-Anisidin säulenchromatographisch zu trennen. Das o-Anisidin (8) wurde in schwefelsaurer Lösung diazotiert und wie beschrieben³ zum Guajacol (9) verkocht; allerdings durfte nicht das Hydrochlorid des Anisidins eingesetzt werden, da wir in diesem Falle bis zu 50% Chloranisol als Nebenprodukt erhielten. Die Zersetzung des Diazoniumsalzes ist schwer zu kontrollieren, und gute Ausbeuten sind nicht leicht reproduzierbar.

Synthese von [3-¹⁴C]-Guajacol

Diese Synthese wurde im Rahmen dieser Arbeit nur mit nicht-markierten Ausgangsstoffen durchgeführt, die einzelnen Schritte untersucht und die Ausbeuten optimiert.



5-Nitrosalicylsäure wurde entsprechend der Vorschrift von *Swan* und *Wright*⁶ dargestellt und mit Diazomethan methyliert. Die Nitrogruppe wurde zur Aminogruppe reduziert, diese in wäßriger Lösung diazotiert und nach einer von *Meerwein*⁷ beschriebenen Methode durch Wasserstoff ersetzt. Der entstandene Methylester der 2-Methoxybenzoesäure (13)

⁵ M. Pailer und P. Bergthaller, Mh. Chem. **99**, 103 (1968).

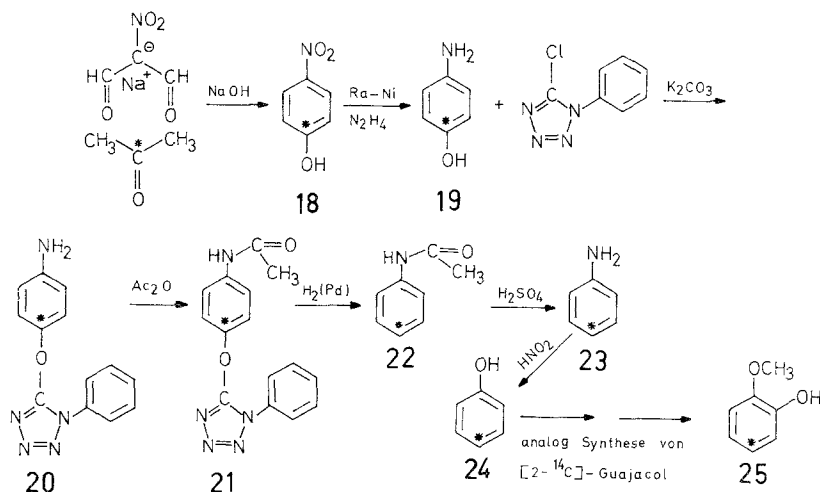
⁶ G. A. Swan und D. Wright, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 1549.

⁷ H. Meerwein et al., Angew. Chem. **70**, 211 (1958).

wurde hydrolysiert, in das Säureamid übergeführt und nach *Hofmann* zum o-Anisidin (**16**) abgebaut. Das Anisidin wurde, wie oben angegeben, in das Guajacol umgewandelt.

Auf diesem Wege kann man, von $[4\text{-}^{14}\text{C}]$ -Acetessigester ausgehend, zum $[3\text{-}^{14}\text{C}]$ -Guajacol gelangen. Bei Verwendung von $[3\text{-}^{14}\text{C}]$ - bzw. $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ -Acetessigester würde $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ - bzw. $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -Guajacol erhalten werden.

Synthese von $[5\text{-}^{14}\text{C}]$ -Guajacol



$[2\text{-}^{14}\text{C}]$ -Aceton wurde mit Natriumnitromalonaldehyd zum p-Nitrophenol⁸ kondensiert, das zum $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -p-Aminophenol (**19**) reduziert wurde. Die phenolische OH-Gruppe wurde mittels einer von *Musliner* und *Gates*⁹ beschriebenen Methode eliminiert: der durch Umsetzung mit 1-Phenyl-5-chlortetrazol gebildete Äther (**20**) wurde mit H_2 (Pd) reduzierend gespalten, wobei der Sauerstoff am Heterocyclus bleibt. *Musliner* und *Gates* erhielten bei der Dehydroxylierung von p-Aminophenol eine Ausbeute von nur 46% d. Th. Anilin, gegenüber beispielsweise 88% Anisol aus p-Methoxyphenol. Dieses Ergebnis wurde in eigenen Versuchen reproduziert; auch bei Verwendung von p-Nitrophenol als Ausgangsprodukt wurde Anilin als Reaktionsprodukt, ebenfalls nur in etwa 45% d. Th. Ausbeute, erhalten. Spaltung im Sinne der Rückbildung des Phenols wurde nicht beobachtet: weder p-Nitro- noch p-Aminophenol konnten in der Reaktionslösung aufgefunden werden.

⁸ H. B. Hill und I. Torrey, Amer. Chem. J. **22**, 89 (1899); F. Korte und H. Barkemeyer, Chem. Ber. **90**, 2739 (1957).

⁹ W. J. Musliner und J. W. Gates, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 4272 (1966).

Einen Weg zur Erhöhung der Ausbeute bot die Acetylierung der Aminogruppe. Bei Spaltung des Tetrazoläthers von p-Acetaminophenol (21) wurde fast quantitativ das leicht zum Anilin hydrolysierbare Acetanilid (22) erhalten.

Aus [4-¹⁴C]-Anilin (23) wurde nach Angaben von *Rieker, Scheffler* und *Müller*¹⁰ [4-¹⁴C]-Phenol (24) erhalten. Die weiteren Reaktionsschritte waren identisch mit den zur Synthese von [2-¹⁴C]-Guajacol angegebenen.

Synthese von [4-¹⁴C]-Guajacol

Vom [4-¹⁴C]-Phenol (siehe oben) führt eine Reaktionsfolge analog der für die Synthese des [1-¹⁴C]-Guajacols zum [4-¹⁴C]-Guajacol.

Herrn Dr. *P. K. Claus* danken wir für viele wertvolle Ratschläge. Für die finanzielle Unterstützung aus Mitteln des Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung sei bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die Ausbeuten der beschriebenen Synthesen wurden — ebenso wie Festpunkte, Brechungsindices, Spektren etc. — im inaktiven Vorversuch bestimmt. Destillationen wurden meist in einer Schliff-Kugelrohrapparatur durchgeführt; gerührt wurde fast immer mittels Magnetrührers. Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Heiztisch bestimmt und sind unkorrigiert.

Zur Bestimmung der Aktivität der Reaktionsprodukte siehe eine spätere Mitteilung.

Synthese von [1-¹⁴C]-Guajacol

2-([1-¹⁴C]-Phenoxy)-5-nitro-benzophenon (1): 10 mMol [1-¹⁴C]-Phenol (Produkt der Fa. Hoechst, spezif. Akt. $48 \cdot 10^6$ dpm/mMol) wurden mit 10 mMol 2-Chlor-5-nitrobenzophenon¹¹ und 12 mMol pulv. KOH in 2 ml DMF 45 Min. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 20 ml verd. NaOH aufgenommen, der Niederschlag zerkleinert und abgesaugt. Das ungereinigte Produkt wurde im Vak. Exsikk. getrocknet. Ausb. 3,06 g (96% d. Th.).

2-([1-¹⁴C]2-Hydroxy-phenoxy)-5-nitro-benzophenon (3): Das ungereinigte 1 wurde in 6 ml konz. H₂SO₄ gelöst; nach 30 Min. wurde mit 37 ml Eisessig versetzt und unter heftigem Rühren 8 ml 30proz. H₂O₂ schnell zugetropft. Nach Zugabe der Hälfte des H₂O₂ verfärbte sich die ursprünglich tiefrote Lösung zu einem blassen Gelb, und ein Niederschlag begann sich abzuscheiden. Nach 3 Stdn. wurde auf etwa 200 g Eis gegossen, der gelbe Niederschlag abgesaugt und im Vak. ungereinigt getrocknet. Ausb. 3,20 g (quantitativ), Schmp. unscharf bei 145° (Lit.⁴ nach Umkrist. 159°).

2-([1-¹⁴C]-2-Methoxy-phenoxy)-5-nitro-benzophenon (4): Das ungereinigte 3 wurde in Äther + etwas Methanol gelöst und mit äther. CH₂N₂-Lösung

¹⁰ A. *Rieker*, K. *Scheffler* und E. *Müller*, Ann. Chem. **670**, 23 (1963).

¹¹ K. *Fries*, K. *Eishold* und B. *Vahlberg*, Ann. Chem. **454**, 287 (1927).

versetzt. Nach 48 Stdn. bei 5° wurde überschüss. Diazomethan und Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vak. getrocknet. Ausb. 3,27 g (98% d. Th.).

[$1\text{-}^{14}\text{C}$]-Guajacol (5): Das ungereinigte 4 wurde in 5 ml Piperidin 90 Min. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 30 ml Benzol verdünnt und durch Ausschütteln der benzol. Lösung das Piperidin mit insges. 100 ml $2n\text{-H}_2\text{SO}_4$ (in Portionen) extrahiert. Die Waschlösungen wurden nach Sättigung mit Na_2SO_4 mit Äther rückextrahiert. Die vereinigten Benzol- und Ätherlösungen wurden mit $2n\text{-NaOH}$ erschöpfend extrahiert, die wäßrig-alkal. Extrakte mit verd. H_2SO_4 vorsichtig angesäuert und im Extraktor mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand bei $90\text{--}100^\circ$ Luftbadtemp. und 10 Torr destilliert. Ausb. 850 mg (74% d. Th.), Schmp. $27\text{--}28^\circ$.

Synthese von [$2\text{-}^{14}\text{C}$]-Guajacol

[$1\text{-}^{14}\text{C}$]-Anisol (6): 10 mMol [$1\text{-}^{14}\text{C}$]-Phenol (Produkt der Fa. Hoechst, spezif. Akt. $48 \cdot 10^6$ dpm/mMol) wurden in 8 ml frisch destill. DMF gelöst und 5 g K_2CO_3 zugegeben. Unter Rühren wurden 2,4 ml Dimethylsulfat zutropft; nach einer Stde. wurde noch eine Stde. auf dem sied. Wasserbad erhitzt, erkalten gelassen und die K_2CO_3 -Dimethylsulfatzugabe noch 2mal wiederholt. Dann wurde auf 200 ml Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte mit verd. HCl und mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Äther vorsichtig abdestilliert. Bei einem Sdp. von 40° (760 mm) wurde die Destillation abgebrochen und die gesamte restliche Flüssigkeit bei 50° Luftbadtemp. und 12 Torr destilliert; das Auffangkugelrohr wurde mit Trockeneis gekühlt. Das erhaltene Anisol war noch lösungsmittelhaltig, doch wurden so Verluste an Produkt vermieden. Das Lösungsmittel störte bei der nachfolgenden Nitrierung nicht. (Aus Nitrierversuchen an reinem Anisol berechnet sich die Ausb. der Methylierung zu etwa 93% d. Th.)

[$1\text{-}^{14}\text{C}$]-o- und -p-Nitroanisol (7): Das Anisol (6) (+ etwas Äther und DMF) wurde vorsichtig in eine auf 0° gekühlte Mischung von 0,65 ml HNO_3 (Dichte 1,5) in 10 ml Ac_2O eingetropft; die Temperatur wurde unter 5° gehalten. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stde. bei 5° gehalten, dann auf Eiswasser gegossen und die Lösung mit Na_2CO_3 schwach alkalisch gemacht. Das Gemisch der Nitroprodukte wurde mit Äther extrahiert, der Äther abdestilliert und der Rückstand bei $80\text{--}90^\circ$ Luftbadtemp. und 0,2 Torr destilliert. Ausb. von Anisol ausgehend: 92% d. Th.; 86% d. Th., bez. auf Phenol.

[$2\text{-}^{14}\text{C}$]-o-Anisidin (8) und [$4\text{-}^{14}\text{C}$]-p-Anisidin: Das Gemisch der isomeren Mononitroverbindungen wurde in 50 ml Äthanol gelöst und mit 2,5 ml Hydrazinhydrat (98%) und Raney-Nickel reduziert¹². Die farblose Lösung wurde heiß vom Katalysator filtriert, das Äthanol abdestilliert und der Rückstand im Vak. destilliert. Das Destillat wurde säulenchromatographisch aufgetrennt [Säule 15 cm lang, Durchmesser 3 cm; Kieselgel 0,05—0,2 mm (Merck); CHCl_3 ; nach Isolierung des rascher wandernden o-Anisidins kann dann das p-Anisidin schneller mit Äther eluiert werden]. Ausb. 730 mg o-Anisidin (69% d. Th.), 286 mg p-Anisidin (27% d. Th.).

¹² Organikum, 9. Auflage (Verl. deutscher Wissensch.), S. 578, 719.

[2-¹⁴C]-Guajacol (**9**): Das o-Anisidin wurde in einer Mischung aus 1,1 ml konz. H₂SO₄ und 6 ml H₂O gelöst, die Lösung auf 0° gekühlt und langsam aus einer Pipette 500 mg NaNO₂, gelöst in 4 ml Wasser, zugetropft; die Pipettenspitze tauchte in die Lösung ein. Nach 20 Min. wurden etwa 300 mg Harnstoff zugesetzt; dann wurde die Lösung mit Eiswasser auf etwa 100 ml verdünnt.

In einem 250-ml-Dreihalskolben (Thermometer, das in die Lösung eintaucht; Tropftrichter, dessen Spitze in die Lösung eintaucht, mit seitlichem Ansatz zum Einleiten von N₂, Destillieraufsatz mit Gaseinleitrohr für Wasserdampf) wurde inzwischen eine Lösung aus 24 g CuSO₄ · 5 H₂O, 19 g (NH₄)₂SO₄ und 10 g Na₂SO₄ in 15,5 ml konz. H₂SO₄ und 37 ml H₂O unter Durchleiten von N₂ zum Sieden erhitzt. Aus dem Tropftrichter, der auf der dem Kolben zugewandten Seite mit Asbest abgeschirmt war, wurde nun die Diazoniumsalzlösung sehr langsam (während 1,5 Stdn.) in die siedende Verkohlung getropft und das gebildete Guajacol gleichzeitig mit Wasserdampf abdestilliert. Flüssigkeitsvolumen und Temp. (130 ± 5°) wurden möglichst konstant gehalten. Die Vorlage wurde mit Eis gekühlt. Ungefähr 1 l Destillat wurde gesammelt, mit NaHCO₃ schwach alkalisch gemacht und im Extraktor 48 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 90–100° Luftbadtemp. und 10 Torr destilliert. Ausb. 590 mg (80% d. Th.).

Syntheseweg zum 3-¹⁴C-, 2-¹⁴C- und 1-¹⁴C-Guajacol

Diese Synthese wurde nur als Vorversuch mit nicht-markierten Verbindungen durchgeführt.

5-Nitrosalicylsäure (**10**): 20 mMol Acetessigester wurden zu einer Lösung von 28 mMol Natriumnitromalonaldehyd-Hydrat¹³ in 80 ml 10proz. NaOH zugefügt. Die Mischung wurde bei 20° 24 Stdn. gerührt, mit HCl auf pH 1 gebracht und 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt getrocknet. Ausb. 3440 mg (Rohprodukt, 94% d. Th.).

2-Methoxy-5-nitro-benzoesäuremethylester (**11**): Das ungereinigte **10** wurde in Äther aufgenommen und mit äther. CH₂N₂-Lösung methyliert. Nach 24 Stdn. bei 20° wurde 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt, nach Erkalten filtriert, das Filtrat 3mal mit verd. NaOH gewaschen und Äther + CH₂N₂ abdestilliert. Das Rohprodukt war schmelzpunktsrein (99°). Ausb. 3650 mg (92% d. Th.).

2-Methoxy-5-amino-benzoesäuremethylester (**12**): Die Gesamtmenge von **11** wurde in 170 ml Äthanol gelöst, mit 250 mg Pd-Aktivkohle (10% Pd; Merck) versetzt und mit H₂ bei 20° und Normaldruck reduziert. Nach Aufnahme der ber. Menge wurde vom Katalysator filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei 120–130° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr destilliert. Ausb. 2910 mg (93% d. Th.), Schmp. 28–30° (keine Literaturangaben), weiße Kristalle, gut löslich in CHCl₃, CH₂Cl₂, Äthanol; schwer löslich in Äther.

2-Methoxy-benzoesäuremethylester (**13**): Die Gesamtmenge von **12** wurde in 10 ml Wasser und 5 ml konz. H₂SO₄ aufgenommen und bei 0–5° mit einer

¹³ Organic Syntheses, Coll. Vol. IV, 844.

möglichst konz. Lösung von 1400 mg NaNO_2 in Wasser diazotiert; die Pipettenspitze tauchte in die Lösung ein. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 Min. gerührt und dann 75 ml kaltes *THF* zugetropft; die Temp. wurde unter $+5^\circ$ gehalten. Danach wurde auf -5° abgekühlt und eine gesätt. Lösung von 18,5 g Natriumacetat $\cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ langsam zugetropft. Die Kühlmischung wurde entfernt und die Lösung unter Rühren langsam erwärmen gelassen. Bei etwa 15° setzte N_2 -Entwicklung ein. Nach 5 Stdn. wurden die entstandenen 2 Phasen getrennt, die wäßr. Phase mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet.

Nach Abdest. des Lösungsmittels kann **13** durch Vak.-Dest. rein dargestellt werden, doch wurde darauf verzichtet.

2-Methoxybenzoesäure (14): Die Lösung von **13** wurde am sied. Wasserbad weitgehend eingengt, mit 120 ml Methanol und 6 g KOH versetzt, 12 Stdn. zum Rückfluß erhitzt, die Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 70 ml H_2O gelöst. Die alkal. Lösung wurde 24 Stdn. mit Äther extrahiert, dann mit HCl angesäuert und nochmals 24 Stdn. extrahiert. Der Ätherextrakt der sauren Lösung wurde getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei $80\text{--}90^\circ$ Luftbadtemp. und 10 Torr destilliert. Ausb. 2140 mg (90% d. Th., bezogen auf **12**); Schmp. 98° (Lit.).

2-Methoxybenzoesäureamid (15): Die Gesamtmenge **14** wurde mit 7 ml SOCl_2 2 Stdn. zum Rückfluß erhitzt, das überschüss. SOCl_2 abdestilliert, zum ungereinigten Säurechlorid rasch 25 ml NH_3 (25%) zugegeben, das Kölbchen verschlossen und 30 Min. kräftig geschüttelt. Nach 2 Stdn. wurden Niederschlag und Lösung in einem Extraktor 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Der Äther wurde abdestilliert, das Säureamid im Vak.-Exsikk. getrocknet. Ausb. 90% d. Th. Die wäßr. Lösung im Extraktor wurde mit HCl angesäuert, mit Äther extrahiert und die wiedergewonnene Säure nochmals wie oben beschrieben umgesetzt; man erhält weitere 8% Säureamid. Ausb. 2080 mg (98% d. Th.).

o-Anisidin (16): Das ungereinigte **15** wurde in 75 ml einer etwa 0,5m- NaOCl -Lösung eingebracht. Nach vollständiger Auflösung des Amids wurde 30 Min. auf dem sied. Wasserbad erwärmt und danach 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Der Äther wurde abdestilliert, der Rückstand bei 60° Luftbadtemp. und 0,4 Torr destilliert. Ausb. 1475 mg (85% d. Th.).

Guajacol (17): Die Umsetzung von **16** erfolgte, wie oben für das $[2\text{-}^{14}\text{C}]\text{-Guajacol (9)}$ beschrieben.

Synthese von $[5\text{-}^{14}\text{C}]\text{-Guajacol}$

$[1\text{-}^{14}\text{C}]\text{-p-Nitrophenol (18)}$: 1450 mg (25 mMol) $[2\text{-}^{14}\text{C}]\text{-Aceton}$ (Radiochemical Centre, Amersham; spezif. Akt. $44 \cdot 10^6$ dpm/mMol) wurden in 200 ml Wasser aufgenommen und mit 18,6 g Natriumnitromalonaldehyd-Hydrat versetzt. Nach Auflösen des Salzes wurden unter Rühren 4,7 ml 25proz. NaOH zugegeben und die Mischung 72 Stdn. bei $2\text{--}5^\circ$, dann 120 Stdn. bei 20° gerührt, durch Einleiten von CO_2 neutralisiert und 72 Stdn. mit Äther extrahiert; das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Ausb. 2225 mg (Rohprodukt, 64% d. Th.).

$[1\text{-}^{14}\text{C}]\text{-p-Aminophenol (19)}$: **18** wurde in 30 ml Äthanol gelöst und mit Raney-Nickel und 5 ml Hydrazinhydrat reduziert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Ausb. 1690 mg (Rohprodukt, 97% d. Th.).

1-Phenyl-5-([1- ^{14}C]-4-amino-phenoxy)-tetrazol (20): **19** wurde in 100 ml Aceton gelöst, mit 2,88 g (16 mMol) 1-Phenyl-5-chlortetrazol¹⁴ und 6,2 g K_2CO_3 versetzt und die Mischung 72 Std. zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom K_2CO_3 filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausb. 3850 mg (98% d. Th.), Schmp. (Rohprodukt) 172—174°, Lit.⁹ 171—173°.

1-Phenyl-5-([1- ^{14}C]-4-acetamino-phenoxy)-tetrazol (21): **20** wurde in 60 ml Eisessig gelöst und mit 3 ml Ac_2O 8 Std. zum Rückfluß erhitzt.

Im Vorversuch wurde der Eisessig abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und abgesaugt. Ausb. 4,4 g (98% d. Th.); Schmp. 159—161° (keine Lit.). Das markierte Produkt wurde nicht isoliert, sondern in Lösung weiterverarbeitet.

[4- ^{14}C]-Acetanilid (22): Die Eisessiglösung von **21** wurde mit weiteren 60 ml Eisessig verdünnt, mit 400 mg Pd-Aktivkohle (10% Pd; Merck) versetzt und unter heftigem Rühren bei 60° und Normaldruck mit H_2 reduziert. Nach Aufnahme der ber. Menge wurde vom Katalysator filtriert und der Eisessig abdestilliert. Das Acetanilid wurde entweder in wenig CHCl_3 gelöst und das schwerer lösliche 1-Phenyl-tetrazol-5-on abfiltriert, oder besser das Anilid im Kugelrohr bei 0,2 Torr und 110—115° Luftbadtemp. vom nur in geringer Menge mitsublimierenden Tetrazolon abdestilliert. Hochreinigung konnte durch nochmalige Destillation erzielt werden, doch wurde darauf verzichtet. Ausb. bei Hochreinigung 1830 mg (91% d. Th.).

[4- ^{14}C]-Anilin (23): Das Acetanilid wurde mit 75 ml 15proz. H_2SO_4 6 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten der Lösung wurden geringe Mengen Tetrazolon abfiltriert, die Lösung vorsichtig alkalisch gemacht und mit Äther 48 Std. extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 80° Luftbadtemp. und 12 Torr destilliert. Ausb. 1197 mg (95% d. Th.).

[4- ^{14}C]-Phenol (24): Das Anilin wurde in 12 ml H_2O und 3,5 ml konz. H_2SO_4 gelöst, nach Abkühlen der Lösung auf 0—5° mit 1250 mg NaNO_2 in 10 ml Wasser diazotiert und, wie in der Literatur¹⁰ angegeben, zum Phenol verkocht. Der Verkochlösung wurden zusätzlich 10 g Harnstoff zugefügt. Der Ätherextrakt des Wasserdampfdestillats wurde destilliert. Ausb. 1100 mg (91% d. Th.), Schmp. 37—38° (Lit. 41°).

[5- ^{14}C]-Guajacol (25): Das [4- ^{14}C]-Phenol wurde methyliert, nitriert, reduziert, die Isomeren getrennt und das o-Anisidin in das [5- ^{14}C]-Guajacol, wie für das [2- ^{14}C]-Guajacol (**9**) beschrieben, umgewandelt.

¹⁴ C. A. Magiulli und R. A. Paine, Belg. Pat. 671 407 (1966); Chem. Abstr. **65**, 8926 (1966); P. S. Pelkis und Ts. S. Dunaevska, Mem. Inst. Chem. Acad. Sci. Ukr. SSR **6**, 163 (1940); J. C. Kauer und W. A. Sheppard, J. Org. Chem. **32**, 3580 (1967).