

## Untersuchungen auf dem Gebiet der polyzyklischen Kohlenwasserstoffe

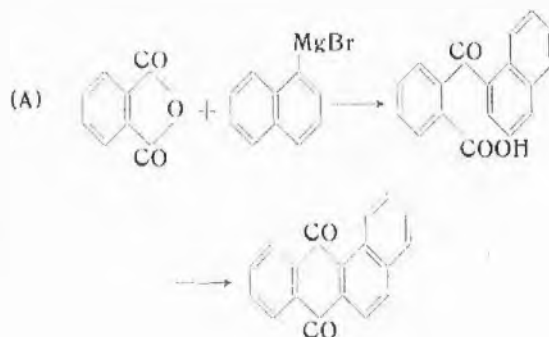
VON ERNST BERGMANN

Daniel Sieff Research Institute, Rehovoth, Palestine<sup>1</sup>

Bis vor etwa fünfzehn Jahren interessierten die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe den organischen Chemiker hauptsächlich als Mutter-substanzen für wertvolle Farbstoffe und weil sie ihm die Möglichkeit gaben, gut kristallisierte chemische Verbindungen herzustellen. Seitdem haben zwei Phänomene mehr biochemischer Natur die Anziehungskraft dieses Gebietes beträchtlich erhöht. Das eine ist die Tatsache, daß die Dehydrierung der Steroide und ähnlicher Naturprodukte, wie der Triterpene und gewisser Alkaloide, zu ziemlich komplizierten polyzyklischen Ringsystemen führt, ein Gebiet, auf dem die Arbeiten von Ruzicka und seinen Schülern bahnbrechend und anregend gewesen sind, — das andere, daß gewisse polyzyklische Kohlenwasserstoffe krebserzeugende Wirkung besitzen. Das ganze Gebiet ist aus diesen Gründen intensiv bearbeitet worden, und es mag daher angebracht sein, einen Überblick über einige Versuche und Ideen zu geben, die unser Institut unter Dr. WEIZMANN'S Leitung zu der Kenntnis dieses Gebietes beigetragen hat.

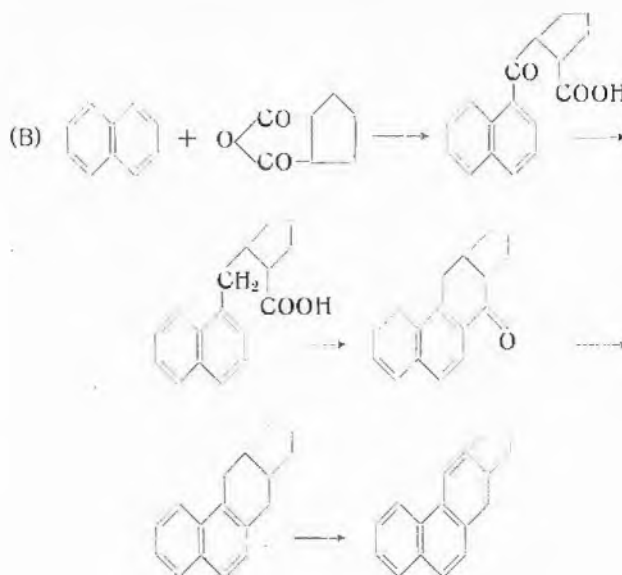
Wir haben uns in unseren Arbeiten im wesentlichen dreier synthetischer Methoden bedient. Die erste ist im Jahre 1916 von WEIZMANN und PICKLES<sup>2</sup> entdeckt worden und besteht in der Reaktion von Phthalsäureanhydriden mit GRIGNARD-Verbindungen (A), die zu denselben Ketosäuren und daher zu denselben Anthrachinonen führt wie die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion<sup>3</sup>. Der Vorzug der metallorganischen Synthese besteht darin, daß sie die Struktur der gebildeten Ketosäure genau vorherbestimmt, während die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion zu einer Reihe isomerer Verbindungen führen kann und — in komplizierten Fällen — auch wirklich führt. Die GRIGNARD-Verbindungen erlauben auch die Bildung von höher substituierten polyzyklischen Systemen definierter Struktur. In dem Anthrachinon z. B., das aus Phthalsäureanhydrid und  $\alpha$ -Brom-naphthalin gebildet wird, können die beiden Carbonylgruppen durch Alkyl- oder Arylgruppen ersetzt werden. In den Estern der Ketosäure, die das Zwischenprodukt der Chinonsynthese darstellt, re-

agiert die Ketogruppe unter bestimmten Bedingungen ausschließlich mit einer GRIGNARD-Verbindung, und die so erhaltene alkylierte Oxysäure kann reduziert und zu einem Alkylanthron zyklisiert werden. Das



letztere kann entweder direkt zu einem Alkylanthracen reduziert werden oder man kann durch nochmalige GRIGNARD-Reaktion eine weitere Alkylgruppe einführen und durch anschließende Dehydratisierung ein Dialkylanthracen erhalten. Wenn man die Ketosäure reduziert und zum Anthron zyklisiert, kann man mit dem GRIGNARD-Reagens isomere Monoalkylanthracene herstellen.

In derselben Weise wie die aromatischen reagieren auch die aliphatischen Dicarbonsäureanhydride. Cyclopentan-1,2-dicarbonsäureanhydrid kann durch die folgende Reihe von Reaktionen (B) in das inter-



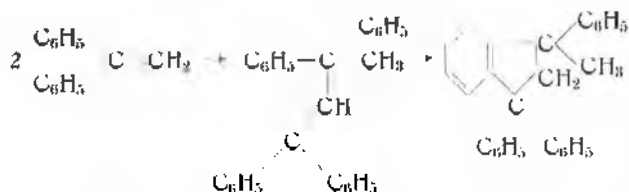
<sup>1</sup> Vortrag, gehalten im organisch-chemischen Kolloquium der Eidgenössischen Technischen Hochschule am 26. Januar 1947.

<sup>2</sup> CH. WEIZMANN und PICKLES, Proc. Chem. Soc. **20**, 201 (1904).

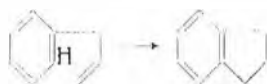
<sup>3</sup> CH. WEIZMANN, E. BERGMANN und F. BERGMANN, J. Chem. Soc. 1935, 1367.

essante 2,3-Cyclopenteno-phenanthren verwandelt werden<sup>4</sup> und man kann auch hier — in leicht ersichtlicher Weise — eine ganze Reihe von Substitutionsprodukten dieser Muttersubstanz herstellen.

Die zweite Methode, die wir sowie eine Reihe anderer Forscher angewendet haben, ist die zyklisierende Isomerisation von aromatischen Verbindungen mit ungesättigter Seitenkette, die wir zuerst in unseren Untersuchungen über die Dimerisierung des  $\alpha, \alpha$ -Diphenyläthylens beobachtet haben<sup>5, 6</sup>.



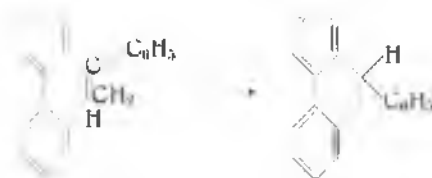
In ihrer einfachsten Formulierung besagt diese Methode, daß Allyl-benzol durch gewisse Reagenzien, Schwefelsäure, Zimtetrachlorid und Chlorwasserstoffsäure, Jod oder Natriumpulver, in Hydriden verwandelt werden kann, formal durch eine Wanderung des ortho-Wasserstoffatoms zu dem vorletzten Kohlenstoffatom der Seitenkette.



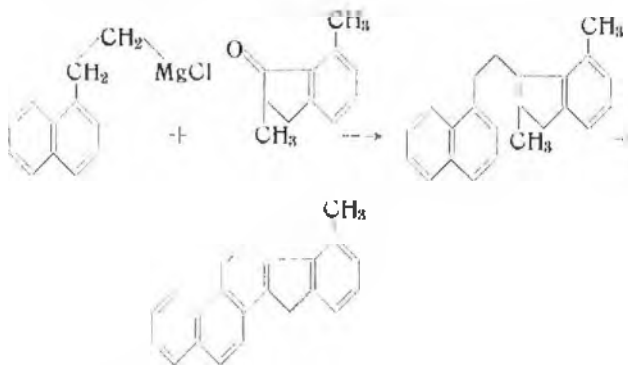
Wir haben so aus dem leicht zugänglichen 9-Allylphenanthren das 9,10-Cyclopenteno-phenanthren herstellen können<sup>7</sup>. Ein spezieller Fall dieser Reaktion ist die Isomerisation des Rubrens zu Isorubren<sup>8</sup>, die auch im Fall des ähnlichen 1,4,9,10-Tetraphenylanthracens von uns beobachtet worden ist<sup>9</sup>. Hier erstreckt sich die Allyl-Seitenkette in den ortho-quinoiden Benzolring, und das so gebildete hydrierte Fluorenderivat regeneriert einen aromatischen Ring durch eine Verschiebung des überzähligen Wasserstoffatoms in das Anthracensystem.

Natürlich kann man nicht erwarten, daß vinylsubstituierte Kohlenwasserstoffe analog reagieren; sie würden zu dem instabilen System des Benzocyclobutens führen. Eine interessante Variante, die wir beobachtet haben<sup>10</sup>, ist der Fall eines substituierten *o*-Vinyl-diphenyls, des asymmetrischen *o*-Bi-

phenyl-phenyl-äthylens, das zu 9-Phenyl-dihydrophenanthren isomerisiert wird.



4-Aryl-1-butene andererseits werden leicht zu Derivaten des Tetralins isomerisiert. Eine elegante Anwendung dieser Methode ist RAPSONS<sup>11</sup> Synthese von Triphenylenderivaten, ausgehend von *o*-Cyclohexenyl-cyclohexanon. Dessen Umsetzung, z. B. mit Phenylmagnesiumbromid, führt zu 1-Phenyl-2-cyclohexenyl-cyclohexen, das zu einem Derivat des Triphenylens isomerisiert werden kann. Wohl das eindrucksvollste Beispiel in dieser Reihe ist die Synthese des 5-Methyl-naphtofluorens von BACHMAN, COOK, HEWETT und IBALL<sup>12</sup>, die im Prinzip eine Kondensation von 2,7-Dimethylhydridon mit  $\beta$ -(1-Naphtyl)-äthyl-magnesium-chlorid und anschließende Wasserabspaltung, Zyklisierung und Dehydrierung ist:



Diese einfache Synthese ist so eindrucksvoll, weil ihr Endprodukt einer der Kohlenwasserstoffe ist, der durch Dehydrierung von Cholsäure erhalten worden ist und der mit Ausnahme der beiden quaternären Methylgruppen dieser Säure alle ihre Kohlenstoffatome enthält und daher mit einem Schlage die Struktur ihres Skeletts sicherstellt.

Es ist vielleicht nicht unangebracht, einige Worte über den Mechanismus dieser eigentümlichen und so nützlichen Isomerisierungserscheinungen zu sagen. Vom energetischen Standpunkt können sie offensichtlich keine Bedenken erregen, da im Endeffekt die aromatischen Systeme unverändert bleiben, oder, im Fall des Rubrens und Tetraphenylanthracens, nur unerhebliche Änderungen erleiden<sup>13</sup>. Zwei Möglichkeiten existieren für den Mechanismus der Reak-

<sup>4</sup> E. BERGMANN und BLUM-BERGMANN, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 1572 (1937).

<sup>5</sup> E. BERGMANN und WEISS, Liebigs Ann. Chem. **480**, 49 (1930).

<sup>6</sup> E. BERGMANN, Chem. Rev. **29**, 529 (1941).

<sup>7</sup> E. BERGMANN und F. BERGMANN, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1699 (1940).

<sup>8</sup> DUPRAISSE, Bull. Soc. Chim. France (5) **3**, 1855 (1936); ENDERLIN, Ann. Chim. (11) **10**, 5 (1938).

<sup>9</sup> CH. WEIZMANN, E. BERGMANN und HASKELBERG, J. Chem. Soc. 391 (1939).

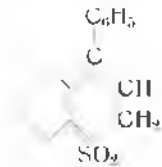
<sup>10</sup> E. BERGMANN und F. BERGMANN, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 1443 (1937); E. BERGMANN und BONDI, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1460 (1931).

<sup>11</sup> RAPSON, J. Chem. Soc. 15 (1941).

<sup>12</sup> BACHMAN, COOK, HEWETT und IBALL, J. Chem. Soc. 54 (1936).

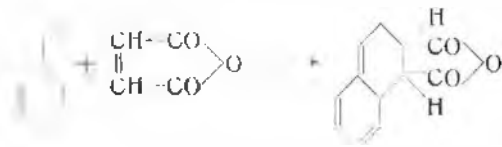
<sup>13</sup> DIATKINA und SYRKIN, Acta Physicochim. URSS **21**, 23, 641 (1946).

tion: die wirkliche Isomerisierung oder eine vorübergehende Anlagerung und Abspaltung des Reagens, z. B. der Schwefelsäure. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß beide Reaktionen stattfinden können, die direkte Isomerisierung im Falle, daß Jod oder Natriummetail das Reagens darstellen. In einem allerdings nicht ganz analogen Falle, dem der Reaktion des 1,1-Diphenyl-propylens mit Schwefelsäure, haben wir einen Körper isoliert, der eine Teilnahme der Schwefelsäure beweist, weil er Schwefel enthält. Er ist wahrscheinlich



Gewisse Beobachtungen in der Reihe der Tetraaryllallene, die im Prinzip auch Allylbenzolderivate sind und zu Indenderivaten isomerisiert werden können<sup>6, 44</sup>, haben den Eindruck verstärkt, daß die Zyklisierung eine echte Isomerisierung darstellt oder wenigstens darstellen kann — doch würde es zu weit führen, darauf hier näher einzugehen.

Es sei nun die dritte Methode besprochen, die wir in unseren polyzyklischen Arbeiten angewandt haben, die Dienreaktion im weitesten Sinne des Wortes, d. i. die Bildung eines Sechsrings aus einem Dien und einer anderen Doppelbindung. Es ist nicht verwunderlich, daß man aus 1,4-Diphenylbutadien und  $\alpha$ -Naphthochinon ein partiell hydriertes und dehydrierbares 1,4-Diphenyl-anthrachinon und mit Chinon ein hydriertes und dehydrierbares 1,4,5,8-Tetraphenyl-anthrachinon herstellen kann<sup>9</sup>. Es ist gewiß weniger selbstverständlich, daß in manchen Fällen die Kombination einer aromatischen Ringdoppelbindung und einer exozyklischen Doppelbindung als Diensystem funktionieren kann. Styrol ist nicht zu einer Reaktion nach dem Schema



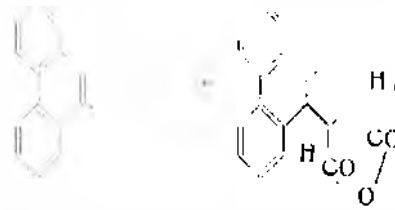
befähigt, Vinyl-naphthalin (sowohl  $\alpha$  und  $\beta$ ) kann dagegen in der angedeuteten Weise reagieren<sup>15</sup>, und dasselbe ist möglich mit substituierten Vinyl-naphthalinen, z. B.  $\alpha$ -Cyclopentenyl-naphthalin<sup>16</sup>. Diese Reaktionen treten ein, wenn man die Komponenten in siedendem Toluol oder Xylol zusammenbringt. Noch

<sup>15</sup> VORLAENDER und SIEBERT, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1024 (1906); KOHLER, Amer. Chem. J. **40**, 217 (1908).

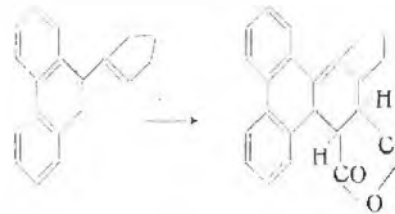
<sup>16</sup> COHEN, Nature **136**, 869 (1935); COHEN und WARREN, J. Chem. Soc. 1315 (1937).

<sup>17</sup> BACHMAN und KLOETZEL, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 2204 (1938); siehe Anm. 7.

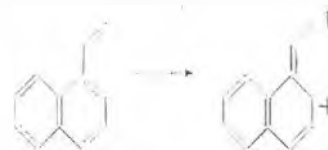
einfacher zu erwirken ist die Reaktion 9-vinylierter Phenanthrene mit dienophilen Substanzen. 9-Vinylphenanthren gibt ein Derivat des Triphenylens:



9-Cyclopentenyl-phenanthren ein solches des Cyclopenteno-triphenylens<sup>17</sup>:



Es ist offensichtlich, daß hier ein Faktor eine Rolle spielt, der nicht einfach von der Energie der Resonanzstabilisierung abhängt, denn der Überschuß der Resonanzenergie der Vinylverbindungen über die der zugrunde liegenden aromatischen Systeme ist derselbe für Styrol und die Vinylnaphthaline<sup>14</sup>. Man hat daher anzunehmen, daß im Naphthalin und noch mehr im Phenanthren die Stellung der Doppelbindung in 1,2 und 9,10 festgelegt ist, während im Styrol wie im Benzol der Doppelbindungscharakter gleichmäßig über alle Ringbindungen verteilt ist. Die polarisierte Form des Vinylderivatives ist daher eindeutig



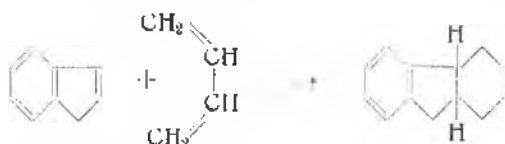
so daß die elektrostatische Anziehung für die polarisierte Kohlenstoffdoppelbindung des Maleinsäureanhydrids eindeutig zur Additionsreaktion führen kann<sup>18</sup>. Diese Auffassung ist im Einklang mit der Erfahrung des organischen Chemikers, der immer die 9,10-Doppelbindung des Phenanthrens als eine echte olefinische Doppelbindung betrachtet hat, und im Falle des Naphthalins ist unsere Erklärung geeignet, die altbekannte Tatsache verständlich zu machen, daß Zyklisation geeigneter 2-substituierter Naphthaline in die 1-, und niemals oder wenigstens äußerst selten in die 3-Stellung eingreift. Nur eine überraschende Beobachtung scheint diesen Hypothesen zu widersprechen, nämlich die, daß 9-Cyclohexenyl-

<sup>17</sup> E. BERGMANN und F. BERGMANN, siehe Anm. 10.

<sup>18</sup> F. BERGMANN und ESCHINAZI, J. Amer. Chem. **65**, 1405 (1943); F. BERGMANN, ESCHINAZI und NEEMAN, J. Org. Chem. **8**, 179 (1943).

phenanthren unter gewöhnlichen Bedingungen nicht mit Maleinsäureanhydrid reagiert<sup>17</sup>. Dieser Fall verdient eine eingehende Diskussion, aber ich möchte sie für eine Weile verschieben, um das Bild dieser Dienreaktionen abzurunden.

Es existiert nämlich noch eine andere Modifikation der Diensynthese, die vielleicht noch größere Anwendungsfähigkeit besitzt, die Reaktion zwischen Dienen und gewissen arylsubstituierten Kohlenwasserstoffen. Ein einfaches Beispiel ist die Reaktion zwischen Inden und Butadien, die schon bei 180° zu einem hydrierten Fluoren in guter Ausbeute führt<sup>19</sup>.



Auf Grund unserer Theorie der Dienadditionen werden wir leicht verstehen, daß Inden die erwähnte Reaktion gibt, nicht aber das scheinbar so ähnliche Styrol. Styrol hat das elektrische Moment 0<sup>20</sup>, Inden, obwohl es ein Kohlenwasserstoff ist, 0,53<sup>21</sup>, und das ist unzweifelhaft verknüpft mit der Tatsache, daß Inden zur Bildung eines negativen Ions befähigt ist, das heißt, daß die Doppelbindung polarisiert ist. Ähnliche Verhältnisse liegen im 1,4-Dihydronaphthalin vor, das zur Dienreaktion befähigt ist. Kompliziertere Diene geben so recht komplizierte Ringsysteme. Dicyclohexenyl liefert mit Inden ein Hydroderivat des 1,2,3,4-Dibenzfluorens, das leicht und mit guter Ausbeute dehydriert werden kann<sup>22</sup>. Natürlich kann Dicyclohexenyl in einer Reihe anderer interessanter Diensynthesen — im strengsten Sinne des Begriffes — benutzt werden: Naphtochinon liefert ein Derivat des 1,2,3,4-Dibenzanthrachinons, Chinon ein analoges des 1,2,3,4,5,6,7,8-Tetrabenzanthrachinons<sup>23</sup>.

Diese Synthese von polyzyklischen Systemen aus Dienen und geeignet substituierten Olefinen ist — wie wir gefunden haben<sup>24</sup> — von grundlegender Bedeutung. Es sei daher erlaubt, etwas weiter auszuholen. In Versuchen über den Mechanismus der Bildung aromatischer Kohlenwasserstoffe unter den Bedingungen des thermischen Crackens von Petroleum

haben wir gefunden, daß man Petroleum in eine völlig aromatische Flüssigkeit verwandeln kann, die — unabhängig von der chemischen Natur des Ausgangsmaterials und von seinem Molekulargewicht, d. h. seinem Siedepunkt, — die ganze Reihe der aromatischen Kohlenwasserstoffe vom Benzol zu den höchsten enthält; wir haben ein Dibenzchrysen isolieren können. Die Bedingungen dieser Reaktion sind eine Temperatur von 650—680° C, Atmosphärendruck, eine Raungeschwindigkeit von 0,25 (Liter flüssiges Ausgangsmaterial pro Liter Katalysatorvolumen und Stunde) und ein Reaktionsgefäß, gefüllt mit einem geeigneten Material, z. B. Kupfer. Man erhält dann, zusammen mit Gasen weitgehend ungesättigter Natur, eine aromatische Flüssigkeit, die so rein ist, daß sie bei fraktionierter Destillation in die folgenden Kohlenwasserstoffe zerlegt werden kann, neben denen wahrscheinlich noch andere in geringerer Menge vorkommen:

Benzol	Phenanthren
Toluol	2-Methylantracen
C <sub>8</sub>	1-Methylphenanthren
Alkylbenzole (z. B. Inden)	Chrysen
Naphthalin	Pyren
Tetralin	1,2-Benzfluoren
Methyl-naphthalin	2,3-Benzfluoren
Dimethyl-naphthalin	Fluorantien
Trimethyl-naphthalin	1,2-Benzanthracen
Fluoren	3,4-Benzpyren
Acenaphthen	Picen
Antracen	Dibenzchrysen

Wir haben versucht, den Mechanismus dieser eigenartigen Bildung aromatischer Kohlenwasserstoffe zu erklären, indem wir die Reaktion abbrachen, bevor sie zu Ende verlaufen war. Eine systematische Analyse der Reaktionsprodukte hat uns gezeigt, daß im Beginn der Reaktion aus dem gesättigten Ausgangsmaterial große Mengen ungesättigter gasförmiger Kohlenwasserstoffe gebildet werden, deren Menge langsam abnimmt, parallel zu der Zunahme der aromatischen Verbindungen im Produkt. Besonders überraschend war, daß im Beginn der Reaktion sich relativ große Mengen von Butadien bilden, die allmählich ziemlich vollständig verschwinden. Wir glauben daher, daß diese Aromatisierungsreaktion nichtaromatischer Kohlenwasserstoffe in einem anfänglichen Abbau zu sehr kleinen ungesättigten Bruchstücken, besonders Butadien, und einer allmählichen Diensynthese besteht, die zu hydroaromatischen Kohlenwasserstoffen führt. Die letzteren werden dann unter den Bedingungen des Versuchs dehydriert. Dieser Aromatisierungsprozeß ist somit grundsätzlich verschieden von der Verwandlung z. B. von Hexan in Benzol oder Heptan in Toluol, die unter dem Einfluß gewisser Metalloxyde vor sich geht. In diesem letzteren Fall haben wir es mit einer echten Zykloisomerisation zu tun; die Zahl der C-Atome ist dieselbe im Ausgangsmaterial wie im Endprodukt.

<sup>19</sup> ALDER und RICKERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 379 (1938).

<sup>20</sup> HANNAY und SMYTH, J. Amer. Chem. Soc. 68, 244 (1946).

<sup>21</sup> SYRKIN und SHOTT-LVOVA, Acta Physicochim. URSS 19, 379 (1944); Chem. Abstr. 39, 3710 (1945).

<sup>22</sup> E. BERGMANN und F. BERGMANN, J. Amer. Chem. Soc. 60, 1805 (1938).

<sup>23</sup> CH. WEIZMANN, E. BERGMANN und BERLIN, J. Amer. Chem. Soc. 60, 1331 (1938); F. BERGMANN und Mitarbeiter, siehe Anm. 18.

<sup>24</sup> CH. WEIZMANN, E. BERGMANN, SULZBACHER, STEINER und CHARLTON, unveröffentlichte Versuche. Siehe CH. WEIZMANN, englische Patente 552 216, 574 963, 574 973, 575 383, 575 766, 575 768, 575 769, 575 771.

Solche Dienreaktionen sind keineswegs ungewöhnlich; so war es bekannt, daß Butadien sich thermisch zu Vinyl-cyclohexen dimerisiert. Wir halten es für eine wichtige Stütze unserer Theorie, daß in der C<sub>8</sub>-Fraktion des Aromatisierungsproduktes beträchtliche Quantitäten von Äthylbenzol und Styrol vorhanden sind und, nicht wie im Steinkohlenteer, die Xylole bei weitem überwiegen - - ist doch das Vinyl-cyclohexen aufs engste mit diesen beiden Kohlenwasserstoffen verknüpft. Ich möchte in diesem Rahmen nicht auf alle Einzelheiten des Prozesses und seiner Produkte eingehen; ich möchte nur zeigen, wie viele von den beobachteten Produkten mit der Diensynthese erklärt werden können, die für den Fall der Bildung von Cyclohexen aus Butadien und Äthylen experimentell sichergestellt war<sup>25</sup> und die in derselben Weise vom Butadien und Propylen zu Toluol führt. Es ist vielleicht ungewöhnlich anzunehmen, daß Benzol und Butadien das Naphthalinsystem geben würden - - verliert doch in einem primären Additionsprodukt



sowohl das Benzol als auch das Butadien einen Teil seiner Energie der Resonanzstabilisierung. Dieser Verlust wird aber dadurch wettgemacht, daß das primäre Additionsprodukt sich teilweise in Tetralin umlagert und teilweise zu Naphthalin dehydriert wird - - beides Produkte, die wir isoliert haben. In der Tat kann man vermuten, daß diese Reaktion zwischen Benzol und Butadien in der Gassphäre stattfindet und zum Naphthalinsystem führt<sup>26</sup>, und wir konnten aus Naphthalin und Butadien Phenanthren erhalten. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß Inden - - welches auch in unserem Aromatisationsprodukt vorkommt - - mit Butadien das System des Fluorens bildet, und man wird annehmen dürfen, daß 1,2-Benzfluoren und 2,3-Benzfluoren ihre Entstehung solchen Zwischenprodukten wie 4,5-Benzinden und 5,6-Benzinden verdanken. Für das Fluoranthren nehmen wir an, daß es sich aus Acenaphthylen und Butadien bildet. Das ist eine sehr elegante Synthese, die die Darstellung beliebiger Fluoranthenderivate mit eindeutiger Stellung der Substituenten ermöglichen wird. Es ist vielleicht mehr als ein Zufall, daß unter den polyzyklischen Kohlenwasserstoffen Pyren eine quantitativ recht bedeutende Rolle spielt. Seine Kohlenstoffzahl 16 könnte darauf hinweisen, daß es aus 4 Molekülen Butadien aufgebaut wird, vielleicht über Styrol als Zwischenprodukt:



<sup>25</sup> JOSHEL und BUTZ, J. Amer. Chem. Soc. 63, 3350 (1941).  
<sup>26</sup> STEINER und ROWLEY, unveröffentlichte Versuche.

eine Möglichkeit, die zu einer experimentellen Untersuchung einlädt. Wir haben es somit in diesem Aromatisierungsprozeß mit einer Synthese und nicht, wie in der Bildung der aromatischen Kohlenwasserstoffe in der trockenen Destillation der Steinkohle, mit einem Abbau zu tun. Für ein klareres Verständnis der Verhältnisse ist es vielleicht nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß diese Dienreaktionen bei hohen Temperaturen nicht notwendig nach demselben feineren Reaktionsmechanismus verlaufen wie die gewöhnlichen Diensynthesen, von denen wir gesprochen haben. Es ist durchaus möglich, daß bei diesen hohen Temperaturen die Radikalformen der Komponenten und nicht ihre Zwitterionenformen die Träger der Reaktion sind, - und es würde von Interesse sein, die Folgerung aus dieser Annahme experimentell zu prüfen, daß diese Reaktionen nicht den strengen stereochemischen Gesetzen unterworfen sind, die charakteristische Kriterien der gewöhnlichen DIELS-ALDER-Reaktionen darstellen<sup>27</sup>.

Diese stereochemische Eindeutigkeit ist eben bedingt durch den polaren Mechanismus, und dieser ist nur anwendbar, wenn das Dien zur Bildung einer solchen Zwitterionenform befähigt ist, oder, in anderen Worten, wenn die Zwitterionenform einen beträchtlichen Beitrag zu den Resonanzstrukturen des Diens liefert. Das ist aber nur möglich, wenn die vier beteiligten Kohlenwasserstoffe in einer Ebene liegen, im Falle eines vinylsubstituierten zyklischen Kohlenwasserstoffes also, wenn die exozyklische Doppelbindung sozusagen eine Ausdehnung des aromatischen Grundsystems darstellt. Ist doch die Voraussetzung für den aromatischen Charakter eines Kohlenwasserstoffes ein flaches, ein völlig ebenes Modell, so daß der Übergang einer Doppelbindung in eine einfache Bindung und umgekehrt in einer einfachen Elektronenverschiebung ohne eine Änderung in der Lage der Atomkerne bestehen kann. Wenn wir daher finden, daß 9-Cyclohexenyl-phenanthren nicht zu einer DIELS-ALDER-Reaktion befähigt ist, so werden wir vermuten, daß das Diensystem nicht in einer Ebene liegt, sondern daß der Sechsering aus der Ebene des Phenanthrenrings herausgedreht ist. Das kann in der Tat auch an einem Modell gezeigt werden. Die ortho-Wasserstoffatome des 9-Cyclohexenylrings stoßen sich an den CH-Gruppen in 1 und 10.

Man kann diesen Sachverhalt auch aus dem Absorptionsspektrum entnehmen. Wenn in einem Molekül zwei Chromophore vorhanden sind und wenn das Spektrum des Moleküls durch Summierung der Spektren der beiden Chromophore konstruiert werden kann, dann können die letzteren beiden nicht konjugiert sein, ein Resonanzsystem bilden. Im entgegengesetzten Falle ist das Spektrum des Moleküls von der Summe der Spektren der Chromophore verschie-

<sup>27</sup> Für einen Überblick über dieses Problem siehe NORTON, Chem. Rev. 31, 319, und zwar 496 (1942).

den. Das Spektrum des 9-Vinyl-phenanthrens und des 9-Cyclopentenyl-phenanthrens ist verschieden von dem des Phenanthrens plus dem der Äthylenbindung, das des 9-Cyclohexenyl-phenanthrens ist praktisch identisch mit dieser Summe, oder — da die Äthylenbindung in dem Bereich der Phenanthrenbanden kaum absorbiert — identisch mit dem des Cyclohexenyl-phenanthrens oder eines anderen, ähnlichen Phenanthrenderivats mit einem gesättigten Substituenten in der 9-Stellung<sup>28</sup>.

Ähnliche Fälle sind bekannt. Diphenyl hat ein Spektrum, das verschieden ist von der Summe der Spektren zweier Benzolkerne, Dimesityl, in dem die vier ortho-Stellungen besetzt sind, dasselbe wie Mesitylen — und wir wissen aus den klassischen Arbeiten über die Stereochemie des Diphenyls, daß Diphenyl monoplanar ist (daher ist eine Resonanzform wie



möglich), Dimesityl dagegen nicht, und aus klaren Gründen ist dann keine Doppelbindung zwischen den Kernen möglich. Spektrographische Untersuchungen von NORMAN JONES<sup>29</sup> und von Dr. HIRSHBERG<sup>30</sup> in unserem Institut haben gezeigt, daß ähnliche Verhältnisse z. B. in den phenylierten Anthracenen vorliegen. 9,10-Diphenylantracen hat ein Spektrum, das identisch ist mit dem des Anthracens plus dem zweier Benzolmoleküle, während z. B. 2-Phenylantracen ein durchaus verschiedenes Spektrum zeigt. Die 9,10-Diphenyl-Verbindung kann demgemäß nicht in einer Resonanzform existieren, in der die Benzolringe mit dem Anthracenring durch Doppelbindungen verknüpft sind, oder in anderen Worten: die 9,10-Phenylringe sind aus der Ebene des Anthracens herausgedreht. Das müßte zu interessanten Isomerie-Erscheinungen Anlaß geben, vorausgesetzt, daß die zu erwartenden Isomeren genügend beständig sind.

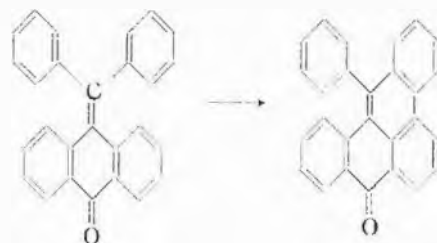
Einige andere Beobachtungen verdienen in diesem Zusammenhang Erwähnung. Das Modell des Dibiphenylen-äthylens



zeigt, daß die ortho-Wasserstoffatome sich gegenseitig stören und daß daher das Molekül nicht die ebene Form haben kann, die die zentrale Doppelbindung voraussetzt. Das Molekül muß eine Diradikalstruktur haben<sup>31</sup>, was vielleicht die beste Erklärung seiner Farbe ist. Es ist bemerkenswert, daß von disubstituierten Dibiphenylenäthylenen und ähnlichen Ver-

bindungen niemals die möglichen cis-trans-Isomeren isoliert worden sind — natürlich, wenn man ein Diradikal hat, kann man keine solchen Isomeren erwarten. Ein weiteres Argument kann in unserer Bestimmung des Dipolmoments von 2,2'-Difluordibiphenylen-äthylen gesehen werden<sup>31</sup>. Wäre dies die klassische trans-Form (cis-Form), so müßte der Wert 0 (2,90) sein. Wir haben 2,50 gefunden, was auf eine nicht monoplanare Zwischenstellung hinweist.

Diese Hypothese mag vielleicht auch zu einer Erklärung eines anderen Phänomens führen, das uns beschäftigt hat und noch weiter beschäftigt, der Thermochemie solcher Substanzen wie Dixanthylen<sup>32</sup> und Benzhydryden-anthron<sup>33</sup> (farblos → blau; gelb → rubinrot). Möglicherweise sind auch in diesen Molekülen die Hälften gegeneinander aus der Ebene verdreht, und können darum nicht durch eine Doppelbindung verbunden sein. Das macht auch die überraschende Beobachtung verständlich<sup>34</sup>, daß Ultraviolettbestrahlung zwei der sich störenden Wasserstoffatome in solchen Substanzen eliminiert und so dem Molekül gestattet, eine ebene Struktur anzunehmen, z. B.



Ich brauche wohl nicht darauf hinzuweisen, daß diese Überlegungen zu einer großen Reihe experimentell prüfbarer Folgerungen führen, die alle auf der erzwungenen Abweichung von der normalen strengen Einebenigkeit der aromatischen polyzyklischen Systeme beruhen und deren Untersuchung daher wohl zu wichtigen theoretischen Schlüssen führen mag.

Dieses strenge Prinzip ist auch in einer anderen Hinsicht von Bedeutung, und das bringt uns zu dem letzten Punkt unserer Ausführungen. Es ist bekannt, daß eine gewisse eng begrenzte Gruppe von polyzyklischen Kohlenwasserstoffen eine krebserzeugende Wirkung besitzt. Die systematische Untersuchung, zu der auch unser Institut mit Hilfe der beschriebenen Methoden einen bescheidenen Beitrag geliefert hat, hat gezeigt, daß die grundlegende

<sup>31</sup> E. BERGMANN, J. Chem. Soc. 987 (1935). Vgl. auch DIATKINA und SYRKIN, ANIL. 13.

<sup>32</sup> SCHÖNBERG und NICKEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 2323 (1931); SCHÖNBERG und SCHÜTZ, *ibid.* 61, 479 (1928).

<sup>33</sup> PADOVA, Ann. Chim. (8) 19, 386 (1930). Vgl. E. BERGMANN und CORTE, Ber. deutsch. chem. Ges. 66, 39 (1933).

<sup>34</sup> MEYER und Mitarbeiter, Mh. 33, 1465 (1912); CLAR und MÜLLER, Ber. deutsch. chem. Ges. 63, 869 (1930); SCHÖNBERG, ISMAEL und ASKER, J. Chem. Soc. 1946, 492; RUMPP, C. R. 224, 465 (1947).

<sup>28</sup> HENRI und E. BERGMANN, Nature 143, 278 (1939); CALVIN, J. Org. Chem. 4, 256 (1939).

<sup>29</sup> JONES, Chem. Rev. 32, 1 (1943); J. Amer. Chem. Soc. 67, 2127, 2021 (1945).

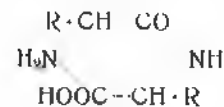
<sup>30</sup> HIRSHBERG, im Druck.

karzinogene Struktur die des 1,2,3,4-Tetramethylphenanthrens ist. Die Methylgruppen können paarweise durch einen anellierten Cyclopentan- oder Benzolring ersetzt werden, und nicht alle vier Stellungen müssen besetzt sein, aber das ist die grundlegende Struktur. Es ist vielleicht nicht immer klar geworden, daß die drei wirksamsten und bestbekanntesten karzinogenen Kohlenwasserstoffe substituierte Phenanthrensysteme enthalten, nämlich Methylcholanthren, 3,4-Benzpyren und 1,2,5,6-Dibenzanthracen.

Wenn ein karzinogenes Molekül auch nur teilweise hydriert wird, verliert es seine Wirksamkeit, und ebenso ist der Ersatz von Methylgruppen in einer solchen Verbindung durch Äthyl- oder höhere Alkylgruppen von einem vollständigen Schwinden der Aktivität begleitet. Das kann nur bedeuten, daß ein karzinogener Kohlenwasserstoff absolut flach sein muß. Ein Cyclohexanring ist nicht mehr eben — wie wir wissen — und während das Kohlenstoffatom einer Methylgruppe in der Ebene des zugehörigen aromatischen Rings liegen muß, kann in einer Äthylgruppe das zweite Kohlenstoffatom irgendeine räumliche Stellung einnehmen und aus der Molekülebene herausragen. Die ebene Struktur ist eine notwendige, aber nicht eine hinreichende Bedingung für die karzinogene Wirkung. 1,2-Benzanthracen ist wie 1,2,5,6-Dibenzanthracen ein 2,3-disubstituiertes Phenanthren, aber es ist nicht karzinogen. Offensichtlich: das Molekül muß auch eine gewisse kritische Größe haben.

Diese Tatsachen, zusammen mit der ganz außergewöhnlichen Erscheinung, daß ein Kohlenwasserstoff, eine Verbindung ohne irgendeine haptophore Gruppe, eine so ausgesprochene biologische Wirksamkeit besitzt, können die Grundlage für eine Hypothese über den Mechanismus der karzinogenen Wirkung bilden<sup>35</sup>. Wir vermuten, daß diese Kohlenwasserstoffe an einer Oberfläche der Zelle oder eines biologisch notwendigen Zellproteins adsorbiert werden, wo sie eine Reaktion mechanisch verhindern. Nur wenn das Molekül flach ist und wenn es keine polaren Gruppen enthält, kann es als Ganzes adsorbiert werden; nur wenn seine Fläche groß genug ist, kann es die biologisch aktive Fläche, z. B. die prosthetische Gruppe des angegriffenen Zelleiweißmoleküls, völlig bedecken. Solch eine — ich möchte sagen — mikrogeometrische Betrachtungsweise ist

vielleicht weniger ungewöhnlich, als es im ersten Augenblick scheinen möchte. Man hat versucht, den Antagonismus des Prontosils und der p-Aminobenzoensäure auf die fast identische geometrische Form der beiden Moleküle zurückzuführen, in der Annahme, daß die Säure den notwendigen Baustein eines biologisch aktiven Konstituenten der Bakterienzelle bildet und daß es einfach in der Synthese dieses Konstituenten durch Prontosil ersetzt werden kann, das aber zu einem biologisch unbrauchbaren Endprodukt führt. Ebenso hat MAX BERGMANN<sup>36</sup> gefordert, daß das Enzym Dipeptidase genau auf den Sechsering passen muß, den das Dipeptid darstellt, um seine Wirksamkeit entfalten zu können.



Solch eine Erklärungsweise würde auch die Tatsache verständlich erscheinen lassen, daß die karzinogene Wirkung solcher polyzyklischer Kohlenwasserstoffe durch andere, sehr ähnliche polyzyklische Substanzen verhindert werden kann, z. B. die von 1,2,5,6-Dibenzanthracen durch 1,2,5,6-Dibenzacridin<sup>37</sup> oder die von Methylcholanthren durch 1,2,5,6-Dibenzfluoren<sup>38</sup>, beides nicht karzinogene Substanzen. Das könnte möglich sein, wenn diese Substanzen leichter adsorbiert werden als der karzinogene Kohlenwasserstoff, — was in dem erst erwähnten Falle leicht verständlich wäre.

Es wäre vermessen, weiter über den Effekt der adsorbierten karzinogenen Substanzen oder gar über die Frage spekulieren zu wollen, ob man aus diesen Erfahrungen und Überlegungen etwas über die spontanen Tumoren lernen kann. Aber ich glaube, daß unsere Erklärung richtig ist und so den synthetischen Krebs — wenn man diesen Ausdruck gebrauchen darf — als eine Stoffwechselstörung erscheinen läßt. Der organische Chemiker kann befriedigt darauf hinblicken, daß, als dieses interessante biologische Problem auftauchte, die synthetischen Methoden zur Hand waren, die eine schnelle Durchforschung des Gebietes ermöglichten.

<sup>35</sup> MAX BERGMANN und Mitarbeiter, *J. Biol. Chem.* **111**, 225 (1935); **115**, 593 (1936); **119**, 707 (1937); **124**, 1, 7 (1938).

<sup>37</sup> LACASSAGNE, BUU-HOI, DAUDEL und RUDALG, *C. R. Soc. Biol.* **138**, 282 (1944); *Chem. Abstr.* **39**, 4137 (1945).

<sup>38</sup> LACASSAGNE, BUU-HOI und CAGNIANT, *C. R. Soc. Biol.* **138**, 16 (1944); *Chem. Abstr.* **39**, 4137 (1945).

<sup>36</sup> F. BERGMANN, *Cancer Res.* **2**, 660 (1942).