

## Mechanismus der Diazotierung und Wirkungsweise krebserregender Stoffe

(Kurze Mitteilung)

Von

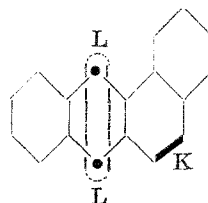
Hermann Schmid

Aus dem Institut für physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 11. Januar 1957)

Es wird gezeigt, daß das Stickstoffatom die aktive Stelle der cancerogenen aromatischen Amine ist. Es wird eine Erklärung dafür gegeben, daß von den Isomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin nur das  $\beta$ -Naphthylamin und von den Isomeren 2- und 9-Aminoanthracen nur das 2-Aminoanthracen cancerogen ist. Ebenso wird die von *A.* und *B. Pullman* aufgestellte Bedingung für die Mesoanthracengruppe carcinogener Kohlenwasserstoffe und die cancerogene Unwirksamkeit des Anthanthrens erklärt.

Die wellenmechanischen Berechnungen von *A.* und *B. Pullman*<sup>1</sup> haben ergeben, daß die cancerogene Aktivität aromatischer Kohlenwasserstoffe durch die aktive Mesophenanthrengruppe, die sogenannte K-Zone, bestimmt ist und daß bei zusätzlichem Vorhandensein einer Mesoanthracengruppe, der sogenannten L-Zone, diese nur wenig reaktiv sein darf. Diese aktiven Stellen sind während ihrer Reaktion durch eine hohe Dichte der  $\pi$ -Elektronen ausgezeichnet. *A.* und *B. Pullman* kamen zu folgendem quantitativen Ergebnis: Bedingung für die cancerogene Aktivität ist, daß die Summe der Energie der Orthopolarisation<sup>2</sup> (E. O. P.) und der Mindestenergien der Polarisation der beiden Kohlenstoffatome (E. P. C.<sub>min</sub>) der K-Region gleich oder kleiner als  $3,31\beta$  ist, wobei  $\beta$  eine Größe ist, die bei allen in Vergleich gezogenen aromatischen Kohlenwasserstoffen gleich ist. Wenn das Molekül auch eine L-Gruppe enthält, muß die Summe der Energie der Parapolarisation<sup>3</sup> und der Mindestenergien der Polarisation der beiden Kohlenstoffatome der L-Gruppe gleich oder größer als  $5,66\beta$  sein.



*A.* und *B. Pullman* versuchen die zusätzliche Bedingung auf folgende Weise zu deuten: Im Organismus ist die besonders reaktionsfähige L-Zone viel mehr in der Lage zu reagieren als die K-Zone. Wenn nun eine Reaktion an der K-Stelle für die Krebsregung wesentlich ist,

<sup>1</sup> *A.* und *B. Pullman*, *Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire*. Paris: Masson et Cie. 1955.

<sup>2</sup> Gleichzeitige Polarisation von 2 Kohlenstoffatomen in Orthostellung.

<sup>3</sup> Gleichzeitige Polarisation von 2 Kohlenstoffatomen in Parastellung.

so muß das Molekül wenig reaktiv sein, um zu bestehen, bis die K-Gruppe die Möglichkeit hat, zu reagieren<sup>4</sup>. Diese Erklärung ist wenig plausibel. Es ist nicht einzusehen, daß der aromatische Kohlenwasserstoff mit der abreagierten L-Zone, aber intakten K-Zone, die nach der Theorie von A. und B. Pullman für die cancerogene Aktivität bestimmend ist, nicht krebserregend sein soll.

Die aromatischen Amine, wie  $\beta$ -Naphthylamin und 2-Aminoanthracen, sind zwar Derivate der aromatischen Kohlenwasserstoffe, doch scheint nach A. und B. Pullman ihre cancerogene Aktivität von einer Reihe mehr spezifischer Bedingungen abzuhängen, möglicherweise von der Funktion der Aminogruppe. Nichtsdestoweniger finden sie es wenig wahrscheinlich, daß die cancerogene Aktivität dieser aromatischen Amine nur auf die Funktion der Aminogruppe zurückgeführt werden kann<sup>5</sup>.

Diese Probleme sollen nun im folgenden mit Hilfe des vom Verfasser gefundenen Reaktionsmechanismus<sup>6</sup> der Diazotierung<sup>6</sup> aufgeklärt werden.

Bei den nicht in Reaktion befindlichen aromatischen Aminen ist der Aminostickstoff infolge der Mesomerie positiv geladen. Bei Annäherung der positiven NO<sup>+</sup>-Gruppe des Dipols einer Nitrosylverbindung (z. B. Nitrosylchlorid) an den Aminostickstoff der sehr leicht polarisierbaren Anilinmolekel wird jedoch eine hohe Elektronendichte am Aminostickstoff erzeugt, so daß Anlagerung des positiven Nitrosyliums an dem nun negativen Aminostickstoff erfolgt und mit dieser Nitrosylierung die Diazotierung eingeleitet wird. Halogenatome am Ring der aromatischen Amine wirken elektronenanziehend. Die bei Annäherung der NO<sup>+</sup>-Gruppe des Dipols der Nitrosylverbindung erzeugte Elektronendichte am Aminostickstoff der Chloraniline ist somit niedriger als bei der Anilinmolekel, daher ist die Nitrosierungsgeschwindigkeit (bzw. Diazotierungsgeschwindigkeit) der Chloraniline kleiner als die des Anilins. Je weiter entfernt das Chloratom der Chloraniline vom Stickstoffatom ist, desto schwächer ist die Elektronenanziehung des Chloratoms, um so größer ist also die Nitrosierungsgeschwindigkeit und damit die Diazotierungsgeschwindigkeit. Der Geschwindigkeitskoeffizient der Nitrosylierung der nicht ionisierten Chloraniline steigt somit vom o- über das m- zum p-Chloranilin. Die Elektronenanziehung des Chloratoms verkleinert auch die Basenstärke des Amins, daher besteht eine quantitative Beziehung

<sup>4</sup> A. und B. Pullman, l. c., S. 80.

<sup>5</sup> A. und B. Pullman, l. c., S. 189.

<sup>6</sup> H. Schmid, Mh. Chem. 86, 668 (1955). — H. Schmid und E. Hallaba, ibid. 87, 560 (1956). — Siehe auch: H. Schmid und G. Muhr, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 421 (1937). — H. Schmid, Z. Elektrochem. 43, 626 (1937). — H. Schmid, Atti X Congr. int. Chim. Roma II, 484 (1938). — H. Schmid und A. Woppmann, Mh. Chem. 83, 346 (1952). — H. Schmid und R. Pfeifer, ibid. 84, 829, 842 (1953). — H. Schmid, ibid. 85, 424 (1954); Chem.-Ztg. 78, 565, 683 (1954). — H. Schmid und A. F. Sami, Mh. Chem. 86, 904 (1955).

zwischen dem Geschwindigkeitskoeffizienten der Nitrosierung dieser nicht ionisierten Amine und ihrer Basenkonstante. Der Logarithmus des Geschwindigkeitskoeffizienten der Nitrosierung steht in linearer Beziehung zum Logarithmus der Basenkonstante der aromatischen Amine<sup>7</sup>.

Die Krebskohlenwasserstoffe sind durch den Gehalt an  $\pi$ -Elektronen<sup>8</sup> und durch die leicht polarisierbare K-Zone<sup>1</sup> charakterisiert. Nach den vorliegenden Darlegungen treffen diese Eigenschaften der aktiven Stelle auch für den Aminostickstoff der aromatischen Amine zu, daher schließt der Verfasser, daß der Stickstoff der aromatischen Amine als aktive Stelle cancerogener Amine anzusehen ist. Unser theoretisch begründeter Befund, daß der Stickstoff der Aminogruppe bei der Diazotierung und Nitrosierung um so reaktionsfähiger ist, je basischer das aromatische Amin ist, steht im Einklang mit der Beobachtung, daß von den Isomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin das mehr basische  $\beta$ -Naphthylamin und von den Isomeren 9-Aminoanthracen und 2-Aminoanthracen das mehr basische 2-Aminoanthracen cancerogen ist. Die Energie der Polarisation für das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des Naphthalins ist  $2,30 \beta^9$ , die für das  $\beta$ -Kohlenstoffatom  $2,48 \beta^9$ , daher sind beim  $\alpha$ -Naphthylamin durch die Polarisation des dem Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms weniger  $\pi$ -Elektronen am polarisierten Stickstoffatom vorhanden als beim  $\beta$ -Naphthylamin. Da die Elektronendichte am polarisierten Stickstoff des  $\beta$ -Naphthylamins größer als am polarisierten Stickstoff des  $\alpha$ -Naphthylamins ist, ist der Stickstoff des  $\beta$ -Naphthylamins reaktionsfähiger als der des  $\alpha$ -Naphthylamins. Beim Übergang von dem weniger reaktionsfähigen  $\alpha$ -Naphthylamin zum reaktionsfreudigeren  $\beta$ -Naphthylamin wird der Schwellenwert der cancerogenen Aktivität überschritten, so daß  $\beta$ -Naphthylamin cancerogen ist. Beim 9-Aminoanthracen ist durch die Polarisation des dem Stickstoffatom unmittelbar benachbarten Kohlenstoffatoms der reaktiven Mesoanthracengruppe (Energie der Polarisation des Mesokohlenstoffatoms des Anthracens  $2,01 \beta^9$ ) die Elektronendichte am polarisierten Stickstoff niedriger als am polarisierten Stickstoff des 2-Aminoanthracens. Die analogen Überlegungen wie beim  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin führen dazu, daß 2-Aminoanthracen zum Unterschied vom 9-Aminoanthracen cancerogen ist.

Ebenso können die von A. und B. Pullman gefundenen Bedingungen für die cancerogene Aktivität der aromatischen Kohlenwasserstoffe, die außer der Mesophenanthrengruppe (K-Zone) auch eine Mesoanthracengruppe (L-Zone) enthalten, erklärt werden. Die Elektronendichte der

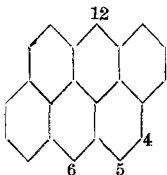
<sup>7</sup> H. Schmid und E. Hallaba, Mh. Chem. 87, 570 (1956).

<sup>8</sup> O. Schmidt, Z. Elektrochem. 43, 238 (1937); Z. physik. Chem., Abt. B 39, 59 (1938); Abt. B 42, 83 (1939); Abt. B 44, 185, 194 (1939); Naturwiss. 26, 444 (1938); 29, 146 (1941); Ber. dtsh. chem. Ges. 73 (A), 97 (1940).

<sup>9</sup> A. und B. Pullman, l. c., S. 65.

polarisierten K-Zone wird durch gleichzeitige Polarisation der L-Zone erniedrigt und damit die Reaktionsfähigkeit der für die cancerogene Aktivität bestimmenden K-Zone herabgesetzt. Erst wenn die L-Region schwerer polarisierbar und damit weniger elektronenanziehend ist ( $E. P. P. + E. P. C_{\min}$  gleich oder größer als  $5,66\beta$ ), ist die zusätzliche Bedingung für die cancerogene Aktivität der aromatischen Kohlenwasserstoffe mit der Mesophenanthren- und Mesoanthracengruppe erfüllt.

Nach den von A. und B. Pullman aufgestellten Bedingungen für die cancerogene Aktivität aromatischer Kohlenwasserstoffe müßte Anthanthren cancerogen sein (K-Zone:  $E. O. P. + E. P. C_{\min}$   $3,20\beta$ )<sup>10</sup>. Anthanthren gehört aber nicht zu den Krebskohlenwasserstoffen. Dieser Kohlenwasserstoff besitzt zwar keine L-Gruppe, aber sehr reaktive Kohlenstoffatome (6 und 12). Der K-Zone 4 bis 5 werden durch gleichzeitige Polarisation des in der Nähe befindlichen Kohlenstoffatoms 6 die  $\pi$ -Elektronen so weitgehend entzogen, daß das Anthanthren keine cancerogene Aktivität aufweist. Es ist also möglich, die vorliegenden, bisher unverständlichen Probleme ebenfalls mit Hilfe der Elektronentheorie zu erklären.



<sup>10</sup> A. und B. Pullman, l. c., S. 95, 98.

## Über einige Versuche mit Cyanessigsäure\*

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Ziegler, G. Wildtgrube und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. Januar 1957)

Bei der Umsetzung von Cyanessigsäure mit Phenolen werden vorwiegend Phenolester und Phenolimide der Cyanessigsäure und unter bestimmten Bedingungen auch Ester der Malonsäure erhalten.

Die vorliegende Arbeit hatte den Zweck, ein Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-cumarin aus Cyanessigsäure und Phenol zu ermitteln. Vorgezeichnet schien der Weg durch eine von A. Sonn<sup>1</sup> sowie K. H. Bauer und F. Schoder<sup>2</sup> gefundene Methode, die gestattet, aus mehrwertigen Phenolen (Resorzin, Phlorogluzin) und Cyanessigsäure

\* Herrn Prof. Dr. H. Lieb zum 70. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1292 (1947).

<sup>2</sup> Arch. Pharmaz. **259**, 53 (1921).