

Karl Dimroth, Armin Berndt¹⁾ und Robert Volland²⁾

Synthesen isotop markierter 2.4.6-Triphenyl-phenole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Marburg/L.

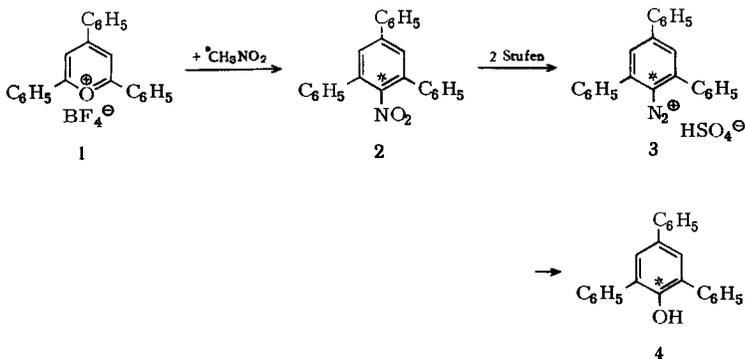
(Eingegangen am 10. März 1966)

Zur Ermittlung der Spindichteverteilung des ungepaarten Elektrons im 2.4.6-Triphenyl-phenoxy-Radikal³⁾ benötigten wir 2.4.6-Triphenyl-phenole, bei denen die C-Atome 1, 2, 3 oder 4 durch ¹³C, das O-Atom durch ¹⁷O und bestimmte H-Atome durch Deuterium ersetzt sind. Ihre Synthese sowie die Synthese des [¹⁸O]-2.4.6-Triphenyl-phenols und des hieraus erhältlichen Radikals und seines Dimeren werden hier beschrieben.

1. ¹³C-Markierungen des zentralen Benzolringes an C-1, an C-3 bzw. C-5, an C-2 bzw. C-6 und an C-4 im 2.4.6-Triphenyl-phenol

Die Synthese aromatischer Verbindungen durch Kondensation von Pyryliumsalzen mit Nitromethan⁴⁾ läßt sich in verschiedenen Varianten zu einer sehr einfachen Synthese isotop markierter Benzol-Derivate verwenden. Folgende ¹³C-Markierungen wurden ausgeführt:

a) *Markierung an C-1*: 2.4.6-Triphenyl-pyrylium-fluoroborat (1) wird mit ¹³CH₃NO₂ (aus ¹³CH₃J und AgNO₂) zu [1-¹³C]-2.4.6-Triphenyl-nitrobenzol (2) in 71-proz. Ausb. umgesetzt. Durch Reduktion entsteht quantitativ das [¹³C]Anilin, das zu 3 diazotiert und zum [1-¹³C]-2.4.6-Triphenyl-phenol (4) verkocht wird:



Die Verschiebung der IR-Banden des mit dem [1-¹³C]-2.4.6-Triphenyl-phenoxy-Radikal (5) im Gleichgewicht stehenden Dimeren 6 (für das die hier angegebene

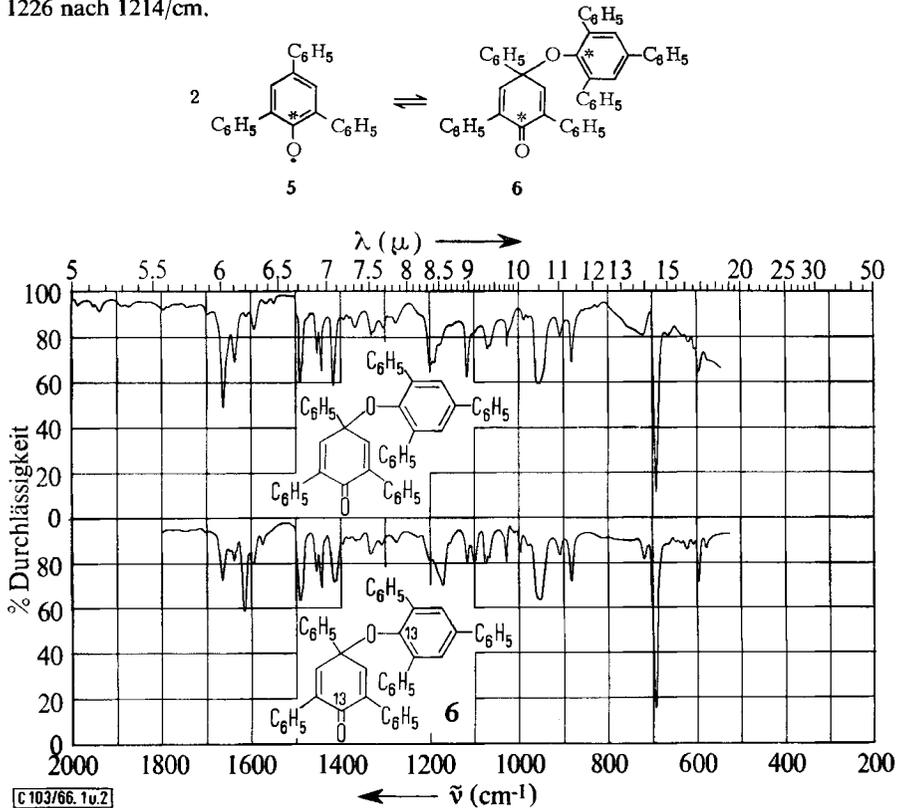
¹⁾ A. Berndt, Dissertat. Univ. Marburg 1965.

²⁾ R. Volland, Dissertat. Univ. Marburg 1966.

³⁾ K. Dimroth, A. Berndt, F. Bär, A. Schweig und R. Volland, *Angew. Chem.* **78** (1966), im Druck.

⁴⁾ K. Dimroth, *Angew. Chem.* **72**, 331 (1960); K. Dimroth und K. H. Wolf, *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Vol. 3, S. 357, Academic Press Inc., New York 1964.

p-Chinolphenoläther-Struktur gesichert ist⁵⁾ bestätigt die Markierung an C-1: Die C=O-Doppelbindungsbande von 1665/cm ist bei dem ¹³C-Isomeren nach 1616/cm, also um 49/cm verschoben; für die einfache C=O-Gruppenfrequenz berechnet sich eine Verschiebung von 37/cm. Die >C–O-Einfachbindung in **6** erfährt eine Frequenzverschiebung von 1201 nach 1172/cm, also um 29/cm, während 27/cm berechnet wurden. Auch im Phenol **4** findet man eine Verschiebung der >C–O-Bande von 1226 nach 1214/cm.

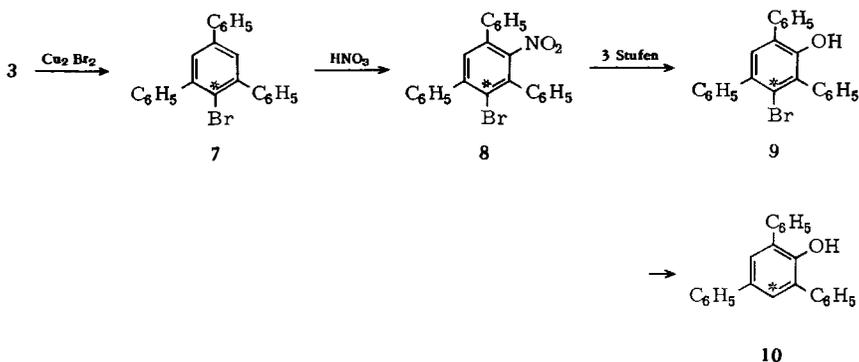


Abbild. 1 und 2. IR-Spektren (in CCl₄)
 1. des Dimeren aus 2.4.6-Triphenyl-phenol
 2. des Dimeren **6** aus [1-¹³C]-2.4.6-Triphenyl-phenol

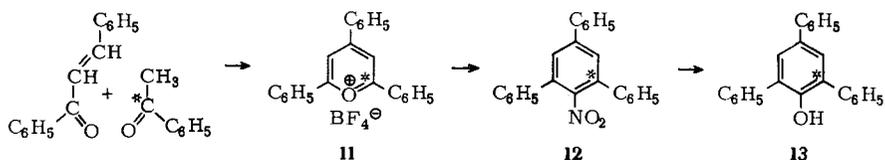
b) *Markierung an C-3 bzw. C-5*: Ausgangsmaterial ist das Diazoniumsalz **3**. Es wird mit Cu₂Br₂ in das C-1-markierte 2.4.6-Triphenyl-brombenzol (**7**) übergeführt. Nitrierung ergibt [1-¹³C]-1-Brom-3-nitro-2.4.6-triphenyl-benzol⁶⁾ (**8**), das reduziert, diazotiert und zum [3-¹³C]-3-Brom-2.4.6-triphenyl-phenol (**9**) verkocht wird. Durch Behandeln mit *n*-Butyl-lithium erhält man die Lithium-Verbindung, die mit H₂O das an C-3 markierte [3-¹³C]-2.4.6-Triphenyl-phenol (**10**) liefert:

⁵⁾ K. Dimroth und A. Berndt, *Angew. Chem.* **76**, 434 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 385 (1964).

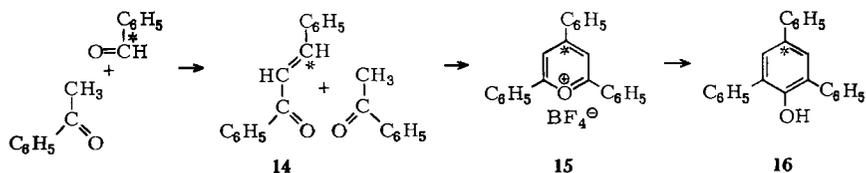
⁶⁾ K. Schlömer, *Dissertat. Univ. Marburg* 1959.



c) *Markierung an C-2 bzw. C-6:* Hierzu stellt man aus [7-¹³C]Acetophenon und Benzalacetophenon das an C-2 (bzw. C-6) markierte Pyrylium-fluorborat **11** her, das in der üblichen Weise mit Nitromethan in [2-¹³C]-2.4.6-Triphenyl-nitrobenzol (**12**) übergeführt und über das Anilin-Derivat in das an C-2 bzw. C-6 markierte [2-¹³C]-2.4.6-Triphenyl-phenol (**13**) umgewandelt wird:



d) *Markierung an C-4:* Ausgangsprodukt ist das Pyryliumsalz **15**, das man aus [7-¹³C]Benzaldehyd durch Kondensation mit 2 Moläquiv. Acetophenon über die Zwischenstufe des markierten Benzalacetophenons (**14**) und des [3-¹³C]-1.3.5-Triphenyl-pentandions-(1.5) erhält. Nitromethan-Kondensation und alle übrigen Reaktionen verlaufen analog den oben beschriebenen Umsetzungen.



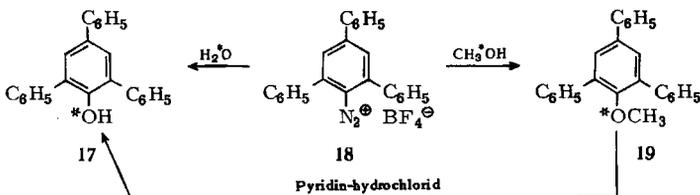
Das IR-Spektrum des durch Dehydrieren von **16** erhaltenen Dimeren zeigt eine Verschiebung der Bande von 958 nach 948/cm, die wir der Schwingung von C-4 zum Phenoläther-Sauerstoffatom des *p*-Chinols zuschreiben.

2. ¹⁸O- und ¹⁷O-Markierungen des Triphenylphenols ⁷⁾

Ausgangsmaterial ist 2.4.6-Triphenyl-diazonium-fluorborat (**18**). Alle Versuche, das hydrophobe Diazoniumsalz direkt mit H₂O umzusetzen, führten nur zu 2.4.6-Triphenyl-fluorbenzol. Mit Methanol in Nitromethan als Lösungsmittel (das selbst

⁷⁾ Wir sind Prof. D. Samuel, The Weizmann Institute of Science, Rehovoth, Israel, für die großzügige Überlassung von ¹⁷O- und ¹⁸O-markierten H₂O bzw. CH₃OH zu großem Dank verpflichtet.

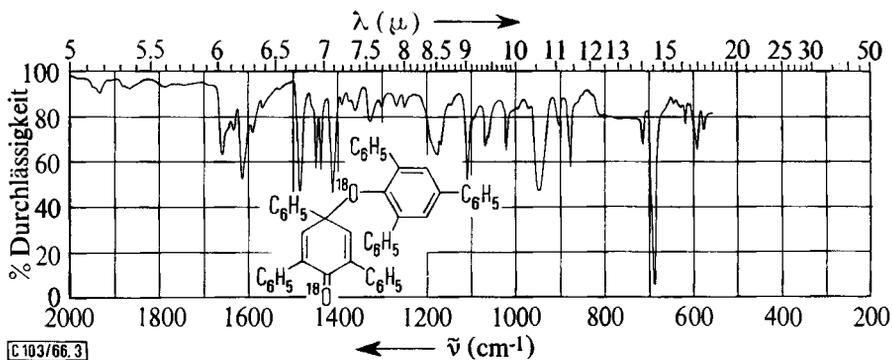
nicht zu Triphenylphenol reagiert) entsteht in guter Ausbeute 2.4.6-Triphenyl-phenol (nicht der Methyläther!), mit $\text{CH}_3^{18}\text{OH}$ jedoch entsteht ein nicht ^{18}O -markiertes Phenol. Der Mechanismus dieser unerwarteten Reaktion ist noch nicht geklärt. Auch in Acetonitril/Wasser erhält man nicht das gesuchte Phenol. Hier entsteht 2.4.6-Triphenyl-acetanilid, wobei ein Nitriliumsalz Zwischenprodukt sein dürfte. Mit Chlorbenzol/ H_2O erhält man in der Hauptsache 2.4.6-Triphenyl-fluorbenzol.



Wir haben daher das Diazoniumsalz 18 ohne Lösungsvermittler in Suspension mit $\text{CH}_3^{18}\text{OH}$ umgesetzt. Hierbei entsteht das [^{18}O]-2.4.6-Triphenyl-anisol (19); allerdings ist ein relativ großer Methanolüberschuß erforderlich. Durch die Verschiebung der >C=O - und >C-O -Banden von 1228 und 1008/cm auf 1216 und 984/cm ist die ^{18}O -Markierung gesichert. Die Spaltung des Rohanils 19 mit Pyridinhydrochlorid zum Phenol 17 gelingt glatt. Das Phenol kann entweder durch Chromatographie an Al_2O_3 oder über das schwerlösliche Dimere nach der Dehydrierung zum Radikal gereinigt werden. Die IR-Spektren lassen die ^{18}O -Markierung durch die Verlagerung der OH-Bande von 3553 nach 3544/cm und der Aryl-O-Bande von 1226 nach 1218/cm deutlich erkennen.

Da uns zur ^{17}O -Markierung nur $^{17}\text{OH}_2$ zur Verfügung stand, haben wir das Diazoniumsalz 18 mit $^{17}\text{OH}_2$ in Gegenwart von etwas Methanol als Lösungsvermittler umgesetzt. Das [^{17}O]Phenol 17 wird vom nichtmarkierten Anisol 19 chromatographisch getrennt.

Von besonderem Interesse sind die IR-Spektren des aus dem [^{18}O]Phenol 17 durch Dehydrierung gebildeten kristallisierten Dimeren⁵⁾. Die Verschiebung der C=O - und der >C-O -Bande zeigt eindeutig, daß es sich um einen Chinol-aryläther handelt (siehe Formel 6).

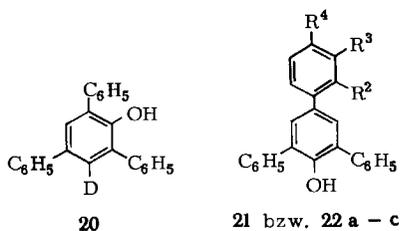


Abbild. 3. IR-Spektrum (in CCl_4) des Dimeren aus [^{18}O]-2.4.6-Triphenyl-phenol

3. Markierungen durch Deuterium

a) *Deuterierung an C-3 bzw. C-5 des zentralen Benzolringes*: Ausgangsmaterial ist das nichtmarkierte Bromphenol **9**. Mit n-Butyl-lithium entsteht die Dilithium-Verbindung, aus der mit D₂O das 3-Deutero-2.4.6-triphenyl-phenol (**20**) erhalten wird.

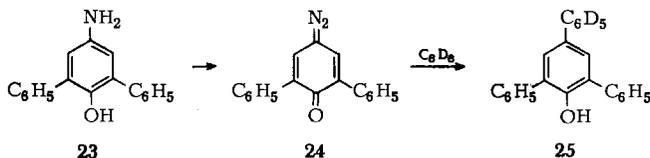
b) *Deuterierung an C-2 bzw. C-6, an C-3 bzw. C-5 und an C-4, im Phenylrest an C-4*: Hierzu dienen die durch Pyryliumsalz-Nitromethan-Kondensation zugänglichen Bromphenole **21a–c**⁸⁾, die in gleicher Weise über die Lithium-Verbindungen mit D₂O zu **22a–c** deuteriert wurden:



21	R ²	R ³	R ⁴	22	R ²	R ³	R ⁴
a	Br	H	H	a	D	H	H
b	H	Br	H	b	H	D	H
c	H	H	Br	c	H	H	D

Analog erhält man aus 4-Phenyl-2.6-bis-[*p*-brom-phenyl]-phenol das 4-Phenyl-2.6-bis-[*p*-deutero-phenyl]-phenol.

c) *Penta-Deuterierung des Phenylrestes an C-4*: Durch Thermolyse des aus 4-Amino-2.6-diphenyl-phenol (**23**)⁹⁾ erhältlichen Diazooxids **24** in Hexadeuterobenzol entsteht 2.6-Diphenyl-4-[pentadeutero-phenyl]-phenol (**25**) mit dem erwarteten Deuteriumgehalt.



d) *Deuterierung der peripheren Phenylreste nach Kharasch*¹⁰⁾: Die photochemische Arylierung von 2.4.6-Trijod-phenol (**26a**) mit Hexadeuterobenzol führt zu 2.4.6-Tris-[pentadeutero-phenyl]-phenol (**27a**). Allerdings zeigten die isolierten Verbindungen einen zu kleinen Gehalt an Deuterium^{11, 13)}. Die Ursache für den Deuteriumverlust

⁸⁾ K. Blöcher, Dissertat. Univ. Marburg 1961; K. H. Müller, Dissertat. Univ. Marburg 1963.

⁹⁾ H. D. Schminke, Dissertat. Univ. Marburg 1961; H. B. Hill, Amer. chem. J. **24**, 7 (1900).

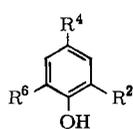
¹⁰⁾ N. Kharasch, W. Wolf, T. J. Erpelding, P. G. Naylor und L. Tokes, Chem. and Ind. **1962**, 1720.

¹¹⁾ Den ersten Hinweis darauf gab das ENDOR¹²⁾-Spektrum des 2.4.6-Tris-[pentadeutero-phenyl]-phenoxyls: J. S. Hyde, unveröffentlichte Privatmitteil.

¹²⁾ J. S. Hyde, J. chem. Physics **43**, 1806 (1965).

¹³⁾ Wir danken Herrn Dr. Jost, Ammoniaklaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen, sehr herzlich für die Durchführung der Deuterium-Analysen von **25**, **27a** und **27b**.

konnte bisher nicht ermittelt werden. In ähnlicher Weise erhielten wir aus den jodierten Phenolen **26b–d** die teilweise deuterierten 2.4.6-Triphenyl-phenole **27b–c** und das 2.6-Diphenyl-4-cyan-phenol **27d**.

 26, 27	26			27			
	R ²	R ⁴	R ⁶	R ²	R ⁴	R ⁶	
a	J	J	J	a	C ₆ D ₅	C ₆ D ₅	C ₆ D ₅
b	J	C ₆ H ₅	J	b	C ₆ D ₅	C ₆ H ₅	C ₆ D ₅
c	J	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	c	C ₆ D ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
d	J	CN	J	d	C ₆ D ₅	CN	C ₆ D ₅ ¹⁴⁾

4. Charakteristische IR-Banden der durch ¹⁸O bzw. an C-1 und C-4 durch ¹³C markierten 2.4.6-Triphenyl-phenole und deren Phenoxy-Dimeren **6** (in CCl₄)

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht der Verschiebungen von IR-Banden, die durch die Markierungen mit ¹³C an C-1 und C-4 und durch ¹⁸O in 2.4.6-Triphenyl-phenol, 2.4.6-Triphenyl-anisol und in dem durch Dehydrierung von 2.4.6-Triphenyl-phenol entstehenden 2.4.6-Triphenyl-*p*-chinol-[2.4.6-triphenyl-phenyläther] (**6**) auftreten.

1. 2.4.6-Triphenyl-phenol

νC–O-Bande (cm ⁻¹)	unmarkiert	¹⁸ O-markiert	¹³ C-1-markiert
	1226	1218	1214

2. 2.4.6-Triphenyl-anisol

	unmarkiert	¹⁸ O-markiert
O–CH ₃ -Bande (cm ⁻¹)	1008	984
νC ₁ –O-Bande (cm ⁻¹)	1228	1216

3. 2.4.6-Triphenyl-*p*-chinol-[2.4.6-triphenyl-phenyläther] (**6**)

	unmarkiert	¹⁸ O-markiert	¹³ C-markiert
C=O-Bande (cm ⁻¹)	1665	1620	1616
νC–O-Bande (cm ⁻¹)	1201	1185	1172
νC–O-Bande (cm ⁻¹)	958	956	948

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die großzügige finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. [¹³C]Nitromethan: (In Anlehnung an die Vorschrift zur Darstellung von [¹⁴C]Nitromethan¹⁵⁾ Zu 2.0 g [¹³C]Methyljodid (57.5 At.-% ¹³C)¹⁶⁾, das bei –78° eingefroren wird, gibt man 4.0 g Silbernitrit und setzt sofort einen mit Methanol von –60° gekühlten Rückflußkühler auf. Nach dem Auftauen setzt eine heftige Reaktion ein, nach deren Abklingen zur Vervollständigung der Umsetzung allmählich auf 85° erhitzt wird. Man läßt die Temperatur des Methanols im Rückflußkühler auf +10° ansteigen, wobei das als Nebenprodukt entstehende Methylnitrit entweicht. Durch Destillation erhält man 0.64 g [¹³C]Nitromethan (74%).

¹⁴⁾ Die Darstellung der unmarkierten Verbindung, erstmals erhalten von *H. D. Schminke*⁹⁾, haben auf diesem Wege auch *E. N. Ugochugwu* und *R. L. Wain*, *Chem. and Ind.* **1965**, 35, beschrieben.

¹⁵⁾ *J. C. Sowden*, *J. biol. Chemistry* **180**, 56 (1949).

¹⁶⁾ *Merck, Sharp und Dohme of Canada, Ltd.* Montreal.

2. $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-nitrobenzol (2): Zu einer Suspension von 640 mg (10.4 mMol) $[^{13}C]$ Nitromethan und 5.65 g (11.4 mMol) 2.4.6-Triphenyl-pyrylium-fluoroborat (1) in 25 ccm absol. Äthanol fügt man 6.5 ccm (ca. 47 mMol) Triäthylamin. Nach wenigen Minuten Schütteln erhält man eine rotbraune Lösung, die 3.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt wird. Die Reaktionsmischung wird in Benzol aufgenommen, mit 2*n* H₂SO₄ sowie Wasser gewaschen, getrocknet und über Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. I) filtriert. Das schwach gelbliche Filtrat wird eingedampft und einmal aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. (einschließlich aufgearbeiteter Mutterlauge) 2.59 g (71%), Schmp. 143–144° (Lit. 17): 144–145°.

3. $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-phenol (4): 421 mg (1.2 mMol) $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-nitrobenzol (2) werden in Dioxan bei Normaldruck und Raumtemp. mit Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Das erhaltene Roh-Anilin wird in einer Mischung von 15 ccm Eisessig und 3 ccm konz. Schwefelsäure mit 150 mg (2.2 mMol) Natriumnitrit in 2 ccm Wasser bei 8° diazotiert und überschüss. Nitrit nach einigem Rühren mit Amidosulfonsäure zerstört. Die Lösung des $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-benzoldiazonium-Salzes (3) tropft man zum Verkochen in eine siedende, gut gerührte Mischung von 50 ccm Wasser und 15 ccm konz. Schwefelsäure. Nach dem Erkalten wird mit Benzol extrahiert, dieses gründlich mit Wasser gewaschen, eingedampft, getrocknet und über Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. I) filtriert. Aus dem eingedampften Filtrat erhält man (aus Eisessig) farblose Kristalle, die bei 147–149° schmelzen. Ausb. 137.5 mg (35%, bez. auf 2).

Bei der Oxydation von 62 mg dieses Phenols in Äther mit alkalischer Kalium-hexacyanoferrat(III)-Lösung erhält man 47 mg (76%) $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-phenoxy-Dimeres (6).

4. $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-brombenzol (7): 2.11 g (6 mMol) $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-nitrobenzol (2) werden, wie unter 3., hydriert und diazotiert. Die Lösung des Diazonium-Salzes läßt man in eine Lösung von Cu₂Br₂ in 50-proz. Bromwasserstoffsäure eintropfen. Man suspendiert das ausgefallene komplexe Diazonium-Salz in 50 ccm 50-proz. Bromwasserstoffsäure und erhitzt unter Rühren 3½ Stdn. auf 70°. Nach dem Erkalten wird in Benzol aufgenommen, dieses gewaschen und getrocknet und über Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. I) filtriert. Die nach dem Eindampfen und zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig erhaltenen farblosen Kristalle schmelzen bei 127–129° (M. Saure¹⁸): 126–127°. Ausb. (einschließlich aufgearbeiteter Mutterlauge) 1.53 g (66%, bez. auf 2).

5. $[3-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-phenol (10): 1.0 g (2.6 mMol) $[1-^{13}C]$ -2.4.6-Triphenyl-brombenzol (7) in 12.5 ccm Eisessig wird bei 82–85° unter Rühren mit 4 ccm konz. Salpetersäure (d 1.52) nitriert. Beim Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der nach 12stdg. Stehenlassen bei 0° isoliert wird. Hieraus werden mit 15 ccm Essigester 180 mg röhes $[3-^{13}C]$ -3-Brom-1-nitro-2.4.6-triphenyl-benzol (8) extrahiert (Schmp. 230–240°, Lit. 6): 246–247° für die nicht markierte Verb.). Dieses wird ohne weitere Reinigung hydriert, diazotiert und verkocht. Das erhaltene rohe $[3-^{13}C]$ -3-Brom-2.4.6-triphenyl-phenol (9) wird über das Acetat gereinigt. Dazu wird es in Acetanhydrid mit etwas Natriumacetat eine Stde. zum Sieden erhitzt. Das Acetat wird durch Filtrieren über Aluminiumoxid und Umkristallisieren aus Äthanol in farblosen Kristallen vom Schmp. 147–151° gewonnen (Lit. 6): 152°. Die erhaltenen 61.3 mg Acetat erhitzt man mit 1 g KOH in 15 ccm Methanol eine Stde. zum Sieden und erhält durch Eingießen der Reaktionsmischung in 2*n* HCl $[3-^{13}C]$ -3-Brom-2.4.6-triphenyl-phenol, das scharf getrocknet und dann in Benzol mit überschüss. *n*-Butyl-lithium 3 Stdn. unter Reinstickstoff gerührt wird. Die metallorganische Verbindung wird mit Wasser zersetzt. Aus der Benzolphase gewinnt man nach Umkristallisieren aus Eisessig farblose Kristalle, die bei 146–148° schmelzen. Ausb. 35 mg (3.8%, bez. auf 7).

17) K. Dimroth, G. Bräuninger und G. Neubauer, Chem. Ber. 90, 1634 (1957).

18) M. Saure, Dissertat. Univ. Marburg 1959.

6. [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzoessäure¹⁹⁾ wird aus [^{13}C]Kohlendioxid (55 At.-% ^{13}C) und Phenylmagnesiumbromid hergestellt. Unter Verwendung eines 20-proz. Überschusses an Phenylmagnesiumbromid kann die Ausb. auf 92% (bez. auf $^{13}\text{CO}_2$) gesteigert werden. Die bei der Reaktion anfallende Benzoessäure schmilzt bei 120–121°.

7. [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Acetophenon: Aus 1.4 g (11.5 mMol) [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzoessäure und Thionylchlorid werden 1.4 g (10 mMol) [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzoylchlorid (90%) gewonnen, das mit Dimethylcadmium in Benzol zu 0.8 g (6.7 mMol) [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Acetophenon²⁰⁾ (Sdp.₁₄ 81°) umgesetzt wird (67%).

8. [$1\text{-}^{13}\text{C}$]-1.3.5-Triphenyl-pentandion-(1.5): In 0.8 g (6.7 mMol) [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Acetophenon und 0.75 ccm Methanol werden 1.4 g (6.7 mMol) Benzalacetophenon heiß gelöst. Man läßt 3 ccm 10-proz. Natriummethylat-Lösung zutropfen, erhitzt unter Rühren 10 Min. rückfließend und läßt dann erkalten. Der anfallende Kristallbrei wird mit 2 ccm Methanol/Eisessig verrieben und abgesaugt: 1.75 g Rohdiketon.

9. [$2\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-pyrylium-fluoroborat (11): Die 1.75 g (5.3 mMol) [$1\text{-}^{13}\text{C}$]-1.3.5-Triphenyl-pentandion-(1.5) werden als Rohprodukt in Eisessig mit einem 5-proz. Überschuß an Triphenylcarbonium-fluoroborat²¹⁾ zu 1.65 g Pyryliumsalz 11 (80%), das kristallin anfällt und bei 210–213° schmilzt, oxydiert.

10. [$2\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-phenol (13): Nach den oben angegebenen Versuchsbeschreibungen wird aus dem [$2\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-pyrylium-fluoroborat (11) über das [$2\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-nitrobenzol (12) das in 2-Stellung ^{13}C -markierte Phenol 13 erhalten (Eigenschaften und Ausbeuten wie oben).

11. [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzaldehyd: 2.2 g (18 mMol) [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzoessäure werden mit Lithiumaluminiumhydrid²²⁾ zu 1.75 g [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzylalkohol (90%) reduziert, der Alkohol sodann in Pyridin mit Blei(IV)-acetat²³⁾ zum [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzaldehyd oxydiert. Nach Beendigung des Oxydationsprozesses wird mit Wasser versetzt und dann mit Benzol mehrfach extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit Wasser und verd. Salzsäure gewaschen, durch geglühtes Natriumsulfat filtriert und schließlich bei vermindertem Druck destilliert (Sdp.₁₂ 64–65°): 1.1 g [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzaldehyd (65%).

12. [$\beta\text{-}^{13}\text{C}$]Benzalacetophenon (14): Aus 1.1 g (10.4 mMol) [$7\text{-}^{13}\text{C}$]Benzaldehyd und 1.25 g (10.4 mMol) Acetophenon werden durch alkalische Kondensation²⁴⁾ 1.95 g [$\beta\text{-}^{13}\text{C}$]Benzalacetophenon (Schmp. 56–57°) erhalten (93%).

13. [$4\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-phenol (16): Über [$3\text{-}^{13}\text{C}$]-1.3.5-Triphenyl-pentandion-(1.5), [$4\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-pyrylium-fluoroborat (15), [$4\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-nitrobenzol wird schließlich das [$4\text{-}^{13}\text{C}$]-2.4.6-Triphenyl-phenol erhalten (Eigenschaften und Ausbeuten wie oben).

14. [^{18}O]-2.4.6-Triphenyl-anisol (19): Eine Suspension von 306 mg (0.73 mMol) 2.4.6-Triphenyl-benzoldiazonium-fluoroborat (18) (umgefällt aus wasserfreiem Acetonitril mit trockenem Äther) in 843 mg (25.5 mMol) [^{18}O]Methanol (ca. 55 At.-% ^{18}O) wird 2 1/2 Stdn. auf 65–70° und zur Vervollständigung der Umsetzung noch 1/2 Stde. auf 75° erhitzt. Durch Destillation kann man 602 mg (18.2 mMol) [^{18}O]Methanol zurückgewinnen. Darin suspendiert man weitere 181 mg (0.34 mMol) 18, verfährt wie oben und gewinnt 370 mg [^{18}O]-Methanol zurück.

¹⁹⁾ W. G. Dauben, J. C. Reid und P. E. Yankwich, Analytic. Chem. 19, 828 (1947).

²⁰⁾ J. Cason, J. Amer. chem. Soc. 68, 2078 (1946).

²¹⁾ M. Siemiatycki und R. Fugnitto, Bull. Soc. chim. France 1961, 538.

²²⁾ R. F. Nystrom und W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 69, 2548 (1947).

²³⁾ R. E. Partch, Tetrahedron Letters [London] 1964, 3071.

²⁴⁾ C. Weygand und L. Mensdorf, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1825 (1935).

Die braunen Destillationsrückstände werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und über basisches Al_2O_3 filtriert. Eindampfen liefert 375 mg farbloses Roh-Anisol (19), das nicht weiter gereinigt wurde, um Substanzverluste zu vermeiden.

Das Intensitätsverhältnis der IR-Banden bei 1008 (^{16}O) und 984/cm (^{18}O) entspricht dem Verhältnis der Banden bei 1029 (^{16}O) und 1003/cm (^{18}O) des markierten Ausgangsmethanols. Eine merkliche Isotopenverdünnung ist bei der Synthese nicht eingetreten.

15. [^{18}O]-2.4.6-Triphenyl-phenol (17a): 350 mg rohes [^{18}O]-2.4.6-Triphenyl-anisol (19) werden mit 4 g Pyridin-hydrochlorid²⁵⁾ 5 1/2 Stdn. auf 225–230° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser durchgearbeitet, abgesaugt und getrocknet. Man löst in Benzol, filtriert über neutrales Al_2O_3 und erhält beim Eindampfen 294 mg farbloses Produkt, das zu 60% aus [^{18}O]-2.4.6-Triphenyl-phenol (17a) besteht, wie die Oxydation eines Teiles zum Phenoxyl und dessen Titration mit eingestellter Hydrochinonlösung in Aceton zeigt. Ausb. 176 mg (48%, bez. auf 18).

Zur Reindarstellung des Phenols (17a) werden 185 mg Rohphenol in 2 ccm Diäthyläther mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung kräftig geschüttelt. Das nach wenigen Min. ausfallende Radikal-Dimere wird abgesaugt, gründlich mit Wasser und am Schluß mit wenig Äther gewaschen. Man löst es in Benzol und reduziert mit KJ in Aceton unter Zusatz von wenig Eisessig zum Phenol (17a). Das dabei gebildete Jod wird mit wäßr. Thiosulfat-Lösung reduziert. Aus der gewaschenen, eingedampften organischen Phase erhält man beim Umkristallisieren aus Eisessig farblose Kristalle vom Schmp. 149–150°. Ausb. 63 mg, entspr. 57% des im eingesetzten Rohprodukt enthaltenen Phenols (17a).

16. [^{17}O]-2.4.6-Triphenyl-phenol (17b): 261 mg (0.62 mMol) 2.4.6-Triphenyl-benzol-diazonium-fluoroborat (18) werden in einer Mischung von 0.55 ccm (ca. 14 mMol) absol. Methanol (als Lösungsvermittler) und 223.5 mg (12 mMol) $^{17}\text{OH}_2$ (13 At.-% ^{17}O) suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß 10 Tage lang auf ca. 65° erhitzt. (Bei höherer Temperatur erhält man nur noch Spuren Phenol!) Um dann noch immer nicht umgesetztes 18 (das bei der Aufarbeitung unmarkiertes Triphenyl-phenol geben könnte) zu zerstören, wird das Reaktionsgemisch in trockenem Benzol aufgenommen und nach Zugabe von 1 ccm absol. Methanol 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Man wäscht sodann mit Wasser und entfernt braune Verunreinigung durch Filtration an Kieselgel. In einem Teil des Eluats wird die Ausbeute an Phenol (17b) durch Oxydation zum Phenoxyl und Titration mit Hydrochinon zu 29.5 mg bestimmt. Zur weiteren Reinigung wird an saurem Al_2O_3 chromatographiert. Man eluiert mit Benzol, bis beim Eindampfen des Eluats kein Rückstand hinterbleibt. Das gesamte Phenol (17b) bleibt als grüne Zone auf der Säule haften, eine darüber befindliche braune Zone wird durch Zerschneiden der Säule und Herauskratzen entfernt. Dann wird das Phenol mit Benzol/Chloroform und schließlich Benzol/Methanol eluiert. Der nach dem Eindampfen verbleibende Rückstand wird wie 17a über das Radikal-Dimere gereinigt.

Ein Vergleich der Intensitäten der Hyperfeinstrukturlinien des ESR-Spektrums des aus 17b erhaltenen Radikals ergibt einen ^{17}O -Gehalt von 13 At.-%. Bei der Synthese ist also kein meßbarer Isotopenverlust eingetreten.

17. 2.6-Diphenyl-4-[p-deutero-phenyl]-phenol (22c): Zu einer Lösung von 2.0 g (5 mMol) 2.6-Diphenyl-4-[p-brom-phenyl]-phenol (21c) in 100 ccm sorgfältig getrocknetem Äther tropft man unter Rühren 12.5 mMol n-Butyl-lithium in 20 ccm Benzol. Man arbeitet unter Reinstickstoff und peinlichem Feuchtigkeitsausschluß. Nach 1stdg. Rühren zersetzt man die metallorganische Verbindung durch Zugabe von 1 ccm (ca. 50 mMol) D_2O (ca. 99.4 At.-% D),

²⁵⁾ V. Prey, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 156 (1943).

rührt eine weitere Stde., filtriert das ausgeschiedene LiOD ab, wäscht mit Äther und dampft das Filtrat ein. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man 1.0 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. 147.5—148.5°.

Im IR findet man eine scharfe Bande bei 2273/cm, die der C—D-Schwingung zuzuordnen ist. Der Deuteriumgehalt wurde NMR-spektroskopisch zu $88 \pm 7\%$ bestimmt.

3-Deutero-2.4.6-triphenyl-phenol (20), *2.6-Diphenyl-4-[m-deutero-phenyl]-phenol (22b)*, *2.6-Diphenyl-4-[o-deutero-phenyl]-phenol (22a)* und *4-Phenyl-2.6-bis-[p-deutero-phenyl]-phenol* wurden auf dem gleichen Wege aus den entsprechenden Bromderivaten des 2.4.6-Triphenyl-phenols erhalten.

18. *2.6-Diphenyl-4-diazo-benzol-1-oxid (24)*: 1.0 g (3.8 mMol) *4-Amino-2.6-diphenyl-phenol (23)* wird in 100 ccm 1*n* H₂SO₄ heiß gelöst. Man kühlt unter Rühren rasch im Eisbad auf 0° (um eine möglichst feine Suspension zu erhalten) und tropft eine Lösung von 400 mg (5.8 mMol) NaNO₂ in 10 ccm Wasser zu. Nach 2stdg. Rühren saugt man das braune Produkt ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet i. Vak. über KOH. Rohausb. 1 g (96%). Aus Chloroform kommen ziegelrote Stäbchen, die sich ab 120° braun färben und bei 210° erweichen. Ausb. 0.5 g (48%).

C₁₈H₂N₂O (272.3) Ber. N 10.29 Gef. N 10.32

19. *2.6-Diphenyl-4-[pentadeuterophenyl]-phenol (25)*: Eine Suspension von 420 mg (1.54 mMol) **24** in 10 ccm C₆D₆ wird zunächst eine Stde. auf 75° erhitzt und dann, nachdem die lebhaft Gasentwicklung abgeklungen ist, noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, um das Diazooxid restlos umzusetzen. Der größte Teil des Hexadeuterobenzols kann durch Destillation zurückgewonnen werden. Der tiefrote, schmierige Rückstand wird über Silikagel filtriert, das schwach gelbliche Filtrat eingedampft und zweimal aus Eisessig umkristallisiert. Von der durch Titration ermittelten Rohausb. (188 mg = 37%) verbleiben dann noch 82 mg (16%) farblose Kristalle, die bei 146—148° schmelzen.

C₂₄H₁₃D₅O (327.4) Ber. C 88.03 „H⁽⁺²⁶⁾ 5.71 D 3.08

Gef. C 87.80 „H⁽⁺⁾ 5.66 D 3.02 ± 0.03

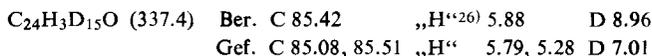
20. *2.4.6-Tris-[pentadeuterophenyl]-phenol (27a)*: Da die von Kharasch vorgeschlagene Bestrahlungsanordnung²⁷⁾ bei der angegebenen Firma nicht erhältlich war, wurde ein Quecksilberniederdruckbrenner (Labortauchlampe NK 6/20) der Fa. Quarzlampengesellschaft m.b.H., Hanau, Main, verwendet.

Eine Lösung von 400 mg (0.85 mMol) *2.4.6-Trijod-phenol (26a)* in 40 ccm *Hexadeuterobenzol* (> 99 At.-% D, Ciba) wird eine Woche lang bei ca. 23° (Reaktionsgefäß in Thermostat dieser Temperatur) bestrahlt. Das ausgeschiedene Jod wird mit Na₂SO₃ reduziert, der größte Teil des Hexadeuterobenzols durch Destillation im schwachen Vakuum und Ausfrieren zurückgewonnen, der braune Rückstand in Benzol gelöst und mehrmals mit 2*n* NaOH geschüttelt, um nicht oder nur teilweise umgesetztes Jodphenol zu entfernen. Danach wird an Silikagel chromatographiert, um farbige Verunreinigungen und letzte Reste jodhaltiger Produkte (die bei der Oxydation grüne Lösungen ergeben und so leicht erkannt werden können) abzutrennen. Die Rohausbeute an gewünschtem Phenol wird in einem aliquoten Teil des Eluats durch Oxydation mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung und Titration des gebildeten Phenoxyls mit einer eingestellten Lösung von Hydrochinon in Aceton bestimmt. Man findet 130 mg *2.4.6-Tris-[pentadeuterophenyl]-phenol*, entspr. einer Rohausb. von 45.5%.

²⁶⁾ Das Gemisch D₂O/H₂O wird bei der Auswertung der CH-Analyse wie reines H₂O behandelt. Der berechnete Wert wurde ermittelt, indem die zu erwartenden Mengen H₂O und D₂O zusammen wie H₂O auf % H umgerechnet wurden.

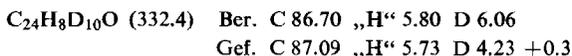
²⁷⁾ W. Wolf und N. Kharasch, J. org. Chemistry **26**, 283 (1961).

Zweimaliges Umkristallisieren aus wenig Eisessig ergibt 72 mg (25%) farblose Kristalle vom Schmp. 149.5–150.5°.

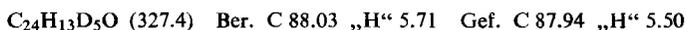


Das zugehörige Phenoxy-Dimere erhält man durch Oxydation in Diäthyläther, wie unter 15. beschrieben.

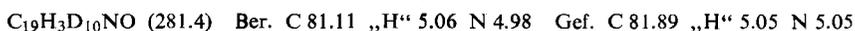
21. *4-Phenyl-2.6-bis-[pentadeuterophenyl]-phenol (27b)*: 400 mg (0.95 mMol) *2.6-Dijod-4-phenyl-phenol*²⁸⁾ (**26b**) in 40 ccm C_6D_6 werden, wie unter 20. beschrieben, 1 Woche lang bestrahlt und aufgearbeitet. Rohausb. 166 mg (53%). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man 64 mg (20%) farblose Kristalle vom Schmp. 149–150°.



22. *2.4-Diphenyl-6-[pentadeuterophenyl]-phenol (27c)*: 370 mg (1.5 mMol) *2.4-Diphenyl-phenol* werden in wäBr. Äthanol mit 2.9 mÄquiv. *Jod* jodiert. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform extrahiert, eingedampft und getrocknet. Der Rückstand wird in 37 ccm C_6D_6 gelöst, eine Woche bestrahlt und wie bei 20. aufgearbeitet. Rohausb. 242 mg (49%). Nach der Chromatographie an saurem Aluminiumoxid und dreimaligem Umkristallisieren aus Eisessig schmelzen die farblosen Kristalle bei 147.5–149.5°. Ausb. 41.7 mg (8.4%, ohne Mutterlaugen).



23. *2.6-Bis-[pentadeuterophenyl]-4-cyan-phenol (27d)*: 400 mg (1.08 mMol) *2.6-Dijod-4-cyan-phenol*²⁹⁾ (**26d**) werden in 40 ccm C_6D_6 eine Woche bestrahlt und wie bei 20. aufgearbeitet. Dabei wird allerdings auf das Schütteln mit 2*n* NaOH verzichtet und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 136.5 mg (45%) blaßgelbe Kristalle (Schmp. 163–164.4°), die beim nochmaligen Umkristallisieren farblose Kristalle vom Schmp. 164–165° liefern. Das bei einem Probeansatz mit unmarkiertem Benzol gewonnene Produkt zeigte keine Schmp.-Depression mit dem von Schminke⁹⁾ dargestellten *2.6-Diphenyl-4-cyan-phenol*.



²⁸⁾ J. C. Colbert, H. W. Houghton, H. R. Schmidt und J. L. Abernethy, J. Amer. chem. Soc. **66**, 122 (1944).

²⁹⁾ K. Auwers und J. Reis, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2355 (1896).