LITERATURVERZEICHNIS

[1] Lit. bei F. HÄFLIGER & V. BURCKHARDT in M. GORDON, «Psychopharmacological Agents», Vol. *I*, 73 (1964) (Vol. *4* of «Medicinal Chemistry»), Academic Press, New York and London.
[2] P. N. CRAIG, US Patent 3043842, assigned to SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES, Philadelphia, Pa. eingereicht: 9. 2. 1959, erteilt: 10. 7. 1962.
[3] KEFALAS S. A., Kopenhagen, Brit. Patent 933875, eingereicht: 16. 9. 1960, erteilt: 14. 8. 1963; M. HÄRING, Schweiz. Patentanmeldung No. 14646 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 18. 12. 1961; M. HÄRING, I. MOLNAR & TH. WAGNER-JAUREGG, US Patentanmeldung Ser. No. 244249 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 13. 12. 1962, und spätere Schweizer Anmeldungen.
[4] U. JAHN & TH. WAGNER-JAUREGG, unveröffentlicht.
[5] W. PÖLDINGER, Schweiz. Arch. Neurol., Neurochir. Psychiatrie *94*, 440 (1964).
[6] E. GUTH & G. HOFMANN, Wiener Med. Wchschr., im Druck.
[7] W. L. SEMON & D. CRAIG, J. Amer. chem. Soc. *58*, 1278 (1936).

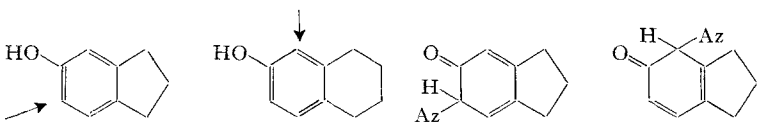
191. Experimentelle Beiträge zum MILLS-NIXON-Effekt I: Magnetische Kernresonanzspektren von 5-Hydroxyindan und 6-Hydroxytetralin

17. Mitteilung zur Kenntnis der Azokupplungsreaktion [1]

von **W. Koch** und **Hch. Zollinger**

(29. IX. 65)

1. *Problemstellung.* 1930 haben MILLS & NIXON [2] die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass 5-Hydroxyindan (I) mit aromatischen Diazoverbindungen in 6- und nicht – analog zu 6-Hydroxytetralin (II) – in 5-Stellung kuppelt. Die ursprüngliche Erklärung [3] durch Fixierung der Doppelbindungen lässt sich heute kaum mehr aufrechterhalten Nach MO-Berechnungen von LONGUET-HIGGINS & COULSON [4] beruht der MILLS-NIXON-Effekt auf der durch die Angliederung des Fünfringes bedingten Spannung des Benzolringes. Dadurch wird ein Zustand (Streckung der 5,6-Bindung) begünstigt, der im geschwindigkeitsbegrenzenden Übergangszustand der 6-, nicht aber der 4-Kupplung vorliegt. Das dem Übergangszustand ähnliche Zwischenprodukt (III) ist deshalb stabiler als die isomere Verbindung mit der Azogruppe in 4-Stellung (IV).



I II III IV

⟶ Kupplungsstelle

Im Vergleich zu den meisten elektrophilen aromatischen Substitutionen ist die Azokupplung eine Reaktion hoher Selektivität [5]. Bei der Bromierung, nicht aber bei Substitutionsreaktionen höherer Reaktivität konnten FIESER & LOTHROP [6] ebenfalls einen MILLS-NIXON-Effekt nachweisen.

Verschiedene weitere Untersuchungen haben noch gezeigt, dass die ursprüngliche Vermutung (Fixierung von Doppelbindungen) nicht richtig sein kann: Die

Berechnung der Elektronenverteilung [7], die Bestimmung der Hydrierwärmen [8] sowie die Resultate von Elektronenbeugungsaufnahmen [9] zeigen, dass sich Indan und seine einfachen Substitutionsprodukte gegenüber *o*-Xylol nicht grundsätzlich unterscheiden. Eine Untersuchung der Adsorptionsspektren im Sichtbaren und Ultravioletten aus jüngerer Zeit [10] lässt ebenfalls keine speziellen Effekte erkennen.

Aus diesem Grunde ist schon öfters bezweifelt worden, ob der MILLS-NIXON-Effekt eine Erscheinung von allgemeiner Bedeutung ist.

Deshalb schien es uns von Interesse, durch *experimentelle* Untersuchungen an Indan- bzw. Tetralinderivaten weitere Aussagen über den MILLS-NIXON-Effekt zu machen. Zu diesem Zweck besprechen wir in der vorliegenden Arbeit Kernresonanzspektren von 5-Hydroxyindan und 6-Hydroxytetralin, d. h. den Verbindungen, die sich bei der Azokupplung verschiedenartig verhalten. Im nachfolgenden II. Teil wird über die Orientierung von Bromindan- bzw. Bromtetralin-Derivaten bei der nucleophilen Substitution nach dem Arinmechanismus berichtet und – zusammenfassend für beide Teile – die Frage einer theoretischen Begründung der experimentellen Daten kritisch diskutiert.

2. *NMR.-Spektren von 5-Hydroxyindan, 6-Hydroxytetralin und ihrer Anionen.* Im Zusammenhang mit der kernresonanzmagnetischen Untersuchung der Halogenierungsreaktionen von 2-Naphtol-6,8-disulfosäure [11] haben wir auf die Verschiebung der Protonsignale der verschiedenen Stellungen dieses Naphtalinderivates hingewiesen, die sich bei der Dissoziation der phenolischen Hydroxylgruppe ergaben. Das Signal des Protons in 1-Stellung, an dem die elektrophile Substitution bei der Ionisierung angreift, wird am stärksten nach kleinern δ-Werten verschoben. Die Differenz δ(Naphtol)–δ(Naphtolat) beträgt für die 1-, 3-, 4-, 5- und 7-Stellung 0,48, 0,24, 0,19, 0,17 und 0,23 Einheiten. Nach Untersuchungen von FRAENKEL *et al.* [12] ist die Verschiebung von Protonsignalen bei Aromaten ein Mass für die Elektronendichte an den betreffenden Kohlenstoffatomen. Neuerdings konnte zwar gezeigt werden [13], dass die Verschiebung bei Benzolderivaten nur in der *p*-Stellung praktisch ausschliesslich von der Elektronendichte abhängt, dass aber in *o*- und *m*-Stellung noch andere Effekte für die Verschiebung wesentlich sind.

In der oben genannten 2-Naphtol-6,8-disulfosäure dürften diese zusätzlichen Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen. Da wir jedoch nicht die Verschiebungen selbst, sondern die Differenz der Verschiebungen zweier sehr ähnlicher Verbindungen, des Naphtols und des Naphtolats, betrachten, scheint uns die Annahme, diese Differenz $\Delta\delta = \delta$(Naphtol) – δ(Naphtolat) als ungefähres Mass der Elektronendichte in den verschiedenen Stellungen des Naphtalinringsystems zu betrachten, gerechtfertigt. Der Vergleich mit der Reaktivität in elektrophilen Substitutionen bestätigt diese Annahme.

Die hohe Selektivität der Azokupplungsreaktion bewirkt, dass die Orientierung bei dieser Substitution stark von der Elektronendichte am nucleophilen Partner abhängt. Aus diesem Grunde schien es uns von Interesse, auf Grund der δ-Werte von 5-Hydroxyindan, 6-Hydroxytetralin und ihren entsprechenden Indanolat- und Tetralolat-Ionen zu prüfen, ob die Ionisierung eine Verschiebung der relativen Elektronendichte an den verschiedenen Kohlenstoffatomen der Phenylkerne dieser Verbindungen bewirkt. Dies steht deshalb in direktem Zusammenhang mit der Orientierung elektrophiler aromatischer Substitutionen, weil die Ladungsverteilung in der reagie-

renden Gleichgewichtsform der nucleophilen Komponente die π-Elektronenenergieänderung beim Übergang des aromatischen Systems in den δ-Komplex der Substitution beeinflusst [14]. Aus diesem Grund haben wir die Kernresonanzspektren der genannten Verbindungen aufgenommen. Aus Löslichkeitsgründen mussten die beiden Phenole in CCl_4, die Phenolat-Ionen jedoch in $NaOD/D_2O$ aufgenommen werden. Infolgedessen können die absoluten Lagen der entsprechenden δ-Werte nicht miteinander verglichen werden. Vergleichbar sind jedoch die relativen Verschiebungen für die verschiedenen Stellungen zwischen den Phenyl- und den dazugehörigen Phenolat-Ionen.

Für die aromatischen Protonen ergaben sich in erster Näherung *ABX*-Systeme. Die Kopplungskonstanten entsprachen den Erwartungen. Die für unser Problem interessierenden δ-Werte sind in den Tabellen 1 und 2 für die verschiedenen Protonen des aromatischen Rings zusammengestellt. Man erkennt aus den $\Delta\delta$-Werten deutlich, dass der Übergang des Phenols zum Phenolat für diejenige Stellung des Indans und des Tetralinderivates die höchsten Werte ergibt, an dem die elektrophile Substitution angreift (6-Stellung im 5-Hydroxyindan bzw. 5-Stellung im 6-Hydroxytetralin).

Tabelle 1. *δ-Werte von 5-Hydroxyindan und dem entsprechenden Indanolat-Ion*

	$\delta_{H\text{-}4}$	$\delta_{H\text{-}6}$	$\delta_{H\text{-}7}$
5-Hydroxyindan (0,52 M)	6,58	6,56	6,92
5-Indanolat (0,52 M)	6,65	6,47	6,98
$\Delta\delta$[a])	−0,07	+0,09	−0,06

[a]) $\Delta\delta = \delta$(Hydroxyindan) − δ(Indanolat).

Tabelle 2. *δ-Werte von Hydroxytetralin und dem entsprechenden Tetralolat-Ion*

	$\delta_{H\text{-}5}$	$\delta_{H\text{-}7}$	$\delta_{H\text{-}8}$
6-Hydroxytetralin (0,47 M)	6,40	6,46	6,73
6-Tetralolat (0,47 M)	6,35	6,44	6,82
$\Delta\delta$[a])	+0,05	+0,02	−0,05

[a]) $\Delta\delta = \delta$(Hydroxytetralin) − δ(Tetralolat).

Daraus ergibt sich, dass im Phenolat-Ion, d. h. in der Gleichgewichtsform der nucleophilen Komponente, welche in die eigentliche Substitutionsreaktion eintritt, bereits eine Verschiebung der Elektronendichte in der Richtung der bevorzugten Orientierung vorhanden ist.

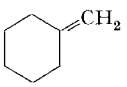
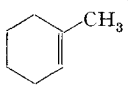
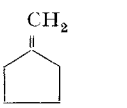
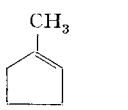
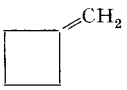
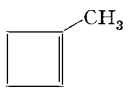
In Ergänzung zu den Resultaten von LONGUET-HIGGINS & COULSON [5], welche, wie erwähnt, den MILLS-NIXON-Effekt durch die verschiedene Stabilität der Übergangszustände erklären konnten, die zu den Zwischenprodukten III und IV führen, zeigen unsere Kernresonanzmessungen, dass offenbar bereits im *Anion* des Edukts die elektronische Bereitschaft gegeben ist.

Da auch die Bromierung eines Phenols praktisch ausschliesslich über das Phenolat-Ion erfolgt, ist es nicht verwunderlich, dass auch dort ein MILLS-NIXON-Effekt gefunden wurde, dass jedoch entsprechende Effekte bei Reaktionen und physikalischen Eigenschaften von Verbindungen, die keine oder eine weniger stark elektronenliefernden Substituenten, wie ihn die $O^{\ominus}$-Gruppe darstellt, besitzen, keine Anzeichen eines MILLS-NIXON-Effektes aufweisen.

Wir möchten noch auf Grund verschiedener mündlicher Diskussionen auf eine andersartige Deutung des MILLS-NIXON-Effektes kurz eingehen:

Man kann das Zwischenprodukt III als Cyclopentanderivat mit zwei exocyclischen Doppelbindungen, das Zwischenprodukt IV als Cyclopentanderivat mit einer endocyclischen Doppelbindung betrachten. In entsprechender Weise lassen sich die beiden denkbaren Zwischenprodukte der Substitution von 6-Hydroxytetralin als Cyclohexanverbindungen mit endo- bzw. exocyclischen Doppelbindungen auffassen, Unter der Voraussetzung, dass die freien Energien der geschwindigkeitsbegrenzenden Übergangszustände elektrophiler aromatischer Substitutionen mit den freien Energien der entsprechenden Zwischenprodukte (σ- oder π-Komplexe) vergleichbar sind, so ist zu erwarten, dass sich die Stabilität derartiger Ringsysteme auch in den Zwischenprodukten der MILLS-NIXON-Reaktion spiegeln sollte. Dafür können die Untersuchungen von TURNER *et al.* [15] über die Hydrierungswärmen von vier-, fünf- und sechsgliedrigen Kohlenwasserstoffen mit endo- und exocyclischen Doppelbindungen als Grundlage dienen. Aus den Daten der Tabelle 3 ergibt sich jedoch, dass die exocyclische Doppelbindung erst beim 4-Ring stabiler als die endocyclische ist. Wir glauben deshalb, dass dieses Argument, welches die Diskussion von LONGUET-HIGGINS und COULSON ergänzen würde, erst dann für den MILLS-NIXON-Effekt herangezogen werden dürfte, wenn 5- und 6-Ringverbindungen mit einer endocyclischen Doppelbindung mit entsprechenden Verbindungen, die *zwei* exocyclische Doppelbindungen enthalten, in bezug auf die Hydrierungswärmen verglichen werden könnten.

Tabelle 3. *Hydrierungswärmen von Kohlenwasserstoffen mit exo- bzw. endocyclischen Doppelbindungen*

	– 27,8 kcal/mol		– 25,4 kcal/mol
	– 26,9 kcal/mol		– 23,0 kcal/mol
	– 28,5 kcal/mol		– 29,4 kcal/mol

Wir danken Herrn Prof. K. B. WIBERG, New Haven, für anregende Diskussionen. Den Abschluss dieser Arbeit unterstützte der SCHWEIZERISCHE NATIONALFONDS (Projekt No. 3197).

Experimentelles. – 1. *Darstellung der Verbindungen.* – a) *6-Hydroxytetralin* (*II*). Das Produkt der Firma ALDRICH CHEMICAL CO., INC. Milwaukee, USA, wurde aus Petroläther-Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Smp. 60–61°.

b) *5-Hydroxyindan* (*I*) wurde nach der Methode von v. AUWERS & HILLIGER [16] aus α-Brompropionsäure-phenylester und Aluminiumchlorid (CLEMMENSEN-Reduktion des erhaltenen 5-Hydroxyhydrindons) dargestellt. Smp. 110°.

2. *Kernresonanzmessungen.* Die NMR.-Spektren wurden mit Hilfe des Kernresonanz-Spektrometers Modell A-60 der Firma VARIAN ASSOCIATES, Palo Alto, Calif., USA, aufgenommen.

SUMMARY

5-hydroxyindane and 6-hydroxytetralin and their respective anions have been investigated by proton magnetic resonance spectroscopy. The results indicate that by forming the anion of 5-hydroxyindane, the increase of electron density is the greatest at position 6, in agreement with its abnormal reactivity (Mills-Nixon effect [2]).

Technisch-chemisches Laboratorium
Eidg. Technische Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

[1] 16. Mitteilung: H. H. BOSSHARD & HCH. ZOLLINGER, Helv. *44*, 1985 (1961).
[2] W. H. MILLS & J. G. NIXON, J. chem. Soc. *1930*, 2510.
[3] F. ARNDT & B. EISTERT, Ber. deutsch. chem. Ges. *72*, 206 (1939); B. EISTERT, «Tautomerie und Mesomerie», Stuttgart 1938, S. 101.
[4] H. C. LONGUET-HIGGINS & C. A. COULSON, Trans. Farad. Soc. *42*, 756 (1946).
[5] Vgl. HCH. ZOLLINGER, «Chemie der Azofarbstoffe», Basel 1958, S. 116.
[6] L. F. FIESER & W. C. LOTHROP, J. Amer. chem. Soc. *58*, 2050 (1936); *59*, 945 (1937).
[7] L. E. SUTTON & L. PAULING, Trans. Farad. Soc. *31*, 939 (1935).
[8] M. A. DOLLIVER, T. L. GRESHAM, G. B. KISTIAKOWSKY & W. E. VAUGHAM, J. Amer. chem. Soc. *59*, 831 (1937).
[9] A. KOSSIAKOFF & H. D. SPRINGALL, J. Amer. chem. Soc. *63*, 2223 (1941).
[10] B. PILLER, Dissertation, Universität Freiburg i. Ü. 1963.
[11] M. CHRISTEN, W. KOCH, W. SIMON & HCH. ZOLLINGER, Helv. *45*, 2077 (1962).
[12] G. FRAENKEL, R. E. CARTER & J. H. RICHARDS, J. Amer. chem. Soc. *82*, 5846 (1960); vgl. auch I. C. SMITH & W. G. SCHNEIDER, Canad. J. Chemistry *39*, 1158 (1961), und G. SCHEIBE, W. SEIFFERT, H. WENGENMAYR & C. JUTZ, Ber. Bunsenges. *67*, 560 (1963).
[13] Vgl. P. DIEHL, Helv. *44*, 829 (1961); H. SPIESECKE & W. G. SCHNEIDER, J. chem. Physics *35*, 731 (1961); J. S. MARTIN & B. P. DAILEY, *ibid.* *39*, 1722 (1963).
[14] A. STREITWIESER, «Molecular Orbital Theory», New York 1961, S. 335; R. D. BROWN in «Molecular Orbitals in Chemistry, Physics and Biology» (herausg. von P. O. LÖWDIN und B. PULLMAN), New York 1964, S. 485 und 512.
[15] R. B. TURNER & R. H. GARNER, J. Amer. chem. Soc. *80*, 1424 (1958).
[16] K. VON AUWERS & E. HILLIGER, Ber. deutsch. chem. Ges. *49*, 2410 (1916).

---

192. Experimentelle Beiträge zum MILLS-NIXON-Effekt II: Arin-Substitution und magnetische Kernresonanzspektren von isomeren Bromindanen und Bromtetralinen [1]

2. Mitteilung über nucleophile aromatische Substitutionen [2]

von **G. Eigenmann** und **Hch. Zollinger**

(29. IX. 65)

1. *Umsatz mit Lithiumpiperidid.* Der MILLS-NIXON-Effekt von Indanderivaten wurde bei der überraschenderweise in 6- und nicht in 4-Stellung erfolgenden Azokupplung von 5-Hydroxyindan gefunden. Da, wie im vorangehenden I. Teil diskutiert, berechtigte Zweifel an der Allgemeingültigkeit des MILLS-NIXON-Effektes vorhanden sind, schien es uns wünschbar zu prüfen, ob auch bei einer Reaktion von Indanderivaten, die einem ganz andern Typ angehört, abnormale Orientierungseffekte auftreten. Wir wählten dazu die nucleophile aromatische Substitution über Arine, deren Mechanismus durch WITTIG, ROBERTS und besonders durch HUISGEN [3] eingehend untersucht worden ist.

Die Resultate von kinetischen und von Isotopenarbeiten [4] stehen mit dem Zweistufenmechanismus (1) der Arinbildung im Einklang. Im Falle der Umsetzung mit Lithiumpiperidid (LiB) erfolgt dabei in der ersten, reversibeln Stufe eine Substitution des *o*-Wasserstoffs im Halogenbenzol durch Lithium; aus dem *o*-Lithium-halogenbenzol entsteht das Arin, welches in raschen Folgestufen mit HB (= Piperidin) reagiert. HUISGEN [3] [4] konnte zeigen, dass die *o*-Metallisierung im System Arylbromid + Lithiumbase die allein geschwindigkeitsbestimmende Stufe ist ($k_1 \ll k_{-1}$; $k_2/k_{-1} \gg 1$). Bei Variation des Aryl-Restes sollte deshalb die Geschwindigkeit der Substitution über Arine den Aciditäten der betreffenden aromatischen CH-Bindungen entsprechen.