

Zur Synthese ^{14}C -markierter Terphenyle⁺

Teil II⁺⁺

W. HAFFERL* and G. JUPPE**

Eingegangen am 21 Sept. 1967

SUMMARY

The synthesis of five specifically ^{14}C labelled terphenyls is described. Bromobenzene-4- ^{14}C and p-dibromobenzene-1- ^{14}C was prepared from anilin-1- ^{14}C . Bromobenzene-4- ^{14}C was reacted with butyllithium and 1-phenylcyclohexanon-2 and 1-phenylcyclohexanon-4, respectively, yielding o- and p-terphenyl-4- ^{14}C after dehydrogenation. p-Terphenyl-1'- ^{14}C was prepared from p-dibromobenzene-1- ^{14}C by a double reaction with cyclohexanon. p-Terphenyl-(1', 2', 3', 4', 5', 6')- ^{14}C was obtained in the same way from p-dibromobenzene-U- ^{14}C . o-Terphenyl-1'- ^{14}C was synthesized from cyclohexanon-1- ^{14}C via phenylcyclohexanon and subsequent reaction with phenylmagnesiumbromide.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese von fünf spezifisch mit ^{14}C markierten Terphenylen wird beschrieben. Brombenzol-4- ^{14}C und p-Dibrombenzol-1- ^{14}C wurden aus Anilin-1- ^{14}C hergestellt. Aus Brombenzol-4- ^{14}C konnte durch Umsetzung mit Butyllithium und 1-Phenylcyclohexanon-2 und 1-Phenylcyclohexanon-4 und anschließende Dehydrierung o- und p-Terphenyl-4- ^{14}C bereitet werden. p-Dibrombenzol-1- ^{14}C ergab durch doppelte Umsetzung mit Cyclohexanon p-Terphenyl-1'- ^{14}C . Entsprechend lieferte p-Dibrombenzol-U- ^{14}C p-Terphenyl-(1', 2', 3', 4', 5', 6')- ^{14}C . Aus Cyclohexanon-1- ^{14}C konnte über Phenylcyclohexanon und folgende Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid o-Terphenyl-1'- ^{14}C erhalten werden.

⁺ Die Arbeiten wurden im Rahmen des EURATOM-Vertrages Nr. 231-65-4 ORG C durchgeführt.

⁺⁺ I : W. HAFFERL, E. FISCHER und G. JUPPE, *Journal Lab. Comp.*, 1 : 169 (1965).

* Battelle-Institut e.V., Frankfurt/Main, Deutschland.

** EURATOM, Gemeinsames Forschungszentrum, Ispra/Varese, Italien.

1. — EINLEITUNG.

In Fortsetzung früherer Arbeiten ⁽¹⁾ wurden die in 4- und 1'- Stellung ^{14}C -markierten *o*-Terphenyle und die in 4-, 1'- und (1', 2', 3', 4', 5', 6') Stellung markierten *p*-Terphenyle dargestellt. Diese Verbindungen finden Verwendung für Untersuchungen über den Reaktionsmechanismus der Radiolyse und Pyrolyse von organischen Kühlmitteln in Kernreaktoren.

1.1. — *Ergebnisse und Diskussion.*

Zur rationellen Synthese von vier markierten *o*- und *p*-Terphenylen konnte von Anilin- ^{14}C bzw. Anilin-(1, 2, 3, 4, 5, 6)- ^{14}C ausgegangen werden (Abb. I). Aus *p*-Bromanilin- ^{14}C *) wurde Brombenzol- ^{14}C erhalten, das zur Bereitung von *o*- und *p*-Terphenyl- ^{14}C diente. Aus einem Zwischenprodukt der Brombenzol- ^{14}C -Synthese, dem *p*-Bromanilin- ^{14}C wurde 1,4-Dibrombenzol- ^{14}C dargestellt, aus dem wir durch zweimalige Umsetzung mit Butyllithium und Cyclohexanon nach der Aromatisierung *p*-Terphenyl- ^{14}C synthetisierten. Entsprechend konnte *p*-Terphenyl-(1', 2', 3', 4', 5', 6')- ^{14}C von *p*-Dibrombenzol- ^{14}C ausgehend dargestellt werden.

Die Synthese des im Mittelring markierten *o*-Terphenyl- ^{14}C erfolgte von Cyclohexanon- ^{14}C ausgehend. Chlorierung mit Sulfurylchlorid führte zum 2-Chlorcyclohexanon ⁽³⁻⁴⁾. Bei der Zersetzung der Grignard-Verbindung sollte ein Radioisomerengemisch von 2-Phenylcyclohexanon- ^{14}C und 2-Phenylcyclohexanon- ^{14}C entstehen **. Die weitere Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid und folgende Aromatisierung des Diphenylcyclohexanols gibt aus Symmetriegründen von beiden Radioisomeren aus ein einheitliches *o*-Terphenyl- ^{14}C .

Alle Synthesen wurden im 10- bis 20-Millimol-Maßstab aus 1 mCi Ausgangsmaterial durchgeführt. Die spez. Aktivität der erhaltenen Terphenyle lag zwischen 66 und 82 $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$. Die hier ausgearbeiteten Synthesewege eignen sich auch zur Herstellung von höheren Aktivitäten.

Wir danken Herrn Manfred Schmidl für die geschickte und gewissenhafte Ausführung der experimentellen Arbeiten.

* Es wurde von mehrfach gereinigtem *p*-Bromanilin- ^{14}C ausgegangen, dessen Reinheit höher als 99,5 % war. Somit ist, wie auch durch Abbaureaktionen bewiesen ⁽²⁾, in den erhaltenen *o*- und *p*-Terphenylen- ^{14}C keine wesentliche Fehlmarkierung in 2-Stellung (verursacht durch das bei der Bromierung des Acetanilids als Nebenprodukt entstehende *o*-Bromacetanilid) zu erwarten.

** Die Umsetzung von 2-Chlor-4-methylcyclohexanon mit Phenylmagnesiumbromid ⁽⁵⁾ führt zu einem Isomerengemisch, bei dem die Methylgruppe im aliphatischen Ring des Phenylcyclohexanons in sowohl 3- als auch 4-Stellung nachgewiesen wurde.

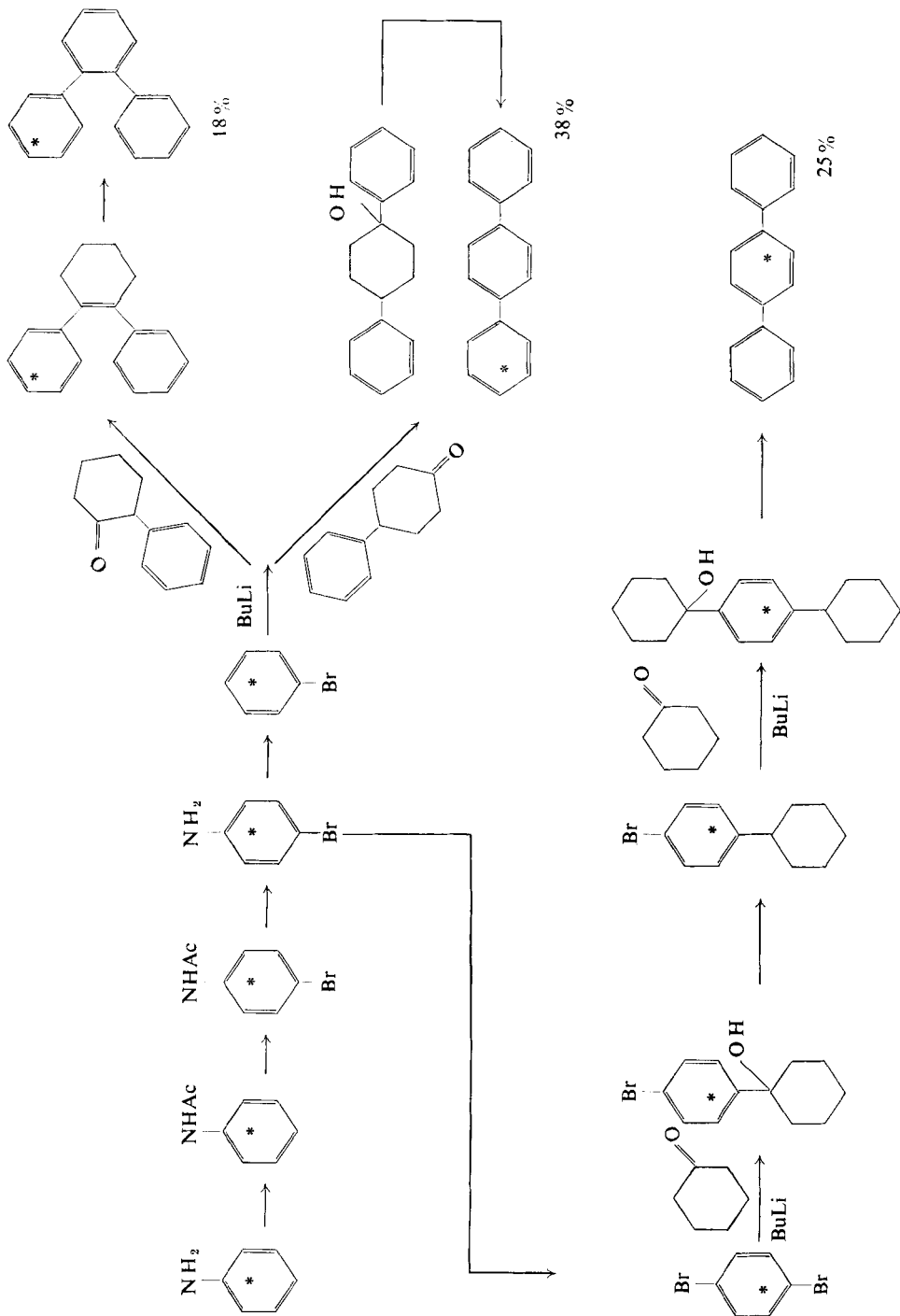


Abb. 1

* Gesamtausbeuten über alle Reaktionsstufen.

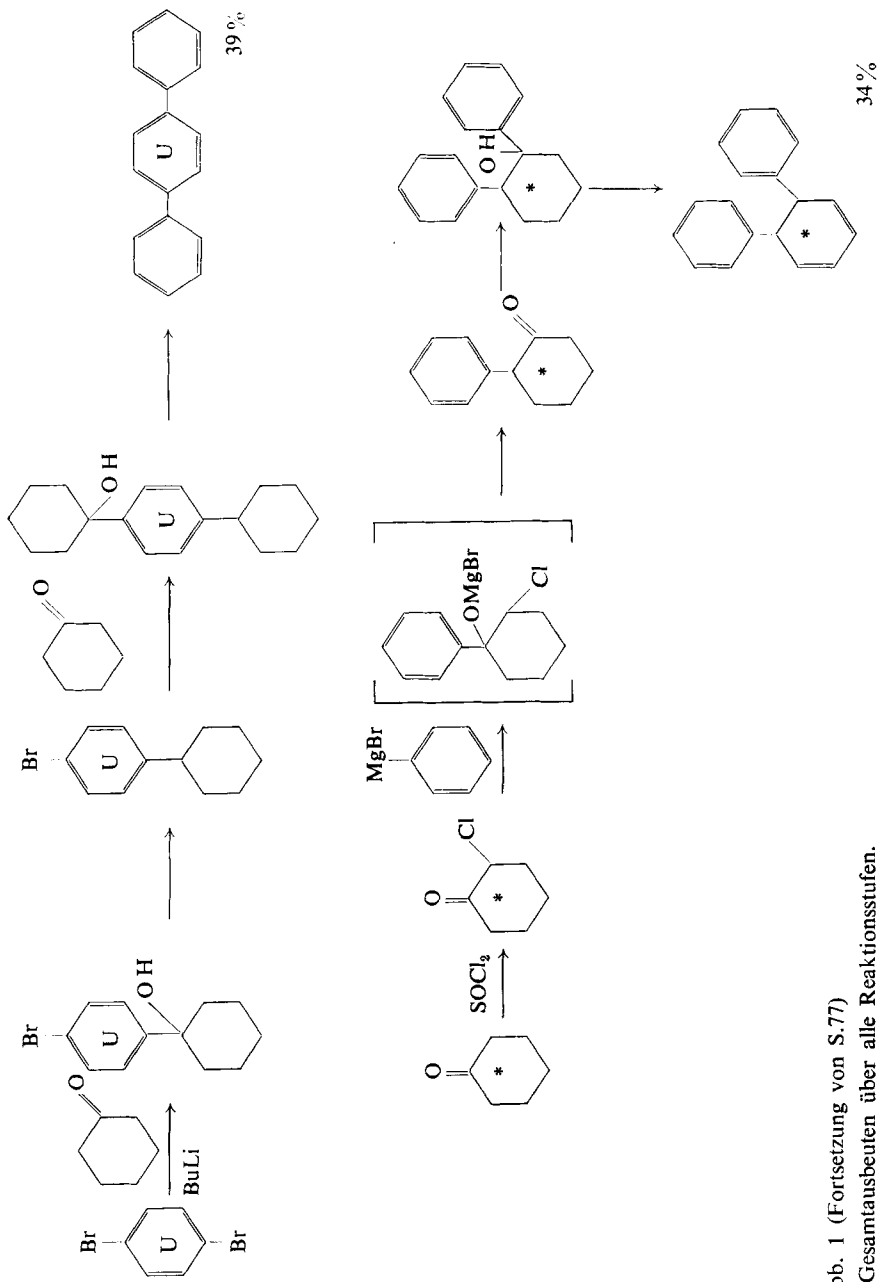


Abb. 1 (Fortsetzung von S.77)
 * Gesamtausbeuten über alle Reaktionsstufen.

2. — BESCHREIBUNG DER VERSUCHE.

2.1. — *p*-Bromanilin-1-¹⁴C.

78,2 mg Anilinhydrochlorid-1-¹⁴C, (1 m Ci), wurde in verdünnter Natronlauge gelöst, mehrfach mit Benzol extrahiert und nach Zusatz von 7,4 g (insgesamt 80 mMol) frisch destillierten Anilins mit 14 ml Acetanhydrid in 220 ml Benzol 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum und Kristallisieren aus Wasser resultierten 10,4 g (96 % d. Th.) Acetanilid-1-¹⁴C vom Fp. = 112,5 bis 113,5° C.

Die Gesamtmenge wurde mit 13,6 g N-Bromsuccinimid in 80 ml siedendem Tetrachlorkohlenstoff 8 Stunden gerührt⁽⁶⁾. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Kristallisation aus Wasser resultierten 15,1 g (88 % d.Th., bezogen auf Anilin) vom Fp. 163 bis 166° C.

15,1 g *p*-Bromacetanilid wurden in 75 ml Äthanol gelöst, unter Eiskühlung mit HCl-Gas gesättigt und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren der alkoholischen Salzsäure im Vakuum wurde das Hydrochlorid durch Fällen der Alkohol-Lösung mit Äther gewonnen. Die Base wurde mit Natriumkarbonatlösung freigesetzt und aus 60 %igem Äthanol umkristallisiert, wobei 9,82 g *p*-Bromanilin-1-¹⁴C (71 % d.Th., bezogen auf Anilin) vom Fp. 63 bis 63,5° C erhalten wurden.

Der Schmelzintervall von umkristallisiertem inaktivem *p*-Bromanilin (Fp. 62,5 bis 63° C) mit 0,5 % *o*-Bromanilin betrug 59 bis 62 °C. Bei Zusatz von 1 % *o*-Bromanilin lag er bei ca. 53 bis 60 °C; bei höherem Isomerengehalt wurde *p*-Bromanilin teigig.

2.2. — Brombenzol-4-¹⁴C.

8,41 g markiertes *p*-Bromanilinhydrochlorid wurde in 18 ml halbkonzentrierter Salzsäure suspendiert und unter Rühren und Kühlen auf 0 bis 5° zu einer Lösung von 2,8 g NaNO₂ in 8 ml Wasser getropft. Die klare Lösung wurde in 70 ml auf -10 °C gekühlte 50 % ige unterphosphorige Säure eingetragen und 24 Stunden auf +3 °C gehalten. Dann wurde ausgeäthert, die Ätherphase mit Wasser und verd. Natronlauge gewaschen und mit CaCl₂ getrocknet. Nach Abziehen des Äthers im Vakuum wurden 5,02 g Brombenzol-4-¹⁴C (57 % d.Th. vom Kp. 154-155 °C, bezogen auf Anilin-¹⁴C) erhalten.

2.3. — *o*-Terphenyl-4-¹⁴C.

3,55 g (22,6 mMol) Brombenzol-4-¹⁴C, gelöst in 25 ml trockenem Äther, wurden unter Einleiten von Stickstoff und Rühren zu einer auf 0 °C gekühlten

Lösung von 11 ml Butyllithium (20 %ig in *n*-Hexan) in 25 ml Äther getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde erneut auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 4,0 g (23 mMol) 2-Phenylcyclohexanon in 25 ml trockenem Äther zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C und 12 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Natriumbikarbonat-Lösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet, wobei 5,7 g rohes 1-Phenyl-4- ^{14}C -2-phenyl-cyclohexanol erhalten wurden.

Der Alkohol wurde mit 6 g Phosphorsäure ($d = 1,71$) 4 Stunden am siedenden Wasserbad gerührt, mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 5,0 g Öl, das nach Lösen in 25 ml Methanol und Kühlen 3,1 g (58 % d.Th. bezogen auf Brombenzol) ^{14}C -Diphenylcyclohexen (Fp. = 45 bis 47°C) lieferte.

Das Diphenylcyclohexen wurde mit 1,2 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) 5 Stunden auf 260 bis 265°C *) erhitzt, wobei 81 % der theoretischen Wasserstoffmenge abgespalten wurden. Das Reaktionsprodukt wurde mit Petroläther extrahiert, die Lösung auf eine Aluminiumoxidsäule (2×30 cm) aufgebracht, fraktionsweise mit Petroläther eluiert und eingengt. Die ersten Fraktionen hinterließen ein nicht kristallisierendes Öl; dann wurde kristallines *o*-Terphenyl-4- ^{14}C eluiert, das nach Umkristallisieren aus Äthanol und Zonenschmelzen 1,64 g (31 % d.Th., bezogen auf Brombenzol, bzw. 18 %, bezogen auf Anilin) wog. Der Schmelzpunkt betrug Fp. = $56,8$ bis 57°C . Weitere 0,23 g wurden aus den Mutterlaugen erhalten. Die spezifische Aktivität betrug 50,5 nC/mg.

2.4. — *p*-Terphenyl-4- ^{14}C .

1,47 g (9,37 mMol) Brombenzol-4- ^{14}C wurden, wie unter 2.3. beschrieben, mit 4,7 ml (10 mMol) Butyllithium-Lösung umgesetzt und langsam eine Lösung von 1,75 g (10 mMol) 4-Phenylcyclohexanon in 25 ml Äther zuge- tropft. Nachdem wie oben aufgearbeitet wurde, erhielten wir 2,31 g Roh- produkt, das nach Umkristallisieren aus 10 ml Petroläther (Kp. 100 bis 140°C) 1,85 g wog (78 % d.Th., bezogen auf Brombenzol).

Das so erhaltene 1-(Phenyl-4- ^{14}C)-4-phenylcyclohexanol wurde mit 0,75 g Palladium auf Aktivkohle 4 Stunden auf 280 bis 290°C erhitzt (Wasserstoffent- wicklung 95 % d.Th.), mit Benzol extrahiert und mehrmals aus Benzol umkris- tallisiert. Es wurden 1,44 g (67 % d.Th., bezogen auf Brombenzol, 38 % bezogen auf Anilin) *p*-Terphenyl-4- ^{14}C mit dem Fp. = 212,5 bis 213°C und der spez. Aktivität von 51,2 nC/mg erhalten.

* Unter diesen Bedingungen wurde kein Triphenylen erhalten.

2.5. — *p*-Dibrombenzol-1-¹⁴C.

3,2 g (15,4 mMol) *p*-Bromanilin-1-¹⁴C-hydrochlorid wurden in 20 ml 48 %iger Bromwasserstoffsäure gelöst und bei 0 bis 3°C mit einer Lösung von 1,2 g NaNO₂ in 3,5 ml Wasser diazotiert, wobei etwas gelber Niederschlag entstand.

Bei 0°C wurde langsam eine Lösung von 2,2 g CuBr in 7 ml 48%iger HBr zugegeben, 3 Stunden bei 0°C gerührt und 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen⁽⁷⁾. Nach dem Wasserdampf- und Vakuumdestillieren (Kp.₁₆ = 94 bis 97°C) resultierten 2,6 g (72 % d.Th., bezogen auf *p*-Bromanilin) *p*-Dibrombenzol-1-¹⁴C vom Fp. 85 bis 87°C.

2.6. — 1-Brom-4-Cyclohexylbenzol-1-¹⁴C bzw. 4-¹⁴C.

Nach 2.5 erhaltenes *p*-Dibrombenzol-1-¹⁴C wurde mit inaktivem Material auf 4,25 g (18 mMol) verdünnt, in 50 ml trockenem Äther gelöst und 2,0 ml 20 %iges (18 mMol) Butyllithium in Hexan unter Rühren und Stickstoffspülung bei -70°C zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur (2 Stunden) wurden unter Eiskühlung 20 mMol Cyclohexanon in Äther zuge-
tropft. Nach 15 Stunden Rühren bei 20°C wurde wieder gekühlt. mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, ausgeäthert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es resultierten 4,46 g roher Alkohol als gelbliches Öl.

Zur Reduktion der OH-Gruppe wurde das Öl in 70 ml 57 %iger Jodwasserstoffsäure mit 1,8 g rotem Phosphor 6 Stunden im siedenden Wasserbad gerührt. Dann wurde ausgeäthert, der Äther mit Thiosulfat- und Bikarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand (3,9 g) wurde im Vakuum destilliert, wobei 3,0 g 1-Brom-4-cyclohexylbenzol-1-¹⁴C übergingen (Kp._{15 mm} 155 bis 160°C).

2.7. — 1-(1-Hydroxycyclohexyl)-4-cyclohexylbenzol-1-¹⁴C bzw. -4-¹⁴C.

Zu 3 g (12,5 mMol) markiertem Brom-4-cyclohexylbenzol in 25 ml Äther wurden bei 0°C 6,5 ml (14 mMol) 20 %ige Butyllithium-Lösung in *n*-Heptan unter Stickstoff eingetropft. Nach Rühren bei 20°C (3 Stunden) wurde wieder auf 0°C gekühlt; 16 mMol Cyclohexanon wurden in Äther zugetropft und wie bisher aufgearbeitet. Durch Destillation wurden nach Abtrennen eines Vorlaufes (Kp._{15 mm} 100 bis 110°C) 3,18 g eines kristallisierenden *) Öles gewonnen (Kp._{2 mm} 110 bis 120°C).

* In einem inaktiven Vorversuch wurde eine Probe dieser Substanz aus Ameisensäure bzw. Pentan umkristallisiert (Fp. 72 bis 74°C). Das Infrarot-Spektrum zeigte Wasserabsplaltung zu 1-Cyclohexyl-4-cyclohexenylbenzol.

2.8. — *p*-Terphenyl-1'- ^{14}C .

3,1 g des Alkohols wurden mit 2 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) 3 Stunden auf 275 bis 300°C erhitzt. Nach Kristallisieren aus Benzol und Äthanol resultierten 1,95 g (35 % d.Th., bezogen auf *p*-Bromanilin, 25 % bezogen auf Anilin) *p*-Terphenyl-1'- ^{14}C (Fp. 212,6 bis 213°C) mit einer spez. Aktivität von 32,63 nC/mg.

2.9. — *p*-Terphenyl-(1', 2', 3', 4', 5', 6')- ^{14}C .

Ausgehend von 3,6 g (10 mMol) *p*-Dibrombenzol-(U)- ^{14}C (*), enthaltend 1 mCi Aktivität wurden — wie unter 2.6. bis 2.8. beschrieben — 0,91 g (39 % d.Th.) *p*-Terphenyl-(1', 2', 3', 4', 5', 6')- ^{14}C (Schmelzpunkt von 212,5 bis 213°C) hergestellt. Die spezifische Aktivität betrug 401,3 nC/mMol.

2.10. — 2-Chlorcyclohexanon-1- ^{14}C (5).

25 mg Cyclohexanon-1- ^{14}C , enthaltend 1 mCi Aktivität, wurden mit 4,88 g frisch destilliertem Cyclohexanon auf 50 Millimol verdünnt und in 25 ml getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Dann wurden 7,25 g (55 mMol) frisch destilliertes Sulfurylchlorid in 7,5 ml Tetrachlorkohlenstoff während 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur eingetropfelt; anschließend wurde noch 4 Stunden lang gerührt. Hierauf wurde mit Eiswasser verdünnt, weiterer Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt, die organische Phase mit Bikarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und zweimal im Vakuum destilliert (1. Destillat $K_{p_{15}}$ 80 bis 87°C, 2. Destillat $K_{p_{15}}$ 82 bis 85°C). Es wurden 5,0 g (75 % d.Th.) der bei Zimmertemperatur schmelzenden Verbindung erhalten.

2.11. — 2-Phenylcyclohexanon-1- ^{14}C (bzw. -2- ^{14}C).

0,98 g Magnesiumspäne (mit etwas Jod im Stickstoffstrom erwärmt) in 10 ml abs. Äther wurden langsam unter Rühren mit 6,3 g frisch destilliertem Brombenzol in 10 ml abs. Äther versetzt. Nach beendeter Umsetzung wurden unter Eiskühlung und Rühren binnen zwei Stunden 5,0 g 2-Chlorcyclohexanon-1- ^{14}C in 15 ml abs. Äther zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde der Äther im Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit 17 ml trockenem Benzol versetzt; die Lösung wurde 8 Stunden

* Lieferant : Nuclear Research Chemicals, Orlando, Florida.

am Rückfluß gehalten. Dann wurde unter Kühlung mit Ammonchlorid-Lösung zersetzt, ausgeäthert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Dreimaliges Destillieren an der Ölpumpe (ca. 0,1 Torr) brachte Siedebereiche von 80 bis 95°C (1. Dest.), 82 bis 87°C (2. Dest.) und 82 bis 84°C (3. Dest.). Es resultierten 5,0 g (57 % d.Th., bezogen auf Cyclohexanon) Substanz vom Fp. 61-62°C.

2.12. — 1,2-Diphenylcyclohexanol-1-¹⁴C (bzw. -2-¹⁴C).

Aus 2,2 g Magnesiumspänen in 25 ml abs. Äther und 14,1 g frisch destillierten Brombenzols in 25 ml abs. Äther wurden 90 mMol Phenylmagnesiumbromid hergestellt. In die Grignard-Lösung wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 5,0 g (28,8 mMol) 2-Phenylcyclohexanon-1,2-¹⁴C in 30 ml Äther binnen 90 Minuten eingetropt und 90 Minuten weiter gerührt. Dann wurde unter Kühlung mit Ammonchlorid-Lösung zersetzt, ausgeäthert, die organische Phase gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum abdestilliert.

Der Rückstand (5,7 g) wurde bei 2 Torr destilliert. Bei 80 bis 110°C ging ein Vorlauf über, der Diphenyl enthielt. Zwischen 115 und 125°C wurden 0,72 g und zwischen 125 und 135°C 5,0 g kristallisierendes Destillat gewonnen. Die zweite und die dritte Fraktion wurden vereinigt und aus ca. 15 ml Petrolbenzin umkristallisiert, wobei 4,79 g (38 % d.Th., bezogen auf Cyclohexanon) 1,2-Diphenylcyclohexanol-2-¹⁴C (Fp. 63 bis 64°C) erhalten wurden.

2.13. — *o*-Terphenyl-1'-¹⁴C.

4,79 g 1,2-Diphenylcyclohexanol-2-¹⁴C wurden, wie in einem früheren Bericht beschrieben⁽¹⁾, unter Zusatz von 2,5 g palladiumhaltiger (10 %) Aktivkohle dehydratisiert und dehydriert. Es resultierten 3,96 g rohes *o*-Terphenyl (Ausbeute 34 %, bezogen auf Cyclohexanon). Nach mehrmaligem Kristallisieren aus wenig Äthanol und aus viel Ameisensäure wurden 2,12 g *o*-Terphenyl-1'-¹⁴C (Fp. 56 bis 57°C) mit einer spezifischen Aktivität von 82,5 nC/mg gewonnen. Weitere 1,40 g weniger reines Produkt wurden aus den Mutterlaugen erhalten.

2.14. — *Aktivitätsmengen.*

Flüssigszintillationszählungen der ¹⁴C-Verbindungen wurden in einer Toluollösung, die 0,5 % PPO * sowie 50 ppm POPOP ** enthielt, durchge-

* 2,5-Diphenyloxazol.

** 1,4-bis-2-(5-Phenyloxazolyl)-benzol.

führt. Die Zählausbeute wurde stets durch Zusatz eines Standards bestimmt. Zusätzlich wurden alle Proben nach der trockenen Verbrennung in der Gasphase als CO₂ mit Proportionalzählern radioanalysiert. Die Übereinstimmung der Werte, gemessen nach beiden Methoden, war besser als $\pm 2\%$.

LITERATUR

1. HAFERL, W., FISCHER, E. und JUPPE, G. — *J. of Labelled Compounds*, **1** : 169 (1965).
2. JUPPE, G., HAFERL, W. und BLOSS, K. — "Abbau von *p*-Terphenyl-1-¹⁴C und *p*-Terphenyl-4-¹⁴C zum Nachweis der spezifischen Markierung" in Vorbereitung.
3. NEWMAN, M. S. und FARBMAN, M. D. — *J. Am. Chem. Soc.*, **66** : 1550 (1944).
4. WOODS, G. F. and SCOTT, F. — *J. Org. Chem.*, **26** : 312 (1961).
5. NEWMAN, M. S. und BOOTH, jr., W. T. — *J. Org. Chem.*, **12** : 737 (1947).
6. FRY, H. S. und GROTHE, I. W. — *J. Am. Chem. Soc.*, **48** : 710 (1926).
7. BUU-HOI, N. P. — *Ann.*, **556** : 8 (1944).