

Synthese und Oxidation von ^{14}C -kernmarkierten Bicareosolen

Spezifisch kernmarkierte Phenolderivate, 4. Mitt.¹

Von

Karl Kratzl*, Friedrich W. Vierhapper und Erich Tengler

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 20. November 1974)

*Synthesis and Oxygenation of ^{14}C -Ring Labelled Bicareosoles.
Specifically Labelled Phenol Derivatives, IV¹*

Bicareosol, labelled with ^{14}C in ring position 1.1', 4.4', 5.5', in the methyl- or in the methoxy substituent was oxygenated in 0.25M-NaOH. Isolation of low molecular fragments and determination of their specific activities indicate that at least two fragmentation pathways take place simultaneously: one with ring opening between the oxygen substituted carbon atoms, and one in which the bond between these atoms is not cleaved.

Abbaureaktionen von Naturstoffen untersucht man oft mit Hilfe von Modellsubstanzen, an Hand derer das Verhalten bestimmter Gruppierungen leichter verfolgt werden kann. Meist wird dabei versucht, durch Isolierung von Zwischenprodukten Hinweise auf die einzelnen Schritte des Prozesses zu erhalten²⁻⁶. Da bei der Sauerstoffoxidation von Substanzen mit phenolischen Funktionen die Zwischenstufen oft wesentlich geringere Stabilität als die Ausgangs- und Endprodukte besitzen, ist diese Methode nicht immer anwendbar.

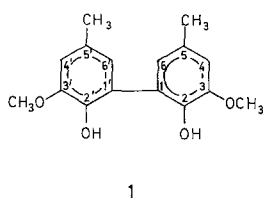
Durch spezifische Markierung der Modellsubstanzen mit ^3H oder ^{14}C , Auftrennung der stabilen Bruchstücke nach dem Oxidationsvorgang und Bestimmung der spezifischen Aktivität dieser niedermolekularen Einheiten können oft recht deutliche Hinweise auf die stattgefundenen Reaktionen erhalten werden. Synthese^{8, 9} und nachfolgender Abbau^{1, 8} von ^{14}C -markierten Verbindungen mit Guajacylstruktur und Aldehyd-, Methylol- oder Methylseitenkette ermöglichte einen Einblick in das Verhalten dieser Gruppierungen im Lignin bei

* Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. *H. Mark*, zum 80. Geburtstag gewidmet.

der Alkali—Sauerstoff-Delignifizierung, die in letzter Zeit als Verfahren zu technischer Reife entwickelt wurde¹⁰.

Da die Untersuchungen an insgesamt drei spezifisch im Benzolring markierten Bikreosolen¹ eine Reihe von Fragen offen ließen, wurden nun die restlichen der sechs möglichen kernmarkierten, sowie die in der Methylseitenkette und in der Methoxygruppe mit ¹⁴C markierten Modellsubstanzen synthetisiert und unter den früher angewendeten Versuchsbedingungen abgebaut.

Untersuchte Modellsubstanzen

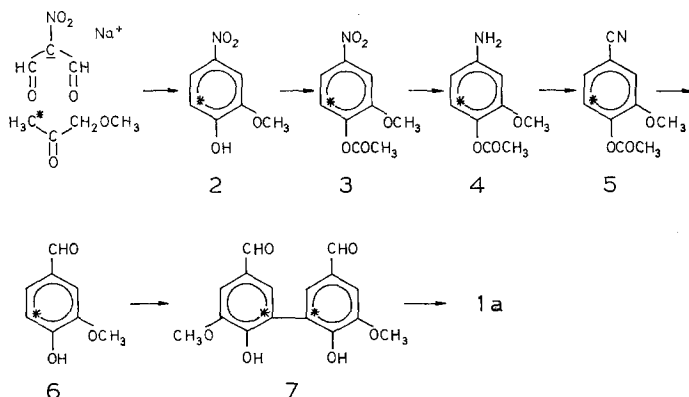


- 1 a: 1, 1' - ¹⁴C-Bikreosol ^a
 1 b: 2, 2' - ¹⁴C-Bikreosol ^b
 1 c: 3, 3' - ¹⁴C-Bikreosol ^b
 1 d: 4, 4' - ¹⁴C-Bikreosol ^a
 1 e: 5, 5' - ¹⁴C-Bikreosol ^a
 1 f: 6, 6' - ¹⁴C-Bikreosol ^b
 1 g: CH₃, C¹H₃ - ¹⁴C-Bikreosol ^a
 1 h: OCH₃, OC¹H₃ - ¹⁴C-Bikreosol ^a

^aDiese Arbeit. ^bSiehe Lit. 1.

Synthesen

1,1'-¹⁴C-Bikreosol (**1 a**). Aus Methoxyacetonitril und ¹⁴CH₃MgJ wurde 3-¹⁴C-Methoxyaceton dargestellt¹¹. Kondensation mit Natrium-nitromalondialdehyd ergab in hoher Ausbeute 6-¹⁴C-Nitroguajacol (**2**), das acetyliert und zum 5-¹⁴C-4-Acetoxy-3-methoxyanilin (**4**) reduziert wurde. Diazotierung und Umsetzung mit CuCN—KCN nach *Sandmeyer* führte zum 5-¹⁴C-4-Acetoxy-3-methoxy-benzonitril (**5**). Reduktion mit Natrium-dihydrogenhypophosphit und Raney-Nickel¹² und Verseifung des entstandenen Gemisches von Vanillin und Acetylvanillin ergab in 80proz. Ausbeute 5-¹⁴C-Vanillin (**6**), das zum Dehydrodivanillin (**7**) dimerisiert und nach *Huang-Minlon* zum Bikreosol (**1 a**) reduziert⁹ wurde.



4,4'- ^{14}C -Bikreosol. 3- ^{14}C -Guaiacol und 2- ^{14}C -Vanillin wurden, ausgehend von 4- ^{14}C -Acetessigester und Natrium-nitromalondialdehyd, wie für die unmarkierten Ausgangssubstanzen beschrieben⁹ dargestellt. Dimerisierung und Reduktion (siehe oben) ergab **1 d**.

5,5'- ^{14}C -Bikreosol (**1 e**). *Prager* und *Tan* beschreiben¹³ das Produktspektrum der selektiven Entmethylierung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (Veratrumaldehyd) als abhängig vom Verhältnis Aldehyd—Aluminiumchlorid. Bei einem molaren Verhältnis 1 : 0,5 soll ausschließlich 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd entstehen, während mit zunehmender Aluminiumchloridmenge die Ausbildung von Vanillin immer mehr an Bedeutung gewinnt. Bei einem Verhältnis von 1 : 1,5 erhalten die Autoren¹³ 78% Vanillin, 3% Isovanillin (3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd) und 19% 3,4-Dihydroxybenzaldehyd.

In der zitierten Arbeit ist die umgesetzte Menge des Ausgangsprodukts nicht angegeben. Es zeigte sich, daß unter den Bedingungen von ¹³ kein vollständiger Umsatz erzielt wird. Eine Erhöhung der Aluminiumchloridmenge auf ein molares Verhältnis Veratrumaldehyd : $\text{AlCl}_3 = 1 : 2,2$ führte zu 80% d. Th. an Vanillin.

1- ^{14}C -Isovanillin (ein Nebenprodukt der Synthese von 2- ^{14}C -Vanillin⁹) wurde zum Veratrumaldehyd methyliert und mit AlCl_3 umgesetzt. Das erhaltene 1- ^{14}C -Vanillin wurde dimerisiert und zu **1 e** reduziert.

CH_3 , $\text{C}'\text{H}_3$ - ^{14}C -Bikreosol. ^{14}CHO -Vanillin⁸ wurde in Dehydrodivanillin und **1 g** umgewandelt.

OCH_3 , $\text{OC}'\text{H}_3$ - ^{14}C -Bikreosol. Isovanillin wurde mit $^{14}\text{CH}_3\text{J}$ und NaOH in *DMSO* zum Veratrumaldehyd methyliert, der in der für **1 e** beschriebenen Weise in O^{14}CH_3 -Vanillin umgewandelt wurde. Dimerisierung und Reduktion ergab **1 h**.

Oxidativer Abbau und niedermolekulare Produkte

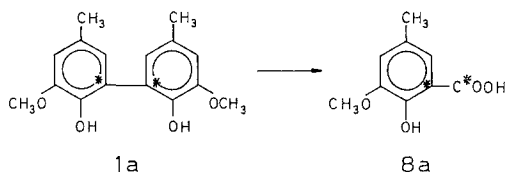
An den Bedingungen der früheren Versuche¹ (Abbau von **1 b**, **1 c** und **1 f**) wurde nichts geändert. Zusätzlich zu den Abbauprodukten CO_2 , Aceton, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, 2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzoesäure (**8**) und 2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzaldehyd (**9**) wurden geringe Mengen CO isoliert.

Ergebnisse

Die chemischen und radiochemischen Ausbeuten der Bruchstücke aus den verschiedenen markierten Bikreosolen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Der besseren Übersicht halber sind auch die Ergebnisse der früheren Versuche¹, die zum Teil wiederholt wurden und mit einer Ausnahme (die Werte für Essig- und Ameisensäure, siehe unten) innerhalb der Fehlergrenzen die gleichen Werte ergaben, mit aufgenommen. Da sämtliche niedermolekulare Bruchstücke, die aus OCH_3 , $\text{OC}'\text{H}_3$ - ^{14}C -Bikreosol (**1 h**) isoliert wurden, inaktiv waren (mit Ausnahme von **8** und **9**), wird diese Modellsubstanz in Tab. 1 nicht behandelt.

Geringe Mengen nach der Oxidation wiedergewonnenen Bikreosols (**1 a—h**) hatten die gleiche Aktivität wie die eingesetzten Verbindungen.

Die Aktivität der Benzoesäuren (8) war gleich der halben Aktivität der eingesetzten Bikreosole, mit Ausnahme der Säure 8 a, in der beide ^{14}C -Atome der Ausgangsverbindung (1 a) enthalten sind.



Diskussion der Ergebnisse

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, sind relativ wenige der Bruchstücke inaktiv. Auch wenn nur Abbauprodukte mit mindestens 5% der Aktivität eines Ringes der Ausgangsverbindung als aktiv bezeichnet werden, um unbedeutende Nebenwege (zu denen etwa die Fragmentierung eines einkernigen Abbauprodukts führen kann) und Verunreinigungen (die bei der geringen Menge der isolierten Substanzen nicht völlig auszuschließen sind) aus den Überlegungen zu eliminieren, zeigen die Ergebnisse, daß aus jedem einzelnen Ringatom mehrere Bruchstücke entstehen.

Aus jedem oxidierten Mol Bikreosol entstehen nahezu 3 Mol CO_2 ; je ein Drittel aus den Ringatomen 2 und 3, der Rest zu etwa gleichen Teilen aus 1, 4 und 6. Man kann annehmen¹⁻⁵, daß das CO_2 aus den sauerstofftragenden Ringatomen 2 und 3 durch Decarboxylierung einer intermediär entstehenden, substituierten Muconsäure gebildet wird. Die 13% aus Ringatom 1 können einem decarboxylierenden Weiterabbau von 8, das als einkerniges Zwischenprodukt auftritt, zugeschrieben werden. Die Entstehung der insgesamt etwa 20% aus C-4 und C-6 über den Muconsäureweg ist schwer verständlich, doch kann hier der Weiterabbau von bereits niedermolekularen Primär- und Sekundärprodukten eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen.

80% des in geringer Menge (4%) anfallenden CO stammt aus den Ringatomen 2, 3 und 6; beim Abbau der entsprechend markierten Modelle wurde dieses Bruchstück nicht mit erfaßt. Die Werte aus den übrigen Bikreosolen deuten an, daß die Entstehung des Kohlenmonoxids der des CO_2 annähernd parallel verläuft.

Aceton wird beim Abbau des Bikreosols in beträchtlicher Menge gebildet (35%). Etwa 90% entstehen aus C-4, C-5 und der Methylseitenkette, was mit einem Fragmentierungsprozeß im Sinn des Muconsäurewegs nicht zu erklären ist. Hier erfolgt der Ringaufbruch zwischen C-5 und C-6, was mit der Bildung des CO_2 (14%) und der Ameisen-

Tabelle 1. Chemische^a und radiochemische^b Ausbeuten der Produkte aus ^{14}C -Bikreosolen (1)

Produkte	Chem. Ausb. ^a	Radiochemische Ausb. ^b aus						
		I a	I b	I c	I d	I e	I f	I g
CO	0,04	11 (4,9)	---	---	7,5 (0,7)	3,1 (0,4)	---	1,7 (0,07)
CO ₂	2,96	13 (5,6)	29 (11,9)	27 (9,6)	7 (0,65)	2,3 (0,3)	14 (5,5)	1,1 (0,04)
Aceton	0,35	2,7 (1,15)	0,4 (0,17)	0,5 (0,19)	88 (8,15)	91 (11,7)	6 (2,3)	92 (3,5)
Ameisensäure	0,73	20 (8,7)	3,4 (1,4)	8 (2,8)	24 (2,2)	0,0 (0,0)	35 (13,6)	8 (0,3)
Essigsäure	0,47	13 (5,55)	4,9 (2,0)	12 (4,2)	25 (2,3)	74 (9,45)	16 (6,2)	62 (2,35)
Oxalsäure	0,22	23 (10,2)	75 (30,9)	76 (26,7) ^c	10,5 (0,98)	4,4 (0,56)	13 (5,0)	1,8 (0,07)
2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzoesäure (8)	0,06	196 (87,0)	95 (38,8)	96 (33,6)	100 (9,3)	100 (12,8)	99 (38,4)	102 (3,9)
Ausgangsbikreosol (1)		(89,0)	(82,0)	(70,3)	(18,6)	(25,7)	(77,8)	(7,6)

^a In Mol pro Mol umgesetztem 1.^b In Prozent, bezogen auf die Aktivität eines Ringes der Ausgangssubstanz 1 (Bikreosol/2) als 100%.In Klammer: spezif. Aktivität der Substanzen, in dpm · 10⁻⁵/mmol.^c Dieser Wert war in Lit. ¹, Tab. 1, irrtümlich mit 35,2 dpm · 10⁻⁵/mmol angegeben.

säure (35%, siehe unten) aus C-6 in Einklang steht. Geringe Mengen Aceton aus C-5, C-6 und der Methylgruppe können, wie schon früher ausgeführt¹, einem weiteren Weg der Bikreosolfragmentierung, oder aber dem Abbau eines einkernigen Zwischenprodukts (etwa 8) entstammen.

Der Beitrag der sauerstoffs substituierten Ringatome 2 und 3 zur Bildung der Ameisensäure (73%) ist sehr gering, was mit ihrem überwiegenden Abbau zu CO₂ nach einem Ringaufbruch zu Muconsäure übereinstimmt. 35% der Ameisensäure entstehen aus C-6 und 24% aus C-4: die schon beim Aceton erwähnte größere Oxidierbarkeit des zur Methoxygruppe para-ständigen Ringatoms wird hier deutlich. Geringe Mengen Ameisensäure aus der Methylgruppe von 1 zeigen, daß diese ebenfalls angegriffen wird. Aus der Oxidation von 4-Methylguajacol und 4,6-Dimethylguajacol unter analogen Bedingungen konnten geringe Mengen Vanillin und 5-Methylvanillin isoliert werden⁷. Eine ähnliche Umwandlung der Methyl- zur Formylgruppe in Bikreosol und deren nachfolgende Abspaltung über eine *Dakin*-reaktion scheint eine plausible Erklärung der Ameisensäurebildung aus diesem Teil der Modellsubstanz. Die 20% Ameisensäure aus C-1 entstammen möglicherweise einem Weiterabbau (über eine *Dakin*-reaktion) des in 2,5% Ausbeute isolierten Zwischenprodukts 9.

Einige vereinfachende Annahmen vorausgesetzt¹⁴, lassen sich aus den Meßwerten* für die Essigsäure vier wesentliche Entstehungsmöglichkeiten berechnen: 60% der Gesamtmenge (47%) aus C-5 und der Methylgruppe, und je 12—14% aus C-3 und C-4, aus C-4 und C-5 und aus C-1 und C-6. Während die Abspaltung eines CH₃COOH-Moleküls aus C-5 und der Methylgruppe verhältnismäßig leicht erklärlich ist, sind die untergeordneteren Bildungsweisen, wie auch die des Acetons, nur durch Umwandlung einer —CH= in eine CH₃-Gruppe möglich, wenn die sauerstofftragenden (C-3) und tertiären (C-1,5) Ringatome zur Carboxylgruppe oxydiert werden.

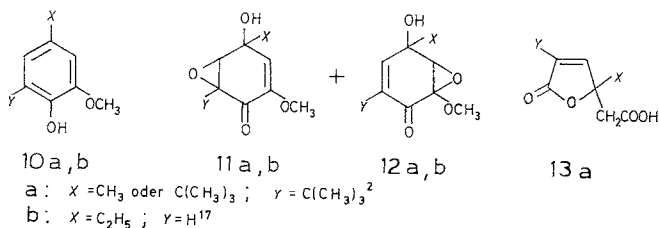
Die spezifischen Aktivitäten der Oxalsäuren bestätigen die in ¹ angestellten Überlegungen. 65% der Gesamtmenge (22%) bestehen aus

* Die in Tab. 1 angeführten Werte für die Ameisen- und Essigsäure aus 1 b, 1 c und 1 f sind höher als die in ¹ veröffentlichten. Eine Überprüfung zeigte, daß die zur Aktivitätsmessung verwendete Mischung der p-Bromphenacyl-ester durch Zersetzung des Ameisensäurederivats fast nur aus p-Bromphenacylalkohol und Essigsäure-p-bromphenacyl-ester bestand. (Der in zahlreichen Lehrbüchern, z. B. Organikum, Auflage 1974, für Ameisensäure-p-bromphenacyl-ester angegebene Schmelzpunkt von 140° ist der des p-Bromphenacylalkohols; der richtige Schmelzpunkt ist 100—101°¹⁵.) Die in Tab. 1 dieser Arbeit angeführten Werte wurden auf andere Weise bestimmt (siehe ¹⁴ und Exper. Teil) und sind als Korrektur der Angaben in ¹ zu betrachten.

C-2 und C-3, stammen also aus einem Ringaufbruch, der die Bindung zwischen diesen Atomen intakt läßt. Drei weitere Bildungsweisen, aus C-1 und C-2, aus C-3 und C-4 und aus C-1 und C-6, tragen jeweils 10—13% bei; sie können zum Teil als zur Kohlendioxidbildung konkurrierende Weiterfragmentierung einer Muconsäurezwischenstufe verstanden werden.

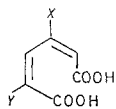
Oxidativer Abbau von Bikreosol in wäßrig-alkalischer Lösung führt, im Vergleich zu anderen Modellsubstanzen, zu hohen Ausbeuten an Abbauprodukten, wie Aceton und Oxalsäure; ein Versuch zur Erklärung dieser Tatsache sowie der relativ großen Stabilität der Verbindung gegenüber dem Oxidationsmedium wird an anderer Stelle gegeben⁷. Die Untersuchung der ^{14}C -markierten Abbauprodukte beweist, daß ihre Entstehung mit der Annahme nur eines Ringaufbruchs nicht vereinbar ist, und die chemischen Ausbeuten (z. B. 35% d. Th. Aceton) zeigen die relative Bedeutung der weiteren Aufbruchwege.

Untersuchungen über das Verhalten von tert.-butylierten Modellsubstanzen (**10 a**)^{2, 6} unter ähnlichen wie den hier verwendeten Bedingungen führten zur Isolierung von Epoxiden (**11 a**, **12 a**) in zum Teil beachtlichen Mengen (**11 a**, $X = Y = \text{tert.-Butyl}$: 54% d. Th.). Die raumerfüllenden tert.-Butylgruppen wirken stabilisierend und erleichterten die Isolierung dieser sonst sehr leicht weiter abbaufähigen Produkte. Seit wir zuerst über die vorstehend beschriebenen Experimente

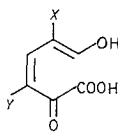


berichtet hatten¹⁶, sind derartige Epoxide (**11 b**, **12 b**) auch als Produkte der alkalischen Sauerstoffoxidation von 4-Äthylguaiajacol (**10 b**) beschrieben worden¹⁷. Obwohl Substanzen wie **11 c** und **12 c** ($c : X = \text{CH}_3$; $Y = 2\text{-Hydroxy-3-methoxy-5-methyl-phenyl}$) wegen der großen Stabilität von **1** gegenüber dem Oxidationsmedium von uns nicht isoliert wurden, liegt auch hier das Auftreten ähnlicher Zwischenstufen nahe. *Eckert*, *Chang* und *Tucker*² und *Gierer*⁶ schlagen Verbindungen wie **14** und **15** als Vorstufen der schließlichen Fragmentierung der eingesetzten Phenole (**10**) in niedermolekulare Bruchstücke vor; derartige Verbindungen, ausgehend von **1**, würden etwa die Bildung von CO_2 aus C-2 und C-3, Essigsäure und Oxalsäure aus C-3 + C-4

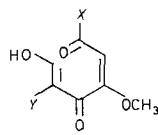
und Aceton aus C-5, C-6 und der Methylgruppe (über **14**, „Muconsäureweg“) und der Oxalsäure aus C-2 + 3-C und des CO₂ aus C-4 (über **15 c**) erklären; zusätzlich wäre jedoch eine Verbindung wie **16 c** (beispielsweise via **11 c**) zur Begründung der Bildung des Acetons



14



15



16

aus C-4, C-5 und der Methylgruppe, und der bedeutenden Mengen hochoxidierten Materials (CO₂, HCOOH) aus C-6 erforderlich. Während Folgeprodukte von **14** (**13 a**)² und **15** (aus 3,5-Di-tert.-butyl-2,6-dimethoxyphenol)² beim Abbau der tert.-butylierten Modelle isoliert wurden, ist die Faßbarkeit von **14 c**—**16 c** (ohne die weitere Überlegungen zum Entstehungsmechanismus der in Tab. 1 angeführten Abbauprodukte weitgehend spekulativ sind) zu gering.

Für finanzielle Förderung aus den Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung sei bestens gedankt. Herrn Doz. Dr. P. K. Claus danken wir für zahlreiche aufschlußreiche Diskussionen, und Herrn Doz. Dr. H. Ruis für seine freundliche Hilfe bei der Messung der Aktivitäten.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden am Kofler-Heiztisch bestimmt und sind unkorrigiert. Literaturschmelzpunkte sind die der unmarkierten Substanzen.

Ausgangssubstanzen

¹⁴C-Methyljodid und 4-¹⁴C-Acetessigester wurden vom Radiochemical Center, Amersham (G. B.) bezogen. ¹⁴CHO-Vanillin⁸ und 1-¹⁴C-Isovanillin⁹ standen aus früheren Untersuchungen zur Verfügung. 2-¹⁴C-Vanillin wurde, wie für die unmarkierten Ausgangssubstanzen beschrieben⁹ synthetisiert. Sämtliche untersuchten Bikreosole (**1 a**—**1 h**) wurden durch Dimerisierung der entsprechend markierten Vanilline mit Kaliumpersulfat und Reduktion der Dehydrodivanilline nach Wolff—Kishner dargestellt, wie beschrieben⁹.

6-¹⁴C-4-Nitroguaiacol (**2**): ¹⁴CH₃J (1 mCi; Radiochemical Center, spez. Akt. 55 mCi/mMol) wurde mit 2,8 g (20 mMol) CH₃J und 10 ml absol. Äther versetzt und die Lösung langsam zu 486 mg Magnesiumspänen, suspendiert in 20 ml absol. Äther, in N₂-Atmosphäre zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde ½ Stde. zum Rückfluß erwärmt, und danach bei — 5° eine Lösung von 1,38 g (19,5 mMol) Methoxyacetonitril in 10 ml absol. Äther sehr langsam zugetropft. Anschließend wurde das Reaktions-

gemisch 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und schließlich unter neuerlichem Kühlen zunächst mit 35 ml Eiswasser und danach mit 10 ml $12\text{N-H}_2\text{SO}_4$ hydrolysiert. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde die Mischung mit NaHCO_3 neutralisiert und bei 12 Torr in eine auf -70° gekühlte Vorlage destilliert. Der Kolbeninhalt wurde bis fast zur Trockene eingengt, der Rückstand mit 25 ml Wasser verdünnt, abermals eingengt, und der Vorgang noch einmal wiederholt.

Nach Auftauen des Destillats wurde es mit 32 mMol (5 g) Natrium-nitromalondialdehyd-Monohydrat¹⁸ und 0,5 g NaOH versetzt und die Mischung 36 Stdn. bei Zimmertemp. in einem verschlossenen Erlenmeyerkolben gerührt. Nach Ansäuern auf pH 1 mit HCl wurde mit insgesamt 300 ml CHCl_3 portionsweise ausgeschüttelt. Nach Trocknen des Extrakts über MgSO_4 und Eindampfen wurde im Kugelrohr sublimiert. Ausb. 12 mMol (60% d. Th.), Schmp. $101\text{--}102^\circ$ (Lit.¹⁹: $102\text{--}103^\circ$).

(Aus Kondensationsversuchen mit reinem Methoxyaceton ergab sich die Ausbeute der Kondensation zu 94% d. Th.; die Ausbeute bei der Synthese von Methoxyaceton ist daher 65% d. Th.)

6- ^{14}C -4-Nitroquajacolat (3): 2 (12 mMol) wurde in 10 ml Pyridin gelöst und mit 10 ml Ac_2O versetzt. Nach 24 Stdn. wurde die Mischung auf Eis gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Anschließend wurde im Kugelrohr sublimiert ($110\text{--}120^\circ$ Luftbadtemp. 10^{-3} Torr); Ausb. 10,9 mMol (91% d. Th.), Schmp. 110° (Lit.²⁰: $108\text{--}109^\circ$).

5- ^{14}C -3-Methoxy-4-acetoxyanilin (4): 3 (10,9 mMol) wurde in 100 ml Äthanol und nach Zugabe von 300 mg Pd-Aktivkohle (10% Pd) bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge H_2 wurde vom Katalysator filtriert, eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (Luftbad $110\text{--}120^\circ$, 10^{-3} Torr); Ausb. 10,3 mMol (94% d. Th.), Schmp. $76\text{--}78^\circ$.

5- ^{14}C -3-Methoxy-4-acetoxynitril (5): 4 (10,3 mMol) wurde in einer Mischung von 20 ml Wasser und 2,7 ml 12N-HCl gelöst und mit 780 mg NaNO_2 , gelöst in 5 ml Wasser, bei 0 bis -5° diazotiert. Nach Zugabe der Nitritlösung wurde 15 Min. gerührt, mit einer Lösung von 940 mg NaHCO_3 in 17 ml Wasser versetzt und in eine auf 0° gekühlte, mit Äther überschichtete Lösung von 3,4 g CuCN und 6,6 g KCN in 100 ml Wasser eingetropfelt. Die Spitze des Tropftrichters reichte bis zur Phasengrenze. Während der Zugabe der Diazoniumsalzlösung wurden wäbr. und org. Phase mit Hilfe eines Vibromischers heftig durchmischt. Die Umsetzung wurde unter N_2 durchgeführt.

Nach Zugabe der Hälfte der Diazoniumsalzlösung wurde die Ätherschicht weitgehend abgezogen und durch frischen Äther ersetzt. Dies wurde 10 Min. nach vollständiger Zugabe der Diazoniumsalzlösung noch einmal, und in Abständen von 10 Min. noch 5mal wiederholt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden 2mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr sublimiert (Luftbadtemp. $105\text{--}115^\circ$, 10^{-3} Torr); Ausb. 8,25 mMol (80% d. Th.), Schmp. $108\text{--}109^\circ$ (Lit.²¹: 110°).

5- ^{14}C -Vanillin (6): 5 (8,25 mMol) wurde in 130 ml einer Pyridin—Eisessig—Wasser-Mischung (2 : 1 : 1) gelöst und 8,6 g $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zu der Lösung gegeben. Dann wurde Raney-Nickel (aus 500 mg Legierung) in wäbr. Suspension zugegeben; die zugesetzte Wassermenge wurde möglichst gering gehalten. Die Mischung wurde 1,5 Stdn. bei 45° gerührt. An-

schließend wurde vom Katalysator filtriert, mit 6*N*-HCl bis pH 1 angesäuert und erschöpfend mit Äther extrahiert.

Der Äther wurde abdestilliert, Wasser zugesetzt, die Lösung mit KOH stark basisch gemacht und unter N₂ 15 Min. zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Ansäuern mit HCl wurde im Extraktor 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde über MgSO₄ getrocknet, eingedampft, der Rückstand im Vakuumexsiccator über KOH getrocknet, anschließend im Kugelrohr sublimiert (Luftbad 95°, 10⁻¹ Torr); Ausb. 6,68 mMol (80% d. Th.). Schmp. 81—82° (Lit. ²²: 81,5°).

1-¹⁴C-Vanillin: 1-¹⁴C-Isovanillin⁹ (103 mg; spezif. Akt. 20 Ci/mMol) wurden mit 400 mg unmarkiertem Isovanillin versetzt und mittels präparativer DC (Kieselgel Merck PF₂₅₄₊₃₆₆, Laufmittel Benzol:Eisessig:Wasser = 4:2:1, org. Phase) gereinigt. 400 mg des so hergestellten 1-¹⁴C-Isovanillins wurden in 20 ml DMF gelöst, mit 1100 mg wasserfr. K₂CO₃ und 0,53 ml Dimethylsulfat versetzt. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die K₂CO₃- und Dimethylsulfatzugabe noch 2mal wiederholt, nach Zugabe von etwas Wasser nochmals kurz zum Sieden erhitzt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄, Eindampfen und Destillieren des Rückstands im Kugelrohr wurden 2,5 mMol 1-¹⁴C-Veratrumaldehyd (94% d. Th.) erhalten.

In einem 100 ml Dreihalskolben wurden 730 mg (5,5 mMol) pulverisiertes AlCl₃ in 40 ml absol. Benzol suspendiert, in N₂-Atmosphäre zum Rückfluß erhitzt und der Veratrumaldehyd, gelöst in absol. Benzol, allmählich zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2,5 Stdn. zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen mit etwas Wasser hydrolysiert. Die Benzolphase wurde abgetrennt, die wäßr. Phase mit Äther mehrfach extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, eingengt und auf präparative DC-Platten (Adsorbens und Laufmittel wie oben) aufgetragen; Ausb. 2 mMol (80% d. Th.) 1-¹⁴C-Vanillin.

(Nicht umgesetzter Veratrumaldehyd, und gleichfalls entstandener 3,4-Dihydroxybenzaldehyd und Isovanillin wurden vereinigt, mit 400 mg inaktivem Isovanillin versetzt, wie oben methyliert und der Ätherspaltung unterworfen. Das entstandene Vanillin wurde mit dem zuerst entstandenen vereinigt.)

O-¹⁴CH₃-Vanillin: NaOH (400 mg) wurden in 20 ml wasserfr. DMSO gelöst, 760 mg (5 mMol) Isovanillin zugesetzt und unter Rühren ¹⁴CH₃J (0,5 mCi, Radiochemical Center, verdünnt mit 710 mg inaktivem CH₃J) in 10 ml wasserfr. DMSO zugetropft; nach ½ Stde. wurde auf 150 ml Wasser gegossen. Die wäßr. Lösung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die CH₂Cl₂-Extrakte vereinigt, mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstands im Kugelrohr ergab 4 mMol ¹⁴C-Veratrumaldehyd (80% d. Th.), der in absol. Benzol gelöst und zu einer Suspension von AlCl₃ in sied. Benzol zugetropft wurde, wie vorstehend für die Synthese von 1-¹⁴C-Vanillin beschrieben. Ausb. an (über präparative DC isoliertem und durch Destillation im Kugelrohr gereinigtem) O-¹⁴CH₃-Vanillin: 3,1 mMol (77,5% d. Th.).

Oxidation

4 mMol Bikreosol wurden in 160 ml 0,25*N*-NaOH aufgenommen und die Lösung nach Verdrängen der Luft durch CO₂-freien Sauerstoff in einem Zweihalskolben mit flachem Boden bei 70° mittels Magnetrührer mit

konstanter Geschwindigkeit intensiv gerührt. Die Gaszufuhr erfolgte über einen Rückflußkühler, der zweite Hals war durch einen Hahn verschlossen. Die Sauerstoffaufnahme wurde volumetrisch bestimmt. Während der Reaktion verfärbte sich die Lösung von blaßgelb nach dunkelbraun. Nach 100 Stdn. waren 10,4 g-Atom Sauerstoff pro Mol eingesetztes Bikreosol aufgenommen worden.

Isolierung der Abbauprodukte (Ausb. siehe Tab. 1)

CO. Nach Ende der Reaktionszeit wurde das Thermostatbad entfernt und das Reaktionsgefäß in ein Eisbad getaucht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf etwa 5° wurde das überstehende Gas und der Inhalt der Gasbürette über den am Reaktionsgefäß angebrachten Hahn zunächst durch eine Mikrowaschflasche mit schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung und eine auf -70° gekühlte Falle, und danach durch ein mit J_2O_5 gefülltes und in einem Metallbad auf 150° erhitztes U-Rohr geleitet. Das dort zum CO_2 oxidierte CO wurde mit Sauerstoff zur Entfernung des entstandenen J_2 durch eine mit einer 10proz. Lösung von KJ in Formamid beschickte Mikrowaschflasche in die CO_2 -Bestimmungsapparatur^{1, 23} geleitet und als BaCO_3 gefällt.

Aceton, CO_2 , Essigsäure und Ameisensäure, Phenole, Oxalsäure und 2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzoesäure (8). Die Isolierung dieser Abbauprodukte erfolgte, wie für die Bikreosole **1 b**, **1 c** und **1 f** beschrieben¹.

Bestimmung der Aktivitäten

Die Messungen wurden an einem Flüssigkeits-Szintillationszähler Modell Nuclear Chikago, Serie 720, durchgeführt. Die Szintillatorlösungen A. Toluolszintillator, B. Naphthalin—Toluol—Dioxan-Szintillator und C. Modifizierter Brayscher Szintillator wurden nach Angaben von Kindl²⁴ hergestellt.

Die Bestimmung der Aktivität der Bikreosole (1), des CO_2 , der Oxalsäure und der 2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzoesäure (8) erfolgte, wie für **1 b**, **1 c** und **1 f** beschrieben¹. Wie zur Bestimmung des CO_2 wurde auch das BaCO_3 aus dem CO nach Stabilisierung mit CAB-O-SIL (Packard Instr. Comp.) in 15 ml Szintillatorlösung A. als Gel gezählt.

Aceton wurde aus dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon mit H_2SO_4 freigesetzt, jedoch statt in das schwer zu reinigende para-Bromphenylhydrazon in das 4-Phenylsemicarbazon übergeführt, das in Szintillatorlösung B. gelöst und gezählt wurde. Ein weiterer Teil des Acetons wurde in CHJ_3 umgewandelt²⁵ und dieses in Szintillatorlösung B. gezählt.

Ameisensäure und Essigsäure: Die Mischung der Natriumsalze der beiden Säuren wurde bei 100° und 12 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, 4—6 mg in Szintillatorgefäße eingewogen, in 1 ml 5proz. Essigsäure gelöst, mit 15 ml Szintillatorlösung C. versetzt und gezählt.

Ebenfalls aus der Mischung der beiden Salze wurde die Ameisensäure mit Hg(II) -acetat zu CO_2 oxydiert, dieses als BaCO_3 gefällt und gezählt.

Schließlich wurde aus einem weiteren Teil der Salzmischung der p-Bromphenacylester der Essigsäure hergestellt, mittels präparativer DC (Laufmittel n-Hexan, methanolgesättigt) gereinigt, sublimiert, in Szintillatorlösung B. gelöst und gezählt. Aus diesen Ergebnissen und dem molaren Verhältnis Ameisensäure : Essigsäure¹ ließen sich die in Tab. 1 angegebenen spezif. Aktivitäten der beiden Säuren berechnen.

Literatur

- ¹ 3. Mitt.: K. Kratzl, P. Claus und F. W. Vierhapper, Mh. Chem. **103**, 100 (1972).
- ² R. C. Eckert, Hou-min Chang und W. P. Tucker, Tappi **56**, No. 6, 134 (1973).
- ³ A. W. Kempf und C. W. Dence, Privatmitteilung; siehe A. W. Kempf, Ph. D.-Dissertation, State University of New York, 1974.
- ⁴ C. W. Bailey und C. W. Dence, Tappi **52**, 491 (1969).
- ⁵ S. I. Clare und C. Steelink, Tappi **56**, No. 5, 119 (1973).
- ⁶ J. Gierer und F. Inmsgard, Vortrag 166th National Meeting, ACS, Chikago, USA, August 1973.
- ⁷ K. Kratzl, F. W. Vierhapper und E. Tengler, in Vorbereitung.
- ⁸ K. Kratzl, W. Schäfer, P. Claus, J. Gratzl und P. Schilling, Mh. Chem. **98**, 891 (1967).
- ⁹ K. Kratzl und F. W. Vierhapper, Mh. Chem. **102**, 224, 425 (1971).
- ¹⁰ Hou-min Chang, J. S. Gratzl und W. T. McKean, Tappi **57**, No. 5, 123 (1974), und die dort zitierte Literatur.
- ¹¹ R. Henze und A. Rigler, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 1350 (1930).
- ¹² G. Billek, H. Kindl, A. Schimpl und F. P. Schmook, J. Labelled Comp. **5**, 3 (1969).
- ¹³ R. H. Prager und Y. T. Tan, Tetr. Lett. **1967**, 3661.
- ¹⁴ Nähere Angaben siehe Dissertation E. Tengler, Universität Wien, 1973.
- ¹⁵ J. Berger, Acta Chim. Scand. **10**, 638 (1956); R. Lemieux und A. C. Neish, Canad. J. Chem. **30**, 454 (1952); J. F. Grove und P. J. Suter, J. Chem. Soc. **1950**, 3350.
- ¹⁶ K. Kratzl, P. Claus, F. W. Vierhapper und E. Tengler, Vortrag Fourth Canadian Wood Chemistry Symposium, Quebec, Canada, Juli 1973; Vortrag 166th National Meeting, ACS, Chikago, USA, August 1973.
- ¹⁷ S. Sundin, M. R. SanClemente und K. V. Sarkanen, Vortrag 167th National Meeting, ACS, Los Angeles, USA, März—April 1974.
- ¹⁸ Organic Syntheses, Coll. Vol. IV, S. 844.
- ¹⁹ N. L. Drake, H. C. Harris und C. B. Jaeger, Jr., J. Amer. Chem. Soc. **70**, 168 (1948).
- ²⁰ R. Wegscheider und A. Klemenc, Mh. Chem. **31**, 738 (1910).
- ²¹ D. M. Ritter, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2738 (1946).
- ²² L. Kofler und A. Kofler, Thermo-Mikromethoden, S. 367, 418, Universitätsverlag Wagner, Innsbruck, 1954.
- ²³ H. Schmid und K. Schmid, Helv. Chim. Acta **36**, 489 (1953).
- ²⁴ H. Kindl und S. Schiefer, Mh. Chem. **100**, 1773 (1969).
- ²⁵ D. J. Hanahan und S. J. Wakil, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 273 (1953).
- ²⁶ H. Simon und J. Steffens, Chem. Ber. **95**, 358 (1962).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. K. Kratzl
Institut für Organische Chemie
Universität Wien
Währinger Straße 38
A-1090 Wien
Österreich