

fiziert. b) Ginge die entstandene Aktivität dennoch auf Bakterienbefall zurück, so müßte eine Variation der Zeit zwischen den Ausfällungen die Größe des Effektes ändern. Das war nicht der Fall. c) Ein Zusatz von antibakteriell wirkendem Toluol zur Lösung brachte keine Veränderung des Effektes. — 4. Der Gedanke, daß äußere Felder (etwa das Erdmagnetfeld) zu einer D/L-Diskriminierung führen könnten, ist nicht haltbar.

Zur Zeit bleibt uns zur Deutung der Befunde nur die Annahme unterschiedlicher Lösungswärmen für D- und L-Kristalle des Natrium-ammonium-tartrats. Und das bedeutet letzten Endes, daß sich die Gitterenergien dieser enantio-

[\*] Dr. W. Thiemann und Prof. Dr. K. Wagener  
Institut für Physikalische Chemie  
der Kernforschungsanlage Jülich GmbH und  
Lehrstuhl für Biophysik der Technischen Hochschule Aachen  
517 Jülich 1, Postfach 365

mophen Kristalle unterscheiden müßten, was wiederum nur die Folge eines asymmetrischen Wechselwirkungsbeitrages sein könnte. Aus unseren Messungen ergäbe sich ein relativer Unterschied der Lösungswärmen (bzw. der Gitterenergien) von einigen  $10^{-5}$ . Wir versuchen, die offensichtlichen Konsequenzen des Phänomens auf anderen Wegen und an anderen Systemen zu prüfen.

Eingegangen am 10. Juli 1970 [Z 251]

[1] E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw-Hill, New York 1962, S. 44–45; Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966, S. 52–53.

[2] Vorzeichen und Betrag der optischen Drehung einer Verbindung hängen von der Wellenlänge des polarisierten Lichtes ab. Wir benutzten ein Spektropolarimeter Cary 60 der Fa. Cary Instruments/Variian,  $\lambda = 280 \text{ nm}$ .

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Carcinogene alkylierende Substanzen. Chemische Konstitution und Wirkung<sup>[\*\*]</sup>

Von Hermann Druckrey<sup>[\*]</sup>

Die Verhütung von Krebs setzt die Aufklärung der möglichen Ursachen und ihrer Wirkungsweise voraus. Gleichzeitig ist die experimentelle Erzeugung der verschiedenen Geschwulsttypen wichtig, die als „Modelle“ für morphogenetische, biochemische, immunologische und chemotherapeutische Untersuchungen benötigt werden. Zur Erreichung spezifischer Wirkungen wurde das in der Krebschemotherapie (Honvan, Endoxan) bereits bewährte „Transportprinzip“ benutzt, d.h. die Anwendung von Substanzen, aus denen die eigentliche „Wirkform“ erst im Stoffwechsel entsteht. Drei Substanzgruppen werden systematisch untersucht, nämlich N-Nitroso-Verbindungen, Hydrazo-, Azo- und Azoxyalkane sowie 1-Aryl-3,3-dialkyltriazene. Der erste und entscheidende Schritt liegt bei diesen Gruppen in einer enzymatischen  $\alpha$ -C-Hydroxylierung an einem Alkylrest, der als Aldehyd abgespalten wird. Intermediär entsteht dann wahrscheinlich ein Alkyldiazohydroxid oder ein Alkyldiazonium als alkylierende „Wirkform“. Die Alkylierung von Nucleinsäuren, vor allem am N-7 des Guanins, konnte nachgewiesen werden. Die dadurch bewirkte Veränderung des genetischen Codes in Zellen wird als Ursache ihrer krebsigen Entartung angesehen.

Die Untersuchungen ergaben hoch spezifische Wirkungen. Symmetrische Dialkylnitrosamine erzeugten vorwiegend Leberkrebs, unsymmetrische dagegen Carcinome der Speiseröhre. Methyl-butylnitrosamin war bei Inhalation noch mit 0.05 ppm carcinogen. Die schon heterolytisch spaltbaren Acylalkylnitrosamide wirkten lokal und erzeugten bei oraler Gabe Krebs im Vormagen, Acetyl-methylnitrosoharnstoff dagegen speziell im Drüsennmagen. Das stabile und chemisch wichtige N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid erwies sich demgegenüber als recht ungefährlich. Bei intravenöser Injektion ergaben sich auffällige Unterschiede. Methylnitrosurethan führte zu Lungenkrebs, Methylnitroso-harnstoff dagegen zu Krebs im Gehirn.

In der Reihe der Hydrazo-, Azo- und Azoxyalkane erzeugten die Methyl-Verbindungen selektiv Krebs im Dickdarm und Rectum, die Äthyl-Homologen dagegen niemals, sondern maligne Tumoren im Gehirn, besonders im Olfaktorius, ferner Brustkrebs und Leukämien. 1-Methyl-2-benzylhydrazin nahm eine Mittelstellung ein. Das als Initiator von Radikal-Reaktionen wichtige Azoisobutyronitril war nicht carcinogen, ebenso aliphatische Hydrazide, Azine und Hydrazone, wohl aber Methyl-benzaldehyd- und Nicotinaldehyd-hydrazone.

1-Aryl-3,3-dialkyltriazene erwiesen sich als hoch wirksame neurotrope Carcinogene. Die Wirksamkeit nahm in der Reihenfolge: Phenyl, 3-Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Methyl, Äthyl zu. Die Monoalkyl-Verbindungen, die nach O. Dimroth (1905) als „stabilisierte Diazoalkane“ alkylierend wirken, erzeugten lokale Tumoren. Die Methylierung von Guanin an N-7 konnte in vitro und in vivo nachgewiesen werden.

In transplacentaren Versuchen führte eine einmalige kleine Dosis von Äthyl-Verbindungen aus allen drei Stoffklassen an schwangeren Ratten später bei praktisch allen Nachkommen zu bösartigen Geschwülsten im Gehirn und Nervensystem, Azoäthan auch bei Inhalation. Die Methyl-Homologen waren hier entweder garnicht oder nur schwach wirksam, ebenso Dialkylnitrosamine.

Da die „Wirkformen“ in allen drei Substanzgruppen die gleichen sind, nämlich die Alkyldiazonium-Verbindungen, muß die Spezifität der Wirkungen auf das ganze Molekül der „Transportformen“ oder auf deren enzymatische Aktivierung bezogen werden. Der Nachweis carcinogener Eigenschaften bei Diazomethan und Diazoessigester sowie bei direkt wirkenden Alkyianten wie Alkyhalogeniden, Aziridinen, Dialkylsulfaten und 1,3-Propansulton bedeutet eine wesentliche Stütze der Alkylierungstheorie. Auf die möglichen Gefahren direkter oder indirekter alkylierender Substanzen sei hingewiesen.

[GDCh-Ortsverband Nordbayern, am 26. Juni 1970 in Erlangen] [VB 246]

[\*] Prof. Dr. H. Druckrey  
Forschergruppe Präventivmedizin  
am Max-Planck-Institut für Immunbiologie  
78 Freiburg, Stefan-Meier-Straße 8

[\*\*] Unter experimenteller Mitarbeit von R. Preußmann, S. Ivankovic, F. Matzkies, Ch. Landschütz und H. Kruse.

### Die Bedeutung der Monoterpenchemie heute

Von Günther Ohloff<sup>[\*]</sup>

Ihre enorme strukturelle Vielfalt, die festgelegte Stereochemie und die meist leichte Zugänglichkeit machen die Monoterpene heute und in Zukunft zu idealen Modellverbindungen bei der Behandlung von Problemen der modernen organischen Chemie. Dieses wurde an den beiden folgenden Themenkreisen demonstriert: 1. Thermisch induzierte Reaktionen; 2. Chiralität von  $\alpha$ -Janon und seine Verknüpfung mit entsprechenden Carotinoiden.

Die thermische Isomerisierung der Diastereomeren des Pinans, 2-Pinanols, Verbenols sowie des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pinens und