

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

Ist die Methylgruppe am Benzolkern positiv oder negativ?

Erwiderung auf den gleichnamigen Aufsatz
von W. Huntenburg

Von Willy Herold und K. W. Rosenmund

(Eingegangen am 13. August 1936)

In der oben genannten Arbeit¹⁾ nimmt W. Huntenburg kritisch Stellung zu einer Veröffentlichung des einen von uns²⁾.

W. Huntenburg schreibt:

„Was mir an den Ausführungen Rosenmunds 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.“

Er führt dann weiter aus, daß in den Substitutionsregelmäßigkeiten bei Einführung eines zweiten Substituenten in den Benzolkern CH_3 sich ebenso verhalte wie ein Halogen, folgert daraus, daß die Methylgruppe ebenso wie Chlor einen negativen Charakter haben müsse, und schreibt: „Es erscheint mir daher reichlich gewagt, der Methylgruppe bei anscheinend

¹⁾ W. Huntenburg, dies Journ. 145, 229 (1936).

²⁾ K. W. Rosenmund, Ztschr. angew. Chem. 48, 701 (1935).

vorliegendem Bedarf (!! die Verf.) das umgekehrte Vorzeichen zu geben.“

Weiter sei noch folgende Feststellung zu der Frage, weshalb das Vorzeichen der Methylgruppe nicht eindeutig festgelegt erscheint, hervorgehoben: „Die Methylgruppe unterscheidet sich vom Substituenten Chlor dadurch, daß in ihr zweierlei Atome enthalten sind. Von diesen muß (? die Verf.) 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.“

Nach weiteren Ausführungen über Reaktionsfähigkeit usw., wobei W. Huntenburg feststellt, daß die Methoxygruppe sich in jeder Beziehung der Methylgruppe entsprechend verhalte, und zwischen einer alternierenden Polarität der Bindungen und einer solchen der Atome unterscheidet, äußert er die Ansicht, daß hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen polarem Charakter und pharmakologischer Wirkung von den Substituenten Methyl-, Methoxy- und Lactongruppe letztere nicht (wie bei Rosenmund) als polar am wirksamsten, sondern als polar am wenigsten wirksam betrachtet werden müsse.

Wir können uns den oben ausgeführten Ansichten von W. Huntenburg nicht anschließen, sondern bemerken dazu folgendes:

1. Bei dem Zusammenhang zwischen Polarität und pharmakologischer Wirksamkeit ist die induzierende Wirkung eines Substituenten auf den Benzolkern bzw. durch den Benzolkern hindurch zu trennen von der polaren Wirkung nach außen (dem äußeren elektrischen Feld), welche das Molekül zur Komplexbildung oder Anlagerung befähigt, was für die pharmakologische Wirksamkeit von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. Soweit es sich hierbei um Dipolassoziation oder Induktionseffekte handelt, wird die Lactongruppe, welche nicht nur ein großes Gesamtmoment, sondern auch große und leicht

zugängliche Partialmomente ($\mu_{C=O} = 2,7 \cdot 10^{-18} e \cdot s \cdot E$, $\mu_{C-O-C} = 1,2 \cdot 10^{-18} e \cdot s \cdot E$) besitzt, erheblich wirksamer sein als die Methyl- oder Methoxygruppe.

2. Die Ableitung dafür, daß Methyl „als Ganzes betrachtet, überwiegend positiv ist“, obwohl es eine negative Gruppe sein soll, ist nicht ganz verständlich. Aus einer einfachen Abzählung der Träger der positiven und negativen Elektrizität ohne Rücksicht auf ihre Wertigkeit lassen sich keine Schlüsse auf die Gesamtladung ziehen. Wohl aber ist die Anordnung der einzelnen Bindungsmomente innerhalb der Gruppe bestimmend für das äußere elektrische Feld.

3. Unseres Erachtens ist es nicht angängig, aus den Substitutionsregelmäßigkeiten Aussagen über so spezielle physikalische Daten wie Richtung der Bindungsmomente abzuleiten. Einmal sind die Substitutionsregelmäßigkeiten keine Gesetze, sondern statistische Aussagen mit einer Wahrscheinlichkeit von vielleicht 70%¹⁾; außerdem dürfen aus Nichtenreaktionen solche Schlüsse nur dann gezogen werden, wenn die Einzelvorgänge der Umsetzungen bekannt sind. Auch diese Bedingung ist bei den Herstellungsverfahren der zweifachen Benzolsubstitutionsprodukte, wobei oft Katalysatoren unbekannter Wirkungsweise eine Rolle spielen, im allgemeinen wohl nicht erfüllt. Umgekehrt ist zu hoffen, daß einmal bei besserer Kenntnis aller zur Einleitung irgendwelcher Reaktionen erforderlichen Eigenschaften (Ladungsverteilung, Anregungsenergie, Übergangswahrscheinlichkeiten usw.) aus physikalischen Daten heraus die Substitutionsregelmäßigkeiten nicht nur in ihren Regeln, sondern auch in den Abweichungen von der Regel verstanden werden können.

4. Rein physikalische Methoden wie Messungen des Dipolmomentes, der Depolarisation des Streulichtes, des Kerreffektes, der Röntgeninterferenz oder Elektronenstrahlbeugung, der Lichtabsorption, Analyse der Bandenspektren u. ä. vermitteln uns bereits heute etwas mehr als lediglich die Kenntnis von dem Vorhandensein eines Dipolmomentes. Aus solchen physikalischen Messungen soll im folgenden abgeleitet werden, daß die Methylgruppe am Benzolkern positiv ist, d. h. daß der positive

¹⁾ Vgl. Holleman, Lehrbuch d. organ. Chemie.

Pol des Bindungsmomentes $C_{al}-C_{ar}$ im Methylkohlenstoffatom und der negative Pol im benachbarten Benzolkohlenstoffatom liegt.

Bei der Abfassung der oben genannten Arbeit¹⁾ waren für die Zuordnung der Substituenten $-CH_3$ und $-OCH_3$ als positive oder negative Gruppen die Überlegungen von W. Herold²⁾ und von O. Fuchs und K. L. Wolf³⁾ zugrunde gelegt worden, die zunächst (a—c) skizziert werden sollen.

a) Folgerungen aus der Hundschen Theorie. Hund⁴⁾ hat Berechnungen über den sterischen Bau von Verbindungen des Typus AB_n , in denen also ein Zentralatom A von n Atomen B irgendwie umgeben ist, auf klassisch-physikalischer Grundlage durchgeführt. Danach ist die höchstsymmetrische Form stets und nur dann die stabilste Anordnung, wenn (ausgehend von einem heteropolaren Ansatz) das Zentralatom A weniger polarisierbar ist als das Außenatom B; der Übergang zur homöopolaren Bindung ändert an dieser Hauptaussage nichts, nur treten an die Stelle der Ionenladungen die Partialladungen des Bindungsmomentes. Die quantenmechanische Behandlung⁵⁾ des Problems ergänzt die klassische Rechnung in verschiedenen Punkten und führt sonst zu den gleichen allgemeinen Schlußfolgerungen. In denjenigen Fällen, in denen bei einfachen Molekülen des Typus AB_n die Polarisierbarkeiten hinreichend genau bekannt sind, ergeben Messungen des Dipolmomentes, der Röntgeninterferenz, der Anisotropie der Polarisierbarkeit, des Kerreffektes usw., die von der Hundschen Theorie geforderte Molekülform (z. B. CO_2 , CS_2 und CCl_4 als symmetrische Moleküle, SO_2 als unsymmetrisches Molekül), so daß vermittels der so bestätigten Theorie aus der bekannten Anordnung der Atome eines Moleküls Schlüsse auf die Polarisierbarkeit und damit auf den Ladungssinn der Atome gezogen werden können. Z. B. zeigen von den Hydriden OH_2 , NH_3

¹⁾ Rosenmund, a. a. O.

²⁾ W. Herold, Ztschr. phys. Chem. **18**, 265 (1932).

³⁾ O. Fuchs u. K. L. Wolf, in Bd. 6 I B, §§ 19 und 20 von Eucken-Wolfs Hand- und Jahrbuch der Chemischen Physik. Leipzig 1935.

⁴⁾ F. Hund, Ztschr. Physik **31**, 81 (1925); **32**, 1 (1925).

⁵⁾ Literatur vgl. bei O. Fuchs u. K. L. Wolf, a. a. O., S. 352,

und CH_4 die Moleküle OH_2 und NH_3 unsymmetrischen Bau (H_2O ist gewinkelt statt gradlinig, NH_3 eine Pyramide anstatt ein gleichseitiges Dreieck), während bei CH_4 die symmetrischste Form realisiert ist; d. h. die H-Ionen des heteropolaren Ansatzes sind bei OH_2 und NH_3 weniger polarisierbar, im CH_4 polarisierbarer als das Zentralatom, was nur möglich ist, wenn bei den ersten beiden Molekülen die H-Ionen positiv (Protonen), bei CH_4 dagegen negativ (Proton mit zwei Elektronen) sind und die Zentralatome entsprechend durch O'' , N''' und C^{++++} wiedergegeben werden. Der Übergang zur homöopolaren Bindung (gegenseitige starke Polarisation der Ionen) wird zwar eine Verminderung des Ladungsgegensatzes, aber keine Ladungsumkehr bedingen, so daß auf jeden Fall im OH_2 und NH_3 die H-Atome als Schwerpunkte der positiven Ladung (dementsprechend O und N als Schwerpunkte der negativen Ladung) und in CH_4 als Schwerpunkte der negativen Ladung (entsprechend C als positiv) anzusprechen sind. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut überein mit der Sonderstellung des CH_4 im Gang der Ionisierungsspannungen und der p-Werte der Dispersionsformel in der Reihe Ne, FH, OH_2 , NH_3 und CH_4 ¹⁾. Treten die Gruppen $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ und CH_3 als Substituenten in organischen Verbindungen auf, so ist also — je nach dem Charakter des mit dem Zentralatom des Substituenten verbundenen C-Atoms²⁾ — die CH_3 -Gruppe als erheblich positiver oder als weniger stark negativ oder als entgegengesetzt geladen zu betrachten wie $-\text{OH}$ und $-\text{NH}_2$.

b) Ergebnisse der Absorptionsmessungen an Benzolderivaten³⁾. Die Ausprägung der Kernschwingungsteilbanden in den UV-Absorptionskurven der Benzolmonoderivate ist erheblich schlechter als bei der Absorptionskurve des Benzols. Das ist zurückzuführen auf die Induktion von C—C-Bindungsmomenten im Benzolring durch den polaren Substituenten (untersucht wurden $-\text{CH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{OR}$, $-\text{OH}$ und $-\text{NH}_2$); obwohl durch eine Polarisation der homöopolaren

¹⁾ Vgl. hierzu O. Fuchs u. K. L. Wolf, a. a. O., S. 356, Tab. 17.

²⁾ Also C_{al} in Alkohol, Amin und Paraffin, C_{ar} in Phenol, Anilin und Toluol, Carbonyl-C in Säure, Säureamid und Keton usw.

³⁾ K. L. Wolf u. W. Herold, Ztschr. phys. Chem. **13**, 201 (1931); vgl. zur Theorie auch W. Herold, Ztschr. phys. Chem. **18**, 268—270 (1932).

C—C-Bindung die Kernschwingungen exakter definiert werden, muß die gesamte Strukturausprägung verwaschener werden, weil die Größe der induzierten Momente mit wachsendem Abstand der zu induzierenden C—C-Bindung von dem Substituenten geringer wird, und sich daher mehrere nur wenig voneinander abweichende Schwingungsbanden überlagern. Bei Anwesenheit von zwei Substituenten ist entsprechend zu erwarten, daß die beste Strukturausprägung dann auftritt, wenn die Induktionswirkungen beider Substituenten sich addieren und gleichzeitig die Größe der induzierten Momente möglichst ausgeglichen wird, während verwaschene Struktur dann resultieren sollte, wenn die Induktionswirkungen beider Substituenten sich teilweise aufheben und die einzelnen induzierten Momente stark differieren. Es läßt sich leicht zeigen, daß bei zwei gleichsinnig geladenen Substituenten in m-Stellung die beste und in p-Stellung die schlechteste Strukturausprägung¹⁾ auftreten sollte und daß bei entgegengesetzt geladenen Substituenten die Verhältnisse umgekehrt liegen. In der Tat ergeben die Messungen beste Strukturausprägung bei Meta-Substitutionsprodukten stets dann, wenn beide Substituenten gleich sind (womit die obige Überlegung als richtig erwiesen ist), ferner dann, wenn bei verschiedenen Substituenten beide der Reihe —Cl, —OR, —OH und —NH₂ angehören; dagegen ist bei der Kombination von —CH₃ mit einem der vorigen Substituenten die Strukturausprägung bei m-Stellung am schlechtesten und bei p-Stellung am besten. D. h. als Substituenten am Benzol sind die Gruppen —Cl, —OR, —OH und —NH₂ unter sich gleichsinnig geladen aber entgegengesetzt wie —CH₃²⁾. Da der negative Charakter des Chlors wohl allgemein anerkannt wird, folgt daraus, daß —CH₃ ein positiver Substituent ist und die anderen genannten Gruppen negative Substituenten sind in bester Übereinstimmung mit dem unter a) Gesagten.

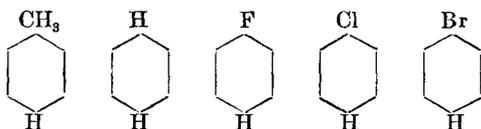
c) Übereinstimmung mit chemischem Material. Als weitere Stütze für die Gültigkeit dieser Folgerungen zitieren

¹⁾ Über die o-Stellung kann keine exakte Voraussage gemacht werden, da der Einfluß des Orthoeffektes nicht abschätzbar ist.

²⁾ Ebenso wie —CH₃ verhält sich —C=O, das also auch als positiv anzusprechen ist.



wir O. Fuchs und K. L. Wolf, a. a. O.: „Die wechselnde Ladungsart des H in den verschiedenen Bindungen tritt auch in dem chemischen Verhalten zutage. So kann das elektronegative Cl in aliphatischen Verbindungen relativ leicht Wasserstoff ersetzen, wesentlich schwerer aber an Stelle eines am O oder N sitzenden H-Atoms treten. Bemerkenswert ist schließlich in diesem Zusammenhange auch das von v. Braun und Friedsam¹⁾ erhaltene Ergebnis, daß die Substituierbarkeit des p-ständigen H-Atoms in der Reihenfolge



abnimmt.

Das elektropositive C in der CH_3 -Gruppe ist hiernach deutlich unterschieden von den elektronegativen Halogenen.“

d) Ergebnisse neuer Untersuchungen. Mit völlig anderen Methoden sind kürzlich die obigen Ergebnisse bestätigt worden: Auf Grund der Analyse von Bandenspektren (C-H-Oberschwingungen) der niederen Paraffine schätzen Timm und Mecke²⁾ das Bindungsmoment

$$C_{\text{al}} - \text{H} \text{ zu } 0,3 - 0,4 \cdot 10^{-18} \text{ e.s.E.},$$

wobei der negative Pol im H-Atom liegen muß. Zu etwa dem gleichen Wert $- 0,2 \cdot 10^{-18} \text{ e.s.E.}$, allerdings mit größerer Fehlergrenze — kommt H. Trieschmann³⁾ durch Zerlegung des Gesamtmomentes von CHCl_3 und CH_2Cl_2 in die Partialmomente unter Benutzung der röntgenographisch und mit Elektronenstrahlen gemessenen Valenzwinkel; dabei ist wiederum H als negativ gegenüber C anzusetzen. Mit dem Wert $0,2 \cdot 10^{-18} \text{ e.s.E.}$ erhält Trieschmann ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen Berechnung und Messung für die Momentwerte der Chlormethane. In beiden Arbeiten wird also [eine Bestätigung des unter a) Gebrachten] gefunden, daß in der CH_3 -Gruppe das C positiver als das H-Atom ist. Unter Zugrundelegung eines Mittelwertes von $0,3 \cdot 10^{-18} \text{ e.s.E.}$

¹⁾ J. v. Braun u. A. Friedsam, Ber. 65, 1680 (1932).

²⁾ B. Timm u. R. Mecke, Ztschr. Phys. 98, 363 (1935).

³⁾ H. Trieschmann, Ztschr. phys. Chem. 32, 22 (1936).

für das C-H-Moment, erhält man für das Moment der CH₃-Gruppe (etwa im Äthan) den Wert $0,3 \cdot 10^{-18}$ e.s.E, wobei der positive Pol im C, der negative im Mittelpunkt des H₃-Dreiecks, also in der Verlängerung der vierten Bindungsachse, liegt. Wie Herr Trieschmann¹⁾ uns freundlicherweise mitteilte, läßt sich hieraus und aus den Momenten von Toluol, Chlorbenzol und p-Chlortoluol ableiten, daß das Bindungsmoment C_{ar}-C_{al} etwa den Wert $0,7 \cdot 10^{-18}$ e.s.E haben wird mit dem negativen Pol im C_{ar} und dem positiven Pol im C_{al}.

Insgesamt dürfte mit den unter a-d gebrachten Überlegungen mit hinreichender Sicherheit erwiesen sein, daß die Methylgruppe am Benzolkern als positiver Substituent zu betrachten ist.

¹⁾ Eingehende Darstellung erfolgt demnächst a. a. O. durch Herrn Trieschmann.