

## Ist die Methylgruppe am Benzolkern positiv oder negativ?

Von Wilhelm Huntenburg-Regensburg

(Eingegangen am 15. Februar 1936)

Rosenmund<sup>1)</sup> hat den Versuch gemacht, die Lehren von der elektrischen Auffassung der organischen Moleküle<sup>2)</sup> für die Erklärung pharmakologischer Wirkungen nutzbar zu machen.

Was mir an den Ausführungen Rosenmuds zu Bedenken Anlaß gibt, ist die Tatsache, daß er eine an einem Benzolkern befindliche Methylgruppe als positiv in dem Sinne ansieht, daß sie nach dem Gesetz der abwechselnden Polaritäten das mit ihr verbundene Kohlenstoffatom negativieren soll.

Wir sind heute weit davon entfernt, auf rein physikalischem Wege in den Besitz eines richtigen Bildes von der Verteilung der elektrischen Ladungen in einem verhältnismäßig einfachen Molekül wie Chlorbenzol oder Toluol zu gelangen. Wir wissen nur, daß das Chlorbenzol und das Toluol im Gegensatz zum Benzol ein elektrisches Dipolmoment besitzen. Im Chlorbenzol ist offensichtlich das Chlor der Hervorräuer der elektrischen Verschiebung, die das Molekül nach außen hin als Dipol erscheinen läßt. Die einfachste Annahme über die Art dieses Dipols wäre die, daß das Chlor dem ihm benachbarten Kohlenstoffatom durch Verschiebung von Elektronen ein gewisses Quantum negativer Ladung entzogen hat, daß also der Dipol

<sup>1)</sup> Angewandte Chemie 48, 701 (1935).

<sup>2)</sup> Eine allgemein anerkannte derartige Lehre gibt es noch nicht. Bei einer Einordnung der Reaktionen der Kohlenstoffverbindungen in eine Systematik auf vergleichender Grundlage habe ich Vorstellungen über die elektrischen Verhältnisse in den organischen Molekülen nicht entbehren können. Näheres hierüber findet man in meinem Werk „Querschnitt durch die organische Chemie“ (Leopold Voss, Leipzig 1935), S. 121 ff.

C—Cl Träger des gemessenen Dipolmomentes des gesamten Moleküls ist. Die Erkenntnis, daß man bei dieser Annahme nicht stehen bleiben kann, weil ja der Dipol auf die anderen Atome des Moleküls elektrische Einflüsse ausüben muß, wurde schon vor der Messung der Dipolmomente solcher Moleküle auf Grund chemischer Überlegungen vorbereitet, und zwar von Vorländer<sup>1)</sup>. Die bekannten Substitutionsregelmäßigkeiten bei der Einführung eines zweiten Substituenten in den Benzolkern fanden ihre beste Erklärung darin, daß bei den gebräuchlichen Reaktionen (Nitrieren, Sulfonieren, Halogenieren) die Substitution nur an negativen Kernkohlenstoffatomen stattfindet. Da das Chlorbenzol z. B. im wesentlichen nur o- und p-Substitutionsprodukte<sup>2)</sup> ergibt, müssen in ihm die entsprechenden Kernkohlenstoffatome negativ sein, die m-Kohlenstoffatome dagegen positiv. Innerhalb des Benzolkerns wechseln also die positiven Atome mit den negativen regelmäßig ab. Die Erscheinung der abwechselnden Polaritäten wird im Chlorbenzol wesentlich durch den mit dem Eintritt des Chlors in das Benzolsystem geschaffenen Dipol C—Cl hervorgerufen (die Rolle der Wasserstoffatome ist hierbei vernachlässigt; ob das berechtigt ist, soll hier nicht entschieden werden). Betrachten wir nun im Vergleich zum Chlorbenzol das Toluol, so ergibt sich aus den Substitutionsregeln, daß im Toluol die Verteilung der Ladungen völlig entsprechend der im Chlorbenzol sein muß, wodurch also das Methyl als eine dem Chlor in der Ladung entsprechende, also negative Gruppe gekennzeichnet ist. Es erscheint mir daher reichlich gewagt, der Methylgruppe bei anscheinend vorliegendem Bedarf das umgekehrte Vorzeichen zu geben. Es erhebt sich die Frage: Wie kommt es überhaupt, daß das Vorzeichen der Methylgruppe nicht eindeutig festgelegt erscheint?

Die Methylgruppe unterscheidet sich vom Substituenten Chlor dadurch, daß in ihr zweierlei Atome enthalten sind. Von

<sup>1)</sup> Vorländer, Ber. 37, 1646 (1904).

<sup>2)</sup> In geringem Umfang erfolgt auch m-Substitution, ein Zeichen, daß der Sitz der elektrischen Ladungen nicht streng definiert ist, sondern gesetzmäßigen Schwankungen unterworfen ist. Entsprechend dieser Auffassung wächst die Menge der nicht zu erwartenden Substitutionsprodukte (in diesem Falle m-) allgemein mit der Temperatur.

diesen muß das an den Kern angeschlossene Kohlenstoffatom der Träger der negativen Ladung sein, wodurch sich für die Wasserstoffatome positiver Charakter ergibt, was im besten Einklang mit den sonstigen Eigenschaften der Wasserstoffatome steht. Hieraus ergibt sich, daß die Methylgruppe eine überwiegende Anzahl von positiven Anteilen besitzt, so daß dadurch die Möglichkeit gegeben ist, daß sie, als Ganzes betrachtet, überwiegend positiv ist; man darf dann aber nicht mit dem Gesetz der abwechselnden Polaritäten der Atome operieren.

Im Sinne der Elektronenlehre kann ein an sich neutrales Atom nur dadurch positiv werden, daß negative Elektrizität abgegeben wird. Wenn die Wasserstoffatome der Methylgruppe negative Elektrizität von sich abgeben, so kann damit das benachbarte Kohlenstoffatom negativiert werden. Dieser Fall bietet uns nichts Neues, da er die bereits besprochene Polarität innerhalb der Methylgruppe bedeutet. Anders liegt der Fall, wenn die negative Elektrizität an entferntere Atome des Moleküls abgegeben wird, z. B. an die Kohlenstoffatome des Kerns. Dadurch wird die Methylgruppe als Ganzes im Verhältnis zu dem Kern positiv. Die sich hier offenbarende Relativität der Polaritäten kennzeichnet einen Teil der Schwierigkeiten, die der Anwendung der elektrischen Theorien entgegenstehen.

Die Frage: gibt es experimentelle Tatsachen, aus denen ein solches Abwandern negativer Elektrizität in den Kern geschlossen werden muß? ist zu bejahen. Betrachten wir die Reaktionsgeschwindigkeiten, welche Benzolmonoderivate bei den oben genannten Reaktionen unter vergleichbaren Bedingungen entwickeln, so sind im wesentlichen zwei Gruppen vorhanden: in der einen sind die Derivate enthalten, die schneller als Benzol reagieren, in der andern die langsamer reagierenden. Die schneller reagierenden enthalten in den Substituenten positive Atome (in der Regel Wasserstoffatome) als endständige Atome, die langsamer reagierenden negative Endatome. Die Erklärung für das Verhalten dieser beiden Verbindungsklassen ist leicht gegeben, wenn man sich vorstellt, daß die positiven Endatome negative Elektrizität für die reagierenden Kernkohlenstoffatome abgeben, während die negativen Endatome Elektronenmangel im Kern und damit für die vorliegenden Reaktionen Trägheit erzeugen. Die relative Verteilung der Elektrizität

im Kern wird durch den Hinzutritt oder Abzug der negativen Elektrizität nicht wesentlich beeinflußt; Hemmung der Reaktion tritt sowohl bei den Halogenbenzolen ein, die in o- und p-Stellung substituiert werden, als auch beim Nitrobenzol, das m-Substitution erleidet.

Es könnte scheinen, als ob Reaktionsfähigkeit mit Elektronenanhäufung am reagierenden Atom verknüpft wäre. Diese Auffassung erkennt man sofort als unrichtig, wenn man an den zweiten Reaktionsteilnehmer denkt, der praktisch vielleicht weniger wichtig ist, theoretisch aber dem ersten gleichgestellt werden muß. In unseren Beispielen ist der zweite Reaktionsteilnehmer Salpetersäure, Schwefelsäure oder Halogen. In diesen Stoffen reagiert ein positives Atom, z. B. in der Salpetersäure das Stickstoffatom.

Es gibt auch Reaktionsmittel, deren negative Zentren mit Benzolkernkohlenstoffatomen reagieren, z. B. Hydroxylamin mit seinem Stickstoffatom. Das Hydroxylamin reagiert nur mit positiven Kohlenstoffatomen elektronenverarmer Benzolkerne, z. B. mit o- oder p-Kohlenstoffatomen in Nitroderivaten.

In allen Fällen, in denen negative Benzolkernkohlenstoffatome mit positiven Atomen reagieren, werden die Reaktionen durch Benzolsubstituenten mit positiven Endatomen beschleunigt, z. B. die Reaktionen nach Friedel-Crafts, Gattermann, Gattermann-Koch sowie die Kondensationen von Benzolderivaten mit Aldehyden oder Diazoniumverbindungen. Bei den zuletzt genannten Reaktionen muß die mit negativem Kernkohlenstoffatom reagierende aromatische Verbindung eine reaktionsfördernde Gruppe haben (z. B.  $-ONa$  in p-Stellung), die Reaktionsfähigkeit einer aromatischen Diazoniumverbindung (in der ein positives N-Atom reagiert) wird durch  $-OCH_3$ ,  $-OH$  oder  $-CH_3$  am Kern vermindert, durch  $-Cl$  oder  $-NO_2$  vermehrt.

Ich fasse zusammen: Der Substituent  $CH_3$  am Benzolkern ist zwar als Ganzes betrachtet positiv gegenüber dem Kern, das Methylkohlenstoffatom ist aber gegenüber dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom negativ. Ganz unabhängig von jeglicher theoretischen Deutung ist schon die Tatsache nicht mit den Rosenmund-schen Annahmen vereinbar, daß die Methoxygruppe sich in jeder Beziehung der Methylgruppe entsprechend verhält.

Ich halte trotz allem die von Rosenmund angebahnte Anwendung der Theorie der abwechselnden Polaritäten auf Probleme der Arzneimittelwirkung für aussichtsreich. Auch seine Hypothese, daß die wirksamsten Stoffe die stärkste Polarität besitzen müssen, erscheint mir plausibel. Dafür spricht auch das zweite von Rosenmund angeführte Beispiel, die hemmende Wirkung der isomeren Dioxybenzoësäuren auf Hefegärung<sup>1)</sup>.

Einen Schlüssel für die Erklärungen der Wirkungen der von Rosenmund angeführten Kresolätherlactone liefert vielleicht das Gesetz der abwechselnden Polaritäten der Bindungen (schwach stark — schwach stark ... bzw. + - + - ...). Da zwischen  $n$  miteinander in gerader Kette verbundenen Atomen  $n-1$  Bindungen bestehen, kommt man in bezug auf die Bindungen stets dann zur Übereinstimmung der Polaritäten, die von zwei Punkten aus geregelt werden, wenn man in bezug auf die Atome nicht zur Übereinstimmung gelangt und umgekehrt. Wir wissen heute noch nicht, warum in vielen Fällen die Polaritäten der Atome entscheiden, in anderen Fällen die Polaritäten der Bindungen, und darin liegt die Schwäche der elektrischen Theorien in bezug auf Voraussagen. Ihre Stärke besteht darin, daß sie in einzelnen Gebieten eine einheitliche und einfache Erklärung der beobachteten Erscheinungen ermöglicht.

Als Beispiel für den Gültigkeitsbereich der Bindungsstärkenbeziehung führe ich die Reaktionen substituierter Benzoesäuren und ihrer Ester an. Die Verseifung substituierter Benzoesäureester durch Alkalien erfolgt schneller als die des Benzoesäureesters, wenn der Substituent Halogen oder  $\text{NO}_2$  ist, langsamer, wenn der Substituent  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$  usw. ist. Das ist ohne weiteres verständlich, weil es sich um Reaktionen des positiven Carboxylkohlenstoffatoms mit OH-Ionen handelt. Dagegen sind die Wirkungen überraschend, die die Substituenten auf Grund der durch sie je nach ihrer Stellung erzeugten Polarisierungen auf die Verseifungsgeschwindigkeit ausüben. Ein negativer Substituent (1. Ordnung) wirkt in m-Stellung stärker befördernd als in p-Stellung, und zwar unabhängig davon, ob er an sich hemmt (Beispiel Halogen) oder fördert (Beispiel  $\text{CH}_3$ ,

<sup>1)</sup> Den Ausnahmefall halte auch ich für erkläbar, wenn auch nicht als Orthoeffekt, sondern auf Grund verhinderter m-Hemmung (der direkte Weg zwischen  $\text{COOH}$  und dem m-OH ist gestört).

$\text{OCH}_3$ ); ein positiver Substituent (2. Ordnung) wie  $\text{NO}_2$  wirkt in m-Stellung stärker hemmend als in p-Stellung. Diese Gesetzmäßigkeiten sind das Entgegengesetzte von dem, was nach der abwechselnden Polarität der Atome erwartet werden sollte. Legt man aber die anderweitig<sup>1)</sup> gestützte Erklärung zugrunde, daß Ester durch Laugen um so langsamer verseift werden, je fester die Bindung zwischen dem Carboxyl- und dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom ist, so ergibt sich die Erklärung unter der Annahme, daß negative Atome fest am Benzolkern haften, positive locker. Entsprechendes wie für die Verseifung gilt für die Veresterung (Reaktionen des positiven Carboxylkohlenstoffatoms mit dem Sauerstoffatom des Alkohols). In ähnlicher Weise hängt auch die Stärke substituierter Benzoesäuren von der Art und der Stellung der Substituenten ab.

Die Schwierigkeiten bei der Anwendung elektrischer Theorien auf Benzolderivate wachsen mit der Zahl der Substituenten. Man muß vor allem bedenken, daß die Wirkung verschiedener Substituenten verschieden groß ist. Ferner kommt als störend der Orthoeffekt hinzu, der sich außer aus räumlichen Gründen wesentlich aus direkter Feldwirkung ohne Vermittlung der verbindenden Atome ergibt.

Wenn man trotzdem die drei von Rosenmund angeführten Kresolätherlactone auf Polaritäten der Bindungen untersuchen will, und mit Rosenmund daran festhält, daß Verstärkung und pharmakologische Wirkung Hand in Hand gehen, so betrachtet man meines Erachtens die Lactongruppe zweckmäßig als polar am wenigsten wirksam<sup>2)</sup>. Sowohl die  $\text{CH}_3$ - als auch die  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe besitzen zum Kern hin eine verstärkte, als negativ zu bezeichnende Bindung. Eine gleichklingende abwechselnde Polarität erhalten wir bei den Beispielen 1 und 3 (wirksam), nicht dagegen bei 2 (wirkungslos). In 1 (am meisten wirksam) ist die Beziehung zwischen  $\text{CH}_3$  und  $\text{CH}_3\text{O}$  am stärksten.

Zuverlässige Schlüsse in bezug auf Polaritäten und Arzneimittelwirkung können aber erst an Hand eines umfangreicherem Materials gezogen werden.

<sup>1)</sup> Vgl. Kindler, Arch. d. Pharm. 267, 541 (1929).

<sup>2)</sup> Das an den Kern angeschlossene Kohlenstoffatom der Lactongruppe trägt Atome verschiedenen Vorzeichens, deren Wirkungen sich teilweise aufheben.