

Synthese von *o*-Terphenyl-2-¹³C

F. GEISS und G. BLECH *

Eingegangen am 28 September 1967

SUMMARY

*The synthesis underwent the following intermediate steps : reaction of cyclopentanone with K¹³CN, reduction of the cyanhydrine formed with LiAlH₄ to aminol, Demjanow ring enlargement to 2-labelled cyclohexanone, reaction with 2-xenyl-magnesiumiodide, dehydration and aromatization of the carbinol to *o*-terphenyl-2-¹³C. Yield of pure product 16 %, referred to KCN. The purification was accomplished by preparative TLC on Kieselgel. The side products of the last step are : *o*-xenylcyclohexan, the unknown hexahydrotriphenylene, *p*-terphenyl, *o*-quaterphenyl and triphenylene.*

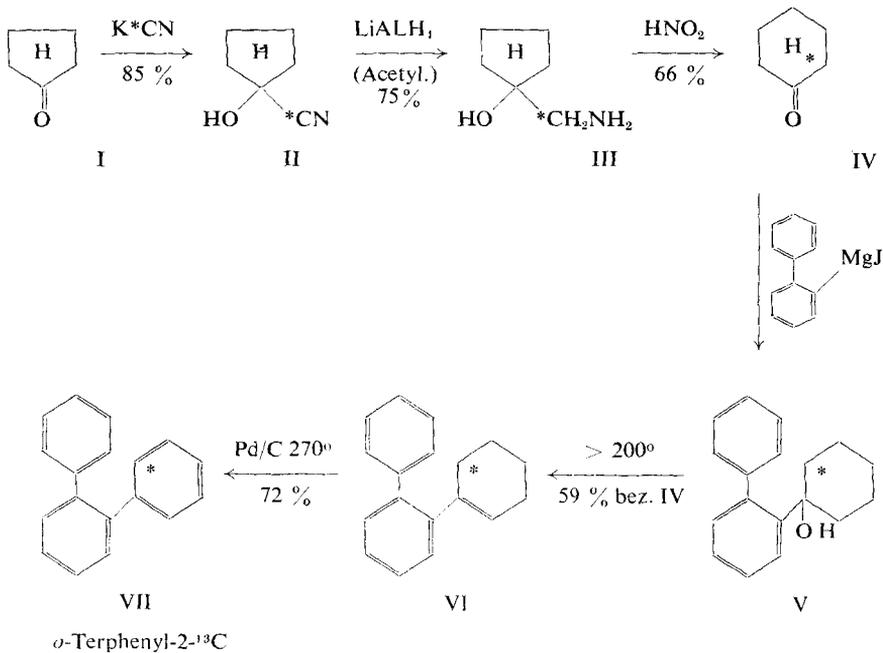
ZUSAMMENFASSUNG

*Die Synthese lief über folgende Zwischenstufen : Umsetzung von Cyclopentanon mit KCN, Reduktion des gebildeten Cyanhydrins mit LiAlH₄ zum Aminol, Demjanov-Ringerweiterung zu 2-markiertem Cyclohexanon, Reaktion desselben mit 2-Diphenylmagnesiumjodid, Dehydratisierung und Dehydrierung des gebildeten Carbinols zu *o*-Terphenyl-¹³C. Ausbeute 16 % bez. auf KCN. Die Reinigung erfolgte mit präparativer DC auf Kieselgel. Die wichtigsten Nebenprodukte des letzten Schrittes sind *o*-Xenylcyclohexan, das unbekannte Hexahydrotriphenylen, *p*-Terphenyl, *o*-Quaterphenyl und Triphenylen.*

o-Terphenyl-2-¹³C (VII) wird zur Aufklärung des Mechanismus der massenspektrometrischen Fragmentierung von *o*-Terphenyl gebraucht, bei der das Auftreten der Zwischenstufe Triphenylen vermutet wird ⁽¹⁾. Bereits beschrieben ist die Synthese ³H- und ¹⁴C-markierter Terphenyle ^(2, 3) sowie ²H-markierter Bi- und Terphenyle ⁽⁴⁾. Die von uns hergestellte Verbindung ist das erste ¹³C-markierte Polyphenyl überhaupt und das erste in 2-Stellung des äußeren Rings am Kohlenstoff markierte Terphenyl.

* unter Mitarbeit von Herrn A. Copet, der die massenspektrometrische Identifizierung unbekannter Beimengungen besorgte.

Aus Gründen der Ausbeute und der Eindeutigkeit der Reaktionen kam von den zahlreichen klassischen Terphenylsynthesen * nur die Ringverknüpfung durch Addition eines metallierten Aromaten an ein 2-markiertes Cyclohexanon in Frage. Für die grundsätzlich mögliche Umsetzung zwischen 2-Phenylcyclohexanon und Phenyllithium-2-¹³C hätte letzteres aus dem käuflichen Anilin-1-¹³C synthetisiert werden müssen, was sehr aufwendig und entsprechend ausbeuteschädlich gewesen wäre. Wir zogen es deshalb vor, umgekehrt Biphenylmagnesiumjodid (2) an Cyclohexanon-2-¹³C (IV) anzulagern, welches seinerseits durch Totalsynthese aus K¹³CN aufgebaut wurde. Diesen Weg zum Cyclohexanon-2-¹⁴C hatte schon R.T. Arnold ^(6, 7) beschrieben, aber bei gleichem Ansatz statt unserer 43 % nur 20-25 % Ausbeute erhalten. Wir gehen in der Folge u.a. auf einige Besonderheiten unserer Reaktionsschritte ein.



Die Cyanhydrinbildung wurde durch einen zweifachen Überschuß an Cyclopentanon begünstigt. Sie lag mindestens bei 85 %**. Die (kritische)

Reduktion des Cyanhydrins II zum 1-Aminomethyl-cyclopentanol-(I) (III) gelingt mit Lithiumaluminiumhydrid in 57 prozentiger Ausbeute, obwohl dies

* s. dazu auch ⁵⁾.

** berechnet aus der Cyclopentanon-Abnahme. Das Cyanhydrin selbst konnte von keiner der gängigen GC-Trennsäulen eluiert werden.

nach R. T. Arnold ⁽⁶⁾ nicht möglich sein soll, jedoch erhielten auch R. Granger *et al.* ⁽⁸⁾ 40-50 % Ausbeute bei der gleichen Reaktion. Sie soll nach den gleichen Autoren durch vorhergehende Acetylierung der OH-Gruppe der Verbb. II auf 80 % steigen. Wir haben uns schließlich dieser Variante bedient und erhielten dabei 75 % an III.

Die Demjanow-Ringerweiterung des Aminoalkohols zum Cyclohexanon wurde, wie von R. T. Arnold beschrieben, ausgeführt. Dabei fanden wir im Reaktionsgemisch ein einziges niedrigsiedendes und chromatographisch nachweisbares Nebenprodukt (3,6 %), vermutlich das Epoxyd.

Dieses Gemisch wurde ohne Reinigung mit überschüssigem *o*-Biphenylmagnesiumjodid weiter zum Carbinol V umgesetzt. Wie schon von A. D. Petrov *et al.* ⁽⁹⁾ berichtet, dehydratisiert V leicht zum 1-Diphenyl-cyclohexen (VI). Dies geschieht mehr oder weniger vollständig beim Absublimieren des als Nebenprodukt entstandenen Biphenyls bei 140 °C, ebenfalls beim Versuch einer gaschromatographischen Bestimmung von V bei 200 °C. Die Aromatisierung von VI zu *o*-Terphenyl (VII) erfolgt bei 270 °C* mit Palladium auf Kohle als Katalysator. Auch wenn VI noch mit dem Carbinol V verunreinigt ist, wird jenes bei dieser hohen Reaktionstemperatur schnell dehydratisiert. Selbst wenn man reines V einsetzt, wird die Ausbeute an VII nicht wesentlich verändert.

Die Ausbeute an *o*-Terphenyl-¹³C im Reaktionsgemisch betrug 43 %, bezogen auf Cyclohexanon. Daraus wurde mit präparativer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel in 87 prozentiger Ausbeute ein Produkt von 98,5 prozentiger Reinheit mit dem Schmelzpunkt 54-56 °C gewonnen. Die Gesamtreinausbeute, bezogen auf Kaliumcyanid, beträgt somit 16 %.

W. Hafferl *et al.* ⁽²⁾ erzielten bei der Synthese von *o*-Terphenyl-1-¹⁴C in einem 10 mMol-Ansatz für die letzten identischen Reaktionsschritte eine merklich niedrigere Ausbeute an *o*-Terphenyl, was auf verlustreichere Reinigungsoperationen zurückgeführt werden kann.

Die Beimengungen des rohen *o*-Terphenyls sind in der Tabelle zusammengestellt. Interessant ist die Anwesenheit von Hexahydrotriphenylen, das sich aus dem Diphenylcyclohexen VI oder dem Diphenylcyclohexan offensichtlich ebenso leicht bildet wie Triphenylen aus *o*-Terphenyl. Es bildet sich auch in guter Ausbeute beim mehrstündigen Kochen von VI mit rotem Phosphor in Essigsäureanhydrid. Im rohen *o*-Terphenyl ist VI praktisch nicht mehr nachzuweisen, sondern nur noch *o*-Diphenylcyclohexan. Die restlichen 0,5 % *p*-Terphenyl und 0,9 % Triphenylen im gereinigten VII kann man durch eine präparative dünnschichtchromatographische Trennung auf Aluminiumoxid entfernen. Der Schmelzpunkt steigt dann auf 56-56,5° C.

* bei höheren Temperaturen entsteht zunehmend Triphenylen auf Kosten von VII.

TABELLE *Begleitstoffe des rohen und des gereinigten o-Terphenyls*; (s. a. Abb. 1). GC-Analyse der sichtbaren Komponenten; ferner spurenweise vorhandene Substanzen der Molekulargewichte 222,1410 $\hat{=}$ C₁₇H₁₈ mit < 0,01 % sowie 332,1582 $\hat{=}$ C₂₆H₂₀.

%	unbek. (1)	Biphenyl	unbek. (2)	1-Diphenyl- cyclohexan	o-Terphenyl	Hexahy- drotri- phenylen	o,o-Qua- terphenyl	p-Terphenyl	Triphenylen
VII roh	0,3	5,3	0,3	7,3	79,6	4,0	1,9	0,4	1,0
VII gereinigt	—	—	—	—	98,6	—	—	0,5	0,9

PRAKTISCHER TEIL.

1) 1-Cyano-cyclopentanol-(1) (II). 2,56 g K¹³CN (0,04 Mol)*, 6,7 g Cyclopentanon (0,08 Mol). 8 cm³ Wasser und 30 cm³ Äther wurden in einen Dreihalskolben mit Rührer gegeben. Zu dieser Mischung wurden während 3 Stunden bei —5 °C 5,3 g (0,1 Mol) 90 prozentige Ameisensäure getropft. Anschließend wurde 4 Stunden bei 0 °C gerührt und die Mischung noch 2 Tage im Kühlschrank belassen. Dann wurde die ätherische Phase abgetrennt und die wässrige mit 5 × 25 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet. Der vom Äther befreite Rückstand enthielt 3,74 g Cyanhydrin (85 % Ausbeute).

2) 1-Aminomethyl-cyclopentanol-(1) (III). Das ungereinigte II wurde mit 4 g Essigsäureanhydrid (0,04 Mol) und drei Tropfen Acetylchlorid 3 Stunden am Rückfluß gekocht. In Äther aufgenommen, wurde die Mischung mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert. Der verbleibende Rückstand, in 40 cm³ trockenem Äther gelöst, wurde dann zu einer Lösung von 10 g LiAlH₄ (0,27 Mol) in 70 cm³ absolutem Äther getropft; dabei wurde die Geschwindigkeit des Zutropfens so gehalten, daß die Lösung gerade am Sieden blieb. Anschließend wurde 90 Min. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 2 n NaOH stark alkalisch gemacht, der Äther vom Festprodukt abgesaugt und mit 800 cm³ Äther nachgewaschen. Die Ätherlösung enthielt 2,9 g III in einer Ausbeute von 64 % bez. auf I. Sie wurde dann mit 20 cm³ 15 prozentiger Salzsäure extrahiert und mit 6 × 10 cm³ H₂O nachgewaschen. Darauf wurde die salzsaure Lösung ihrerseits mehrmals mit Äther gewaschen und unter Kühlen bis zur Sättigung mit fester KOH versetzt. Das so freigesetzte Amin wurde mit insgesamt 200 cm³ Äther extrahiert; Trocknen über K₂CO₃ und Abdestillieren des Lösungsmittels ergaben einen Rückstand von 3,25 g, neben Spuren Äther noch 3 % Cyclopentanol enthaltend.

3) Cyclohexanon-2-¹³C (IV). Die 3,25 g Rückstand (III) der vorhergehenden Reaktion wurden in 50 cm³ 25 prozentiger Essigsäure gelöst und bei —5 °C mit 4 g NaNO₂ (0,06 Mol), in 10 cm³ H₂O gelöst, langsam versetzt. Dann wurde 90 Min. bei 50 °C gerührt und unter Eiskühlung mit festem NaHCO₃ gesättigt. Das Gemisch wurde mit Äther erschöpfend extrahiert und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösung enthielt 1,64 g Cyclohexanon (66,4 % Ausbeute bezogen auf III), 0,039 g Cyclopentanol und 0,062 g einer anderen Verunreinigung, vermutlich Epoxyd. Sie wurde durch Abdestillieren an einer 20 cm-Vigreux-Kolonne (Badtemperatur 60°) vom Äther befreit.

* Hersteller Biorad; 60 Atom % ¹³C.

4) 1-[1-Biphenyl]-cyclohexen-(1)-2-¹³C (VI). Zu einer Grignardlösung aus 9,4 g *o*-Jodbiphenyl (0,0335 Mol) und 0,96 g Magnesiumspänen (0,04 Mol) in 30 cm³ trockenem Äther wurde unter Eiskühlung die Lösung von (rohem) IV in 30 cm³ Äther getropft. Es wurde nach 1 Stunde ständigen Rührens bei Zimmertemperatur noch eine weitere Stunde am Rückfluß gekocht und anschließend mit gesättigter Ammonchloridlösung zersetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit 200 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Dabei blieben 7,0 g Rückstand, Biphenyl und V enthaltend, aus dem die Hauptmenge Biphenyl absublimiert wurde (10 Std. bei 140 °C). Die 2,95 g Sublimationsrückstand enthielten 2,49 g VI entsprechend einer Ausbeute von 59 %, bez. auf IV.

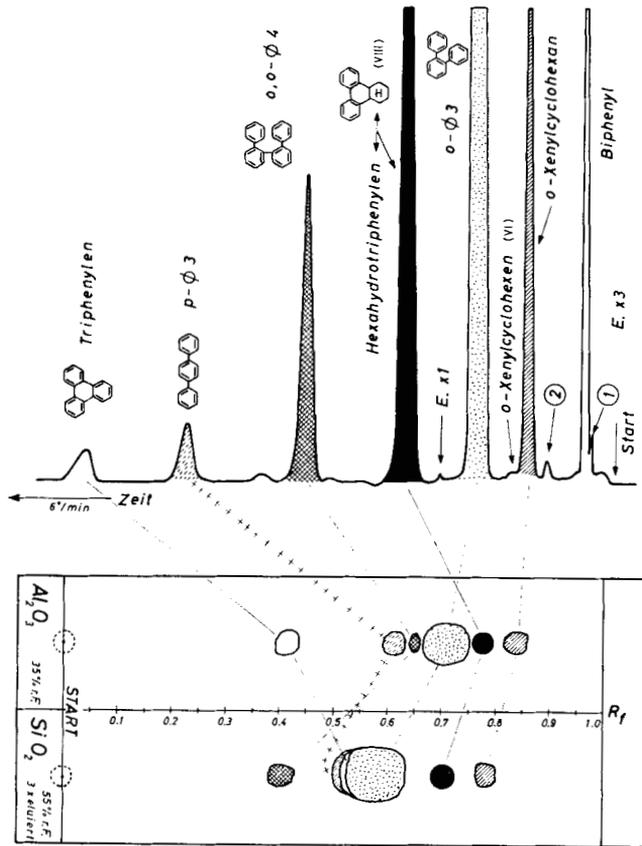
5) *o*-Terphenyl-2-¹³C (1-Diphenyl-benzol-2-¹³C) (VII). Der Sublimationsrückstand der vorhergehenden Reaktion wurde ohne weitere Reinigung mit 4,5 g Pd/A-Kohle (10 prozentig) versetzt und in einem 25 cm³-Kölbchen mit Steigrohr 10 Stunden bei 270 °C mit Magnetstäbchen gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit insgesamt 100 cm³ Benzol aufgeschlämmt und ausgewaschen. Diese Lösung enthielt 1,66 g VII, was einer Reaktionsausbeute von 72,5 %, bezogen auf VI, und einer Gesamtausbeute von 18 %, bezogen auf K¹³CN, entspricht. Die Reaktionsmischung enthielt neben 80 % VII noch 20 % Nebenprodukte (Zusammenstellung s. Tabelle). Zur Reingewinnung von VII wurden 400 mg einer präparativen Dünnschichtchromatographie (s. unten) unterworfen. Dabei wurden nach Umfällen aus Methanol/Wasser 279 mg VII (Reinheit > 98,5 %) isoliert. Der Verlust an VII betrug bei dieser Operation 13 %. Die Ausbeute an reinem VII (Smp. 54-56 °C) betrug somit 16 % bez. auf K¹³CN.

6) Hexahydrotriphenylen (VIII). 1,18 g VI (0,05 Mol) werden mit 0,17 g rotem Phosphor und 0,06 g Jod in 3 ml Eisessig 3 Stunden gekocht, nach dem Abkühlen mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 150 ml Äther extrahiert. Die Ätherphase wird einer Wasserdampfdestillation unterworfen, bei der das nichtflüchtige VIII zurückbleibt (0,6 g). Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bleiben 0,3 g (26 %) Reinprodukt vom Smp. 78-79,5 °C zurück.

UV-maxima : 2290 Å, ε = 6480; 2640 Å, ε = 17500; 2900 Å, ε = 6430; 3010 Å, ε = 10900.

Charakteristische IR-Banden : 564, 736 und 758 cm⁻¹. MS-Fragmentierung (70 eV) M = 178 (= 100 %); Molekülpeak M = 234 (50 %); M = 191 (40 %); M = 165 (30 %). Die Substanz ist außerdem durch den metastabilen Peak 135,4 aus dem Übergang 234 → 178 + C₄H₈ charakterisiert.

7) Chromatographische Reinigung von VII. Es wurden 20 × 40 cm-DC-Platten mit 2 mm Schichtdicke Kieselgel PF_{254 + 366} (Merck) verwendet. Die Adsorbenssuspension (150 g Kieselgel/375 ml Wasser) wurde mit dem



Chromatographische Analyse des rohen *o*-Terphenyls. oben : Gaschromatogramm auf 20 % LiCl/Chromosorb P ; unten : Dünnschichtchromatogramme.

Desagastreichgerät ausgestrichen. Pro Platte wurden 180 μ l (18 mg VII) einer Lösung von VII in Benzol durch Entlangführen der Pipette an einem Linal aufgetragen. Die Platten wurden dann dreimal hintereinander bei 45 % rel. Feuchte (21°) mit *n*-Hexan entwickelt. Die Substanzen waren im UV-Licht (254 $m\mu$) als blaue Bänder auf gelbem Grund zu erkennen. Das VII entsprechende Band wurde mit einem Spatel ausgekratzt und auf einer G-4-Fritte mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden eingedampft und zur Entfernung von « durchgelaufenem » Kieselgel aus Methanol/Wasser umgefällt. Insgesamt wurden auf diesem Wege 500 mg Rohprodukt (auf 28 Platten) mit einer Ausbeute von 87 % (bez. auf VII im Rohprodukt) gereinigt. Eluiert man noch die Randzonen und chromatographiert diese zusammen noch einmal, läßt sich die Ausbeute um 2 % erhöhen. Die Zonen A, B und C wurden ebenfalls eluiert und mit Hilfe von Gas-Chroma-

tographie und Massenspektrometrie untersucht. Ergebnisse s. Tabelle. Die zweite Reinigung zur Entfernung von *p*-Terphenyl und Triphenylen erfolgte auf 2 mm-Aluminiumoxid-PF_{254 + 366}-Schichten (Merck) bei 10 % r. F. mit *n*-Hexan als Fließmittel; Ausbeute 90 %, Smp. 56-56,5 °C. Zur analytischen Sichtbarmachung der Verunreinigungen bedient man sich einer rel. Feuchte von 35 % (s. Abb. 2). Das Carbinol V hebt sich bei beiden Sorbentien kaum vom Startpunkt ab.

8) Gaschromatographische Analysen.

Instrument : Wilkens 220 mit FID.

- a) II, III und IV wurden auf einer 2 m-Edelstahlsäule 1/8'', gefüllt mit 10 % XF 1150 auf Diaport S (60/80), bei 150 °C chromatographiert. Cyclopentanol wird von III und IV getrennt; für Analysen mit III werden der Trennphase 2,5 % KOH zugesetzt. II konnte auch bei Verwendung von fluoriertem Trägermaterial (« Haloport R ») von keiner der vier untersuchten Trennphasen eluiert werden.
- b) V zersetzt sich bei der GC-Arbeitstemperatur von 200 °C. VI und VII werden auf organischen Trennflüssigkeiten nicht getrennt, dafür aber auf den Adsorptionssäulen 20 % LiCl, auf Chromosorb P (aufgeschmolzen bei 760° C) oder Eutektikum 17 % NaNO₃/53 % KNO₃/30 % LiNO₃ auf Chromosorb P. Starttemperatur 200 °C; programmiert mit 6°/min. Beide eignen sich ausgezeichnet zur Analyse der Nebenprodukte.

Wir danken den Herren S. Sandroni und B. Versino für die Ausführung der spektralphotometrischen und chromatographischen Analysen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BEYRICH, W., COPET, A. und FACCHETTI, S. — Euratom-Bericht EUR 2227 e (1965).
2. HAFFERL, W., FISCHER, E. und JUPPE, G. — *J. Labelled Comp.*, **1** : 169 (1965).
3. OTTO, P. Ph. H. L. und JUPPE, G. — *J. Labelled Comp.*, **1** : 115 (1965).
4. GEISS, F., SANDRONI, S. und BLECH, G. — *J. Labelled Comp.* im Druck.
5. Synthese von Kohlenstoff-14-, Tritium- und Deuterium-markierten Terphenylen, Euratom-Bericht EUR 429 d (1963).
6. ARNOLD, R. T. — AECU-575 (UCRL-451), Sept. 15, 1949. *Nuc. Sci. Abstr.*, **3** : 2137 (1949).
7. MURRAY, A. III, und WILLIAMS, D. L. — Organic Syntheses with Isotopes, Part I. Intersc. Publ., London 1958, s. 656.
8. GRANGER, R., NAU, P. und NAU, J. — *Bull. Soc. Chim. France*, 351 (1958).
9. PETROV, A. D., KAPLAN, E. P., KOZAKOVA, Z. I. und LUBUS, E. D. — *Izv. Akad. Nauk. SSSR*, 142 (1963); übers. von Otd. Khim. Nauk 161 (1963).