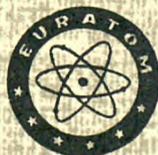


EUR 492.d

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT - EURATOM

SYNTHESE VON KOHLENSTOFF-14-,
TRITIUM- UND
DEUTERIUM-MARKIERTEN TERPHENYLEN

1963



ORGEL-Programm

Bericht abgefasst vom Battelle-Institut, Frankfurt/Main (Deutschland)
Euratom-Vertrag Nr. 076-62-7 ORGD

HINWEIS

Das vorliegende Dokument ist im Rahmen des Forschungsprogramms der Kommission der Europäischen Atomgemeinschaft (EURATOM) ausgearbeitet worden.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Euratomkommission, ihre Vertragspartner und alle in deren Namen handelnden Personen :

- 1° — keine Gewähr dafür übernehmen, dass die in diesem Dokument enthaltenen Informationen richtig und vollständig sind oder dass die Verwendung der in diesem Dokument enthaltenen Informationen oder der in diesem Dokument beschriebenen technischen Anordnungen, Methoden und Verfahren nicht gegen gewerbliche Schutzrechte verstösst ;
- 2° — keine Haftung für die Schäden übernehmen, die infolge der Verwendung der in diesem Dokument enthaltenen Informationen oder der in diesem Dokument beschriebenen technischen Anordnungen, Methoden oder Verfahren entstehen könnten.

Dieser Bericht wird zum Preise von 60,— bfrs. verkauft. Bestellungen sind zu richten an : PRESSES ACADEMIQUES EUROPEENNES — 98, chaussée de Charleroi, Brüssel 6.

Die Zahlung ist zu leisten durch Überweisung

— an die BANQUE DE LA SOCIETE GENERALE (Agence Ma Campagne) — Brüssel — Konto Nr. 964.558 ;

— an die BELGIAN AMERICAN BANK AND TRUST COMPANY — New York — Konto Nr. 121.86 ;

— an die LLOYDS BANK (Foreign) Ltd. — 10 Moorgate, London E.C.2,

als Bezug ist anzugeben : « EUR 492 . d — SYNTHESE VON KOHLENSTOFF-14-, TRITIUM- UND DEUTERIUM-MARKIERTEN TERPHENYLEN

Das vorliegende Dokument wurde an Hand des besten Abdruckes vervielfältigt, der zur Verfügung stand.

EUR 492.d

SYNTHESE VON KOHLENSTOFF-14-, TRITIUM- UND DEUTERIUM-MARKIERTEN TERPHENYLEN

Europäische Atomgemeinschaft — EURATOM

ORGEL Programm

Bericht abgefasst vom Battelle-Institut,

Frankfurt/Main (Deutschland)

Euratom-Vertrag Nr. 076-62-7 ORGD

Brüssel, Dezember 1963 — 44 Seiten

Wege zur Darstellung von T- und ¹⁴C-markierten Terphenylen werden aufgezeigt. Als aussichtsreich in Bezug auf Einfachheit des Syntheseweges und Ausbeute an Endprodukten zur Darstellung der am Endring T-markierten Terphenyle wird die Umsetzung von 2-, 3- und 4-Phenylcyclohexanon bzw. -hexenon mit Tritium substituiertem Phenylmagnesiumbromid beschrieben. In gleicher Weise sollte die

EUR 492.d

SYNTHESIS OF TERPHENYLS LABELLED WITH CARBON-14, TRITIUM AND DEUTERIUM

European Atomic Energy Community — EURATOM

ORGEL Program

Report prepared by the Battelle-Institut,

Frankfurt/Main (Germany)

Euratom contract No 076-62-7 ORGD

Brussels, Dezember 1963 — pages 44

Methods for the preparation of ¹⁴C- and tritium-labelled terphenyls are indicated. The conversion of 2-, 3- and 4-phenylcyclohexanone or -hexenone with tritium-substituted phenylmagnesium bromide is described as being promising with regard to simplicity of synthesis method and end-products to yield for the preparation of terphenyls tritium-labelled at the terminal ring. In the same

EUR 492.d

SYNTHESIS OF TERPHENYLS LABELLED WITH CARBON-14, TRITIUM AND DEUTERIUM

European Atomic Energy Community — EURATOM

ORGEL Program

Report prepared by the Battelle-Institut,

Frankfurt/Main (Germany)

Euratom contract No 076-62-7 ORGD

Brussels, Dezember 1963 — pages 44

Methods for the preparation of ¹⁴C- and tritium-labelled terphenyls are indicated. The conversion of 2-, 3- and 4-phenylcyclohexanone or -hexenone with tritium-substituted phenylmagnesium bromide is described as being promising with regard to simplicity of synthesis method and end-products to yield for the preparation of terphenyls tritium-labelled at the terminal ring. In the same

Reaktion von 2-, 3- und 4-Bromcyclohexanon bzw. -hexanon mit Phenylmagnesiumbromid zum Ziele führen. Zur Darstellung von im Mittelring T-markierten Terphenylen kommen analoge Umsetzungen von markiertem Cyclohexadion oder Bromcyclohexadion mit Phenylmagnesiumbromid oder Phenyllithium in Frage. Für die Darstellung von End- und Mittelring ^{14}C -markierten Terphenylen werden analoge Umsetzungen von Phenylcyclohexanon mit Phenyllithium bzw. Phenylmagnesiumbromid oder die Reaktion der Grignardverbindungen von Dibrombenzol mit Cyclohexanon diskutiert.

way, the reaction of 2-, 3- and 4-bromocyclohexanone or -hexanone with phenylmagnesium bromide should lead to the desired result. For the preparation of terphenyls tritium-labelled at the central ring, consideration is given to similar conversions of labelled cyclohexadione of bromocyclohexadione with phenylmagnesium bromide or phenyllithium. For the preparation of terphenyls labelled with ^{14}C at the terminal and central rings, consideration is given to similar conversions of phenylcyclohexanone with phenyllithium or phenylmagnesium bromide and to the reaction of the Grignard compounds of dibromobenzene with cyclohexanone.

way, the reaction of 2-, 3- and 4-bromocyclohexanone or -hexanone with phenylmagnesium bromide should lead to the desired result. For the preparation of terphenyls tritium-labelled at the central ring, consideration is given to similar conversions of labelled cyclohexadione of bromocyclohexadione with phenylmagnesium bromide or phenyllithium. For the preparation of terphenyls labelled with ^{14}C at the terminal and central rings, consideration is given to similar conversions of phenylcyclohexanone with phenyllithium or phenylmagnesium bromide and to the reaction of the Grignard compounds of dibromobenzene with cyclohexanone.

EUR 492.d

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT - EURATOM

SYNTHESE VON KOHLENSTOFF-14-,
TRITIUM- UND
DEUTERIUM-MARKIERTEN TERPHENYLEN

1963



ORGEL-Programm

Bericht abgefasst vom Battelle-Institut, Frankfurt/Main (Deutschland)
Euratom-Vertrag Nr. 076-62-7 ORGD

Inhaltsverzeichnis

| | <u>Seite</u> |
|--|--------------|
| | 3 |
| 1. Einleitung | 5 |
| 2. Grundlagen | 5 |
| 3. Beschreibung der Synthesen | 8 |
| 3.1 Synthesen ^2H - und ^3H -markierter Verbindungen | 8 |
| 3.1.1 Markierung des endständigen Phenylkernes | 8 |
| 3.1.2 Markierung des mittelständigen Phenylkernes | 12 |
| 3.2 Synthesen ^{14}C -markierter Verbindungen | 15 |
| 3.2.1 Markierung des endständigen Phenylkernes | 15 |
| 3.2.2 Markierung des mittelständigen Phenylkernes | 17 |
| 4. Literaturverzeichnis | 20 |
| | |
| Anhang I: Reaktionswege | 21 |
| | |
| Anhang II: Tabellen 1 bis 3 | |

1. Einleitung

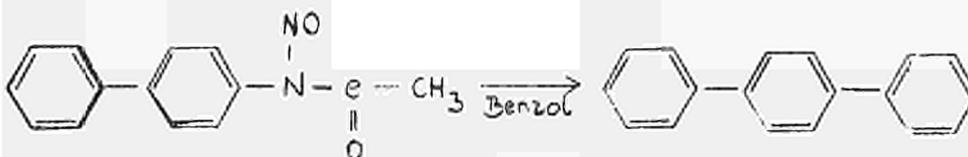
Es sollten in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeiten zur Synthese aller in Tabelle 1 bis 3 aufgeführten Terphenyle untersucht und die für die Herstellung dieser Substanzen wahrscheinlich optimalen Synthesewege entwickelt werden. Es war zu versuchen, der allgemeinen Forderung, das isotope Material erst möglichst spät in den Syntheseweg einzuführen, gerecht zu werden. Dabei sollte lediglich auf das Grundsätzliche der Synthesemöglichkeiten eingegangen und auf die Behandlung von Detailfragen im wesentlichen verzichtet werden.

2. Grundlagen

Nachstehend wird eine Übersicht über die allgemeinen Möglichkeiten zur Synthese der Terphenyle gegeben:

1. Zersetzung von N-Nitroso-Acetamidodiphenyl in Gegenwart von Benzol

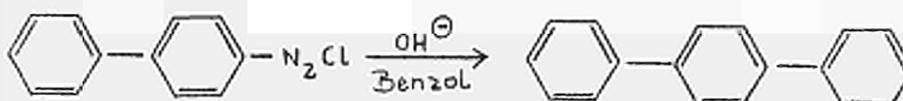
Beispiel:



Diese Reaktion ist nicht zu empfehlen, wenn Benzol als radioaktive Komponente verwendet wird. Der für die Umsetzung erforderliche große Überschuß an Benzol macht das Verfahren vom wirtschaftlichen Standpunkt aus betrachtet unrentabel.

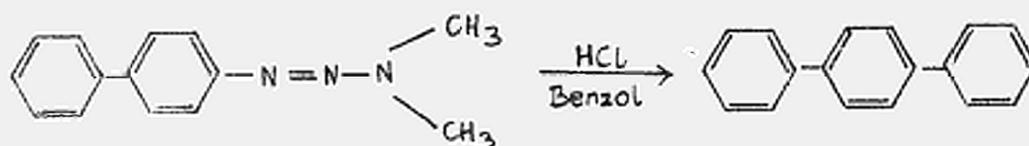
2. Zersetzung von Diazoniumsalzen in alkalischer Lösung in Gegenwart von Benzol (Gomberg-Bachmann-Reaktion)

Beispiel:



3. Zersetzung von 1-Aryl-3,3-dimethyltriazinen

Beispiel:



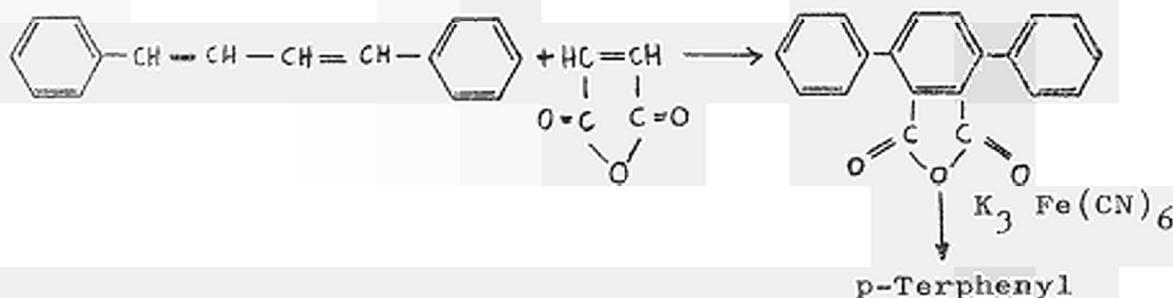
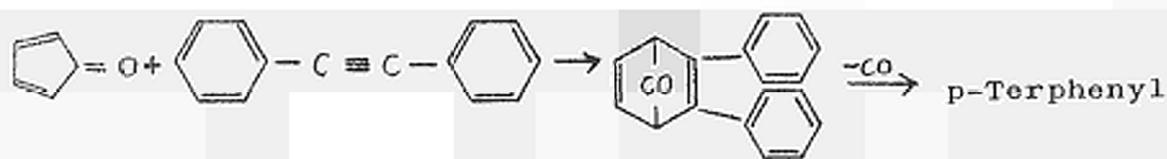
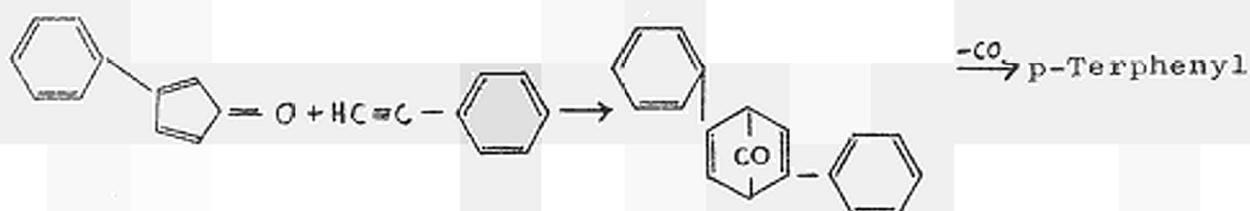
4. Zersetzung von Benzoylperoxyd in Gegenwart von Diphenyl

Beispiel:



5. Dien-Synthesen

Beispiel:



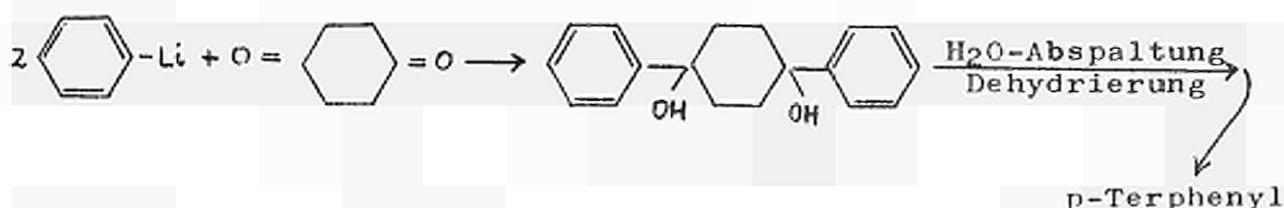
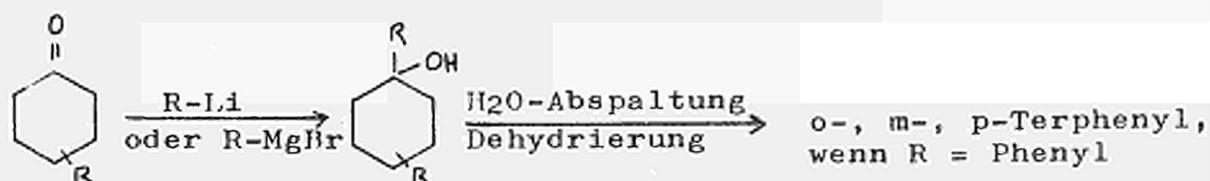
Die gleiche Reaktion mit 1,2-Diphenylbutadien führt zum o-Terphenyl.

6. Ullmann-Reaktion (Umsetzung von Arylhalogeniden mit Kupfer)

7. Wurtz'sche Synthese (Umsetzung von Arylhalogeniden mit Natrium)

8. Oxydation von Derivaten lithiumorganischer Verbindungen
(für Diphenyl u. Quaterphenyl brauchbar)

9. Umsetzungen von aromatischen Grignard- oder lithiumorganischen Verbindungen mit cyclischen Ketonen



Diese Reaktion führt ohne weitere Dehydrierung und Wasserabspaltung direkt zum Endprodukt.

Bei kritischer Betrachtung der aufgeführten Reaktionsmechanismen ergibt sich, daß nur das unter 9. beschriebene Verfahren für die Herstellung der markierten Terphenyle aussichtsreich ist, während die übrigen Umsetzungen aufgrund schlechter Ausbeuten und der gleichzeitigen Bildung zahlreicher Nebenprodukte für den genannten Zweck ungeeignet sind. Andere Umsetzungen können nur in speziellen Fällen angewendet werden.

3. Beschreibung der Synthesen

3.1 Synthesen ^2H - und ^3H -markierter Verbindungen

3.1.1 Markierung des endständigen Phenylkernes

Die Herstellung des einheitlich (uniformly) markierten p-Terphenyls (Anhang I: Verbindung 1) kann durch Umsetzung von 4-Phenylcyclohexanon mit Phenylmagnesiumbromid erfolgen. Das als Ausgangsverbindung dienende Keton wird nach Umsetzung mit einheitlich markiertem Phenylmagnesiumbromid durch Zusatz eines Palladium/Kohle-Katalysators unter gleichzeitiger Wasserabspaltung und Dehydrierung in das p-Terphenyl übergeführt.

Für die Darstellung des in der Literatur beschriebenen 4-Phenylcyclohexanon bzw. -hexenon konnte ein Weg gewählt werden, der weitgehend mit der für das 3-Phenylcyclohexanon benutzten Synthese identisch ist. Bei dieser Synthese geht man vom Hydrochinon aus, setzt dieses mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung zum Dihydrohydrochinon um, stellt durch Zusatz von Silbernitrat das Silbersalz her und bringt die Silbersalzverbindung mit Äthyljodid zur Reaktion. Das hierbei entstandene 4-Äthoxy- Δ^2 -cyclohexanon wird dann durch Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid in das 4-Phenylcyclohexanon übergeführt. Andere Synthesemöglichkeiten können in Anlehnung an manche der in diesem Bericht beschriebenen Synthesen entwickelt werden.

Eine ebenso elegante wie eindeutige Bildungsmöglichkeit für das einheitlich markierte m-Terphenyl (Anhang I: Verbindung 2) besteht in der Umsetzung von 3-Phenylcyclohexanon mit Phenylmagnesiumbromid.

Dieser von Woods (1) aufgeklärte Reaktionsmechanismus liefert das m-Terphenyl mit 67%iger Ausbeute. Nach diesem

Mechanismus wird das als Ausgangsverbindung dienende 3-Phenyl- Δ^2 -cyclohexenon nach Umsetzung mit einheitlich markiertem Phenylmagnesiumbromid durch Zusatz eines Palladium/Kohle-Katalysators unter gleichzeitiger Wasserstoff- und Wasserabspaltung in das markierte m-Terphenyl übergeführt.

Das 3-Phenylcyclohexenon kann, ausgehend vom Dihydroresorcin, mit Phenylmagnesiumbromid zum 3-Phenylcyclohexan-3-ol-1-on umgesetzt werden. In Toluol tritt dann Konversion zum 3-Phenylcyclohexenon ein, das mit 80 bis 85%iger Ausbeute entsteht.

Für die Synthese des einheitlich markierten o-Terphenyls (Anhang I: Verbindung 3) bietet sich die Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit 2-Phenylcyclohexanon (2) an. Das nach dieser Reaktion intermediär gebildete Tetrahydroterphenyl wird dann mit Palladium/Kohle zum o-Terphenyl dehydriert. Obwohl eine genaue Angabe über die Ausbeute nicht gemacht werden kann, dürfte diese ziemlich hoch sein.

Das Keton kann beispielsweise aus 2-Phenylcyclohexanol durch Oxydation mit Chromoxyd in essigsaurer Lösung mit 80%iger Ausbeute gewonnen werden.

Die Bildung des in 2"-Stellung markierten p-Terphenyls (Anhang I: Verbindung 7) geht vom 4-Nitrosoacetamidodiphenyl aus, das mit inaktivem Brombenzol zur Reaktion gebracht wird, wobei ein Gemisch aus 2-, 3- und 4-Brom-p-Terphenyl (3) entsteht, das getrennt werden kann.

Läßt man diese Verbindungen mit Magnesium in Äther reagieren und hydrolysiert anschließend mit Deuterium- oder Tritiumoxyd, dann erhält man neben dem in 2"-Stellung markierten p-Terphenyl auch das in 3"-Stellung (Anhang I: Verbindung 10) und 4"-Stellung (Anhang I: Verbindung 13) markierte p-Terphenyl.

Die gleichzeitige Bildung von allen drei Isomeren steht in Übereinstimmung mit der Formulierung der Reaktion als einem typisch nicht-polaren Prozeß unter Beteiligung freier Radikale im Gegensatz zum normalen polaren Mechanismus der aromatischen Substitution durch kationische oder anionische Reagentien.

Die Synthese der in 2"-Stellung (Anhang I: Verbindung 8 und 9) und 3"-Stellung (Anhang I: Verbindung 11 und 12) markierten m- und o-Terphenyle geht ebenfalls vom 3-Phenylcyclohexanon bzw. 2-Phenylcyclohexanon aus, die einmal mit einem in o-Stellung und zum anderen mit einem in m-Stellung zur MgBr-Gruppe mit Deuterium oder Tritium markierten Phenylmagnesiumbromid umgesetzt werden.

Die Herstellung des in o-Stellung zur MgBr-Gruppe markierten Phenylmagnesiumbromids geht vom 1,2-Dibrombenzol aus, das mit Magnesium in ätherischer Lösung zur Reaktion gebracht wird. Durch anschließende Umsetzung mit D_2O oder T_2O erhält man Brombenzol-2-D(T), das nach erneuter Reaktion mit Magnesium in das Phenylmagnesiumbromid-2-D(T) übergeführt werden kann.

Für die Darstellung des in m-Stellung zur MgBr-Gruppe markierten Phenylmagnesiumbromids wird vom 1-Nitro-3-aminobenzol ausgegangen und dieses in einem ersten Schritt mit Salzsäure, Natriumnitrit und D_2O oder T_2O und darauf mit unterphosphoriger Säure zum markierten Nitrobenzol umgesetzt. Aus diesem wird nach Reduktion zum Anilin durch Diazotierung und gleichzeitiger Bromierung mit Kupfer(I)-bromid und Bromwasserstoff das markierte Brombenzol gewonnen, das anschließend mit Magnesium in Äther mit hoher Ausbeute zum oben genannten Grignard-Reagens umgesetzt werden kann.

Die in 4"-Stellung (Anhang I: Verbindung 14 und 15) markierten m- und o-Terphenyle lassen sich durch Umsetzung von 3-Phenylcyclohexanon bzw. 2-Phenylcyclohexanon mit Phenylmagnesiumbromid-4-D(T) gewinnen.

Die Gewinnung des in p-Stellung zur MgBr-Gruppe markierten Phenylmagnesiumbromids geht vom 1,4-Dibrombenzol aus, das mit Magnesium in ätherischer Lösung umgesetzt wird. Durch anschließende Reaktion mit D_2O oder T_2O erhält man Brombenzol-4-D(T), das nach nochmaliger Umsetzung mit Magnesium in das Phenylmagnesiumbromid-4-D(T) übergeführt werden kann.

Ein anderer brauchbarer und vorteilhafter Weg für die Synthese der bisher genannten Terphenyle beruht darauf, daß man vom Bromphenylcyclohexanon-(2) ausgeht und dieses zunächst mit inaktivem Phenylmagnesiumbromid reagieren läßt. Die hieraus resultierenden Bromterphenyle werden anschließend mit Magnesium in die Grignard-Verbindung übergeführt und diese mit D_2O oder T_2O zu den entsprechend markierten Terphenylen (Anhang I: Verbindung 9, 12 und 15) umgesetzt.

Als Ausgangsverbindung für diese Reaktionen dient o-Chlorcyclohexanon, das mit 1-Brom-, 2-Brom- und 3-Brom-Phenylmagnesiumbromid zum Bromphenylcyclohexanon-(2) umgesetzt werden kann.

Zu den gleichen Verbindungen gelangt man, wenn 2-Phenylcyclohexanon, durch Umsetzung von o-Chlorcyclohexanon mit Phenylmagnesiumbromid erhältlich, mit 1-Brom-, 2-Brom- und 3-Bromphenylmagnesiumbromid zur Reaktion bringt und die auf diesem Wege gewonnenen Bromterphenyle nach Überführung in die Grignard-Verbindungen mit D_2O oder T_2O behandelt.

Die Herstellung der m-Terphenyle (Anhang I: Verbindung 8, 11 und 14) erfolgt nach dem gleichen Mechanismus, indem

man entweder vom 3-Bromphenylcyclohexanon ausgeht und dieses mit Phenylmagnesiumbromid umsetzt oder 3-Phenylcyclohexanon mit Bromphenylmagnesiumbromid reagieren läßt und die Bromterphenyle nach Überführung in die Grignard-Verbindung mit D_2O oder T_2O behandelt. Als Ausgangsverbindung für die Ketone dient 3-Äthoxy- Δ^2 -cyclohexanon, das mit Bromphenylmagnesiumbromid in 3-Bromphenylcyclohexanon oder mit Phenylmagnesiumbromid in 3-Phenylcyclohexanon oder mit Phenylmagnesiumbromid in 3-Phenylcyclohexanon übergeführt werden kann.

Die p-Terphenyle (Anhang I: Verbindung 7, 10 und 13) können nach dem gleichen Prinzip gewonnen werden.

Der zuletzt beschriebene Weg zur Darstellung von Bromterphenylen sollte bevorzugt angewendet werden, da er es gestattet, Deuterium oder Tritium erst zum Schluß der Synthese einzuführen.

3.1.2 Markierung des mittelständigen Phenylkernes

Als Ausgangsverbindungen für die Darstellung der am mittelständigen Phenylkern markierten Terphenyle wurden die Dibrombenzole, die Dibromaniline und die Diketone des Cyclohexans ausgewählt, da bei Verwendung dieser Verbindungen außer bei den einheitlich markierten Terphenylen das isotope Material erst in der letzten Stufe des Syntheseweges eingeführt und somit eine relativ hohe spezifische Aktivität erzielt werden kann.

Die im Anhang I formulierten Reaktionsmechanismen beziehen sich daher auf Umsetzungen, die nur mit diesen Substanzen erreicht werden können.

Für die Synthese des einheitlich (uniformly) markierten p-, m- und o-Terphenyls (Anhang I: Verbindung 16, 17 und 18) wird entweder vom Cyclohexan-1,4-, 1,3- und 1,2-dion (radioaktive Komponente) ausgegangen und dieses mit Phenylmagnesiumbromid direkt zum Terphenyl umgesetzt, oder man verwendet als radioaktive Ausgangsverbindung die entsprechenden Dibrombenzole (1,4-, 1,3- und 1,2-Dibrombenzol) und bringt diese nach Umsetzung mit Magnesium in ätherischer Lösung mit Cyclohexanon zur Reaktion. Als Zwischenprodukte treten hierbei Hydroxylgruppen enthaltende Hydroterphenyle auf, die nach Wasserabspaltung und Dehydrierung in die Terphenyle umgewandelt werden können.

Die benötigten Dibrombenzole können wie nachstehend beschrieben dargestellt werden:

- a) Ausgehend von einheitlich markiertem Anilin, das mit Brom in essigsaurer Lösung zum p-Bromanilin umgesetzt wird, erhält man nach Diazotierung und gleichzeitiger Bromierung mit Kupfer(I)-bromid/Bromwasserstoff das 1,4-Dibrombenzol.
- b) Das einheitlich markierte 1,3-Dibrombenzol wird nach dem von Hartwell (4) beschriebenen Verfahren dargestellt, indem man das durch Bromierung von einheitlich markiertem Nitrobenzol gewonnene 3-Brom-1-nitrobenzol (5, 6) zunächst mit Zinn/Salzsäure reduziert und nach Diazotierung mit Kupfer(I)-bromid/Bromwasserstoff bromiert.
- c) Das durch Umsetzung von einheitlich markiertem Anilin mit Nitriersäure gebildete o-Nitranilin wird zunächst diazotiert und anschließend mit Kupfer(I)-bromid/Bromwasserstoff in das einheitlich markierte 1,2-Dibrombenzol (7) übergeführt.

Die unter c) beschriebene Reaktion ist insofern interessant, als die o-ständige Nitrogruppe zugleich mit der Diazogruppe durch Brom ersetzt wird. Diese Tatsache ist auf die nucleophile Austauschbereitschaft innerhalb eines Diazoniumkations, das intermediär bei der Reaktion entsteht, zurückzuführen.

Die mit Tritium einheitlich markierten Cyclohexandione können gegebenenfalls über die Wilzbach-Synthese erhalten werden.

Die Herstellung für die in 2'-Stellung markierten p-, m- und o-Terphenyle (Anhang I: Verbindung 22, 23 und 24), für die in 3'-Stellung markierten m- und o-Terphenyle (Anhang I: Verbindung 25 und 26) und für das in 6'-Stellung markierte m-Terphenyl (Anhang I: Verbindung 27) kann wegen der Gleichartigkeit der Syntheseschritte unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt betrachtet werden.

Bei allen Verbindungen wird entweder von den entsprechenden Dibromanilinen oder den Diketonen des Bromcyclohexans ausgegangen.

Entsprechend dem erstgenannten Reaktionstyp werden die Dibromaniline mit Magnesium in ätherischer Lösung in die Grignard-Verbindung übergeführt und mit Cyclohexanon zur Reaktion gebracht. Die hierbei resultierenden Aminoterphenyle werden nach Diazotierung und gleichzeitiger Bromierung mit Kupfer(I)-bromid/Bromwasserstoff in die Bromterphenyle umgewandelt und nach Reaktion mit Magnesium und anschließender Behandlung mit D_2O oder T_2O in die markierten Terphenyle übergeführt.

Nach dem zweiten Mechanismus können die Terphenyle durch Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit den Bromcyclohexandionen unter Umgehung der Aminoterphenyle sofort in die

Bromterphenyle übergeführt werden. Die weitere Behandlung und Umwandlung in die Terphenyle erfolgt auf die gleiche Weise wie beim ersten Reaktionstyp. Die als Ausgangssubstanzen benötigten Dibromaniline sind mit Ausnahme von 1-Amino-2,3-dibrombenzol und 1-Amino-3,4-dibrombenzol im Handel^{*)} erhältlich.

Für die Synthese des 1-Amino-2,3-dibrombenzol wird vom 3-Brom-1-nitranilin ausgegangen, dieses durch Diazotierung und Bromierung in das 2,3-Dibrom-1-nitrobenzol übergeführt und anschließend die Nitrogruppe mit Zinn(II)-chlorid in salzsaurer Lösung reduziert.

Das 3,4-Dibromanilin kann durch Reduktion des 3,4-Dibrom-1-nitrobenzols, welches durch Bromierung des p-Bromnitrobenzols erhalten wird, gewonnen werden.

3.2 Synthesen ¹⁴C-markierter Verbindungen

3.2.1 Markierung des endständigen Phenylkernes

Grundlegende Überlegungen führten zu dem Ergebnis, daß für die Synthesen der am endständigen Phenylkern mit Kohlenstoff-¹⁴ markierten Terphenyle (Anhang I: Verbindung 1 bis 15 und Anhang II: Tabelle 1) im wesentlichen nur cyclische Ketone als Ausgangsverbindungen infrage kommen, d.h. man läßt die in Betracht kommenden 2-, 3- oder 4-Phenylcyclohexanone bzw. -hexenone mit beispielsweise Phenyllithium, das einheitlich oder in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung markiert ist, reagieren. Durch anschließende Wasserabspaltung und Dehydrierung mittels Palladium/Kohle können dann die oben genannten Terphenyle erhalten werden.

*) Lieferant: Fluka AG, Buchs SG, Schweiz

Das für die Darstellung der drei einheitlich markierten Terphenyle (Anhang I: Verbindung 1 bis 3) einzusetzende einheitlich markierte Phenyllithium wird durch Umsetzung von ^{14}C -markiertem Brombenzol mit metallischem Lithium nach Gilman (8) mit 95%iger Ausbeute gewonnen. Für die Herstellung der in 1"-Stellung markierten Terphenyle (Anhang I: Verbindung 4 bis 6) wird das in 1-Stellung markierte Phenyllithium benötigt, das nach dem gleichen, oben beschriebenen Mechanismus aus 1- ^{14}C -Brombenzol dargestellt werden kann. Das für die Gewinnung der in 2"-Stellung markierten Terphenyle (Anhang I: Verbindung 7 bis 9) einzusetzende, in 2-Stellung markierte Phenyllithium kann gewonnen werden, indem man vom 1- ^{14}C -Anilin ausgeht, dieses bromiert, die Aminogruppe aus dem mit 38%iger Ausbeute erhältlichen 1- ^{14}C -o-Bromanilin nach Diazotierung mit alkalischer Stannitlösung eliminiert und das Bromatom durch Umsetzung mit metallischem Lithium in Äther gegen Lithium austauscht.

Um das in 3-Stellung markierte Phenyllithium, welches für die Synthese der in 3"-Stellung markierten Terphenyle (Anhang I: Verbindung 10 bis 12) erforderlich ist, herstellen zu können, ist es zweckmäßig, vom 1- ^{14}C -Nitrobenzol auszugehen und dieses zunächst zu bromieren. Das auf diese Weise gewonnene 1- ^{14}C -3-Bromnitrobenzol wird dann mit Zinn/Salzsäure reduziert und nach anschließender Eliminierung der Aminogruppe das Bromatom gegen Lithium ausgetauscht.

Bei den in 4"-Stellung markierten Terphenylen (Anhang I: Verbindung 13 bis 15) ist vorgesehen, die cyclischen Ketone mit einem in 4-Stellung markierten Phenyllithium reagieren zu lassen. Diese Verbindung kann auf die Weise gewonnen werden, daß man das 1- ^{14}C -Anilin bromiert, die Aminogruppe aus dem mit 68%iger Ausbeute erhältlichen 4-Brom-1- ^{14}C -Anilin nach Diazotierung eliminiert und das Bromatom gegen Lithium austauscht.

3.2.2 Markierung des mittelständigen Phenylkernes

Für die Synthese der am mittelständigen Phenylkern mit Kohlenstoff-¹⁴ markierten Terphenyle gelten grundsätzlich die gleichen Überlegungen, wie sie bei den mit Deuterium oder Tritium markierten Terphenylen (siehe 3.1.2) angestellt wurden, d.h. man wird auch hier für die Herstellung der einheitlich und in 1'-Stellung markierten Terphenyle (Anhang I: Verbindung 16 bis 21 und Anhang II: Tabelle 2) von den drei verschiedenen Dibrombenzolen ausgehen können, die zunächst mit Magnesium in ätherischer Lösung in die Grignard-Verbindungen umgewandelt werden müssen.

Durch Umsetzung der Grignard-Verbindungen mit Cyclohexanon und anschließender Wasserabspaltung und Dehydrierung mit Hilfe des Palladium/Kohle-Katalysators können die Terphenyle gewonnen werden.

Die Herstellung der in 2'-Stellung markierten p-, m- und o-Terphenyle (Anhang I: Verbindung 22 bis 24), der in 3'-Stellung markierten m- und o-Terphenyle (Anhang I: Verbindung 25 und 26) und des in 6'-Stellung markierten m-Terphenyls (Anhang I: Verbindung 27) erfolgt wiederum durch Einsatz der schon genannten Dibromaniline. Der Synthesegang für diese sechs Verbindungen ist gleich und besteht darin, aus den in 1-Stellung markierten Dibromanilinen zunächst die Aminogruppe zu eliminieren. Zu diesem Zweck wird diazotiert und die Diazogruppe mittels lokalischer Stannitlösung entfernt. Die auf diese Weise gewonnenen Dibrombenzole werden hierauf in die Grignard-Verbindungen übergeführt und diese mit Cyclohexanon zur Reaktion gebracht. Nach Wasserabspaltung und Dehydrierung mittels Palladium/Kohle können dann die Terphenyle isoliert werden.

Abschließend wird die Herstellung der radioaktiv markierten Dibromaniline beschrieben.

a) 1-Amino-2,5-dibrombenzol (Anhang I: Verbindung 22)

Das als Grundsubstanz dienende 1-¹⁴C-Nitrobenzol wird zunächst bromiert. Nach reduktiver Behandlung mit Zinn/Salzsäure wird nochmals bromiert, wobei das zweite Bromatom einmal in o-Stellung und zum anderen in p-Stellung zur Aminogruppe in den Benzolring eintritt. Dies bedeutet, daß gleichzeitig auch das 1-Amino-3,4-dibrombenzol gebildet wird. Diese Verbindung ist jedoch kein Nebenprodukt im üblichen Sinne, sondern kann für die Synthese des in 3'-Stellung markierten o-Terphenyls (Anhang I: Verbindung 26) verwendet werden.

b) 1-Amino-2,4-dibrombenzol (Anhang I: zu Verbindung 23)

Die Synthese dieser Verbindung wird nach einem von Rowe und Mitarb. (9) beschriebenen Verfahren durchgeführt. Das in Gegenwart von Aluminiumbromid in Chloroform-Lösung bromierte p-Nitranilin wird zum Schutze der Aminogruppe acetyliert. Hierauf wird die in p-Stellung befindliche Nitrogruppe reduziert. Nach Diazotierung und gleichzeitiger Einführung eines Bromatoms mittels Kupfer(I)-bromid/Bromwasserstoff wird die Acetylgruppe hydrolytisch entfernt. Die Ausbeute soll 90 % d. Th. betragen.

c) 1-Amino-2,3-dibrombenzol (Anhang I: zu Verbindung 24)

Nach der von Newman (10) gegebenen Vorschrift wird vom 1-¹⁴C-Nitrobenzol ausgegangen und dieses bromiert. Das mit 70%iger Ausbeute erhältliche 3-Brom-1-Nitrobenzol wird nun reduziert und nochmals mit Brom behandelt, wobei auch das unter a) erwähnte 3,4-Dibromanilin mit 68%iger Ausbeute gebildet wird.

d) 1-Amino-3,5-dibrombenzol (Anhang I: zu Verbindung 25)

Diese für die Gewinnung des in 3'-Stellung markierten m-Terphenyls erforderliche Substanz kann leicht durch Bromierung von 1-¹⁴C-Nitrobenzol und anschließender Reduktion der Nitrogruppe erhalten werden.

e) 1-Amino-2,6-dibrombenzol (Anhang I: zu Verbindung 27)

Es wird vom 1-¹⁴C-Anilin ausgegangen und dieses sulfoniert. Die hierbei entstandene Sulfanilsäure wird bromiert und der Sulfonsäurerest hydrolytisch entfernt.

4. Literaturverzeichnis

- 1) G.F. Woods, J.W. Tucker, J. Am. Chem. Soc. 70, 2174 (1948)
- 2) Ch. C. Price, I.V. Karabinos, J. Am. Chem. Soc. 62, 1159 (1940)
- 3) H. France, I.M. Heilbron, D.H. Hey, J. Chem. Soc. (London) 1364 (1938)
- 4) J.L. Hartwell, Org. Synth. Coll. Vol. III, 185 (1955)
- 5) D.H. Derbyshire, W.A. Waters, J. Chem. Soc. (London) 573 (1950)
- 6) J.R. Johnson, C.G. Gauerke, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 123 (1951)
- 7) R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 439 (1955)
- 8) H. Gilman, Organic Reactions, Vol. VI, 353 (1951)
- 9) F.M. Rowe, G.B. Jambuservala, H.W. Partridge, J. Chem. Soc. (London) 1134 (1935)
- 10) M.S. Newman, W.S. Fanes, J. Am. Chem. Soc. 69, 1221 (1947)

A n h a n g I

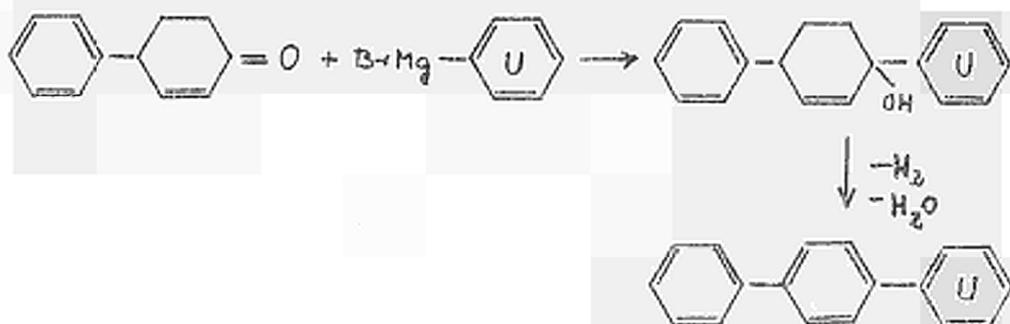
Reaktionswege

1. Synthesen ²H- und ³H-markierter Verbindungen

1.1 Markierung des endständigen Phenylkerns

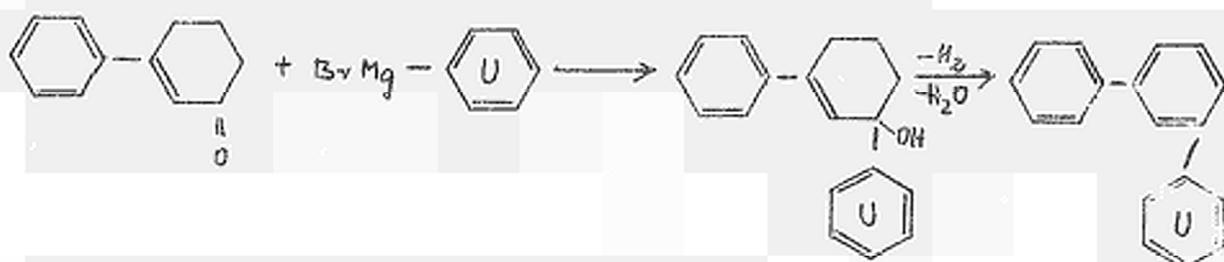
1.1.1 p-Terphenyl (U) (Verbindung 1)

4-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid



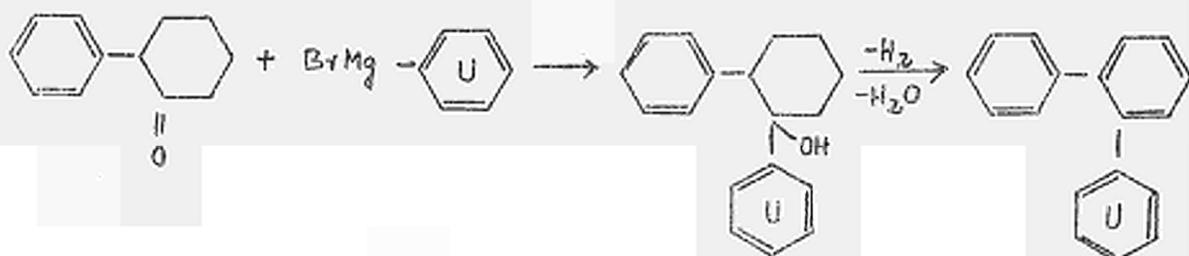
1.1.2 m-Terphenyl (U) (Verbindung 2)

3-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid



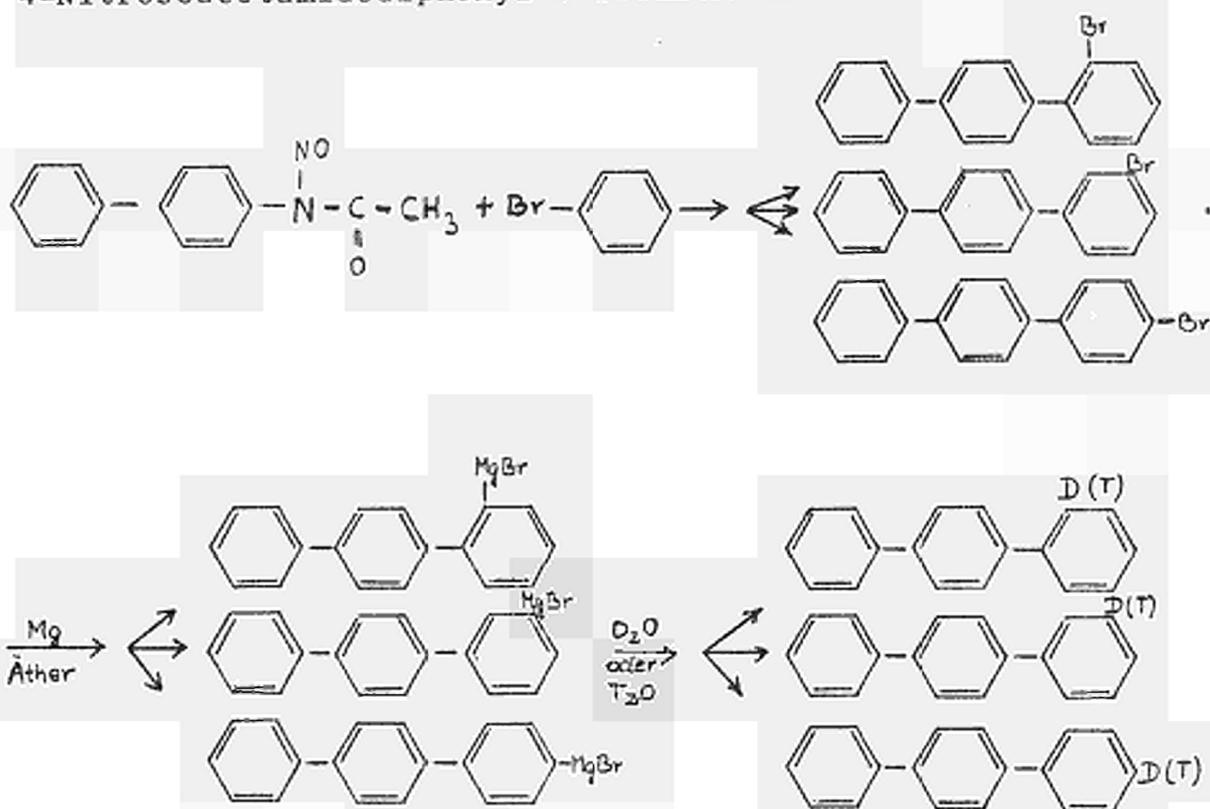
1.1.3 o-Terphenyl (U) (Verbindung 3)

2-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid



1.1.4 p-Terphenyl (Verbindung 7: Markierung in 2"-Stellung)

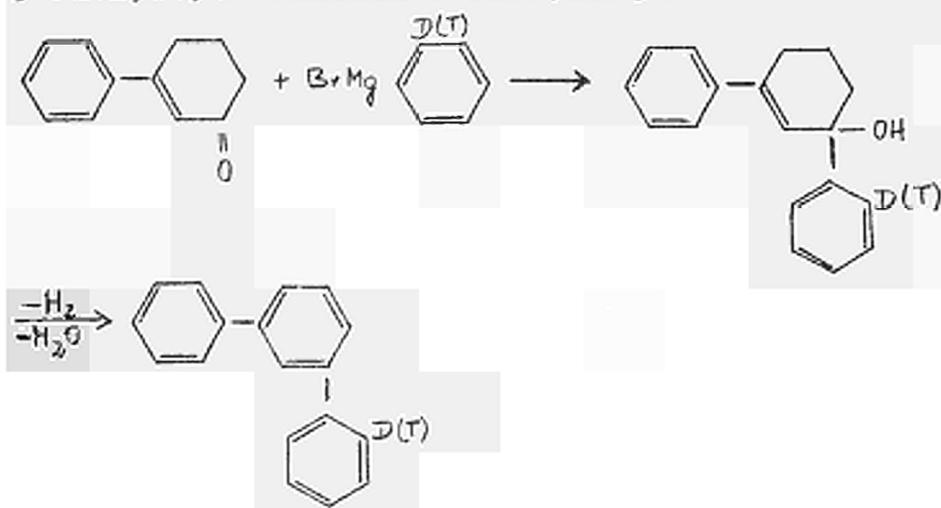
4-Nitrosoacetamidodiphenyl + Brombenzol



Gleichzeitig werden die Verbindungen 10 und 13 erhalten.

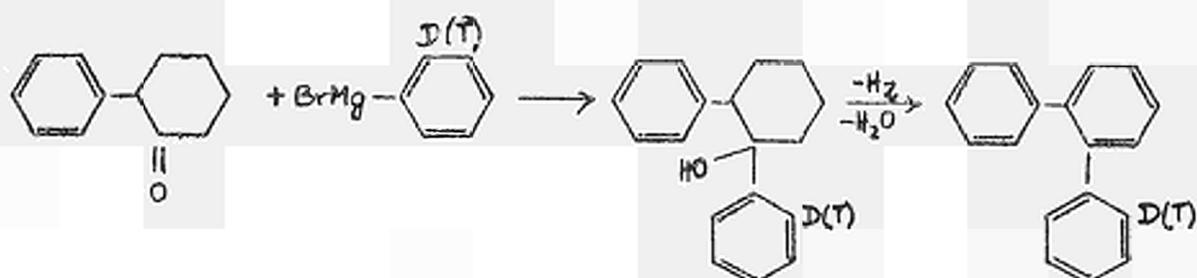
1.1.5 m-Terphenyl (Verbindung 8: Markierung in 2"-Stellung)

3-Phenylcyclohexenon + Phenylmagnesiumbromid-2-D(T)



1.1.6 o-Terphenyl (Verbindung 9: Markierung in 2"-Stellung)

2-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid-2-D(T)

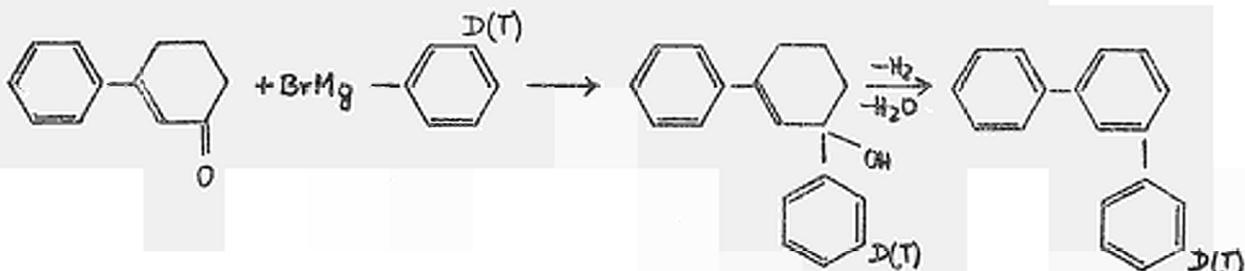


1.1.7 p-Terphenyl (Verbindung 10: Markierung in 3"-Stellung)

Nebenprodukt aus Reaktion 1.1.4

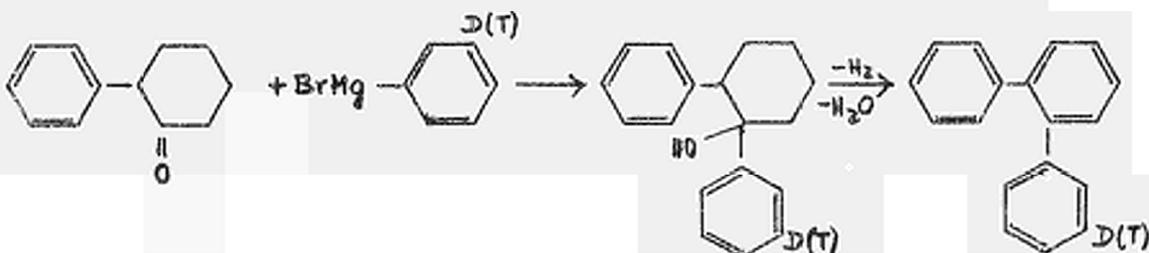
1.1.8 m-Terphenyl (Verbindung 11: Markierung in 3"-Stellung)

3-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid-3-D(T)



1.1.9 o-Terphenyl (Verbindung 12: Markierung in 3"-Stellung)

2-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid-3-D(T)

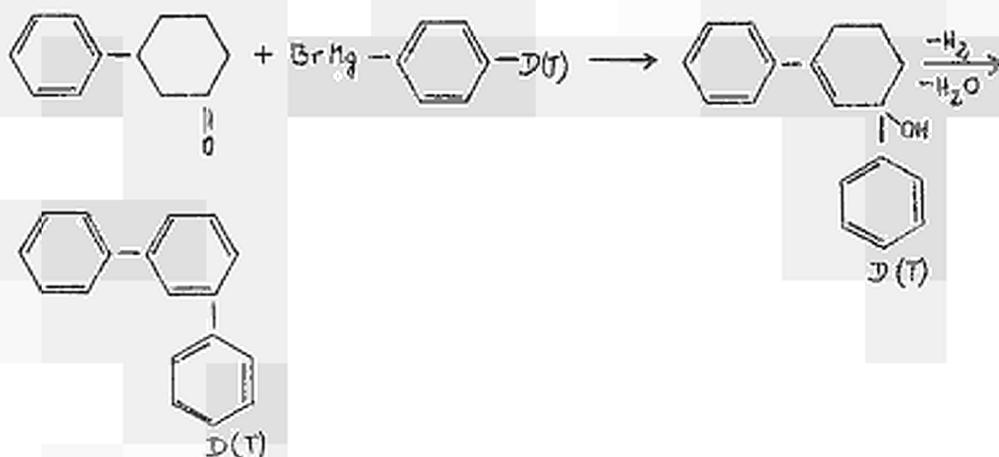


1.1.10 p-Terphenyl (Verbindung 13: Markierung in 4"-Stellung)

Nebenprodukt aus Reaktion 1.1.4

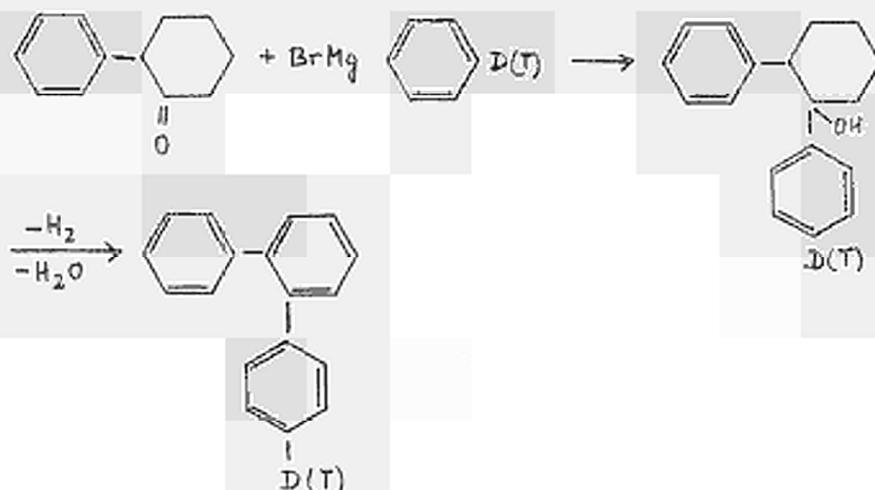
1.1.11 m-Terphenyl (Verbindung 14: Markierung in 4"-Stellung)

3-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid-4-D(T)



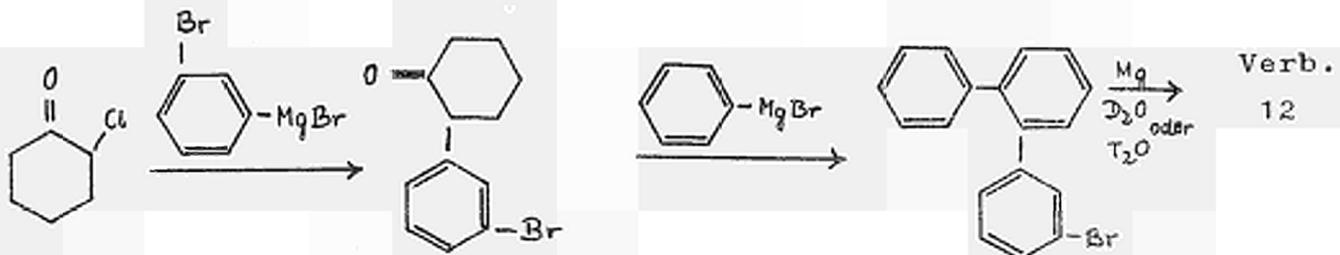
1.1.12 o-Terphenyl (Verbindung 15: Markierung in 4"-Stellung)

2-Phenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid-4-D(T)

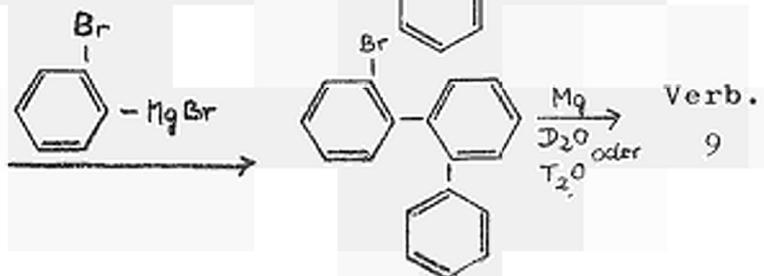
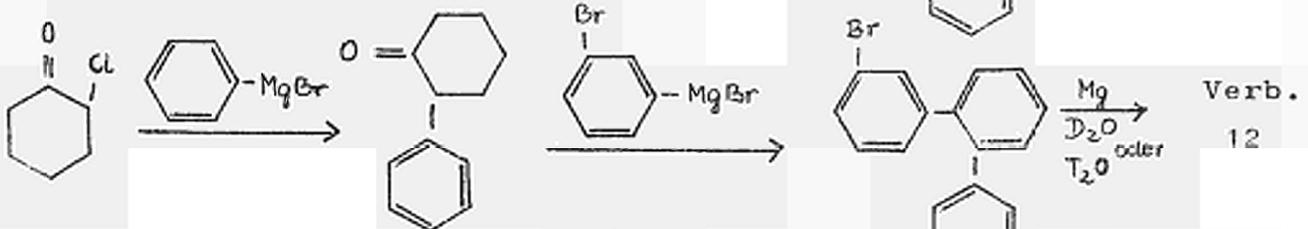
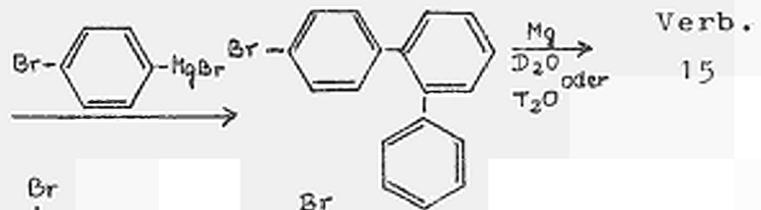


1.1.13 Für die Synthese der Verbindungen 7 bis 15 (1.1.4 bis 1.1.12) werden wahrscheinlich folgende Reaktionen vorteilhafter sein:

2-Bromphenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid



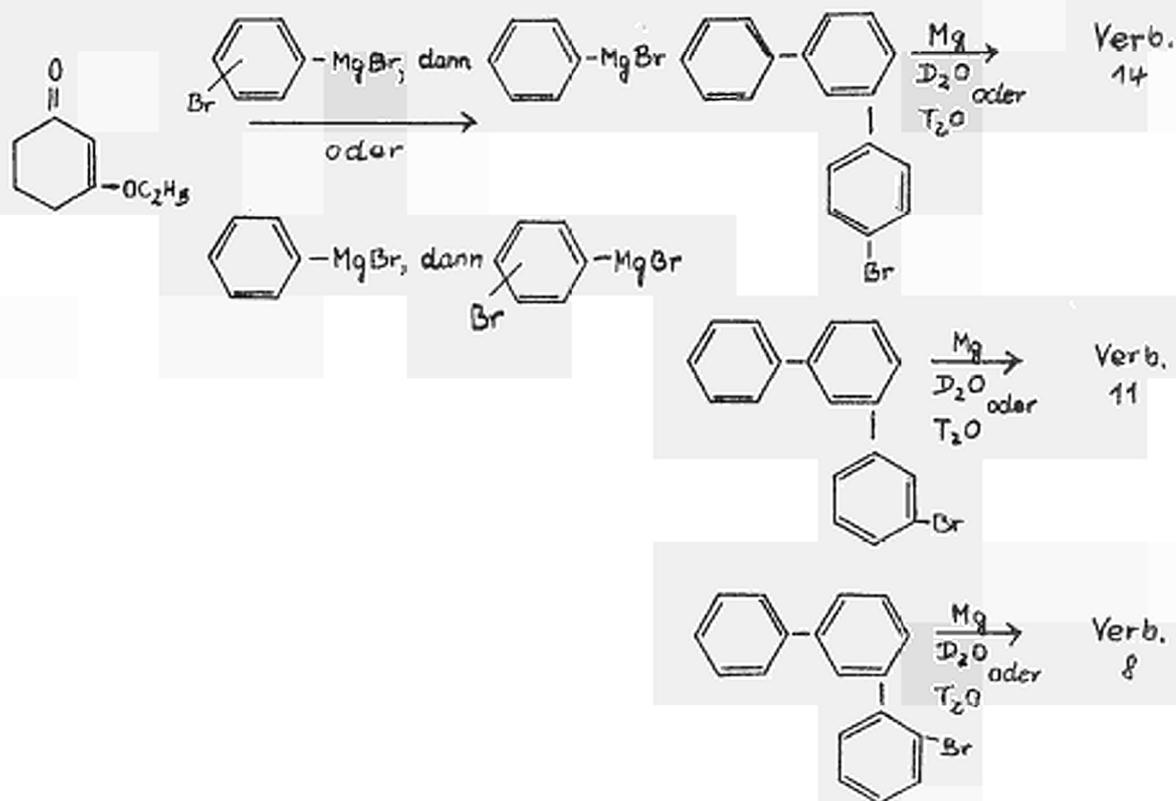
2-Phenylcyclohexanon + Bromphenylmagnesiumbromid



3-Bromphenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid

oder

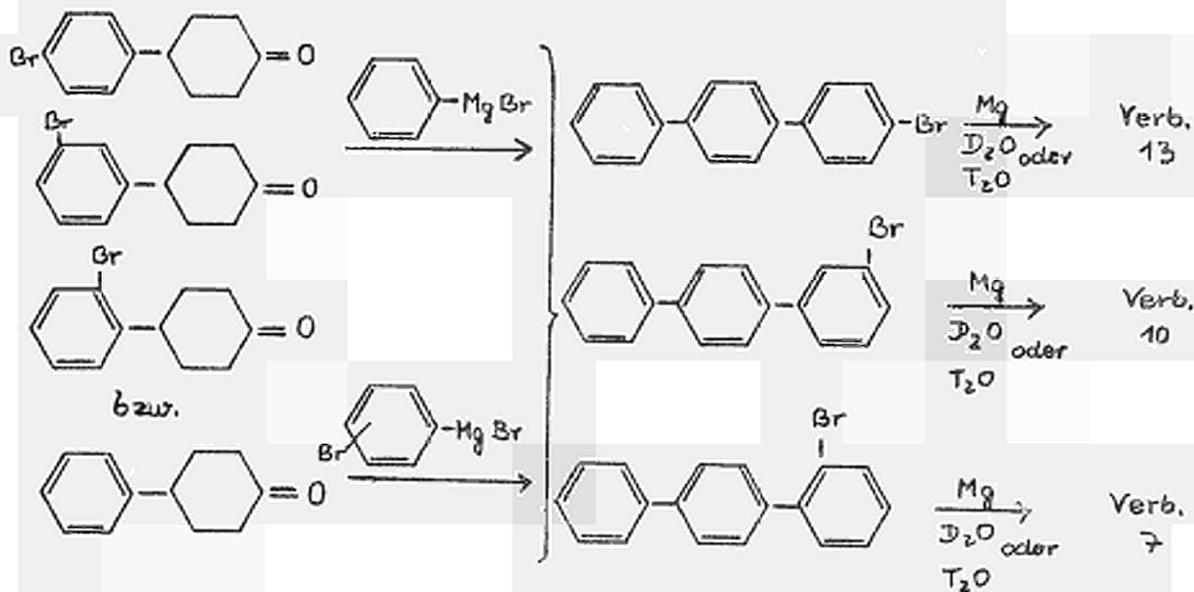
3-Phenylcyclohexanon + Bromphenylmagnesiumbromid



4-Bromphenylcyclohexanon + Phenylmagnesiumbromid

oder

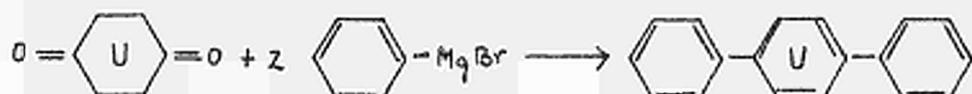
4-Phenylcyclohexanon + Bromphenylmagnesiumbromid



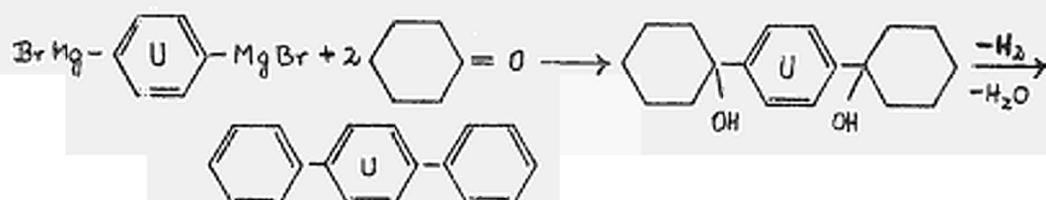
1.2 Markierung des mittelständigen Phenylkernes

1.2.1 p-Terphenyl (U) (Verbindung 16)

Cyclohexan-1,4-dion + Phenylmagnesiumbromid

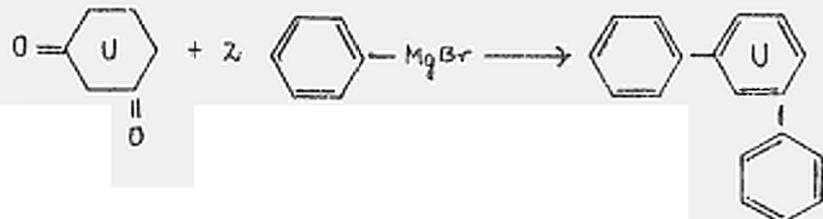


Phenylen-1,4-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon

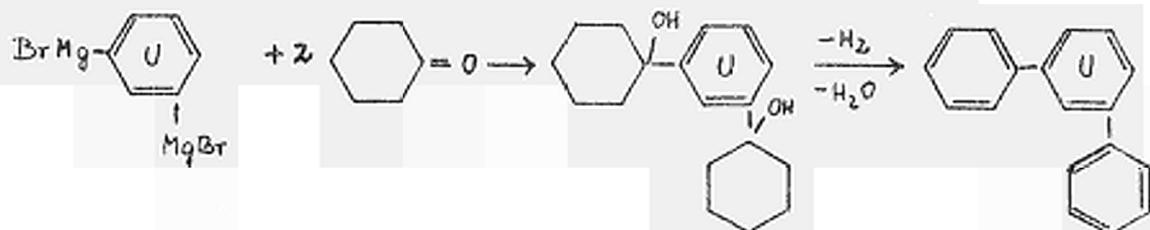


1.2.2 m-Terphenyl (U) (Verbindung 17)

Cyclohexan-1,3-dion + Phenylmagnesiumbromid

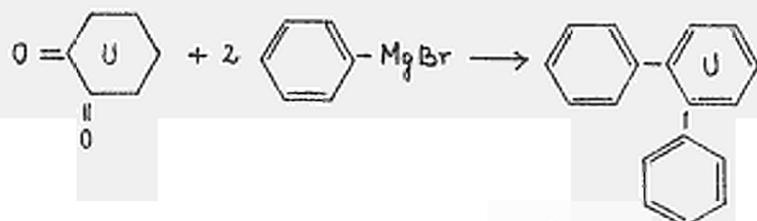


Phenylen-1,3-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon

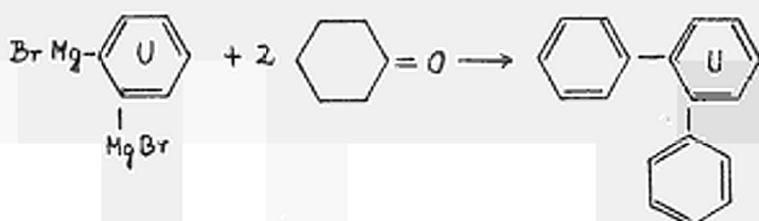


1.2.3 o-Terphenyl (U) (Verbindung 18)

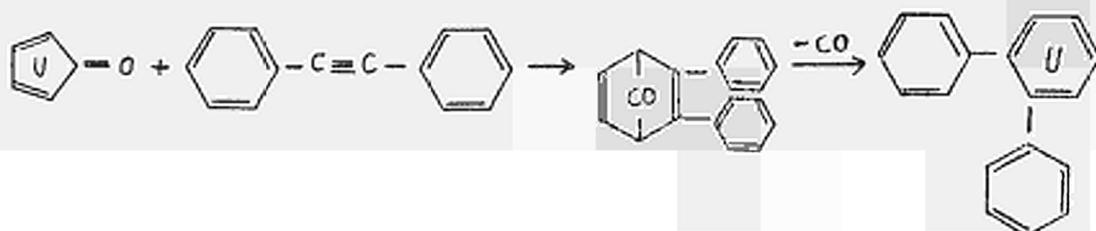
Cyclohexan-1,2-dion + Phenylmagnesiumbromid



Phenylen-1,2-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon

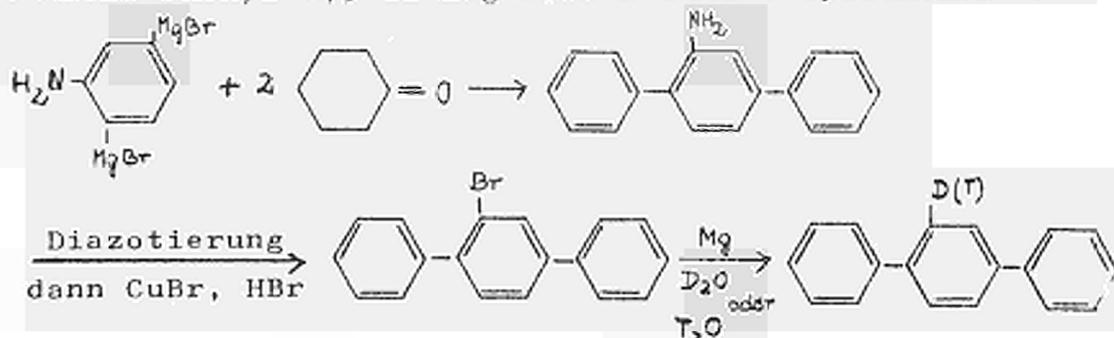


1,2-di-phenylacetylen + Cyclopentadienon

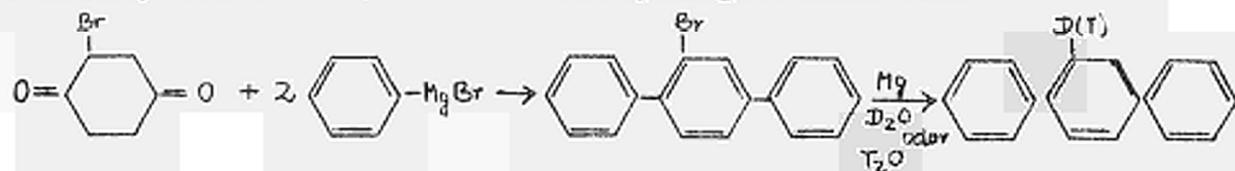


1.2.4 p-Terphenyl (Verbindung 22: Markierung in 2'-Stellung)

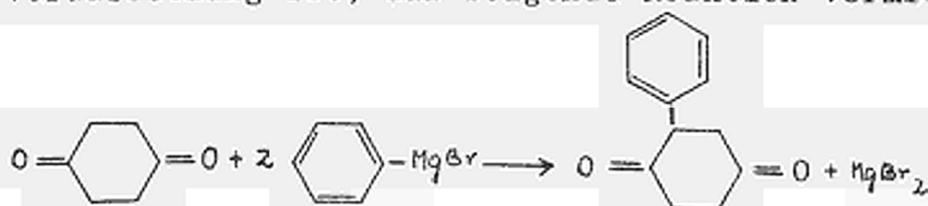
1-Amino-Phenyl-2,5-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon



2-Bromcyclohexan-1,4-dion + Phenylmagnesiumbromid



Voraussetzung ist, daß folgende Reaktion vermieden wird:



1.2.5 m-Terphenyl (Verbindung 23: Markierung in 2'-Stellung)

1-Amino-Phenyl-2,4-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon
(wie 1.2.4)

6-Bromcyclohexan-1,3-dion + Phenylmagnesiumbromid
(wie 1.2.4)

1.2.6 o-Terphenyl (Verbindung 24: Markierung in 2'-Stellung)

1-Amino-Phenyl-2,3-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon
(wie 1.2.4)

6-Bromcyclohexan-1,2-dion + Phenylmagnesiumbromid
(wie 1.2.4)

1.2.7 m-Terphenyl (Verbindung 25: Markierung in 3'-Stellung)

1-Amino-Phenyl-3,5-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon
(wie 1.2.4)

5-Bromcyclohexan-1,3-dion + Phenylmagnesiumbromid
(wie 1.2.4)

1.2.8 o-Terphenyl (Verbindung 26: Markierung in 3'-Stellung)

1-Amino-Phenyl-3,4-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon
(wie 1.2.4)

5-Bromcyclohexan-1,2-dion + Phenylmagnesiumbromid
(wie 1.2.4)

1.2.9 m-Terphenyl (Verbindung 27: Markierung in 6'-Stellung)

1-Amino-Phenyl-2,6-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon
(wie 1.2.4)

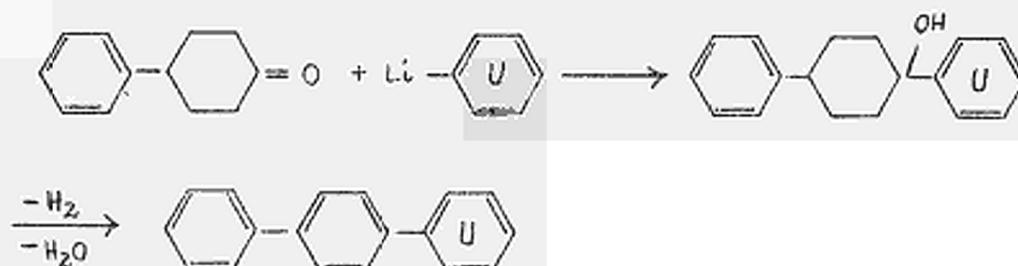
2-Bromcyclohexan-1,3-dion + Phenylmagnesiumbromid
(wie 1.2.4)

2. Synthesen ¹⁴C-markierter Verbindungen

2.1 Markierung des endständigen Phenylkernes

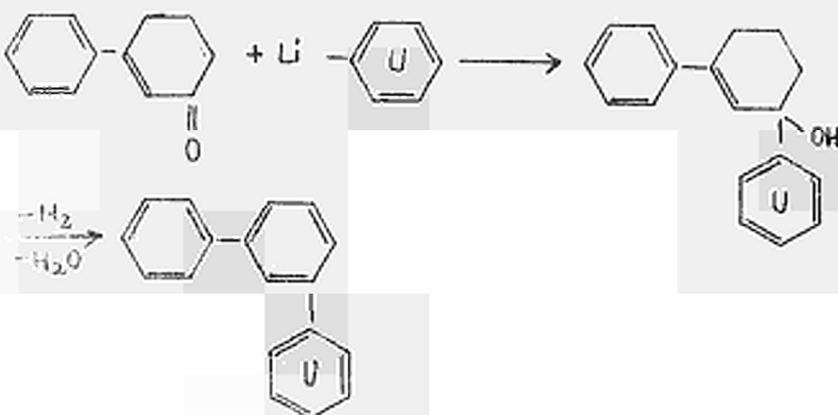
2.1.1 p-Terphenyl (U) (Verbindung 1)

4-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



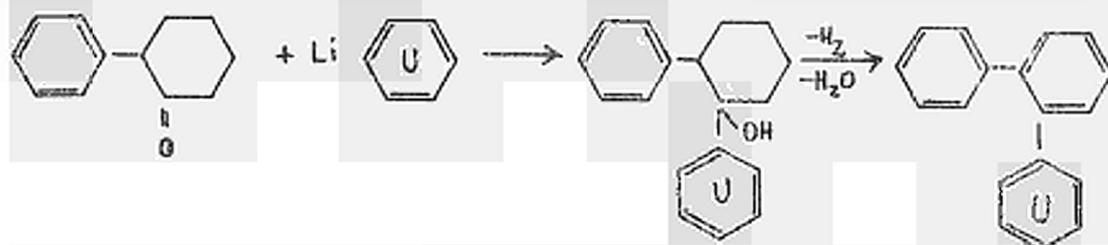
2.1.2 m-Terphenyl (U) (Verbindung 2)

3-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



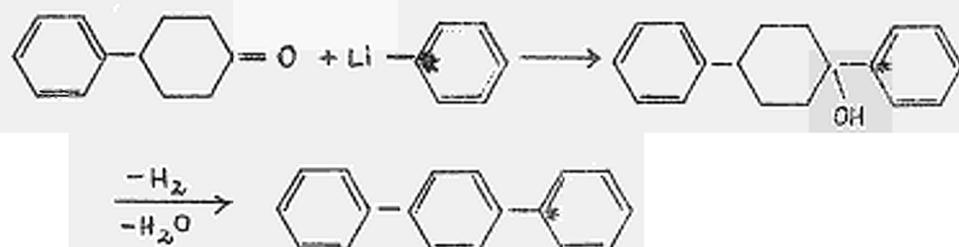
2.1.3 o-Terphenyl (U) (Verbindung 3)

2-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



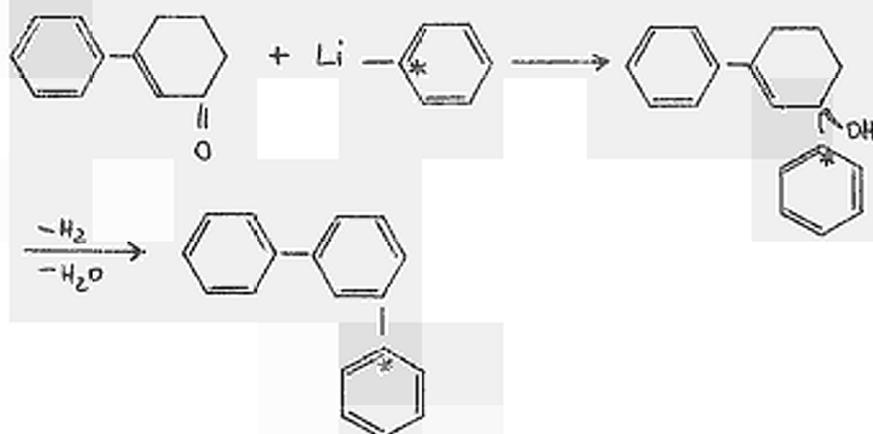
2.1.4 p-Terphenyl (Verbindung 4: Markierung in 1"-Stellung)

4-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



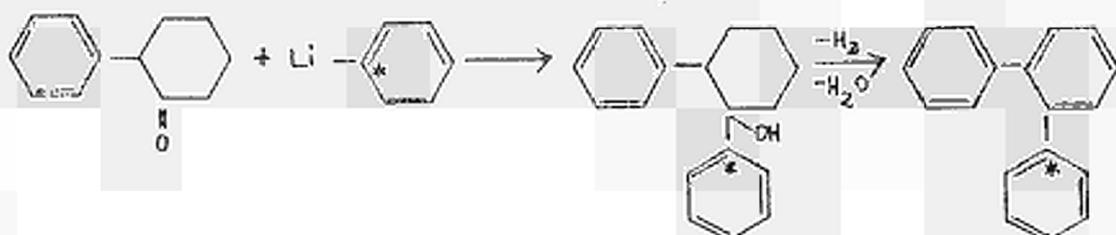
2.1.5 m-Terphenyl (Verbindung 5: Markierung in 1"-Stellung)

3-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



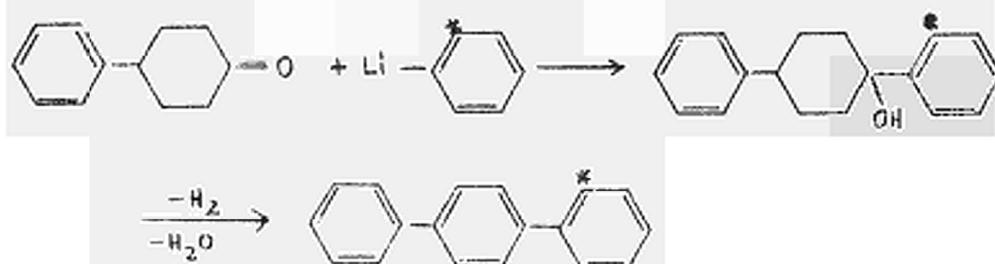
2.1.6 o-Terphenyl (Verbindung 6: Markierung in 1"-Stellung)

2-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



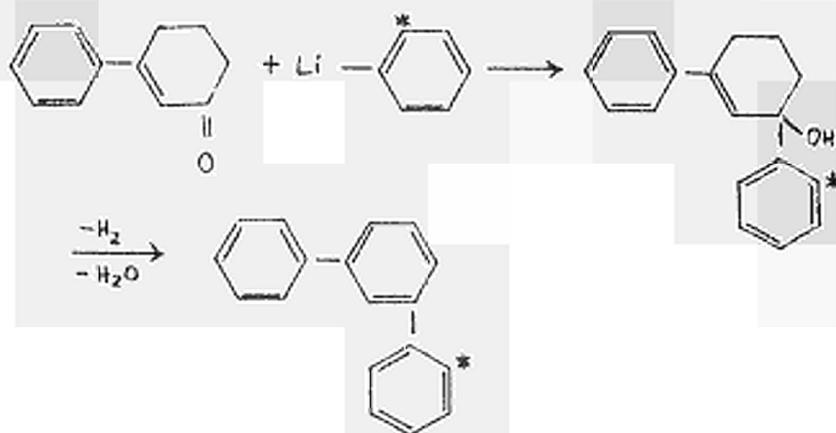
2.1.7 p-Terphenyl (Verbindung 7: Markierung in 2"-Stellung)

4-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



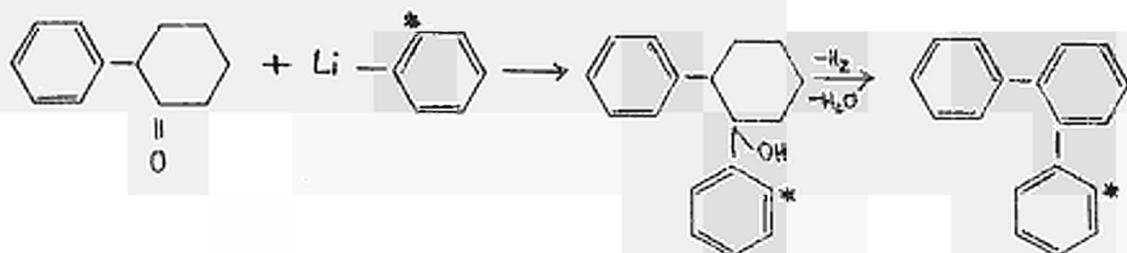
2.1.8 m-Terphenyl (Verbindung 8: Markierung in 2"-Stellung)

3-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



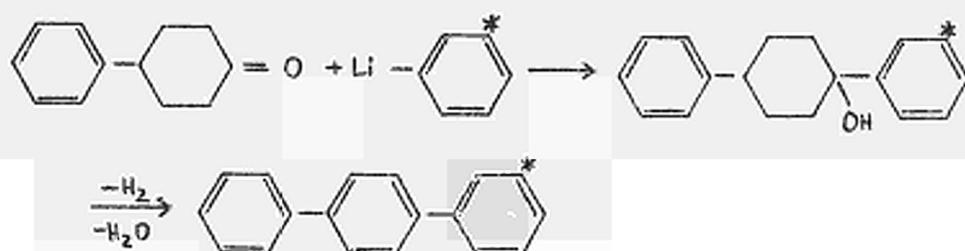
2.1.9 o-Terphenyl (Verbindung 9: Markierung in 2"-Stellung)

2-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



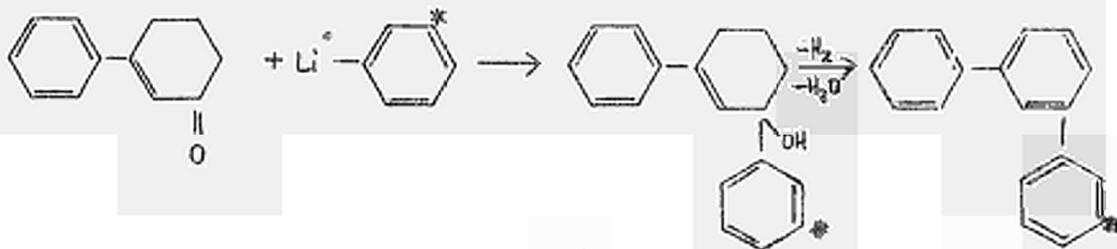
2.1.10 p-Terphenyl (Verbindung 10: Markierung in 3"-Stellung)

4-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



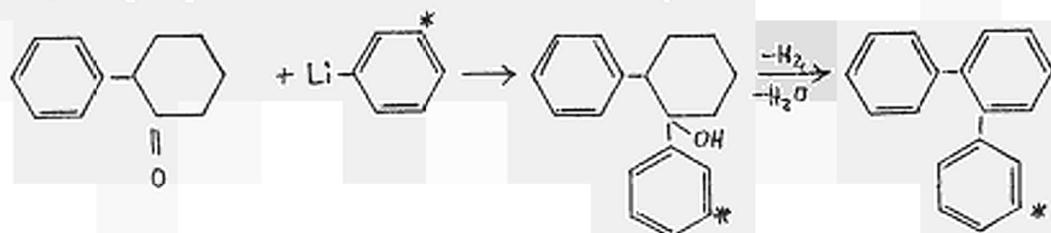
2.1.11 m-Terphenyl (Verbindung 11: Markierung in 3"-Stellung)

3-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



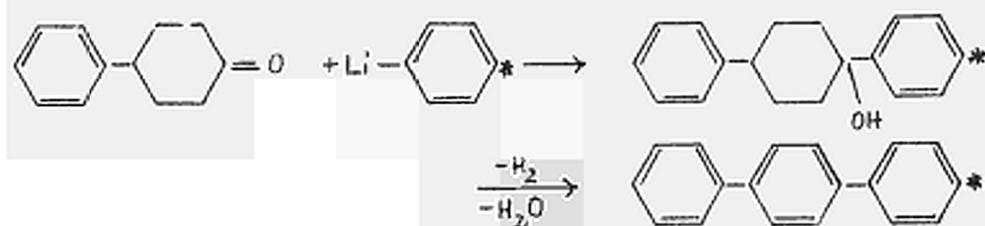
2.1.12 o-Terphenyl (Verbindung 12: Markierung in 3"-Stellung)

2-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



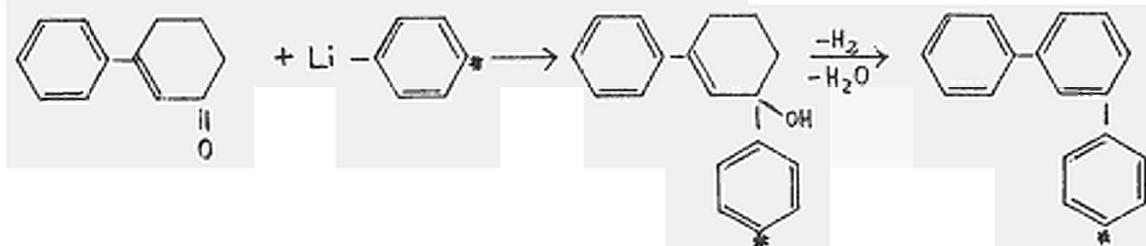
2.1.13 p-Terphenyl (Verbindung 13: Markierung in 4"-Stellung)

4-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



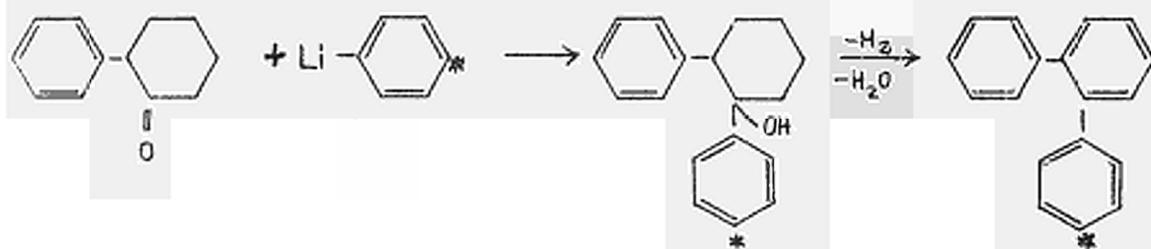
2.1.14 m-Terphenyl (Verbindung 14: Markierung in 4"-Stellung)

3-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium



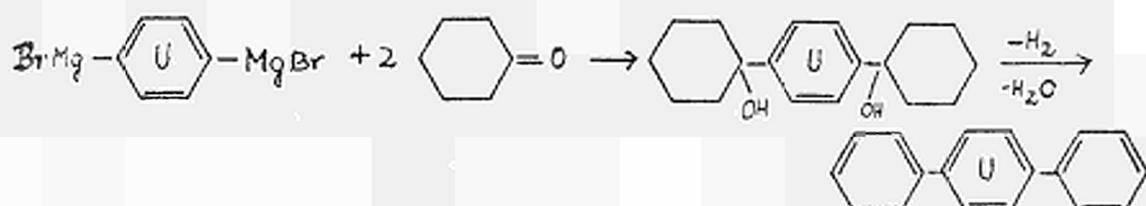
2.1.15 o-Terphenyl (Verbindung 15: Markierung in 4"-Stellung)

2-Phenylcyclohexanon + Phenyllithium

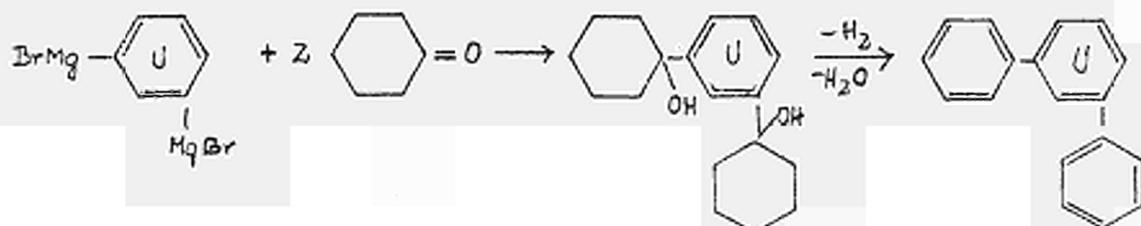


2.2 Markierung des mittelständigen Phenylkernes2.2.1 p-Terphenyl (U) (Verbindung 16)

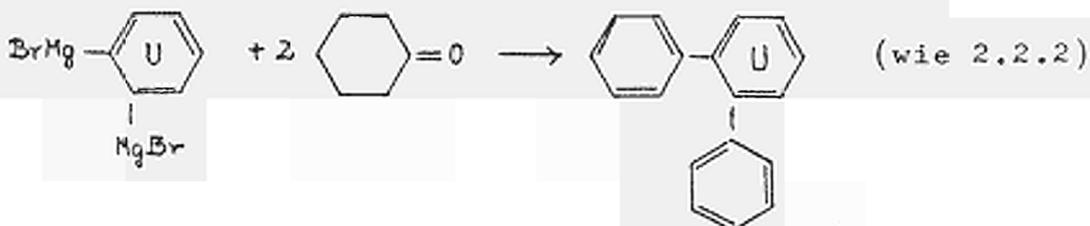
Phenylen-1,4-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon

2.2.2 m-Terphenyl (U) (Verbindung 17)

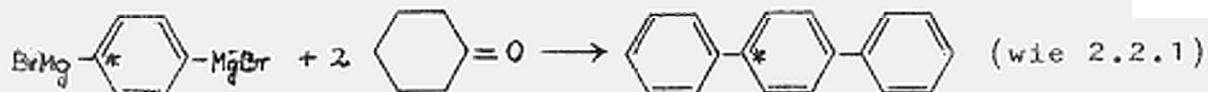
Phenylen-1,3-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon

2.2.3 o-Terphenyl (U) (Verbindung 18)

Phenylen-1,2-di-magnesiumbromid + Cyclohexanon

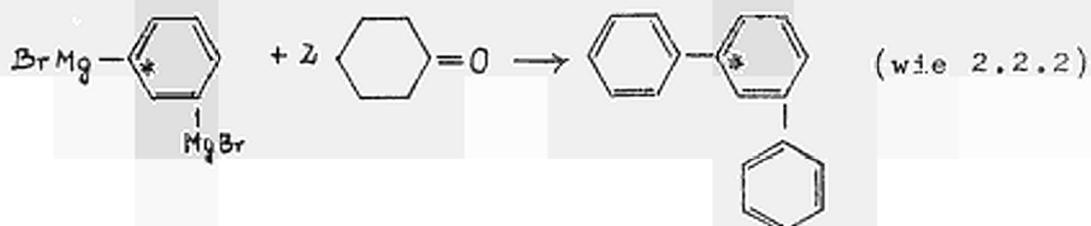
2.2.4 p-Terphenyl (Verbindung 19: Markierung in 1'-Stellung)

Phenylen-1,4-di-magnesiumbromid-1-C-14 + Cyclohexanon



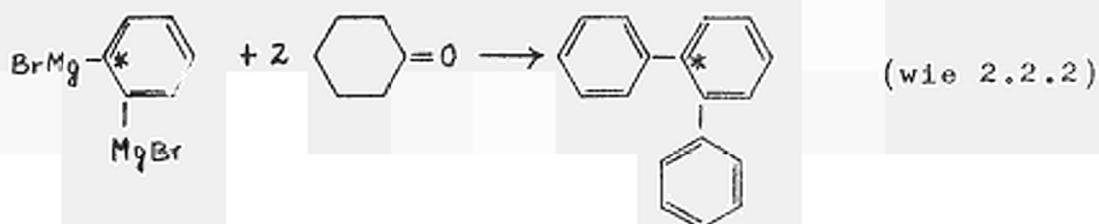
2.2.5 m-Terphenyl (Verbindung 20: Markierung in 1'-Stellung)

Phenylen-1,3-di-magnesiumbromid-1-C-14 + Cyclohexanon



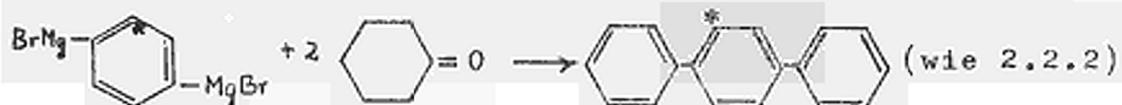
2.2.6 o-Terphenyl (Verbindung 21: Markierung in 1'-Stellung)

Phenylen-1,2-di-magnesiumbromid-1-C-14 + Cyclohexanon



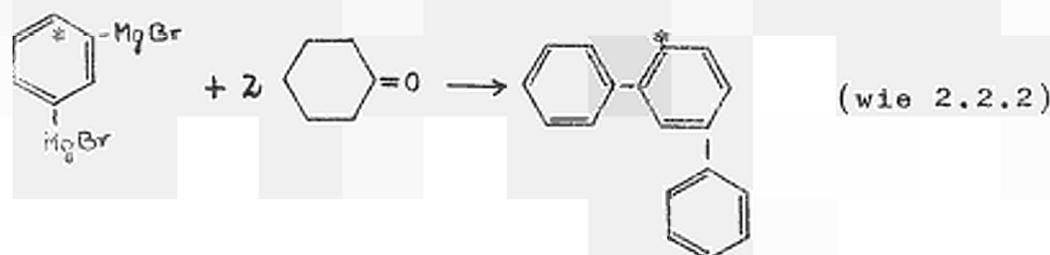
2.2.7 p-Terphenyl (Verbindung 22: Markierung in 2'-Stellung)

Phenylen-1,4-di-magnesiumbromid-2-C-14 + Cyclohexanon



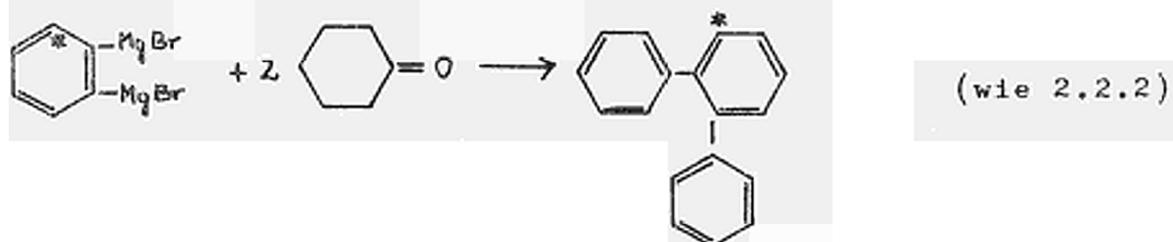
2.2.8 m-Terphenyl (Verbindung 23: Markierung in 2'-Stellung)

Phenylen-1,3-di-magnesiumbromid-4-C-14 + Cyclohexanon



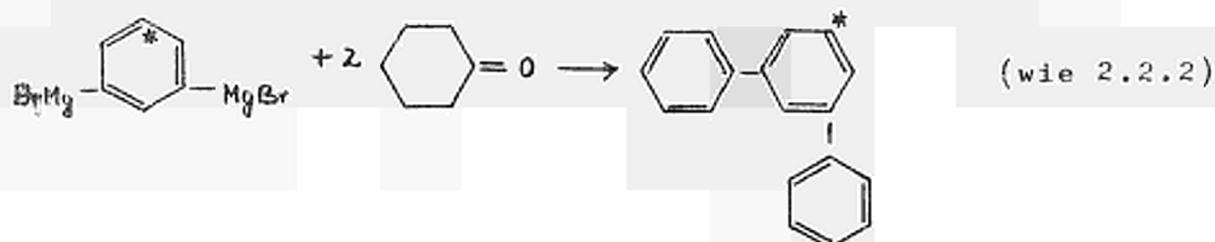
2.2.9 o-Terphenyl (Verbindung 24: Markierung in 2'-Stellung)

Phenylen-1,2-di-magnesiumbromid-3-C-14 + Cyclohexanon



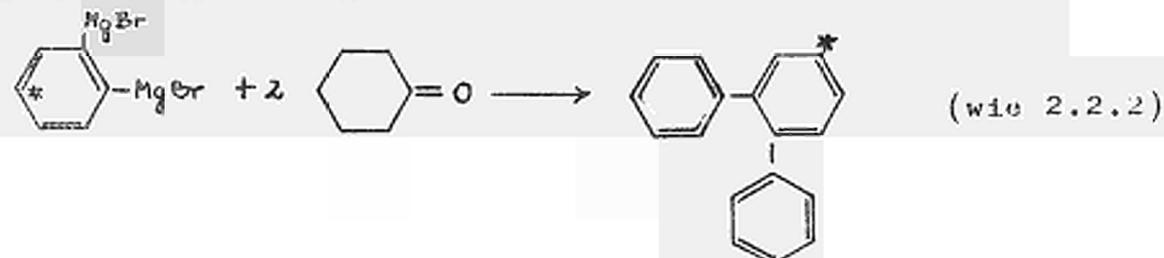
2.2.10 m-Terphenyl (Verbindung 25: Markierung in 3'-Stellung)

Phenylen-1,3-di-magnesiumbromid-5-C-14 + Cyclohexanon



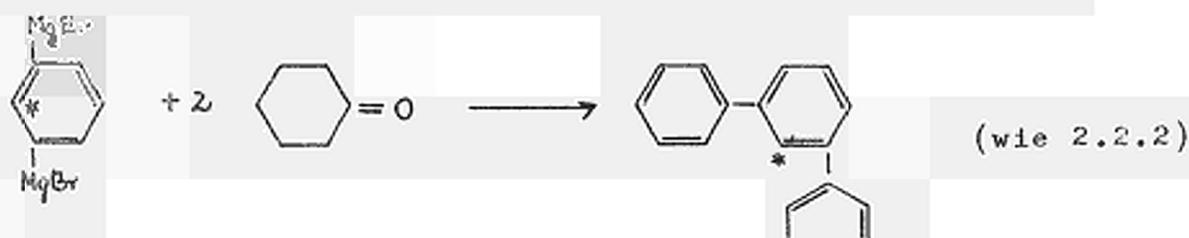
2.2.11 o-Terphenyl (Verbindung 26: Markierung in 3'-Stellung)

Phenylen-1,2-di-magnesiumbromid-4-C-14 + Cyclohexanon



2.2.12 m-Terphenyl (Verbindung 27: Markierung in 6'-Stellung)

Phenylen-1,3-di-magnesiumbromid-2-C-14 + Cyclohexanon



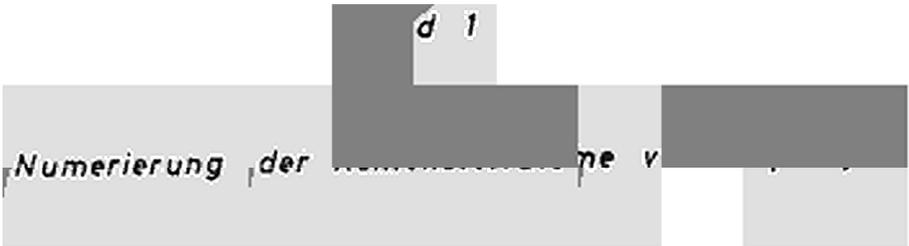
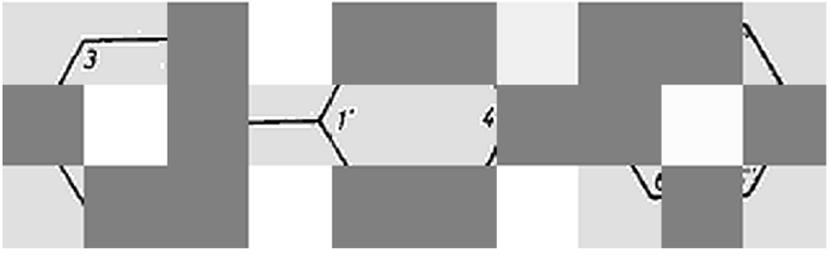
AN H A N G 2

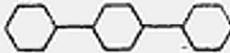
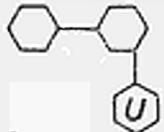
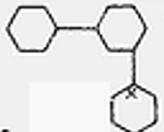
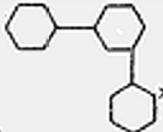
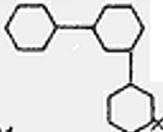
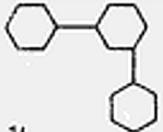
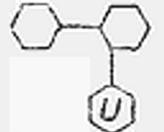
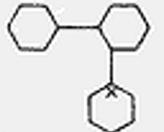
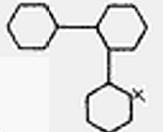
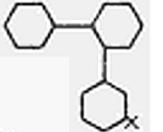
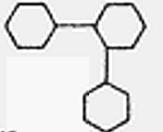
T a b e l l e n 1 b i s 3

10

11

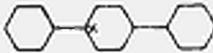
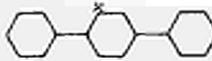
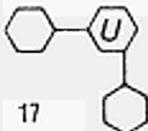
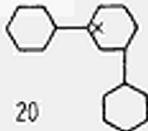
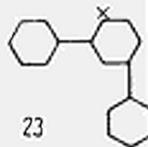
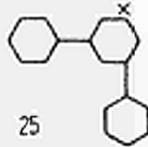
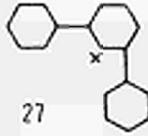
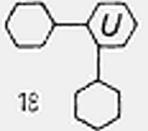
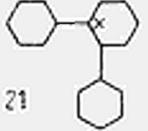
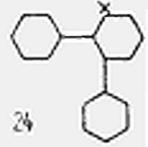
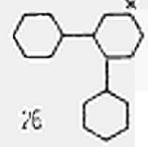
12



| Markierung Substanz | Reihe 1 Endständiger Phenylkern statistisch markiert (u) | Reihe 2 Endständiger Phenylkern Markierung in 1 ^{er} Stellung | Reihe 3 Endständiger Phenylkern Markierung in 2 ^{ter} Stellung | Reihe 4 Endständiger Phenylkern Markierung in 3 ^{ter} Stellung | Reihe 5 Endständiger Phenylkern Markierung in 4 ^{ter} Stellung |
|------------------------|--|--|--|---|---|
| p-Terphenyl |  1 |  4 |  7 |  10 |  13 |
| m-Terphenyl |  2 |  5 |  8 |  11 |  14 |
| o-Terphenyl |  3 |  6 |  9 |  12 |  15 |

Gesamtzahl der Substanzen: 15

Tabelle 1: Markierungen des endständigen Phenylkernes mit Kohlenstoff-14
(x = markierte Atome)

| | Reihe 6 | Reihe 7 | Reihe 8 | Reihe 9 | Reihe 10 bzw. 11 | Reihe 12 |
|-------------|--|--|---|--|---|---|
| Markierung | | | | | | |
| Substanz | Mittelständiger Phenylkern statistisch markiert (u) | Mittelständiger Phenylkern Markierung in 1'-Stellung | Mittelständiger Phenylkern Markierung in 2'-Stellung | Mittelständiger Phenylkern Markierung in 3'-Stellung | Mittelständiger Phenylkern Markierung in 4'-Stel- lung bzw. 5'-Stellung | Mittelständiger Phenylkern Markierung in 6'-Stellung |
| p-Terphenyl |  16 |  19 |  22 | identisch mit 22 | identisch mit 19 bzw. 22 | identisch mit 22 |
| m-Terphenyl |  17 |  20 |  23 |  25 | identisch mit 23 bzw. 20 |  27 |
| o-Terphenyl |  18 |  21 |  24 |  26 | identisch mit 26 bzw. 24 | identisch mit 21 |

Gesamtzahl der Substanzen: 12

Tabelle 2: Markierungen des mittelständigen Phenylkernes mit Kohlenstoff-14
(x = markierte Atome)

| | p-Terphenyl Nr. der Substanz | m-Terphenyl Nr. der Substanz | o-Terphenyl Nr. der Substanz |
|------------------------|------------------------------------|--|--|
| | 1*) 7 10 13 16*) 22 | 2*) 8 11 14 17*) 23 25 27 | 3*) 9 12 15 18*) 24 26 |
| Zahl der Substanzen | 12 | 16 | 14 |
| Gesamtzahl | | 42 | |

Tabelle 3: Zahl der Substanzen, die nach Tabelle 1 und 2 unterschiedlich mit Tritium und Deuterium markiert werden können

*) vollständig mit Tritium oder Deuterium markiert

CDNA00492DEC