

LCAO-MO-SCF-Indizes chemischer Reaktionsfähigkeit und krebserregende Eigenschaft polyzyklischer Kohlenwasserstoffe

F. HOFFMANN

Institut für theoretische Physik, Universität Mainz, Deutschland

Eingegangen am 23. Juni 1969

LCAO-MO-SCF Indices of Chemical Reactivity and Carcinogenic Activity of Polycyclic Hydrocarbons

The *K-L*-region hypothesis of A. and B. Pullman is investigated for 41 polycyclic hydrocarbons. Static indices and activation energies of different models of the transition state are calculated (i) for substitutions and ortho-additions at the most reactive bond of each molecule, (ii) for para-additions at the most reactive para-atoms belonging to a single ring or to different rings. The PPP-SCF-MO π -electron method is used. In SCF theory the fundamental idea of the *K-L*-region hypothesis remains valid. A conclusion concerning the type of chemical reaction causing cancer — substitution, 1- or 2-step ortho-addition; extension of the π -electron system or not; electrophilic, nucleophilic or radical cellpartner — can not be given.

Die *K-L*-Region-Hypothese von A. und B. Pullman wird an 41 polyzyklischen Kohlenwasserstoffen untersucht. Statische Indizes und Aktivierungsenergien verschiedener Modelle des Übergangszustandes werden für Substitutionen und Ortho-Additionen an der reaktionsfähigsten Bindung jedes Moleküls sowie für Para-Additionen an den reaktionsfähigsten Para-Atomen, die zu einem Ring oder verschiedenen Ringen gehören, mit einem PPP-SCF-MO- π -Elektronen-Verfahren berechnet. Der Grundgedanke der Pullmanschen Hypothese behält in der SCF-Theorie seine Berechtigung. Eine Entscheidung über die Art der krebserregenden Reaktion — Substitution, 1- oder 2-Stufen-Ortho-Addition; Ausdehnung des konjugierten Systems oder nicht; elektrophiler, nukleophiler oder radikalischer Zellpartner — läßt sich nicht treffen.

On étudie l'hypothèse des régions *K* et *L* de A. et B. Pullman pour 41 hydrocarbures polycycliques. Les indices statiques et les énergies d'activation dans différents modèles de l'état de transition sont calculés pour 1°) les substitutions et les additions ortho sur la liaison la plus réactive de la molécule; 2°) les additions para sur les atomes para appartenant à un seul cycle ou à plusieurs cycles. On utilise la méthode PPP-SCF-MO pour électrons π . Dans la théorie SCF l'idée fondamentale des régions *K* et *L* apparaît justifiée. Mais on ne peut fournir de conclusion concernant le type de réaction chimique à l'origine de la cancérisation: — substitution, addition ortho en une ou deux étapes, extension du système d'électrons π ou pas, caractère électrophile, nucléophile ou radicalaire du partenaire dans la cellule.

1. Einleitung

A. und B. Pullman [1] haben einen Zusammenhang zwischen krebserregender Eigenschaft und chemischer Reaktionsfähigkeit unsubstituierter polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe¹ aufgezeigt. Der Grad krebserregender Wirksamkeit wird Tierexperimenten entnommen. Als Maß für die chemische Reaktionsfähigkeit dienen nach dem HMO-Verfahren (Hückelschen "molecular orbital"-

¹ Im folgenden kurz als Aromaten bezeichnet.

Verfahren) berechnete Lokalisierungsenergien. Die Autoren stellen folgende Hypothese auf: Das Vorhandensein einer gegenüber Additionsreaktionen reaktionsfähigen Bindung (*K*-Region) ist für die krebserregende Wirkung des Aromaten notwendig, die Existenz zweier reaktionsfähiger Atome in Para-Stellung (*L*-Region) beeinträchtigt diese Wirkung.

In dieser Arbeit soll untersucht werden,

(a) ob sich die Hypothese A. und B. Pullmans aufrechterhalten läßt, wenn nach einem LCAO-MO-SCF-Verfahren ("linear combination of atomic orbitals molecular orbital self-consistent field"-Verfahren) berechnete chemische Reaktionsfähigkeiten benutzt werden; wenn ja,

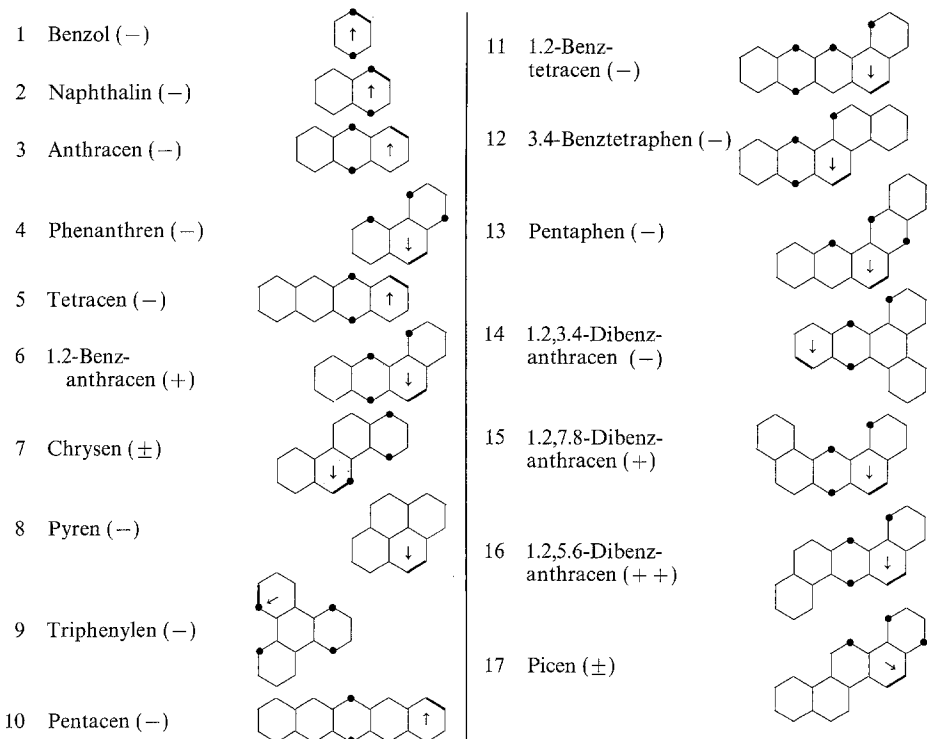
(b) ob sich einige Ausnahmen erklären und neuere experimentelle Ergebnisse [2, 3] einschließen lassen und

(c) ob sich aus chemischen Reaktionsfähigkeiten, die für verschiedenartige Modellreaktionen berechnet werden, Aufschlüsse über die Art der krebserregenden Reaktion und den Zellpartner des Krebserregers ergeben.

2. Indizes chemischer Reaktionsfähigkeit

2.1. Auswahl der Moleküle und Reaktionen

Die untersuchten Moleküle sind in Fig. 1 angegeben. Das benutzte Rechenverfahren setzt ebene Moleküle voraus. Daher werden das 3,4-Benzphenanthren und solche Aromaten, die einen Teil enthalten, der dem 3,4-Benzphenanthren ent-



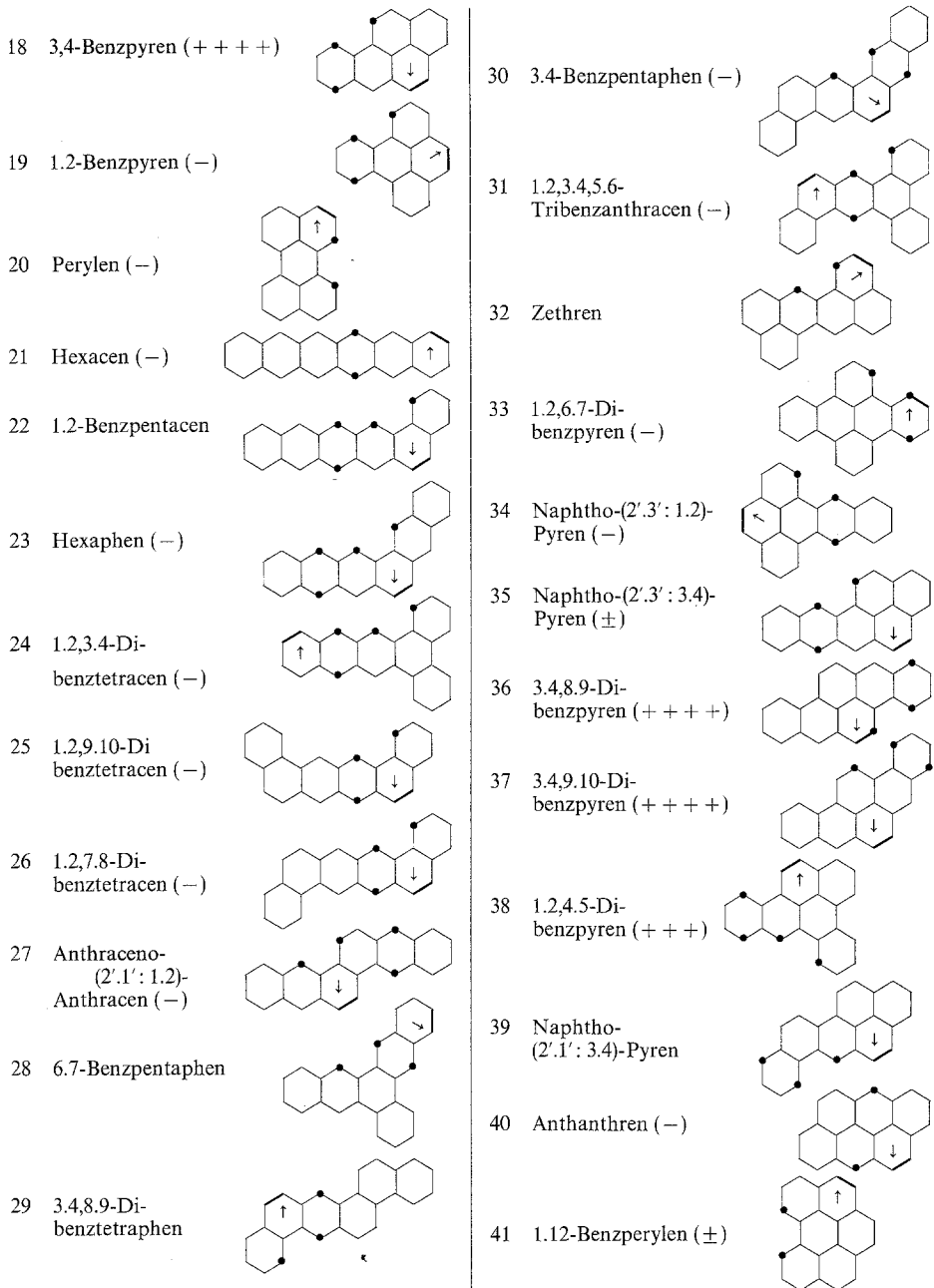


Fig. 1. Die untersuchten Moleküle. Die kanzerogene Aktivität ist, soweit bekannt (s. z. B. [3] sowie dort angegebene Literaturhinweise), so gekennzeichnet: (-) inaktiv, (±) Aktivität zweifelhaft, (+) schwach aktiv, ..., (+ + + +) stark aktiv. Es werden Substitutionen an den durch Pfeile markierten Atomen betrachtet; Ortho-Additionen an den durch Balken gekennzeichneten Bindungen; Para-Additionen an den durch Punkte hervorgehobenen Atomen in Para-Stellung, und zwar an *einem* Benzolring (z. B. Atome 1,4 des Phenanthrens, Bezifferung der Atome nach Clar [4]) und an verschiedenen Ringen (z. B. Atome 4,5 des Phenanthrens)

spricht, wegen ihrer Abweichung von der ebenen Struktur (s. [4], S. 126) nicht einbezogen.

Wir machen folgende Annahmen, die durch Experimente und theoretische Überlegungen [1–3, 5–8] nahegelegt werden: (a) Ein entscheidender Schritt zur Krebserregung durch Aromaten bestehe in einer für die Krebserregung spezifischen chemischen Reaktion des Kanzerogens mit einem Zellpartner. (b) Der Aromat reagiere in seinem elektronischen Grundzustand. (c) Diese Reaktion finde an der reaktionsfähigsten Bindung des Aromaten statt. (d) Die chemische Reaktion im Organismus lasse sich durch diejenigen quantenmechanisch berechneten Indizes der Reaktionsfähigkeit beschreiben, die sich für Reaktionen unter Laboratoriumsbedingungen als geeignet erwiesen haben.

Über die Art der spezifischen krebsauslösenden Reaktion machen wir keine Annahmen. Vielmehr betrachten wir verschiedene Modelle elektrophiler, nukleophiler und radikalischer Ortho-Additionen an der reaktionsfähigsten Bindung jedes Aromaten sowie Substitutionen an dem reaktionsfähigeren der beiden Atome dieser Bindung (Fig. 1). Außerdem werden im Hinblick auf die Konkurrenzreaktion der Hypothese A. und B. Pullmans elektrophile, nukleophile und radikalische Para-Additionen behandelt. Und zwar, s. Fig. 1, an den reaktionsfähigsten Para-Atomen eines Benzolringes sowie den reaktionsfähigsten verschiedener Ringe. Als Kriterien für die Reaktionsfähigkeit dienen hierbei die in Abschnitt 2.2 unter Punkt 4 angegebenen statischen SCF-Indizes des Grundzustandes. (Bei mehreren Bindungen gleicher Reaktionsfähigkeit ist eine dieser Bindungen gemeint; für Atome entsprechend.)

2.2. Modelle der Übergangszustände

Die chemischen Reaktionsfähigkeiten sollen nach der Theorie des Übergangszustandes bestimmt werden. Betrachten wir die Reaktion eines bestimmten Reagenzes mit den verschiedenen Aromaten der Fig. 1, so sei die Reaktionskonstante k eines Aromaten, bezogen auf die des Benzols, k_0 , durch

$$k/k_0 = \exp(-\Delta E_{\text{rel}}^\ddagger/\kappa T)$$

gegeben. Es ist $\Delta E_{\text{rel}}^\ddagger = \Delta E^\ddagger - \Delta E_0^\ddagger$, ΔE^\ddagger die Aktivierungsenergie des betrachteten Aromaten, ΔE_0^\ddagger die des Benzols, κ die Boltzmannkonstante, T die absolute Temperatur. Die Aktivierungsenergie werde mit Hilfe des unten beschriebenen π -Elektronen-LCAO-MO-SCF-Verfahrens berechnet.

Wir behandeln folgende Modelle (s. Fig. 2):

1. *Das Modell lokalisierter Bindung (Wheland-Komplex)* [9]. Die C-Atome des Aromaten, an denen die Reaktion stattfindet, werden aus dem konjugierten System (in Fig. 2 punktiert) ausgeschlossen. Hierbei werden im Falle elektrophiler, radikalischer bzw. nukleophiler Substitution (Fig. 2a)² zwei Elektronen, ein bzw. kein Elektron an dem reagierenden Atom des Aromaten lokalisiert. Im Falle einer 1-Stufen-Ortho-Addition (Fig. 2b) betrachten wir 4, 3, 2 Elektronen, 1 Elektron bzw. 0 Elektronen als an der reagierenden Bindung lokalisiert. (Im Hinblick auf die größtenteils unbekanntenen Reaktionen der Aromaten im Organis-

² „Substitution“ steht hier und im folgenden für „Substitution oder 1. Stufe einer 2-Stufen-Ortho-Addition“.

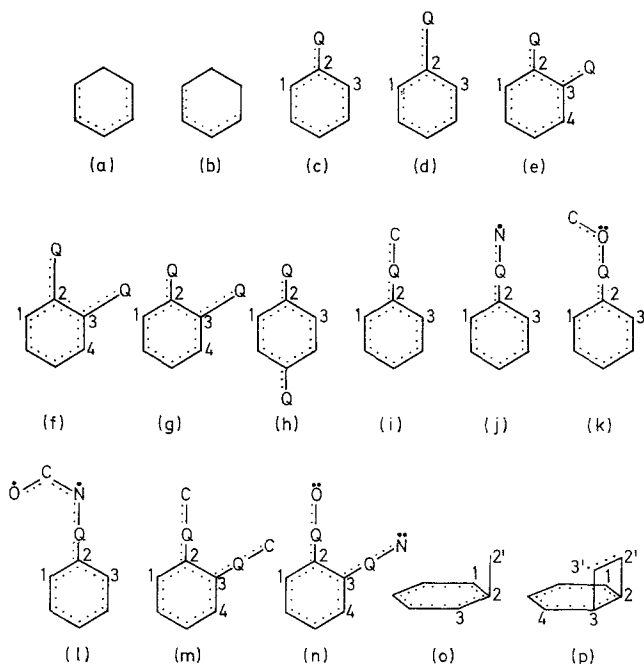


Fig. 2. Modelle der Übergangszustände (Erläuterungen im Text)

mus sollen die extremen Modelle der 1-Stufen-Ortho-Addition mit 4 bzw. 0 lokalisierten Elektronen als Modelle für Störungen des aromatischen π -Elektronensystems nicht ausgeschlossen werden.)

2. *Das Modell delokalisierte Bindung.* Es werde ein Modell gewählt, das bei Substitutionen dem Cyclohexadienyl nachgebildet ist. Das konjugierte System des Aromaten werde um ein Quasi-Orbital ausgedehnt [10–12]. Je nachdem, ob der Substituent nukleophil, radikalisch oder elektrophil ist, trage das Quasi-Orbital zwei Elektronen, ein oder kein Elektron zum konjugierten System bei. Wir untersuchen den Fall starker Hyperkonjugation (dem Betrag nach „großes“ Resonanzintegral zwischen C-Atom, an dem der Substituent X angreift, und Quasi-Atom XH) (Fig. 2c; das Quasi-Atom XH ist mit Q bezeichnet) und schwacher Hyperkonjugation (betragsmäßig „kleines“ Resonanzintegral) (Fig. 2d).

Bei 1-Stufen-Ortho- bzw. -Para-Addition werde das konjugierte System um zwei Quasi-Atome ausgedehnt, die 4 bis 0 Elektronen beitragen sollen. Bei Ortho-Additionen behandeln wir die Fälle starker und schwacher Hyperkonjugation, bei Para-Addition nur den ersten (Fig. 2e, f, h). Zudem werde bei Ortho-Additionen ein Übergangszustand betrachtet, bei dem sich die beiden reagierenden Teile des zu addierenden Reagenzes dem Aromaten ungleichmäßig nähern: zwischen dem Aromaten und dem (am reaktionsfähigeren der Atome der Bindung) zuerst reagierenden Teil bestehe starke, dem später reagierenden Teil schwache Hyperkonjugation (Fig. 2g).

Besitzt auch der Reaktionspartner des Aromaten ein π -Elektronensystem, so kann bei geeigneter räumlicher Anordnung das konjugierte System des Aromaten auf das Reagenz ausgedehnt werden. Daher wollen wir an einigen Bei-

spielen untersuchen, wie sich bei Substitution und 1-Stufen-Ortho-Addition eine Ausdehnung des konjugierten Systems des Aromaten um mehrere Atome auswirkt. Um mit den Modellen nach Fig. 2c, e vergleichen zu können, gehen wir von diesen aus und erweitern das konjugierte System über die Quasi-Atome, die ein π -Elektron beitragen mögen, um in der Ringebene liegende C-, N-, O-Atome verschiedener Valenzzustände (Fig. 2i-n; N-, O-Atome, die ein π -Elektron bzw. zwei π -Elektronen zum konjugierten System beitragen, sind durch \dot{N} , \dot{O} bzw. \ddot{N} , \ddot{O} gekennzeichnet). Bei den Modellen k, l, n der Fig. 2 ist das Reagenz in bezug auf die in Fig. 1 markierten Bindungen so angeordnet wie in Fig. 2 bezüglich der Bindung 2-3 des Benzols, wobei Atom 2 den in Fig. 1 mit Pfeil versehenen Atomen entspricht.

3. *Das nicht ebene Modell.* Es werde der Fall betrachtet, daß sich ein Reagenz außerhalb der Molekülebene des Aromaten anordnet. Als Modell einer nukleophilen, radikalischen bzw. elektrophilen Substitution werde „über“ dem reagierenden C-Atom des Aromaten ein Atom angenommen, das ein 2fach, 1fach bzw. unbesetztes 2p-AO besitzt, welches „antiparallel“ zu den 2p-AO's des Aromaten angeordnet ist (Fig. 2o). Fig. 2p zeigt das Modell für eine 1-Stufen-Ortho-Addition.

4. *Das statische Modell.* An die Stelle der Aktivierungsenergien treten die statischen Indizes des Grundzustandes des Aromaten: bei Substitution die freie Valenz, bei 1-Stufen-Ortho-Addition die Bindungsordnung, bei Para-Addition an Para-Atomen eines Ringes die Summe der freien Valenzen, schließlich (s. Abschnitt 4.1, Punkt 5) bei Para-Additionen an Para-Atomen verschiedener Ringe die Bindungsordnung.

3. Das LCAO-MO-SCF-Verfahren

3.1. Methode

Wir verwenden das Pariser-Parr-Pople-LCAO-MO-SCF-Verfahren in der Dichtematrixformulierung nach McWeeny [13].

1. Bei Übergangszuständen, die eine halbbesetzte Schale aufweisen, werden die MO's, ψ_i , für Elektronen verschiedenen Spins verschieden gewählt („unbeschränktes“ Hartree-Fock-Verfahren):

$$\psi_i^\alpha = \sum_{p=1}^n \chi_p t_{pi}^\alpha \quad (i=1, \dots, n_\alpha); \quad \psi_i^\beta = \sum_{p=1}^n \chi_p t_{pi}^\beta \quad (i=1, \dots, n_\beta).$$

χ_p sind orthonormierte AO's (p läuft über alle Atome – einschließlich der Quasi-Atome – des konjugierten Systems); t_{pi}^α und t_{pi}^β sind die Entwicklungskoeffizienten; n_α bzw. n_β ist die Anzahl der Elektronen mit α bzw. β als Spinfunktion. Mit den Dichtematrizen $R_{pq}^\alpha = \sum_{i=1}^{n_\alpha} t_{pi}^\alpha t_{qi}^{\alpha*}$ ($p, q=1, \dots, n$), R_{pq}^β analog, erhalten wir für die π -Elektronenenergie in Matrixschreibweise

$$E_\pi = \text{Sp } R^\alpha H + \text{Sp } R^\beta H + \frac{1}{2} \text{Sp } R^\alpha G(R^\alpha, R^\beta) + \frac{1}{2} \text{Sp } R^\beta G(R^\beta, R^\alpha). \quad (1)$$

H ist die Matrix mit den Elementen

$$H_{pq} = \int \chi_p^*(1) \left[T(1) + \sum_{r \in K} U_r^{n_r^+}(1) + \sum_{r \in NK} U_r(1) \right] \chi_q(1) d\tau_1. \quad (2)$$

T ist der Operator der kinetischen Energie; die 1. Summe läuft über alle Atome, die an der Konjugation teilhaben, die 2. Summe über die restlichen Atome; $U_r^{n_r}$ ist das Potential des seiner n_r π -Elektronen entkleideten Atoms r , U_r das Potential des neutralen Atoms.

$$G(A, B) = J(A) + J(B) - K(A), \quad (3)$$

mit

$$J(A)_{pq} = \sum_{r,s=1}^n A_{rs}(pq|sr), \quad K(A)_{pq} = \sum_{r,s=1}^n A_{rs}(pr|sq),$$

und

$$(pq|rs) = \int \chi_p^*(1) \chi_q(1) \frac{e^2}{r_{12}} \chi_r^*(2) \chi_s(2) d\tau_1 d\tau_2,$$

den Integralen der Elektronen-Wechselwirkung.

Zur Berechnung von R^α , R^β benutzen wir das Verfahren des steilsten Abstieges [13], und zwar als Einzelschrittverfahren³: R^α und R^β werden abwechselnd variiert, z. B.:

$$\delta R^\alpha = -\lambda^\alpha M^\alpha - (\lambda^\alpha)^2 M^\alpha N^\alpha, \quad (4a)$$

$$\delta R^\beta = 0, \quad (4b)$$

mit

$$M^\alpha = S^\alpha + S^{\alpha\dagger}, \quad N^\alpha = S^\alpha - S^{\alpha\dagger}, \quad S^\alpha = (1 - R^\alpha) F^\alpha R^\alpha, \quad F^\alpha = H + G(R^\alpha, R^\beta);$$

$$\lambda^\alpha = -I^\alpha / (2m^\alpha - m'^\alpha), \quad I^\alpha = \text{Sp} M^\alpha F^\alpha, \quad m^\alpha = \text{Sp} M^\alpha N^\alpha F^\alpha, \quad m'^\alpha = \text{Sp} M^\alpha [J(M^\alpha) - K(M^\alpha)].^4$$

Im Anschluß an die Iteration wird das Annullierungsverfahren von Amos *et al.* [14] angewendet: Annullieren des Quartettanteils durch den Operator $A_{\frac{3}{2}} = S^2 - \frac{15}{4}$, wobei als Näherung $A_{\frac{3}{2}}$ als idempotent angesehen wird.

2. Für Übergangszustände mit geschlossenen Schalen und Grundzustände, also $n_\alpha = n_\beta$, wird $t_{pi}^\alpha = t_{pi}^\beta$. Für E_π gilt Gl. (1) mit $R^\alpha = R^\beta = R$, wobei R nach (4a) variiert wird.

3.2. Parameterwahl

Wir benutzen den Goeppert-Mayer, Sklarschen Ansatz [15] für $U_r^{n_r}$, legen als AO's χ_p nach Löwdin [16] orthogonalisierte Slater-Orbitale zugrunde [17] und tragen der vertikalen Korrelation zwischen Elektronen verschiedenen Spins formal Rechnung, indem wir von den Coulombintegralen $\gamma_{pq} = (pp|qq)$ zu den Split- p -Orbital-Coulombintegralen γ_{pq}^J und γ_{pq}^K [18] übergehen. Dann ergibt sich für die Matrixelemente (2), (3)

$$H_{pq} = \begin{cases} H_{pp}^0 - \sum_{\substack{r=1 \\ r \neq p}}^n n_r \gamma_{pr}^J, & \text{falls } p = q, \\ H_{pq}, & \text{falls } p, q \text{ Nachbaratome sind,} \\ 0 & \text{sonst;} \end{cases} \quad (5)$$

$$G_{pq}(R^\alpha, R^\beta) = \begin{cases} \sum_{r=1}^n [R_{rr}^\alpha \gamma_{pr}^K + R_{rr}^\beta (2\gamma_{pr}^J - \gamma_{pr}^K)] - R_{pp}^\alpha \gamma_{pp}^K & (p = q), \\ -R_{pq}^\alpha \gamma_{pq}^K & (p \neq q). \end{cases} \quad (6)$$

³ Einzelschritt- und zu komplizierteren Formeln führendes Gesamtschrittverfahren liefern gleichwertige Ergebnisse, wie Proberechnungen für einige Aromaten zeigen.

⁴ Die implizite Abhängigkeit der H_{pq} , G_{pq} von R^α und R^β , s. u. die Gl. (7)–(13), ist in Gl. (4a) vernachlässigt. Proberechnungen zeigen, daß die mit (4a) gewonnenen Ergebnisse den nach Einschluß der impliziten Abhängigkeit erhaltenen gleichwertig sind.

Tabelle 1. 1-Zentrenintegrale und Slaterexponenten

Atom	$-H_{pp,0}^0$ [eV]	$\gamma_{pp,0}$ [eV]	Z
C(<i>tr, tr, tr, π</i>)	11.00 ^a	10.53 ^b	3.18 ^c
Q ^d	10.26	9.33	2.83
$\dot{N}(tr^2, tr, tr, \pi)^c$	14.12	12.34	3.57
$\ddot{N}(tr, tr, tr, \pi^2)^c$	28.53	16.57	4.80
$\dot{O}(tr^2, tr^2, tr, \pi)^c$	17.70	13.83	4.00
$\ddot{O}(tr^2, tr, tr, \pi^2)^c$	33.90	18.60	5.88

^a Siehe Text. – ^b Nach [20]. – ^c Nach [21]. – ^d Nach [11].

Tabelle 2. Geometrie und Resonanzintegrale der Modelle nach Fig. 2

Modell	Bindung <i>p-q</i>	L_{pq} [Å]	$-H_{pq}$ [eV]	Bemerkung
(c)	1-2	1,48	1,9	
	2-Q	1,10	4,0	
(d)	1-2	1,45	2,0	
	2-Q	1,80	1,0	
(e)	2-3	1,50	1,7	1-2, 2-Q wie (c)
(f)	2-3	1,48	1,9	1-2, 2-Q wie (d)
(g)				1-2, 2-Q wie (c); 2-3 wie (e); 3-4, 3-Q wie (d)
(h)				1-2, 2-Q wie (c)
(i)	Q-C	1,1	4,0	1-2, 2-Q wie (c)
(j)	Q- \dot{N}	1,0	4,0	1-2, 2-Q wie (c)
(k)	Q- \ddot{O}	1,0	3,0	1-2, 2-Q wie (c); \nexists Q \ddot{O} C = 120°
	\ddot{O} -C	1,36	1,9	
(l)	\dot{N} -C	1,36	2,6	1-2, 2-Q wie (c); Q- \dot{N} wie (j);
	C- \ddot{O}	1,23	2,7	\nexists Q \dot{N} C = \nexists NC \ddot{O} = 120°
(m)				1-2, 2-3, 2-Q wie (e); Q-C wie (i)
(n)	Q- \ddot{O}	1,0	3,0	1-2, 2-3, 2-Q wie (e)
	Q- \dot{N}	1,0	4,0	
(o)	2-2'	1,9	2,4	
(p)	2'-3'	1,397	2,5	2-2' wie (o)

Von Bindungen, die wegen räumlicher Symmetrie gleichwertig sind, ist jeweils nur eine aufgeführt. Die Parameter sind in ihrer Mehrzahl der Literatur entnommen, wobei bei unterschiedlichen Literaturangaben „mittlere“ Werte gewählt wurden. Bei fehlenden Literaturangaben wurde aus dem Verhalten von Slater-Orbitalen auf die Resonanzintegrale geschlossen.

Es ist

$$H_{pp}^0 = \int \chi_p(1) [T(1) + U_p^{n\beta}(1) + \sum_{\substack{r \in K \\ r \neq p}} U_r(1) + \sum_{r \in NK} U_r(1)] \chi_p(1) d\tau_1.$$

1. H_{pp}^0 und γ_{pp} werden aus den Valenzzustandsgrößen des Atoms *p* bestimmt, wobei während der Iteration die Abhängigkeit von den Ladungen pro Atom, $q_p = R_p^\alpha + R_{pp}^\beta$, durch eine lineare Beziehung [19] berücksichtigt werden soll:

$$H_{pp}^0 = H_{pp,0}^0 [1 + \varepsilon(n_p - q_p)], \quad \gamma_{pp} = \gamma_{pp,0} [1 + \varepsilon(n_p - q_p)], \quad (7)$$

mit $\varepsilon = 0,1$. $H_{pp,0}^0$ und $\gamma_{pp,0}$ sind in Tab. 1 angegeben. Für die Atome 2' und 3' der Modelle (o), (p) der Fig. 2 werden die Parameter für das C-Atom verwandt.

2. Die Bindungslängen und Resonanzintegrale der „reagierenden Region“ der Übergangszustände sind in Tab. 2 angegeben. Sie sollen während der Iteration unverändert bleiben, denn sie charakterisieren das Modell des Übergangszustandes.

Die Resonanzintegrale benachbarter C-Atome für Grund- und Übergangszustände (im letzten Fall jedoch nur, falls die Atome nicht zur „reagierenden Region“ gehören) werden durch

$$H_{pq} = A - B(L_0 - L_{pq}) \quad (8)$$

gegeben. Es sind in den Einheiten eV und Å: $A = -2,5$, $B = 1,5$, falls p und q sekundäre C-Atome sind; $A = -2,4$, $B = 0,7$, falls nur eines der Atome sekundäres C-Atom ist; $A = -2,3$, $B = 0,7$, falls p und q tertiäre C-Atome sind. $L_0 = 1,397$ Å; L_{pq} ist der Abstand der Atome p, q in Å. Gl. (8) und der Wert $H_{pp,0}^0 = -11$ eV ergeben sich aus Proberechnungen an Benzol, Naphthalin, Anthracen und Phenanthren in ihren Grundzuständen nach einem Verfahren, wie es Adams und Miller [17] benutzten: Übergang von Slater-Orbitalen mit dem Slaterexponenten $Z = 2,81$ zu Löwdin-Orbitalen [16], wobei alle 3-Zentrenintegrale über Slater-Orbitale berücksichtigt werden.

Die Bindungslängen L_{pq} , somit nach Gl. (8) H_{pq} wie auch die weiter unten angegebenen Integrale $\gamma_{pq}^K, \gamma_{pq}^J$ benachbarter Atome p, q , werden nach jedem Iterationsschritt mit Hilfe von

$$L_{pq} = 1,529 - 0,208(R_{pq}^\alpha + R_{pq}^\beta), \quad \text{in Å}, \quad (9)$$

angepaßt. Gl. (9) ergibt sich durch Vergleich der gemessenen Bindungslängen [22] mit den Bindungsordnungen der Grundzustände von Naphthalin und Anthracen.

3. Die Coulombintegrale werden so festgelegt: Analog zu den Annahmen $\gamma_{pq}^J = \frac{5}{6}(\overline{pp}|qq) + \frac{1}{6}(\overline{pp}|\overline{qq})$, $\gamma_{pq}^K = \frac{2}{3}(\overline{pp}|qq) + \frac{1}{3}(\overline{pp}|\overline{qq})$ von Dewar *et al.* [18] mit den „upper-lower“-Integralen $(\overline{pp}|qq)$ und den „upper-upper“-Integralen $(\overline{pp}|\overline{qq})$ setzen wir für in der Molekülebene liegende C-Atome:

$$\gamma_{pq}^J = \gamma_{pq} + \varepsilon_{pq,c}, \quad \gamma_{pq}^K = \gamma_{pq} + 2\varepsilon_{pq,c}, \quad (10)$$

mit γ_{pp} nach Gl. (7), γ_{pq} ($p \neq q$) nach [23] und

$$\varepsilon_{pp,c} = 1.50 \text{ eV}, \quad \varepsilon_{pq,c} = 0,125/(L_{pq} - 0,75) \text{ eV} \quad (p \neq q), \quad (11)$$

wobei L_{pq} der Abstand der Atome p, q in Einheiten von $1,397$ Å ist.

Falls die Atome p und q in der Molekülebene liegen, aber nicht beide C-Atome sind, werden γ_{pq}^K ($p \neq q$) nach [24] berechnet und γ_{pq}^J ($p \neq q$) nach

$$\gamma_{pq}^J = \gamma_{pq}^K - \varepsilon_{pq}, \quad \text{mit} \quad \varepsilon_{pq} = \frac{Z_p + Z_q}{2Z_c} \varepsilon_{pp,c}, \quad (12)$$

bestimmt. Z_p, Z_q sind die Slaterexponenten der Atome p, q , Z_c ist der eines C-Atoms (Tab. 1). Weiterhin seien $\gamma_{pp}^J = \gamma_{pp} + \varepsilon_{pp}$, $\gamma_{pp}^K = \gamma_{pp} + 2\varepsilon_{pp}$ mit γ_{pp} nach Gl. (7), ε_{pp} nach (12).⁵

Für das nicht ebene Modell werde

$$\gamma_{pq}^K = \frac{14,6}{(1,05 + L_{pq}^2)^{1/2}} \text{ eV}, \quad L_{pq} \text{ in Å}, \quad (13)$$

⁵ Die Coulombintegrale zwischen C-Atomen wurden nicht nach [24] und Gl. (12) bestimmt, da bereits Ergebnisse mit der Parametrisierung [23] und Gl. (10) vorlagen. Für andere als C-Atome wurden [24] und (12) gewählt, weil dies für C-Atome zu mit [23] und (10) konsistenten Werten führt.

verwandt, falls Atom p in der Ringebene liegt und q nicht – oder umgekehrt. γ_{pq}^J ergibt sich dann nach (12). (13) wurde aus dem Verhalten der $2p_z$ -Slater-Orbitale von C-Atomen geschlossen: die theoretischen Werte γ_{pq} wurde in entsprechender Weise erniedrigt, wie die Slater-Orbital-Werte γ_{pq}^K für Atome p, q in der Ringebene zu erniedrigen sind, um zu den γ_{pq}^K der Gl. (10) zu gelangen.

4. Ergebnisse und Diskussion

Die negativen relativen Aktivierungsenergien, $-\Delta E_{\text{rel}}^\ddagger$, und die statischen Indizes der Grundzustände sind in den Tab. 3–6 angegeben, wobei folgende Bezeichnungen verwandt werden: Es ist, der Index 0 bezieht sich auf das Benzol, $\Delta E_{\text{rel}}^\ddagger = \Delta E^\ddagger - \Delta E_0^\ddagger = \Delta \tilde{E}^\ddagger - \Delta \tilde{E}_0^\ddagger$ gesetzt mit, vgl. Gl. (1),

$$\tilde{E} = E_\pi + \frac{1}{2} \sum_{\substack{p, q=1 \\ p \neq q}}^n n_p n_q \gamma_{pq}^J, \quad \Delta \tilde{E}^\ddagger = \tilde{E}_{M^\ddagger} - \tilde{E}_A.$$

\tilde{E}_{M^\ddagger} ist die Energie \tilde{E} des Übergangszustandes, \tilde{E}_A die des betreffenden Aromaten in seinem Grundzustand. Die Modelle der Übergangszustände sind nach Fig. 2 benannt. Zudem werden elektrophile, radikalische, nukleophile Substitution durch die Indizes +, 0, – unterschieden. Bei Additionen sind entsprechend durch ++, +, 0, –, – – die Fälle gekennzeichnet, daß 4, 3, 2, 1, 0 π -Elektronen lokalisiert sind (Modell b) bzw. 0, 1, 2, 3, 4 π -Elektronen vom Reagenz beigetragen werden (Modelle e, f, g, h, p). F_p ist die freie Valenz des Atoms p , P_{pq} die zu den Atomen p, q gehörige Bindungsordnung.

4.1. Vergleich der Indizes chemischer Reaktionsfähigkeit

1. Um die Auswirkung des Annullierungsverfahrens [14] zu untersuchen, werden die Aktivierungsenergien von Übergangszuständen mit einer halb-besetzten Schale vor und nach Annullieren des Quartett-Anteils der Wellenfunktion berechnet. Zwischen den Werten vor und nach Annullierung, a^0 und $a^0 - A$, b^- und $b^- - A$ (Tab. 3) – für die Modelle c bis h gilt Entsprechendes – besteht genähert ein linearer Zusammenhang (d. h. in einer graphischen Darstellung ergibt sich eine Gerade, um die die Punkte streuen). Die Abweichung von einem linearen Zusammenhang ist bei Modellen der Substitution größer als bei denen der Addition. Dies wird durch die bessere Annäherung an eine Dublett-Eigenfunktion bei Modellen der Addition bedingt: hier liegt der Erwartungswert des Spins vor Annullieren, $\langle S^2 \rangle$, zwischen 0,8 und 0,9 und danach, $\langle S^2 \rangle - A$, zwischen 0,73 und 0,75. Bei Substitutionen liegt $\langle S^2 \rangle$ bzw. $\langle S^2 \rangle - A$ für etwa zwei Drittel der Moleküle zwischen 0,97 und 1,05 bzw. 0,70 und 0,73, für die übrigen zwischen 1,0 und 1,2 bzw. 0,6 und 0,7.

Für die folgende Untersuchung der krebserregenden Eigenschaft sind bei Additionen die Aktivierungsenergien vor und nach Annullieren gleichwertig. Bei Substitutionen bedingt das Annullierungsverfahren wegen der größeren Unterschiede in $\langle S^2 \rangle$ für die verschiedenen Aromaten eine Näherung unterschiedlicher Güte. Daher verwenden wir im folgenden die Werte vor Annullierung.

Tabelle 3. Negative relative Aktivierungsenergien in eV

Molekül (nach Fig. 1)	kanzerogene Aktivität	Modell								
		a^+	a^-	a^0 ^a	$a^0 - A$ ^b	b^{++}	b^{-a}	$b^- - A$ ^b	b^0	c^+
1	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	—	1,0312	1,0102	0,6031	0,6762	2,9301	1,1442	1,2163	0,6170	0,7800
3	—	1,4969	1,4695	0,8579	0,9587	5,1154	1,9123	2,0516	0,8364	1,1467
4	—	1,1716	1,1442	0,6124	0,6191	4,8050	1,8536	1,9939	0,9854	0,8937
5	—	1,7676	1,7361	1,0164	1,3440 ^d	6,9034	2,6929	2,8255	0,9258	1,3696
6	+	1,4295	1,3991	0,7528	0,7552	6,1798	2,3158	2,4150	1,1194	1,1012
7	±	1,5537	1,5170	0,7069	0,9451 ^d	5,9310	2,0575	2,1659	0,8433	1,2064
8	—	1,3624	1,3342	0,7530	0,8892	5,6686	2,1645	2,2522	1,0806	1,0433
9	—	1,1467	1,1110	0,3885	0,5679	5,6196	1,6923	1,8444	0,2837	0,8823
10	—	1,9410	1,9071	1,1314	1,6192 ^d	8,2342	3,2472	3,4064	0,9660	1,5154
11	—	1,5757	1,5436	0,8183	0,9542	7,5260	2,9910	3,1000	1,1712	1,2226
12	—	1,8299	1,7921	0,8818	1,1059 ^d	6,9135	2,4364	2,6020	1,0064	1,4416
13	—	1,5753	1,5445	0,8722	0,9697	7,0256	2,5954	2,7510	1,2172	1,2229
14	—	1,5133	1,4804	0,7171	0,7964	6,2510	2,0135	2,1475	0,7042	1,1659
15	+	1,4322	1,3999	0,7043	0,7052	6,9723	2,4850	2,6281	1,0707	1,1099
16	++	1,4125	1,3819	0,6981	0,6821	5,9625	2,2065	2,3074	1,0689	1,0927
17	±	1,6073	1,5687	0,7019	1,0534 ^d	6,4471	2,0233	2,1265	0,8883	1,2493
18	+++	1,5875	1,5570	0,8736	1,0374	6,8567	2,6175	2,7607	1,1822	1,2308
19	—	1,3965	1,3644	0,6913	0,7098	5,8061	2,0846	2,2144	1,0434	1,0753
20	—	2,2701	2,2275	1,1792	1,8927 ^d	6,7538	2,3858	2,5211	0,5278	1,8120
21	—	2,0572	2,0207	1,5692 ^c	4,9161 ^c	9,2202	3,6329	3,8176	0,9860	1,6142
22	—	1,6708	1,6367	0,8544	1,0397 ^d	8,6615	3,5049	3,6489	1,1926	1,3007
23	—	1,6664	1,6347	0,9105	1,0045	8,0000	3,1169	3,2546	1,2536	1,3019
24	—	1,7519	1,7183	0,9100	1,0219	7,2856	2,5256	2,6478	0,8672	1,3582
25	—	1,5705	1,5373	0,7928	0,9060	7,8976	2,9369	3,0640	1,1496	1,2192
26	—	1,5620	1,5301	0,7904	0,8943	7,5122	2,9001	3,0001	1,1492	1,2141
27	—	2,0439	2,0039	0,9909	1,5068 ^d	7,7952	2,8264	2,9338	0,9627	1,6263
28	—	1,5445	1,5096	0,6979	0,7718	7,0783	2,2835	2,4510	0,6812	1,1923
29	—	1,4617	1,4302	0,7144	0,6970	6,9857	2,5641	2,6917	1,0853	1,1331
30	—	1,7312	1,6944	0,8580	1,0479 ^d	7,3571	2,5780	2,6977	1,1797	1,3528
31	—	1,4178	1,3850	0,6694	0,6643	7,1248	2,4852	2,6585	1,0379	1,1005
32	—	2,7575	2,7137	1,6570	2,7233 ^d	8,7795	3,1588	3,3652	0,5420	2,2480
33	—	1,2380	1,1994	0,3881	0,5937 ^d	6,6900	2,0410	2,2375	0,2574	0,9569
34	—	1,4346	1,4007	0,6725	0,7638	6,9526	2,5394	2,6180	1,0254	1,1093
35	±	1,7075	1,6755	0,9261	1,1060	7,9133	3,0714	3,2100	1,2211	1,3332
36	++++	2,1311	2,0907	1,1164	1,6914 ^d	7,7019	2,8816	3,0259	1,0451	1,7036
37	++++	1,7175	1,6866	0,9613	1,0648	7,5848	2,8148	2,9911	1,2532	1,3426
38	+++	1,8306	1,7898	0,8401	1,3082 ^d	6,8481	2,4349	2,5310	0,8863	1,4408
39	—	1,5615	1,5309	0,8197	0,9591	7,4420	2,6861	2,8631	1,1386	1,2140
40	—	1,6965	1,6649	0,9320	1,1485 ^d	8,1681	3,2667	3,4098	1,1985	1,3224
41	±	1,7598	1,7176	0,7567	1,2577 ^d	6,8873	2,5614	2,6967	0,9374	1,3754

^a Ohne Anwendung des Annullierungsverfahrens.^b Mit Annullierung.^c Das Iterationsverfahren versagte.^d $\langle S^2 \rangle - A < 0,7$, vgl. Abschnitt 4.1, Punkt 1.

Tabelle 4. Negative relative Aktivierungsenergien in eV

Molekül (nach Fig. 1)	kanzerogene Aktivität	Modell								
		c^0	e^{++}	e^-	e^0	i	m	n	o^+	p^{++}
1	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	—	0,5089	1,7036	0,8536	0,6100	0,1889	0,3595	0,6138	0,6195	1,8400
3	—	0,7375	3,1090	1,3972	0,8262	0,1965	0,4435	0,8344	0,9254	3,1261
4	—	0,5170	2,8605	1,4002	0,9782	0,1331	0,5618	0,9917	0,7384	2,9398
5	—	0,8775	4,5602	2,1099	0,9160	0,1975	0,4782	0,9278	1,1165	4,1117
6	+	0,6437	3,8787	1,7298	1,1112	0,1378		1,1302	0,9258	3,7987
7	±	0,6006	3,7882	1,6068	0,8486	0,1708	0,5286	0,8805	0,9822	3,5751
8	—	0,6432	3,2912	1,6089	1,0765	0,1336		1,0980	0,8751	3,5679
9	—	0,3314	3,5778	1,2745	0,2955	0,1989	0,2499	0,3093	0,7308	2,7051
10	—	0,9806	5,7648	2,6426	0,9588	−3,5065 ^a	0,4949	0,9709	1,2421	4,8734
11	—	0,7016	5,0524	2,3899	1,1640	0,1385		1,1837	1,0416	4,5254
12	—	0,7613	4,5903	1,9044	1,0108	0,1768		1,0460	1,1906	4,3616
13	—	0,7417	4,5406	1,9521	1,2099	0,1303	0,6385	1,2346	1,0384	4,3868
14	—	0,6107	4,0070	1,4943	0,6980	0,1984	0,3955	0,7078	0,9444	3,4459
15	+	0,6002	4,5753	1,8959	1,0634	0,1378	0,5910	1,0826	0,9318	3,9265
16	++	0,5945	4,2353	1,6401	1,0623	0,1372	0,5910	1,0821	0,9227	4,0925
17	±	0,5900	4,1655	1,5488	0,8925	0,1617	0,5399	0,9237	1,0223	3,9597
18	++++	0,7572	4,4300	2,0463	1,1793	0,1373		1,2032	1,0456	4,3428
19	—	0,5898	3,5588	1,5787	1,0384	0,1344	0,5804	1,0588	0,9011	3,7091
20	—	1,0155	4,6011	1,9154	0,5522	0,2675	0,3500	0,5852	1,4562	4,3598
21	—	1,4786 ^a	6,6917	3,0149	0,9792	0,1977		0,9903	1,3251	5,4679
22	—	0,7326	6,1221	2,8922	1,1884	0,1386	0,6306	1,2096	1,1162	5,1290
23	—	0,7776	5,4349	2,4981	1,2477	0,1313		1,2728	1,1187	4,9310
24	—	0,7870	4,8807	1,9370	0,8583	0,1981		0,8686	1,1076	4,2018
25	—	0,6786	5,3946	2,3265	1,1432	0,1385		1,1628	1,0389	4,5505
26	—	0,6764	4,9886	2,2962	1,1429	0,1382		1,1627	1,0350	4,6482
27	—	0,8529	5,3929	2,2842	0,9692	0,1913		1,0095	1,3419	4,8371
28	—	0,5943	4,6994	1,6860	0,6761	0,1987		0,6858	0,9669	3,5469
29	—	0,6093	4,4740	1,9564	1,0794	0,1372	0,5959	1,0992	0,9616	4,3874
30	—	0,7285	4,8818	1,9543	1,1738	0,2961		1,2002	1,1335	4,6496
31	—	0,5690	4,7058	1,9164	1,0322	0,1375		1,0517	0,9267	4,1301
32	—	1,4672	7,1381	3,2959	1,1764	0,2811		1,3331	1,8342	6,6429
33	—	0,3313	4,4255	1,5364	0,2714	0,2020	0,2450	0,2852	0,7962	3,1367
34	—	0,5684	4,5358	1,9301	1,0203	0,1347		1,0390	0,9306	3,8438
35	±	0,8064	5,4500	2,4855	1,2190	0,1380		1,2452	1,1446	4,9776
36	++++	0,9782	5,2743	2,3410	1,0587	0,1860		1,1072	1,4174	5,0783
37	++++	0,8345	5,1322	2,2376	1,2511	0,1311		1,2815	1,1527	4,8893
38	+++	0,7145	4,5260	1,9226	0,8959	0,1766	0,5430	0,9339	1,1879	4,3687
39	—	0,7078	4,9965	2,1140	1,1372	0,1363	0,6151	1,1619	1,0393	4,6739
40	—	0,8124	5,6764	2,6807	1,1975	0,1373		1,2233	1,1292	4,7975
41	±	0,6372	4,6310	2,0322	0,9387	0,1585		0,9615	1,1268	4,1699

^a Das Iterationsverfahren versagte.

Tabelle 5. Negative relative Aktivierungsenergien in eV und statische Indizes

Molekül (nach Fig. 1)	kanzerogene Aktivität	Modell									
		Bindung p-q			Para-Atome p, q					versch. Ringe	
		F_p^a	F_q	P_{pq}	eines Ringes			$F_p + F_q$	h^0 ^b	$-P_{pq}$	
			h^{++}	h^-	h^0						
1	—	0,3987	0,3987	0,6667	0	0	0	0,7974			
2	—	0,4465	0,4098	0,7646	1,6022	0,8563	0,6775	0,8930			
3	—	0,4623	0,4197	0,7946	3,2310	1,9879	1,6015	0,9779			
4	—	0,4607	0,4607	0,8328	2,9368	1,3808	0,4630	0,8648		0,1035	
5	—	0,4687	0,4247	0,8064	4,0459	2,7410	1,9306	1,0075			
6	+	0,4739	0,4693	0,8507	4,1635	2,2554	1,2927	0,9562		0,1318	
7	±	0,4577	0,4419	0,8064	3,5158	1,5225	0,5370	0,8629	-1,8919	0,0800	
8	—	0,4668	0,4668	0,8434							
9	—	0,4244	0,4040	0,7029				0,8488	-1,1475	0,1124	
10	—	0,4716	0,4271	0,8115	5,4343	3,0082	2,3053	1,0357			
11	—	0,4785	0,4732	0,8571	5,0668	2,8209	1,8040	0,9949		0,1420	
12	—	0,4721	0,4507	0,8287	4,6558	2,4168	1,3989	0,9618		0,1018	
13	—	0,4806	0,4806	0,8642	5,3449	2,7661	1,1626	0,9531		0,1670	
14	—	0,4515	0,4131	0,7726	4,7603	2,3598	1,0953	0,9452		0,1401	
15	+	0,4686	0,4658	0,8432	4,5918	2,0317	1,0191	0,9304		0,1205	
16	++	0,4678	0,4662	0,8426	4,6015	2,0242	1,0190	0,9304		0,1214	
17	±	0,4595	0,4467	0,8150	4,3765	1,7927	0,5100	0,8700	-2,4538	0,0891	
18	++++	0,4787	0,4750	0,8590	4,8619	2,2751	0,6648	0,8863		0,0778	
19	—	0,4634	0,4634	0,8376	4,5865	1,9418	0,2802	0,8478	-0,7079	0,1290	
20	—	0,4584	0,4003	0,7502					0,4094	0,1891	
21	—	0,4730	0,4284	0,8140	6,7473	4,0538	2,4660	1,0482			
22	—	0,4803	0,4750	0,8597	5,7623	3,0516	2,1586	1,0237		0,1463	
23	—	0,4842	0,4836	0,8687	6,0223	3,2296	1,7498	0,9910		0,1794	
24	—	0,4637	0,4210	0,7972	5,2810	2,7868	1,7251	0,9877		0,1496	
25	—	0,4763	0,4714	0,8541	5,2535	2,4029	1,4720	0,9740		0,1373	
26	—	0,4761	0,4715	0,8540	5,2501	2,4049	1,4719	0,9740		0,1375	
27	—	0,4714	0,4460	0,8207	5,5981	2,9006	1,4447	0,9640		0,0910	
28	—	0,4502	0,4124	0,7696	5,5974	2,6217	1,0096	0,9446	0,1774	0,1741	
29	—	0,4697	0,4673	0,8453	4,9099	2,0835	1,1131	0,9373		0,1251	
30	—	0,4783	0,4753	0,8580	5,5604	2,7634	1,2108	0,9543		0,1542	
31	—	0,4645	0,4639	0,8376	4,9300	2,0822	0,8429	0,9168		0,1301	
32	—	0,4620	0,4002	0,7524					1,3719	0,2506	
33	—	0,4242	0,4040	0,7001	4,7097	1,9126	0,2987	0,8484	-0,8534	0,1212	
34	—	0,4621	0,4621	0,8353	5,5112	2,7242	1,0290	0,9461		0,1608	
35	±	0,4822	0,4784	0,8638	5,9240	3,2090	1,5710	0,9733		0,1000	
36	++++	0,4764	0,4532	0,8343	5,8393	2,6492	0,7254	0,8933	-2,2585	0,0704	
37	++++	0,4845	0,4845	0,8697	5,7657	2,5457	0,6041	0,8798		0,0881	
38	+++	0,4597	0,4427	0,8093	4,9080	2,1548	0,6162	0,8801	-0,2134	0,1533	
39	—	0,4729	0,4721	0,8516	5,5612	2,3728	0,4609	0,8660	-1,0061	0,1076	
40	—	0,4797	0,4762	0,8607					1,4062	-0,1774	
41	±	0,4598	0,4523	0,8209					-0,0186	0,1623	

^a Substitutionen finden an Atom p statt.

^b Auf den Wert h^0 des Benzols bezogen. Wegen der unterschiedlichen Geometrie sind die Werte h^0 für Para-Atome verschiedener Ringe (Anthanthren, 40, ausgenommen) nicht mit denen für Para-Atome eines Ringes vergleichbar.

Tabelle 6. Negative relative Aktivierungsenergien in eV

Molekül (nach Fig. 1)	kanzerogene Aktivität	Modell								
		a^+	f^{++}	f^0	g^{++}	g^0	j	k	l	p^0
1	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	—	0,4928	0,8598	0,4628	1,3836	0,5859	0,1879	0,2770	0,2160	-0,0198
3	—	0,7310	1,4112	0,6166	2,3364	0,7919	0,1948	0,3276	0,2297	-0,1204
4	—	0,5619	1,4001	0,7460	1,8955	0,9458		0,2157		-0,0931
5	—	0,8883	2,0835	0,6848	3,2097	0,8785		0,3436		-0,1702
6	+	0,7151	1,7665	0,8437	2,6116	1,0737	0,1359	0,2525	0,1578	-0,1882
7	±	0,7490	1,8086	0,6749	2,5761	0,8525		0,2797		0,0097
8	—	0,6741	1,5156	0,8269	2,0903	1,0485	0,1320	0,2388	0,1516	-0,1572
9	—	0,5680	1,6174	0,2667	2,3155	0,2946		0,3103		0,1266
11	—						0,1365		0,1584	
12	—						0,1754			
18	++++						0,1351			

2. Die Aktivierungsenergien sich entsprechender elektrophiler und nukleophiler Reaktionen, a^+ und a^- (s. Tab. 3), b^+ und b^- , b^{++} und b^{--} usf., unterscheiden sich nur wenig. Sie sind für die folgenden Untersuchungen gleichwertig.

Zwischen den Werten radikalischer und heterolytischer Reaktionen, z. B. a^+ und a^0 , ergibt sich eine beträchtliche Abweichung von einem linearen Zusammenhang (Streuung der Punkte um eine Gerade) – im Gegensatz zu ihrem Übereinstimmen im HMO-Verfahren.

3. Ein genähert linearer Zusammenhang besteht zwischen den Aktivierungsenergien a^+ und c^+ , a^0 und c^0 , b^{++} und e^{++} , b^- und e^- , b^0 und e^0 . Das Entsprechende gilt – soweit berechnet – für den Vergleich des Modells c mit d bzw. e mit f , g (Tab. 3, 4, 6).

Die Werte i und c^0 sowie i und c^+ (welches c^- gleichwertig ist) zeigen keinen Zusammenhang. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß i eine gerade Zahl von π -Elektronen und von Zentren (π -Elektronen tragenden Atomen) aufweist, c^0 eine ungerade Zahl von beiden, c^+ und c^- eine gerade Zahl von π -Elektronen und eine ungerade Zahl von Zentren.

Nach den Modellen j , k , l (gerade Zahl von π -Elektronen; gerade Zahl von Zentren bei j und l , ungerade bei k) wurden nur wenige Aromaten berechnet. Zwischen i und j , l bestehen in guter Näherung lineare Zusammenhänge; zwischen i und k beträchtliche Abweichungen von einem solchen.

e^0 und n führen zu einer linearen Beziehung, e^0 und m zu einer genähert linearen. Zwischen m wie auch n und e^- besteht kein Zusammenhang.

o^+ und c^+ ergeben in guter Näherung einen linearen Zusammenhang; beträchtliche Abweichungen von einem solchen zeigt der Vergleich von p^{++} und e^{++} . Zwischen p^0 und e^0 besteht kein Zusammenhang, die Werte p^0 liegen – soweit berechnet – in der Regel um eine Größenordnung unter den e^0 . o^0 wurde nicht berechnet; doch ist – vgl. das Verhalten von p^0 – ein Zusammenhang mit c^0 nicht zu erwarten.

4. Der Vergleich von a^0 , das nun die 1. Stufe einer 2-Stufen-Addition charakterisieren möge, mit dem Modell b^0 der 1-Stufen-Addition ergibt für jede der

folgenden drei Klassen – (I) Moleküle ohne *K*-Region, (II) die strukturell ähnlichen Aromaten 7, 12, 17, 27, 36, 40 (Fig. 1), (III) die restlichen Moleküle – genähert einen linearen Zusammenhang. In Klasse (I) müssen jedoch die kondensierten Aromaten Perylen, 20, und Zethren, 32, ausgenommen werden. Für den Vergleich von a^0 mit b^- , a^- mit b^- , a^+ mit b^{++} verliert die Klasseneinteilung ihre Bedeutung, und es besteht kein Zusammenhang.

5. Trägt man die freie Valenz F_p (Tab. 5) gegen die relativen Aktivierungsenergien irgendeines der Modelle der Substitution auf, so ergibt sich eine beträchtliche Abweichung von einem linearen Zusammenhang. Hingegen hängen die Bindungsordnungen P_{pq} und die Summen der freien Valenzen einer Bindung, $F_p + F_q$, genähert linear mit b^0 zusammen; zu b^- , b^{++} besteht keine Beziehung.

Zwischen $F_p + F_q$ und h^0 für Para-Atome eines Ringes besteht genähert ein linearer Zusammenhang. Die Werte h^0 für Para-Atome an verschiedenen Ringen stehen – soweit berechnet – in keiner Beziehung zu $F_p + F_q$, hängen aber genähert linear mit den Bindungsordnungen P_{pq} zusammen (vgl. [25]). Kein Zusammenhang wurde zwischen h^- , h^{++} und statischen Indizes festgestellt.

6. Zwischen den HMO-Werten (Lokalisierungsenergien [26], Delokalisierungsenergien [27], Superdelokalisierbarkeiten [28, 29]) und den hier berechneten SCF-Aktivierungsenergien bestehen nur in wenigen Fällen (z. B. Superdelokalisierbarkeit S_p gegen c^0 , c^+ ; Para-Lokalisierungsenergie *PLE* gegen h^0 für Para-Atome eines Ringes) genähert lineare Zusammenhänge. In der Regel ergeben sich entweder beträchtliche Abweichungen von einem solchen Zusammenhang (z. B. Kohlenstoff-Lokalisierungsenergie *CLE* gegen a^0 , a^+ ; Ortho-Lokalisierungsenergie *OLE* gegen b^0) oder ein Zusammenhang fehlt (z. B. *OLE* gegen b^-).

4.2. Hypothese A. und B. Pullmans

A. und B. Pullman [1] gaben an Hand von HMO-Lokalisierungsenergien als Kriterien für das Auftreten krebserregender Eigenschaft an, daß ein Aromat eine *K*-Region mit

$$OLE + CLE_{\min} \leq 3,31 \beta \quad (14a)$$

besitzen müsse. Falls eine *L*-Region existiert, muß gelten:

$$PLE + CLE_{\min} \geq 5,66 \beta. \quad (14b)$$

OLE bzw. *PLE* ist die Ortho- bzw. Para-Lokalisierungsenergie, CLE_{\min} die niedrigere der Kohlenstoff-Lokalisierungsenergien der beiden Atome der Region, β das HMO-Resonanzintegral.

Auch mit den in dieser Arbeit berechneten SCF-Indizes der reaktionsfähigsten Bindung des Aromaten reicht ein Kriterium nach Art von Gl. (14a) allein nicht aus, über kanzerogene Aktivität zu entscheiden. Stets ist es notwendig, ein weiteres Kriterium wie das für Para-Atome nach Art von (14b) hinzuzunehmen; wobei wir zunächst nur Para-Atome eines Ringes betrachten.

Für die SCF-Indizes ziehen wir je zwei den Gln. (14a, b) entsprechende Kriterien heran (Tab. 7). Kriterium *A* ist so gefaßt, daß es von allen krebserregenden Aromaten (Fig. 1) erfüllt wird – die mit \pm gekennzeichneten Moleküle nicht

Tabelle 7. Kritische Werte der negativen relativen Aktivierungsenergien (in eV), der statischen Indizes und der zusammengesetzten HMO-Lokalisierungsenergien, nach [1] (in β)

Kriterium A und – in Klammern – Kriterium B				
1.	$c^0 \geq 0,595$	(0,595)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
2.	$c^+ \geq 1,093$	(1,093)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
3.	$e^0 \geq 0,896$	(1,059)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
4.	$e^- \geq 1,640$	(1,640)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
5.	$e^{++} \geq 3,879$	(3,879)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
6.	$c^0 + e^0 \geq 1,611$	(1,611)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
7.	$c^0 + e^- \geq 2,235$	(2,235)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
8.	$c^+ + e^- \geq 2,733$	(2,733)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
9.	$c^+ + e^{++} \geq 4,980$	(4,980)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
10.	$p^{++} \geq 3,799$	(3,799)	$h^0 \leq 1,293$	(1,019)
11.	$F_p \geq 0,460$	(0,460)	$F_p + F_q \leq 0,956$	(0,930)
12.	$F_{pq} \geq 0,809$	(0,809)	$F_p + F_q \leq 0,956$	(0,930)
13.	$OLE + CLE_{\min} \geq 3,34_5$	(3,34_5)	$PLE + CLE_{\min} \geq 5,53$	(5,66)

Tabelle 8. Ausnahmen (\times) zu den Kriterien A

Molekül ^a	Kriterium													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13 ^b
I: 4	8	\times		\times			\times	\times				\times	\times	
	19			\times			\times					\times	\times	\times
	40	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times
	II: 13	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times
II: 30	31	\times	\times	\times	\times		\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times
	34		\times	\times	\times		\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	—
	III: 14	\times	\times			\times				\times				
III: 20	33	\times	\times		\times	\times		\times	\times	\times	\times			—

^a Einteilung in die Gruppen: I: mit K-, aber ohne L-Region; II: mit K- und L-Region; III: ohne K-Region.

^b Nach [1]; — bedeutet: nicht untersucht.

Tabelle 9. Ausnahmen (\times) zu den Kriterien B (Anmerkungen ^a und ^b wie für Tab. 8)

Molekül ^a	Kriterium													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13 ^b
6	38	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times
	I: 4			\times								\times	\times	
I: 8	19	\times		\times			\times	\times				\times	\times	\times
	40	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times
	II: 31		\times		\times	\times		\times	\times	\times	\times	\times	\times	\times
III: 20	33	\times	\times		\times	\times		\times	\times	\times	\times			—

Tabelle 10. Verhalten der Aromaten zweifelhafter Aktivität nach den Kriterien A und B (+ bedeutet aktiv, - inaktiv)

Molekül	Kriterium												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13 ^a
7	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
17	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	+	+	+ ^b	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+

^a Nach [1]; fehlende Angabe bedeutet: nicht untersucht.

^b + nach Kriterium A, - nach B.

Tabelle 11. Verhalten der Aromaten nicht bekannter Aktivität nach den Kriterien A (+ bedeutet aktiv, - inaktiv). Die Kriterien B unterscheiden sich dadurch, daß 29 jeweils inaktiv ist

Molekül	Kriterium												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

hinzugerechnet. Kriterium B läßt Aromaten, die nicht stark aktiv sind, als Ausnahmen zu, wenn dadurch die Zahl der Ausnahmen unter den inaktiven Molekülen gegenüber Kriterium A herabgesetzt wird. Von Indizes, zwischen denen ein genähert linearer Zusammenhang besteht, wird nur einer betrachtet. Die Ausnahmen zu den Kriterien A und B sowie das Verhalten der Aromaten zweifelhafter bzw. nicht bekannter Aktivität sind in den Tab. 8–11 angegeben. Als Ergänzung zu den Tabellen ist zu bemerken: Modell *i* ist ungeeignet zur Entscheidung über krebserregende Eigenschaft, Modell *k* bedarf der Berechnung weiterer Aromaten, p^0 läßt keine Aussage zu.

Zur Charakterisierung der Reaktionsfähigkeit von Para-Atomen wird in Tab. 7 das Modell h^0 herangezogen. h^- eignet sich schlechter als h^0 . (Zum Beispiel würde $c^0 \geq 0,595$ eV, $h^- \leq 2,649$ eV als Kriterium A zwar die Aromaten 13, 30 nicht als Ausnahmen erscheinen lassen, doch als neue Ausnahmen 3, 12, 25, 26 ergeben. Ein Kriterium B ist nicht möglich, da der kritische Wert h^- des Kriteriums A dem stark kanzerogenen 3,4,8,9-Dibenzpyren, 36, entspricht.) h^{++} ist nicht geeignet.

In den Kriterien 6–9 der Tab. 7 werden – in Analogie zu den Gln. (14a, b) – zusammengesetzte Indizes benutzt. (Die Werte $c^+ + e^-$ entsprechen nach dem oben Beschriebenen $c^- + e^-$ und $c^+ + e^+$.) Die Kriterien 13 sind mit den HMO-Lokalisierungsenergien nach A. und B. Pullman [1] formuliert. Kriterium B weicht von (14a, b) ab, da den neueren experimentellen Ergebnissen (1,2,4,5-Dibenzpyren, 38, ist aktiv) Rechnung getragen wurde.

1. Messen wir die Eignung der verschiedenen Indizes an der Zahl der Ausnahmen (Tab. 8, 9), so ergibt sich: Die statischen Indizes sind schlechter geeignet als die Aktivierungsenergien. Eine Entscheidung für oder gegen eines der Modelle der Übergangszustände ist nicht möglich. Insbesondere eignen sich die Indizes einer Substitution ebenso gut wie die einer Ortho-Addition. (Vergleiche hierzu die Beobachtung, daß Atom 3 des 1.2-Benzanthracens, 6, eine bedeutendere Rolle in der Krebserregung spielt als das andere Atom der *K*-Region [8].) Möglicherweise läßt sich die bevorzugte Rolle, die ein Atom einer reaktionsfähigen Bindung gegenüber anderen, reaktionsfähigeren Atomen spielt, dadurch erklären, daß, neben oder in Zusammenhang mit einer chemischen Reaktion, ein Ladungsübergang zwischen Aromat und Zellpartner entscheidend zur Kanzerogenese beiträgt [30–32]. Denn reaktionsfähige Bindungen sind Orte großer Elektronendichte im Molekül.

2. Die Indizes homolytischer Ortho-Addition ($e^0, c^0 + e^0$) und die statischen Indizes (F_p, P_{pq}) ergeben keine Ausnahmen in der Gruppe der Aromaten ohne *K*-Region. Was nicht dazu benutzt werden soll, diese Indizes zu bevorzugen und das Vorhandensein einer *K*-Region als notwendig zur Krebserregung zu postulieren. Denn die Existenz von krebserregenden substituierten Aromaten ohne *K*-Region (siehe z. B. [2]) spricht dafür, daß die Reaktionsfähigkeit einer Bindung und nicht deren Anordnung entscheidend ist.

3. Das inaktive Anthanthren, 40, tritt bei allen Indizes der Tab. 8 und 9 als Ausnahme auf. Experimente (Bindung des Anthanthrens an Protein⁶, Aktivität des 6-Methyl-Anthanthrens [2]) legen nahe, daß die Para-Atome 6, 12 die Rolle einer *L*-Region übernehmen könnten. Setzen wir dies voraus und sehen die Indizes h^0 bzw. $F_p + F_q$ als charakteristisch an, so ist Anthanthren nach den Kriterien *A* und *B* inaktiv.

Auch die Atome 1, 12 des inaktiven Perylens, 20, könnten die Funktion einer *L*-Region übernehmen, wie die beobachtete Bindung des Perylens an Protein vermuten läßt⁶. Perylen erscheint nach der Mehrzahl der Kriterien als Ausnahme. Es weist – gemäß P_{pq} (Tab. 5) – nach Zethren, 32, die reaktionsfähigsten an verschiedenen Ringen befindlichen Para-Atome aller Aromaten⁷ auf. Auch die als Ausnahmen erscheinenden inaktiven Pentaphen, 13, und 3.4-Benzpentaphen, 30, besitzen sehr reaktionsfähige Para-Atome verschiedener Ringe.

4. Wir dürfen nicht erwarten, mit den hier verwandten Kriterien alle Aromaten richtig einordnen zu können. Hierzu wäre die Kenntnis absoluter Aktivierungsenergien nötig, um die Reaktionsfähigkeiten von Bindungen gegen die von Para-Atomen abzuwägen, die der Para-Atome an einem Ring mit denen an verschiedenen Ringen zu vergleichen, schließlich verschiedene Bindungen bzw. Para-Atome eines Aromaten zu berücksichtigen.

Das Entsprechende gilt, wenn wir den Grad der Aktivität der verschiedenen krebserregenden Moleküle erklären wollen. Dennoch läßt sich der Grad der Aktivität für die meisten Aromaten mit den berechneten Indizes richtig wiedergeben.

⁶ Siehe [3], S. 61.

⁷ Anthanthren ausgenommen.

5. Von den Aromaten zweifelhafter Aktivität (Tab. 10) wird 1.12-Benzperylen, 41, durch die Mehrzahl der Indizes als aktiv ausgewiesen. Doch könnten die stark reaktionsfähigen Para-Atome 6, 7 ähnlich wie bei Perylen Inaktivität bedingen. Naphtho-(2'.3': 3.4)-Pyren, 35, ist allen Indizes zufolge inaktiv; gleichwohl verfügt es über eine stark reagierende *K*-Region. Die Reaktionsfähigkeiten der strukturell ähnlichen Chrysen, 7, und Picen, 17, liegen in der Nähe der kritischen Werte, so daß keine Aussage möglich ist.

6. Unter den Molekülen nicht bekannter Aktivität (Tab. 11) erscheint Zethren, 32, zwar nach fast allen Modellen als aktiv, doch verfügt es unter allen Aromaten⁷ über die reaktionsfähigsten Para-Atome verschiedener Ringe (Tab. 5), und sollte daher inaktiv sein. Auch bei 6.7-Benzpentaphen, 28, spricht die große Reaktionsfähigkeit der Para-Atome 13, 14 gegen Aktivität. 1.2-Benzpentacen, 22, sollte inaktiv sein, Naphtho-(2'.1': 3.4)-Pyren, 39, aktiv; über 3.4.8.9-Dibenz-tetraphen, 29, ist keine Aussage möglich.

Herrn Professor Dr. K. Bechert danke ich für seine hilfreichen Ratschläge und sein Interesse an dieser Arbeit, Herrn Dr. P. Flesch für wertvolle Diskussionen und der Stiftung Volkswagenwerk für finanzielle Unterstützung.

Literatur

1. Pullman, A., and Pullman, B.: *Advances Cancer Res.* **3**, 117 (1955).
2. Buu Hoi, N. P.: *Canc. Res.* **24**, 1511 (1964).
3. Daudel, P., and Daudel, R.: *Chemical carcinogenesis and molecular biology*. New York: Interscience Publishers 1966.
4. Clar, E.: *Polycyclic hydrocarbons*. London: Academic Press 1964.
5. Pullman, A., et Pullman, B.: *Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire*. Paris: Masson 1955.
6. Pullman, B.: *J. cellular comparat. Physiol.* **64**, Supplement 1, 91 (1964).
7. Heidelberger, C.: *J. cellular comparat. Physiol.* **64**, Supplement 1, 129 (1964).
8. Miller, E. C., and Miller, J. A.: *Pharmacolog. Rev.* **18**, 805 (1966).
9. Wheland, G. W.: *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 900 (1942).
10. Muller, N., Picket, L. W., and Mulliken, R. S.: *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4770 (1954).
11. Morita, T.: *Bull. chem. Soc. Japan* **33**, 1486 (1960).
12. Fukui, K., Yonezawa, T., and Nagata, C.: *Bull. chem. Soc. Japan* **27**, 423 (1954).
13. McWeeny, R.: *Rev. mod. Physics* **32**, 335 (1960).
14. Amos, A. T.: *Molecular Physics* **5**, 91 (1962). —, and Snyder, L. C.: *J. chem. Physics* **41**, 1773 (1964).
15. Goepfert-Mayer, M., and Sklar, A. L.: *J. chem. Physics* **6**, 645 (1938).
16. Löwdin, P. O.: *J. chem. Physics* **18**, 365 (1950).
17. Adams, O. W., and Miller, R. L.: *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 404 (1966).
18. Dewar, M. J. S., and Gleicher, G. J.: *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 685 (1965).
19. Leroy, G.: *Bull. Soc. chim. belges* **73**, 166 (1964).
20. Mulliken, R. S.: *J. chem. Physics* **2**, 782 (1934).
21. Dewar, M. J. S., and Gleicher, G. J.: *J. chem. Physics* **44**, 759 (1966).
22. Cruickshank, D. W. J., and Sparks, R. A.: *Proc. Roy. Soc. (London) A* **258**, 270 (1960).
23. Rüdtenberg, K.: *J. chem. Physics* **34**, 1897 (1961).
24. Ohno, K.: *Theoret. chim. Acta (Berl.)* **2**, 219 (1964).
25. Amako, Y., Azumi, T., Okamura, K., and Azumi, H.: *Theoret. chim. Acta (Berl.)* **3**, 254 (1965).
26. Streitwieser, A., and Brauman, J. I.: *Supplemental tables of molecular orbital calculations*. Oxford: Pergamon Press 1965.

27. Chalvet, O., and Daudel, R.: C. R. Acad. Sci. Paris **242**, 416 (1956).
28. Fukui, K., Kato, H., Nagata, C., and Yonezawa, T.: Bull. chem. Soc. Japan **34**, 933 (1961).
29. Koutecký, J., Zahradník, R., and Čížek, J.: Trans. Faraday Soc. **57**, 169 (1961).
30. Nagata, C., Imamura, A., Fukui, K., and Saito, H.: Gann Japan **54**, 401 (1963).
31. Szent-Györgyi, A., Isenberg, I., and Baird, S. L.: Proc. nat. Acad. Sci. USA **46**, 1444 (1960).
32. Lacassagne, A., Zajdela, F., Buu Hoi, N. P., Chalvet, O., and Daub, G. H.: Int. J. Cancer **3**, 238 (1968).

Dr. F. Hoffmann
Institut für theoretische Physik der Universität Mainz
6500 Mainz, Jakob-Welder-Weg 11