

V, Rf ca. 0,86 (etwa wie Cortexon-acetat). 23,1 mg des Gemisches wurden auf 10 Blatt *Whatman*-Papier Nr. 1 (mit je 17 cm Startlinienlänge) präparativ im System *Bush B*₁ chromatographiert. Nach Elution der UV.-absorbierenden Banden konnten alle 4 Bestandteile kristallisiert erhalten werden.

Nach Umkristallisieren aus Äther-Aceton schmolz das 21-Monoacetat VII bei 196—199°. Es reduzierte Blautetrazoliumchlorid, absorbierte im UV. (λ_{max} 242 m μ) und zeigte ebenfalls blaugrüne Natronlauge-Fluoreszenz im UV. Im IR.-Spektrum¹⁾ (aufgenommen in Methylchlorid) sind folgende Banden sichtbar: 2,75 μ (Hydroxyl), 5,70 μ (21-Acetoxygruppe), 5,78 μ (20-Keton), 5,98 μ und 6,15 μ (Δ^4 -3-Keton) sowie mehrere Banden im übrigen Bereich, die von denjenigen des 19-Monoacetat VI teilweise stark verschieden sind.

SUMMARY.

By aerobic incubation of Cortexone with homogenates of beef adrenals the new 18-hydroxy-cortexone as well as the already known 19-hydroxy-compound are obtained. The implications of the presence of an 18-hydroxylase for the postulated course of biosynthesis of aldosterone in vitro are discussed.

Forschungslaboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

143. Über den Mechanismus der Bildung von Diphenyl aus Fluorbenzol und Phenyllithium²⁾³⁾

von Erwin F. Jenny⁴⁾ und John D. Roberts.

(21. I. 55.)

Isotopenstudien haben gezeigt, dass Chlorbenzol und Kaliumamid unter Umlagerung miteinander reagieren⁵⁾. Chlorbenzol-1-¹⁴C lieferte Anilin-1-¹⁴C (III) und Anilin-2-¹⁴C (IV) in gleichen Mengen. Die äquivalente Verteilung des isotopen Kohlenstoffs in der Anilinmolekel lässt auf ein symmetrisches Zwischenprodukt schliessen. Im ersten Schritt wird Chlorwasserstoff aus I eliminiert, und Ammoniak lagert sich dann an das symmetrische „Benzyn“⁶⁾ (II) an, was die gefundene Verteilung der Radioaktivität erklärt:

¹⁾ Siehe Fussnote 1, Seite 1247.

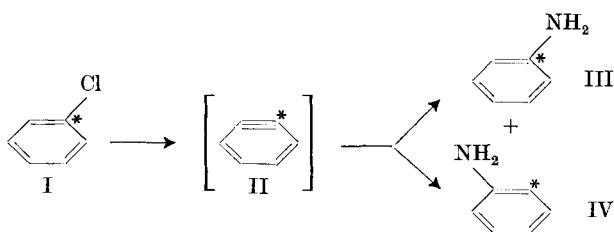
²⁾ Teilweise vorgetragen am XIV. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie, 21.—27. Juli 1955, in Zürich.

³⁾ Contribution No. 2007 from the *Gates and Crellin* Laboratories, California Institute of Technology, Pasadena 4, California, USA.

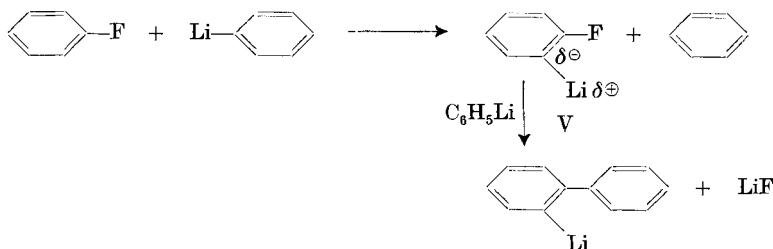
⁴⁾ Arthur Amos Noyes Fellow in Chemistry, California Institute of Technology. Der Stiftung sei auch an dieser Stelle für die grosszügige Unterstützung gedankt.

⁵⁾ John D. Roberts, Howard E. Simmons, Jr., L. A. Carlsmith & C. Wheaton Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3290 (1953).

⁶⁾ Der Ausdruck „Benzyn“ wurde in Anlehnung an das englische „benzyne“ gewählt.



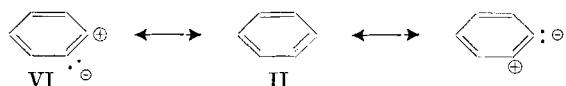
Darauf wurde nach weiteren Reaktionen mit gleichem Mechanismus gesucht. *Wittig* und Mitarbeiter¹⁾ untersuchten die Reaktivitäten der Halogenbenzole gegenüber Phenyllithium und fanden, dass lediglich Fluorbenzol Diphenyl in guter Ausbeute liefert. In einem Übersichtsreferat äussert sich *Wittig*²⁾ über den möglichen Reaktionsmechanismus dieser Kondensation: Phenyllithium metalliert Fluorbenzol in der o-Stellung, und das entstandene o-Lithiumfluorbenzol (V) reagiert mit einer zweiten Phenyllithiummolekel unter Abspaltung von Lithiumfluorid:



Das in der o-Stellung von V ziemlich frei zur Verfügung stehende Elektronenpaar erleichtert den Abgang eines Fluoridions. Das dabei gebildete Zwischenprodukt VI reagiert dann mit einem Phenylanion ohne Umlagerung zu Diphenyl:



Wenn jedoch Zwischenprodukt VI durchlaufen wird, so muss entgegen *Wittig's* Auffassung eine 50-proz. Umlagerung wie bei der anfangs erwähnten Reaktion zwischen Chlorbenzol und Kaliumamid erwartet werden, ist doch VI nichts anderes als eine mesomere Grenzstruktur von „Benzyn“ II:

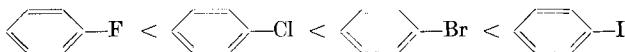


¹⁾ *G. Wittig, G. Pieper & G. Fuhrmann*, Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 1193 (1940).

²⁾ *G. Wittig*, Angew. Chem. **66**, 10 (1954).

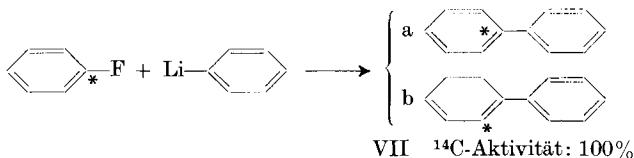
Im Zusammenhang mit der gleichen Umsetzung diskutierte Wittig¹⁾ die Formeln II und VI, schloss jedoch den Übergang VI → II als unwahrscheinlich aus.

Auch aus anderen Überlegungen konnte mit einer Umlagerung gerechnet werden. Wie schon erwähnt, geben Chlor-, Brom- und Jod-benzol, im Gegensatz zu Fluorbenzol, mit Phenyllithium nur sehr geringe Mengen Diphenyl. Würde das Halogen durch ein Phenylanion direkt substituiert, so müsste die folgende Reaktivitätsreihe erwartet werden:

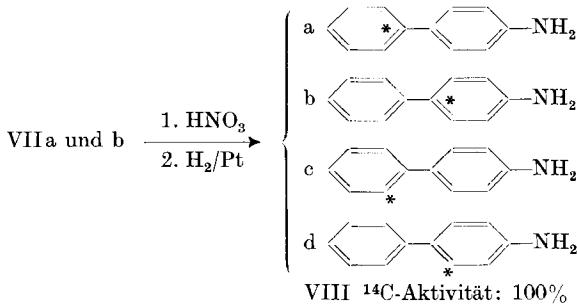


In Wirklichkeit verhalten sich die Reaktivitäten jedoch gerade umgekehrt. Wahrscheinlicher ist daher die Annahme, dass das Phenylanion zuerst ein Proton in der o-Stellung des Halogenbenzols entfernt, was im Fluorbenzol aus induktiven Gründen am leichtesten ist. Wohl ist das Fluoridion eine schlechtere Abgangsgruppe im Vergleich zu den übrigen Halogenanionen, doch kann die Bildung des thermodynamisch stabileren Lithiumfluorids im Übergangszustand die Aktivierungsenergie für den Austritt des Fluoridions herabsetzen und damit den Eliminierungsprozess überhaupt ermöglichen.

Zur Abklärung dieser Fragen haben wir Fluorbenzol-1-¹⁴C aus käuflichem Anilin-1-¹⁴C²⁾ hergestellt und mit Phenyllithium umgesetzt:



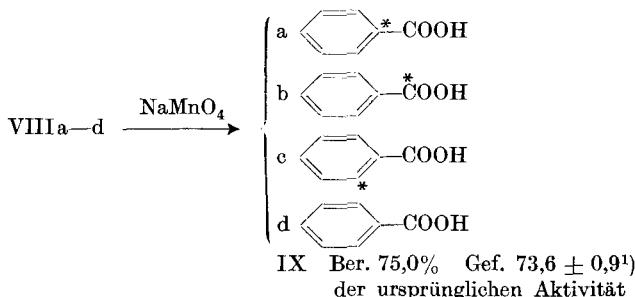
Die Verteilung des radioaktiven Kohlenstoffs in den Diphenylmolekülen VIIa und VIIb wurde wie folgt bestimmt: Mononitrierung und katalytische Hydrierung lieferten die entsprechenden 2- und 4-Aminodiphenyle (hier nur für das 4-Aminoderivat illustriert):



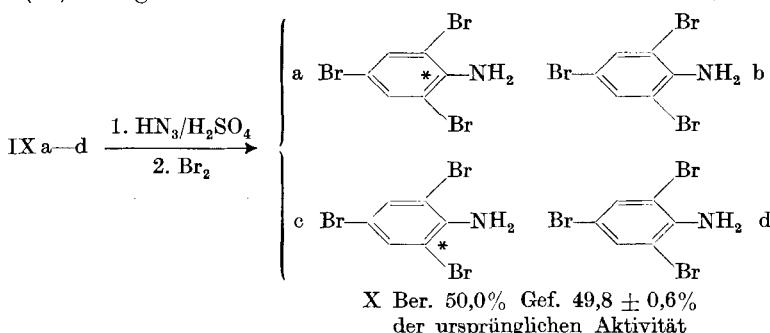
¹⁾ G. Wittig, Naturwiss. **30**, 696 (1942).

²⁾ Bezogen von der Firma Tracerlab Inc., 130 High St., Boston 10, Mass. USA., mit der Bewilligung der *Atomic Energy Commission*.

Das Gemisch der Aminodiphenyle VIIa–d wurde mit Permanaganat zu Benzoësäure oxydiert. Ihre ^{14}C -Aktivität betrug wie erwartet nur noch $73,6 \pm 0,9\%$ ¹⁾ der ursprünglichen Aktivität:



Daraus geht eindeutig hervor, dass VIIa und VIIb im Verhältnis 1:1 gebildet wurden und die Reaktion über ein symmetrisches Zwischenprodukt mit $52,9 \pm 2,3\%$ ²⁾ Umlagerung verlief. IXa–d wurde dann der Schmidt'schen Abbaureaktion unterworfen und das Anilin zur Aktivitätsbestimmung in das kristalline 2,4,6-Tribrom-anilin (X) übergeführt:



Das in der ersten Mitteilung³⁾ ebenfalls in Betracht gezogene symmetrische Zwischenprodukt XI erscheint nach diesen Ergebnissen sehr fragwürdig. In unserem Falle ist es sicher ausgeschlossen, da in der äusseren Schale von Fluor keine zehn Elektronen untergebracht werden können. Huisgen⁴⁾ kuppierte verschiedene Fluoranaphthaline und Fluoranisole mit Phenyllithium und postulierte, dass die beobachteten Umlagerungen entweder über eine dem Gleichgewicht XII \rightleftharpoons XIII analoge Carbanionenisomerisierung oder über eine Eliminierungsreaktion zu „Benzyn“ verlaufen.

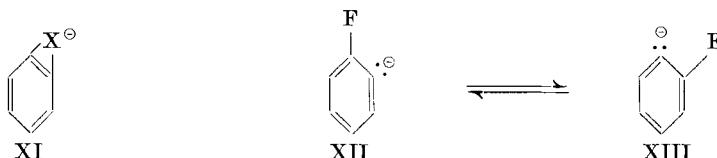
¹⁾ Abweichung von 75,0% wegen Isotopeneffektes. Alle Fehler sind Standardabweichungen (σ).

²⁾ Abweichung von 50,0% wegen Isotopeneffekt.

³⁾ John D. Roberts, Howard E. Simmons, Jr., L. A. Carlsmith & C. Wheaton Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3290 (1953).

⁴⁾ R. Huisgen & H. Rist, Naturwiss. **41**, 358 (1954).

Wir halten Isomerisierungen des Typs XII \rightleftharpoons XIII für unwahrscheinlich, weil sie nach noch unveröffentlichten Versuchen in Aminierungsumlagerungen nicht vorkommen und zudem fast notgedrungen einen Übergangszustand wie XI durchlaufen müssten.



Diese Tatsachen machen die Existenz von „Benzyn“ als Zwischenprodukt höchst wahrscheinlich. Wie das Modell der Elektronenstruktur (Fig. 1) zeigt, ist die Ringspannung nicht übermäßig gross und kann mit derjenigen im bekannten Cyclopropenring verglichen werden.

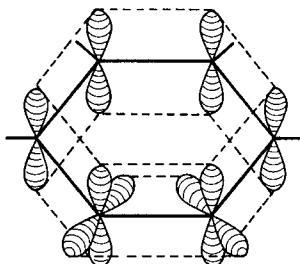


Fig. 1.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$. Die ^{14}C -Aktivitäten wurden mit einer Ionisationskammer und einem „Vibrating Reed Electrometer“, Modell 301¹⁾, gemessen. Zu diesem Zwecke wurden analysenreine, kristalline Proben (15–50 mg) genau eingewogen, mit einer *Van Slyke*-Lösung zu CO_2 oxydiert und dieses mit inaktivem CO_2 in die vorher auf etwa 0,05 mm Hg evakuierte Ionisationskammer getrieben. Die C, H-Bestimmung wurde von Herrn Dr. *A. Elek*, Los Angeles, ausgeführt.

Fluorbenzol-1- ^{14}C . Eine Mischung von 8,5 ml H_2O und 10,3 ml konz. HCl wurde in einem 250-ml-*Erlenmeyer*-Kolben mit einem *Hershberg*-Drahtrührer gerührt und mittels einer Eis-Kochsalzkältemischung auf -5° gekühlt. Dann wurde etwa $\frac{1}{3}$ der total eingesetzten 12,5 g Anilinhydrochlorid zugegeben und durch langsames Zutropfen einer Lösung von 7,5 g NaNO_2 in 9,4 ml H_2O diazotiert, wobei die Reaktionstemperatur nie -5° überstieg. Nachdem nach weiterem Zusatz von Anilinhydrochlorid ungefähr die Hälfte seiner Gesamtmenge diazotiert worden war, wurden 40,0 mg Anilin-1- ^{14}C -hydrochlorid²⁾ (0,50 mc/mMol) auf einmal zugegeben. Der Rest des inaktiven Anilinhydrochlorids wurde dann genau nach einer gegebenen Vorschrift³⁾ diazotiert.

Die Diazoniumlösung wurde bei -7° mit 19,9 g einer eiskalten wässerigen 44,5 proz. HBF_4 -Lösung versetzt und das ausgefallene Diazoniumsalz nach Vorschrift³⁾ in

¹⁾ *Applied Physics Corp.*, Pasadena, California, USA.

²⁾ Bezogen von der Firma *Tracerlab Inc.*, 130 High St., Boston 10, Mass. USA., mit der Bewilligung der *Atomic Energy Commission*.

³⁾ *Org. Synth. II*, 295.

Fluorbenzol übergeführt. Nach der thermischen Zersetzung des Salzes und der letzten Destillation wurden je 3,0 ml inaktives Fluorbenzol nachdestilliert, um die Verluste an aktivem Material auf ein Minimum zu beschränken. Ausbeute: 10,1 g farbloses Fluorbenzol vom Sdp. 81–82°.

Diphenyl, 1,9 g (0,274 Mol) Lithiumdraht wurden unter abs. Benzol in sehr kleine Stücke von ca. 1–2 mm³ geschnitten, getrocknet und zu 35 ml abs. Äther gegeben. Zu dieser unter trockenem Stickstoff gerührten Suspension wurden 25,7 g (17,1 ml; 0,164 Mol) trockenes Brombenzol in 80 ml abs. Äther so zugetropft, dass die Reaktionswärme den Äther zu gelindem Sieden brachte. Anschliessend wurde die Phenyllithiumlösung¹⁾ weitere 40 Min. erhitzt, wobei das Lithium ganz verschwand. Die vorher hergestellten 10,1 g (0,105 Mol) Fluorbenzol wurden mit ca. 15 ml abs. Äther zur Phenyllithiumlösung gegeben und die Mischung, die sich nach 15 Min. auf ca. 40° erwärmte, während 24 Std. stehengelassen.

Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde dann unter Eiskühlung langsam mit 50 ml H₂O versetzt und das organische Material mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit H₂O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Äther wurde langsam durch eine Kolonne abdestilliert und der Rückstand in einem Claisen-Schwertkolben bei 20 mm Hg und einer Badtemperatur von 145–150° fraktioniert. Bei 135° destillierten 8,40 g farbloses, sogleich kristallisierendes Diphenyl über. Zur Aktivitätsbestimmung wurden 500 mg zweimal aus 95-proz. Alkohol umkristallisiert, einmal bei 20 mm Hg und 140° sublimiert und anschliessend im Hochvakuum getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 70–70,5°. Aus 5 Messungen wurde die Totalaktivität mit 0,673 ± 0,0062 μe/Mol ermittelt.

2- und 4-Nitrodiphenyl²⁾. 8,1 g aktives Diphenyl in 8,1 ml Eisessig wurden auf 80° erwärmt und tropfenweise mit 5,0 ml konz. HNO₃ (d = 1,5) nitriert. Die sehr dunkle Lösung wurde anschliessend 30 Min. bei 90° gehalten und dann auf 0° abgekühlt. Das dabei auskristallisierende 4-Nitrodiphenyl wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und über Magnesiumperchlorat getrocknet: 6,4 g Rohprodukt vom Smp. 108–115°. Das Filtrat wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit H₂O, 20-proz. K₂CO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der nach dem Verdampfen des Äthers hinterbliebene Rückstand wurde durch eine Holtzmann-Kolonne destilliert: 3,0 g gelbes Öl (Sdp. 90–100°/2 mm), das beim Abkühlen 2-Nitrodiphenyl in kristalliner Form vom Smp. 36–37° lieferte.

2- und 4-Aminodiphenyl. 6,4 g aktives, rohes 4-Nitrodiphenyl und 140 mg PtO₂ wurden in 70 ml 95-proz. Alkohol suspendiert und bei 50–60° unter ca. 10 at. mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 10 Min. hörte die Wasserstoffaufnahme auf. Die durch Filtration vom Katalysator befreite Lösung wurde bei 20 mm Hg und 40° eingedampft und hinterliess 5,4 g kristallines, rohes 4-Aminodiphenyl. Das rohe 2-Nitrodiphenyl wurde seiner besseren Löslichkeit in Alkohol wegen bei Zimmertemperatur unter sonst gleichen Bedingungen hydriert und lieferte 2,6 g kristallines, rohes 2-Aminodiphenyl.

Benzoësäure. 5,4 g rohes 4- und 2,6 g rohes 2-Aminodiphenyl wurden vereinigt und in 300 ml Pyridin gelöst. Zur siedenden Lösung wurden 100 g NaMnO₄·3H₂O in 200 ml H₂O unter Röhren innert 30 Min. zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Röhren am Rückfluss erhitzt und dann heiß filtriert. Der Braunstein wurde mehrmals mit kochendem Wasser nachgewaschen und das Filtrat bei 20 mm Hg und 60° eingedampft. Die mit verd. Schwefelsäure in Freiheit gesetzte Benzoësäure wurde mit Äther extrahiert, die Ätherlösung fünfmal mit H₂O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die Benzoësäure wurde aus dem tiefroten Rückstand bei 20 mm Hg und 100° sublimiert: 1,6 g, Smp. 110–122°. Zur Aktivitätsbestimmung wurde eine Probe dreimal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert, anschliessend bei 20 mm Hg und 110° sublimiert und über Magnesiumperchlorat getrocknet: Smp. 121–122°.



¹⁾ Org. Reactions VI, 353.

²⁾ G. T. Morgan & L. P. Walls, J. Soc. chem. Ind. 49, 15 T (1930).

Aus 8 Messungen wurde ein Durchschnitt von $0,495 \pm 0,0040 \mu\text{c}/\text{mMol}$ ermittelt, was $73,6 \pm 0,9\%$ ¹⁾ der ursprünglichen Aktivität und somit einer Umlagerung von $52,9 \pm 2,3\%$ ¹⁾ entspricht.

Tribromanilin. 775 mg rohe, aktive Benzoësäure wurden in 20 ml Chloroform gelöst, mit 2,1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und unter Rühren auf 50° erhitzt. Dann wurden innert 10 Min. 4,8 ml einer 1,6-molaren HN_3 -Lösung (20% Überschuss) in Chloroform zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei 50° 3 Std. weitergerührt und anschließend unter Eiskühlung vorsichtig mit 6-n. NaOH alkalisch gemacht. Das in Freiheit gesetzte Anilin wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung dreimal mit H_2O gewaschen, über Pottasche getrocknet, filtriert und eingedampft. 0,6 ml des dunkelbraunen Rückstandes wurden nach einer gegebenen Vorschrift²⁾ in 2,4,6-Tribromanilin übergeführt. Zur Aktivitätsbestimmung wurde eine Probe in Methanol gelöst, mit Tierkohle entfärbt und das in farblosen, langen Nadeln auskristallisierte Produkt zweimal bei 20 mm Hg und 110° sublimiert und dann über Magnesiumperchlorat getrocknet: Smp. 118—118,5°. Aus 6 Messungen wurde ein Durchschnitt von $0,335 \pm 0,0021 \mu\text{c}/\text{mMol}$ ermittelt, was $49,8 \pm 0,6\%$ der ursprünglichen Aktivität entspricht.

SUMMARY.

Isotopic carbon has been used to show that biphenyl is formed from fluorobenzene and phenyllithium through operation of an elimination-addition mechanism involving a symmetrical intermediate, probably C_6H_4 (benzyne).

Gates and Crellin Laboratories, California Institute of Technology,
Pasadena 4, California.

144. Theorie der Intensitäten der Schwingungsspektren von Kettenmolekülen.

1. Allgemeine Theorie der Berechnung von Intensitäten der Infrarotspektren von grossen Molekülen

von H. Primas und Hs. H. Günthard.

(11. V. 55.)

11. Allgemeines.

Das Problem der Sayvetz-Bedingungen.

Die integrierte Intensität A_j des j -ten Grundtones ist in der üblichen Schreibweise bekanntlich gegeben durch

$$A_j = \int \alpha(\nu) d\nu = (\pi N/3 c) \cdot |\partial \mathbf{p} / \partial Q_j|^2, \quad (1-1)$$

¹⁾ Abweichung von 75,0 bzw. 50,0% wegen Isotopeneffekt.

²⁾ N. D. Cheronis & J. B. Entrikin, Semimicro Qualitative Organic Analysis, Thomas Y. Crowell Co., New York 1947, Seite 179.