

J. W. Cook: Chemische Beiträge zum Krebs-Problem.

[Zusammenfassender Vortrag, gehalten in d. besonder. Sitzung d. Deutschen Chemischen Gesellschaft am 8. Februar 1936.]

(Eingegangen am 24. Januar 1936.)

Meine Damen und Herren!

Zunächst möchte ich Ihnen sagen, wie hoch ich die Ehre zu schätzen weiß, die Sie mir durch die Einladung, an diesem Abend vor Ihnen zu sprechen, erwiesen haben, und wie sehr ich die Gelegenheit begrüße, dabei als Mitglied des Vorstandes der „Chemical Society“ Ihnen die freundschaftlichen Grüße des Vorstandes unserer englischen „Chemical Society“ zu überbringen.

Das normale Wachstum der Zellen wird von dem Organismus als Ganzes beherrscht; aber die Zell-Wucherung, die bei der als Krebs bekannten Krankheit erfolgt, ist der Kontrolle des Organismus nicht mehr unterworfen. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß das Zell-Wachstum bei bösartigen Geschwülsten völlig regellos ist, denn es gibt viele verschiedene Arten von bösartigen Geschwülsten, und alle entwickeln sich in typischer Weise. Das wesentliche Problem der Entstehung des Krebses ist ein zweifaches, nämlich die Natur der Zell-Veränderung, die für das Verhalten der bösartigen Zelle verantwortlich ist, und die Art und Weise, wie diese Veränderung zustande kommen kann. Die Natur der Veränderung ist noch Gegenstand von Vermutungen, aber die Frage, wie diese Veränderung in einigen Fällen herbeigeführt werden kann, darf als gelöst angesehen werden. Der Krebs ist jetzt eine Krankheit, die experimentell, willkürlich durch verschiedene Mittel hervorgerufen werden kann, wie Radium, X-Strahlen, ultraviolettes Licht, Steinkohlenteer und die chemischen Substanzen, die in diesem Vortrag beschrieben werden sollen. Bekanntlich verursachen X-Strahlen, Radium und Steinkohlenteer bei Menschen Krebs. Diese verschiedenen Agenzien sind nicht so verschiedenartig, wie es auf den ersten Blick scheinen könnte. Die Haut enthält nämlich Substanzen, wie die Vorstufe des Vitamins D, welche sich unter dem Einfluß des ultravioletten Lichtes leicht chemisch verändern. Daher können die physikalischen krebs-erregenden Mittel möglicherweise so wirken, daß sie die normalen Bestandteile des Gewebes in krebs-erregende chemische Verbindungen umwandeln. Diese Ansicht bedarf indessen noch des Beweises.

Einige Autoritäten reihen den Krebs in die Kategorie der Virus-Krankheiten ein und halten einen filtrierbaren Organismus für den Erreger. Diese Auffassung stützt sich auf experimentelle Arbeiten über Tumoren bei Vögeln, besonders über das Rous-Sarkom der Hühner. Die Virus-Theorie hat durch die Arbeiten über Krebs bei Säugetieren keine besondere Stütze erhalten. Ihre Verfechter sind gezwungen, einen weit verbreiteten Virus anzunehmen, der, unter gewöhnlichen Umständen unschädlich, durch verschiedene äußere Faktoren aktiviert werden kann¹⁾. In den letzten Jahren ist besonders im Forschungs-Institut des Krebs-Hospitals in London gezeigt worden, daß mit einer Anzahl von reinen chemischen Verbindungen bekannter molekularer Struktur bei einem großen Prozentsatz der behandelten Tiere Krebs erregt werden kann. Läßt man die krebs-erregende Verbindung auf die Haut einwirken, so entsteht ein Carcinom, während subcutane Injektion

¹⁾ s. z. B. Andrewes, Lancet 227, 63, 117 [1934].

in die Gewebe ein Sarkom hervorruft²⁾. Wenn ein und dieselbe Verbindung zu beiden Tumoren-Arten führen kann, dann muß der Unterschied zwischen diesen histologisch verschiedenen Typen von Krebs hauptsächlich in dem angegriffenen Gewebe liegen. Bei Versuchen, die im Forschungs-Institut unseres Krebs-Hospitals ausgeführt wurden, sind Sarkome, die ursprünglich bei Mäusen durch chemische, krebs-erregende Agenzien verursacht wurden, durch Übertragung auf andere Tiere durch mehr als 140 Generationen erhalten geblieben, was beweist, daß einmal begonnene bösartige Wucherungen die weitere Gegenwart des ursprünglichen krebs-erregenden Agens nicht mehr benötigen. Die durch chemische Mittel verursachten Tumoren zeigen die gewöhnlich angenommenen Kennzeichen der Bösartigkeit. Zum Beispiel dringen sie in den Muskel ein und verursachen Metastasen. Letztere sind sekundäre Tumoren, die durch Verschleppung von Krebs-Zellen auf dem Blut- oder Lymph-Wege entstanden sind. Wir konnten in vielen Fällen nicht nur die Entstehung von primären Tumoren, sondern auch von sekundären Gewächsen in der Lunge, in den Axillar-Drüsen und (bei einem Huhn) im Herzen und in der Leber zeigen.

Die Entdeckung der chemischen krebs-erregenden Stoffe war das Ergebnis der Auffindung der krebs-erregenden Eigenschaften des Steinkohlenteers, des Tonschieferöls und der mineralischen Schmieröle. An dieser Stelle dürfte es angebracht sein, in großen Zügen etwas über die ältere Geschichte dieses Gegenstandes zu sagen: Daß der Krebs als eine gewerbliche Krankheit angesehen werden könne, wurde zuerst von Percivall Pott vermutet, der in seinen 1775 veröffentlichten „Chirurgical Observations“ den unter Schornsteinfeuern vorherrschenden Hautkrebs beschrieb. Er stellte fest, daß dieser Berufsstand dem Hautkrebs mehr ausgesetzt ist als die übrige Bevölkerung, und daß die Krankheit ebenso mit der Beschäftigung zusammenhing, wie die Blei-Vergiftung, die als Gewerbe-Krankheit schon bekannt war. Pott schrieb diesen Schornsteinfeger-Krebs irgend einer besonderen Eigenschaft des Rußes zu, mit dem diese Arbeiter in Berührung kommen. Aber erst Passey³⁾ konnte im Jahre 1922 zeigen, daß Hautkrebs experimentell bei Tieren hervorgerufen werden kann, wenn man sie mit einem ätherischen Extrakt aus Ruß bestreicht. Die experimentelle Erregung von Krebs war jedoch schon 1915, zuerst von Yamagiwa und Ichikawa⁴⁾, ausgeführt worden, die bösartige Tumoren durch Auftragen von Steinkohlenteer auf das Ohr des Kaninchens hervorgerufen konnten, dann durch Tsutsui⁵⁾ 1918, der die Rückenhaut der Maus in ähnlicher Weise behandelte. Dieses Verfahren ist heute die meist angewandte Standard-Methode, um Substanzen auf ihre krebs-erregenden Eigenschaften zu prüfen. Bei der Maus treten die Tumoren erst nach einer latenten Periode von etwa 3—6 Monaten nach dem Beginn der Teer-Behandlung auf. Ähnliche Erscheinungen wurden bei Menschen beobachtet. Arbeiter, die mit Teer, mineralischen Schmierölen, schottischem Schieferöl und derartigen Produkten zu tun haben, neigen nur nach längerer Einwirkungs-Dauer dieser

²⁾ Burrows, Hieger u. Kennaway, Amer. Journ. Cancer **16**, 57 [1932]; Burrows, Proceed. Roy. Soc. London (B) **111**, 238 [1932]; Amer. Journ. Cancer **17**, 1 [1933]; Barry u. Cook, Amer. Journ. Cancer **20**, 58 [1934].

³⁾ Passey, Brit. med. Journ. **1922** II, 1112.

⁴⁾ Yamagiwa u. Ichikawa, Mitteil. med. Fakultät. Kaiserl. Univ. Tokyo **15**, 295 [1915].

⁵⁾ Tsutsui, Gann **XII**, 17 [1918].

Stoffe — gewöhnlich erst nach 10—15 Jahren — dazu, sich den Haut-Krebs zuzuziehen.

Die synthetischen krebs-erregenden Kohlenwasserstoffe sind die Frucht von Bemühungen, die das Ziel verfolgten, die für die krebs-erregende Wirkung des Steinkohlenteers und ähnlicher Gemische verantwortlichen Bestandteile ausfindig zu machen. Den bekannten Bestandteilen fehlte die krebs-erregende Aktivität. Bloch und Dreifuß⁶⁾ zeigten 1921, daß die im Steinkohlenteer vorhandene aktive Substanz eine neutrale, stickstofffreie Verbindung ist, die ein Pikrat bildet. Sie kommt in der höchst-siedenden Fraktion des Teers (oberhalb 400°) vor und ist genügend beständig, um bei dieser Temperatur destilliert zu werden. Stark krebs-erregende Fraktionen erhielt Kennaway⁷⁾ im Jahre 1924 aus den durch Erhitzen von Isopren oder Acetylen in einer Wasserstoff-Atmosphäre gebildeten teerigen Produkten, sowie auch aus den hochsiedenden Anteilen des Gemisches, das Schroeter⁸⁾ ursprünglich bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Tetrahydronaphthalin gewonnen hatte. Diese wichtige Arbeit zeigte, daß die wirksame Substanz ein Kohlenwasserstoff ist, und lenkte die Aufmerksamkeit zum ersten Mal auf polycyclische Kohlenwasserstoffe. 1927 machte Mayneord die Beobachtung, daß die bekannten krebs-erregenden Gemische starke Fluorescenz besitzen und ein charakteristisches Fluorescenz-Spektrum mit drei Banden⁹⁾ mit Kanten kurzer Wellenlänge bei ungefähr 4040, 4270 und 4540 Å geben. Damit besaß man einen entscheidenden Anhaltspunkt für die nachfolgenden Untersuchungen am Krebs-Hospital, besonders, als man fand, daß der polycyclische aromatische Kohlenwasserstoff 1.2-Benzanthracen genau dasselbe Fluorescenz-Spektrum gibt, mit dem einzigen Unterschied, daß die Banden nach kürzeren Wellenlängen hin verschoben sind.

Durch diese Beobachtungen angeregt, führte Kennaway 1929 mit einer Anzahl komplizierterer Kohlenwasserstoffe, die in Beziehung zum 1.2-Benzanthracen stehen, das gerade durch die synthetische Methode von Clar¹⁰⁾ in Scholls Laboratorium in Dresden zugänglich geworden war, Proben auf deren krebs-erregende Wirkung aus. Einer von diesen, das 1.2, 5.6-Dibenzanthracen, besaß krebs-erregende Eigenschaften, die auch bei sehr weitgehender Reinigung nicht vermindert wurden^{11) 12)}.

Im selben Jahr begann ich über die Synthese von Homologen und anderen Derivaten des 1.2-Benzanthracens zu arbeiten, um eine Verbindung zu erhalten, die in jeder Hinsicht das charakteristische Fluorescenz-Spektrum von krebs-erregenden Teeren und Gemischen geben sollte¹³⁾. Wir kennen

⁶⁾ Bloch u. Dreifuß, Schweizer med. Wchschr. **51**, 1033 [1921].

⁷⁾ Kennaway, Journ. Path. Bact. **27**, 233 [1924]; Brit. med. Journ. **1925** II, 1.

⁸⁾ Schroeter, B. **57**, 1990 [1924].

⁹⁾ Mayneord u. Roe haben kürzlich 1.2-Benzpyren, das für dieses Spektrum (s. S. 44) verantwortlich ist, nochmals untersucht und finden bei Anwendung einer größeren Dispersion, daß das Spektrum mehrere Banden enthält. Die Maxima liegen schätzungsweise bei 4055, 4110, 4180, 4310, 4580, 4880 und 5500 Å.

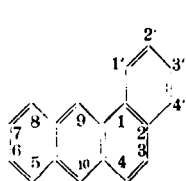
¹⁰⁾ Clar, B. **62**, 350, 1574 [1929]; Clar, John u. Hawran, B. **62**, 940 [1929]; Clar, Wallenstein u. Avenarius, B. **62**, 950 [1929]; vergl. Fieser u. Dietz, B. **62**, 1827 [1929].

¹¹⁾ Kennaway u. Hieger, Brit. med. Journ. **1930** I, 1044.

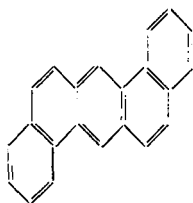
¹²⁾ Cook, Hieger, Kennaway u. Mayneord, Proceed. Roy. Soc. London (B) **111**, 456 [1932].

¹³⁾ Cook, Journ. chem. Soc. London **1930**, 1087.

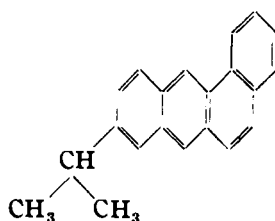
jetzt eine beträchtliche Anzahl von Benzanthracen-Derivaten, die bösartige Tumoren bei Mäusen hervorrufen. Die erste so dargestellte krebs-erregende Verbindung war das 6-Isopropyl-1.2-benzanthracen¹⁴⁾.



1.2-Benzanthracen



1.2, 5.6-Dibenzanthracen



6-Isopropyl-1.2-benzanthracen

Wie zu erwarten, bestand keine rechte Beziehung zwischen dem Fluoreszenz-Spektrum und der krebs-erregenden Wirkung, denn gewisse inaktive Verbindungen ergaben Spektren, die fast genau mit dem Fluoreszenz-Spektrum von krebs-erregendem Teer übereinstimmten, während einige der krebs-erregenden Verbindungen relativ große Abweichungen von diesem Spektrum zeigten. Als qualitativer Wegweiser indessen ist das Fluoreszenz-Spektrum von unschätzbarem Wert gewesen.

Die Untersuchung einer ziemlich großen Reihe von Homologen des 1.2-Benzanthracens hat ergeben, daß sich krebs-erregende Eigenschaften entwickeln, wenn Substituenten in die Stellungen 5 oder 6, oder in beide Stellungen, eingeführt werden^{15,16)}. Dies wird durch folgende Tabelle belegt, aus welcher die Anzahl der Tumoren ersichtlich ist, die mit den krebs-erregenden einfachen Derivaten des 1.2-Benzanthracens erhalten wurden.

Tabelle.

Verbindung	Anzahl der Mäuse	Tumoren:	
		Epitheliome	Papillome
1.2-Benzanthracen	80	1	0
4-Methyl-1.2-benzanthracen	10	0	1
5-Methyl-1.2-benzanthracen	10	5	2
5-n-Propyl-1.2-benzanthracen	20	3	2
6-Methyl-1.2-benzanthracen	10	2	1
5.6-Dimethyl-1.2-benzanthracen	20	16	0
6.7-Dimethyl-1.2-benzanthracen	20	0	2
6-Isopropyl-1.2-benzanthracen	17	10	1
5.6-Cyclopenteno-1.2-benzanthracen	70	20	6
6.7-Cyclopenteno-1.2-benzanthracen	10	6	1

Die Regelmäßigkeit, mit der bösartige Tumoren durch Benzanthracen-Derivate mit 5.6-Substituenten im Gegensatz zu Substituenten in anderen Stellungen hervorrufen werden, gibt ein anschauliches Bild von der ziemlich eng umgrenzten Spezifität der krebs-erregenden Eigenschaft. Es ist klar,

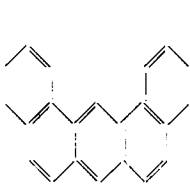
¹⁴⁾ Cook, Journ. chem. Soc. London 1932, 456.

¹⁵⁾ Cook, Proceed. Roy. Soc. London (B) 111, 485 [1932].

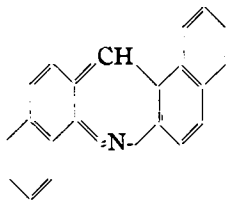
¹⁶⁾ Barry, Cook, Haslewood, Hewett, Hieger u. Kennaway, Proceed. Roy. Soc. London (B) 117, 318 [1935].

daß die krebs-erregende Fähigkeit eine konstitutive Eigenschaft ist, die von einer bestimmten Molekular-Struktur abhängig und nicht eine allgemeine Eigenschaft aller Verbindungen dieser Gruppe ist. In diesem Zusammenhang sei die Empfindlichkeit des krebs-erregenden Moleküls gegen geringfügige Struktur-Änderungen erwähnt. Eine Untersuchung verschiedener Derivate des 1,2, 5,6-Dibenzanthracens hat gezeigt, daß die krebs-erregende Aktivität durch Einführung von Substituenten gewöhnlich vermindert und manchmal vollständig unterdrückt wird. Hydrierung hat dieselbe Wirkung, so daß selbst 9,10-Dihydro-1,2, 5,6-dibenzanthracen sehr geringe Aktivität besitzt. Über analoge Resultate berichten Schürch und Winterstein¹⁷⁾, die mit einem Tetrahydro-Derivat des stark krebs-erregenden 1,2-Benzpyrens (weiter unten erwähnt) keine Tumoren erzielen konnten; sie beobachteten ebenfalls, daß eine Methylgruppe die krebs-erregende Aktivität dieses Kohlenwasserstoffs verminderte. Unsere eigenen Versuche mit Homologen des 1,2-Benzanthracens und 1,2, 5,6-Dibenzanthracens haben gezeigt, daß die Einführung der Methylgruppe in die Stellungen 2' oder 3' eine Verminderung der anregenden Wirkung der Gruppen in 5- und 6-Stellung zur Folge hat. Die 2'.6- und 3'.6-Dimethyl-Derivate des Benzanthracens haben keine Tumoren ergeben, während das 6-Methyl-Derivat schwache Aktivität zeigte.

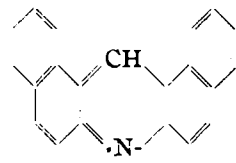
Im Gegensatz zu diesen Resultaten, die einen hohen Grad von Spezifität dartun, fand man auch, daß krebs-erregende Aktivität nach verhältnismäßig großen Veränderungen in der molekularen Struktur manchmal erhalten bleiben kann. So ist das 1,2, 5,6-Dibenzanthracen ein mäßig aktives Agens, und das 1,2, 7,8-Dibenzanthracen nur sehr schwach aktiv. In diesen beiden Kohlenwasserstoffen kann ein Kohlenstoffatom durch Stickstoff ersetzt werden, ohne daß die Aktivität vollständig verloren geht, denn 1,2, 5,6-Dibenzacridin und 3,4, 5,6-Dibenzacridin haben bösartige Tumoren erzeugt, wenn auch erst nach einer langen Latenz-Zeit. In diesen stickstoff-haltigen Verbindungen steigt die Aktivität im Vergleich zu den Kohlenwasserstoffen in umgekehrter Reihenfolge, denn 3,4, 5,6-Dibenzacridin erwies sich wirksamer als die 1,2, 5,6-Verbindung¹⁶⁾.



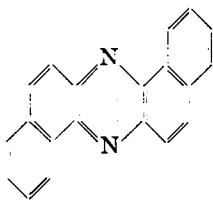
1,2, 7,8-Dibenzanthracen



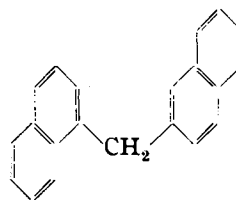
1,2, 5,6-Dibenzacridin



3,4, 5,6-Dibenzacridin



1,2, 5,6-Dibenzphenazin



1,2, 5,6-Dibenzfluoren

¹⁷⁾ Schürch u. Winterstein, Ztschr. physiol. Chem. **236**, 79 [1935].

Ersatz des zweiten *meso*-Kohlenstoff-Atoms durch Stickstoff führt zu vollständigem Verlust der krebs-erregenden Fähigkeit; 1,2,5,6-Dibenzphenazin erzeugt keine Tumoren. Das Vorliegen des Anthracen- oder Phenanthren-Typus ist im übrigen nicht wesentlich, denn auch 1,2,5,6-Dibenzfluoren¹⁸⁾ zeigte schwache Aktivität; es gab bei einem Versuch, der noch im Gang ist, in einer Reihe von 20 Mäusen nach etwa einem Jahr drei Tumoren (2 Epitheliome; eins der mit Krebs befallenen Tiere ist noch am Leben).

Eine systematische Untersuchung von tetracyclischen und pentacyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen mit ganz aus Benzol-Ringen bestehenden Molekülen hat die interessante Tatsache ergeben, daß 3,4-Benzphenanthren¹⁹⁾ ein krebs-erregender Kohlenwasserstoff ist, wenn auch von geringerer Aktivität, als die wichtigeren Glieder der krebs-erregenden Kohlenwasserstoffe in der Benzanthracen-Gruppe. Es war der einzige krebs-erregende Kohlenwasserstoff, der mit dem Benzanthracen-Typ nicht strukturell verwandt war, abgesehen von den kürzlich mitgeteilten Beobachtungen von Morton, Clapp und Branch¹⁹⁾, die Tumoren mit *symm.* Triphenyl-benzol und Tetraphenyl-methan erhielten. Obwohl die krebs-erregende Wirkung dieser Verbindungen gering ist, so sind die Resultate, wenn sie sich bestätigen sollten, doch von großem Interesse, weil sie zeigen, daß die Wirkung nicht an ein kondensiertes Ring-System gebunden ist. Wir haben natürlich immer vermutet, daß noch andere unerwartete Verbindungs-Klassen krebs-erregende Eigenschaften besitzen können. Einen Anhaltspunkt dafür gab auch die Beobachtung von Browning und Cohen²⁰⁾, die bei einer Prüfung auf trypanocide Wirkung nach Injektion eines Styryl-chinolin-Derivates, das wenig strukturelle Ähnlichkeit mit den krebs-erregenden Kohlenwasserstoffen hat, Sarkome erhielten.

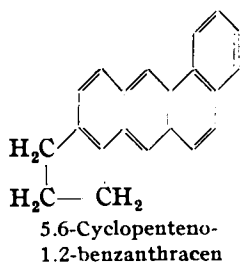
Da keines von den krebs-wirksamen einfachen Benzanthracen-Derivaten als Bestandteil des Steinkohlenteers oder Mineralöls bekannt war, konnte nicht behauptet werden, daß der krebs-erregende Bestandteil solcher Gemische gefunden sei. Augenscheinlich handelte es sich um eine viel wirksamere Substanz als unsere synthetischen krebs-erregenden Kohlenwasserstoffe, denn ein aktiver Teer ergab in merklich kürzerer Zeit Tumoren, als 1,2,5,6-Dibenzanthracen oder 5,6-Cyclopenteno-1,2-benzanthracen, die die am meisten aktiven Glieder der Benzanthracen-Gruppe sind, denen wir bis 1932 begegnet waren. So wurde die Aufmerksamkeit wieder auf dieses Problem gelenkt: Hieger²¹⁾ begann eine systematische Fraktionierung von 2000 kg eines krebs-erregenden Steinkohlenteer-Pechs, wobei er wiederum das Fluoreszenz-Spektrum als Wegweiser bei der Auswahl der weiter zu behandelnden Fraktionen benutzte.

¹⁸⁾ Cook, Dansi, Hewett, Iball, Mayneord u. Roe, Journ. chem. Soc. London **1935**, 1319.

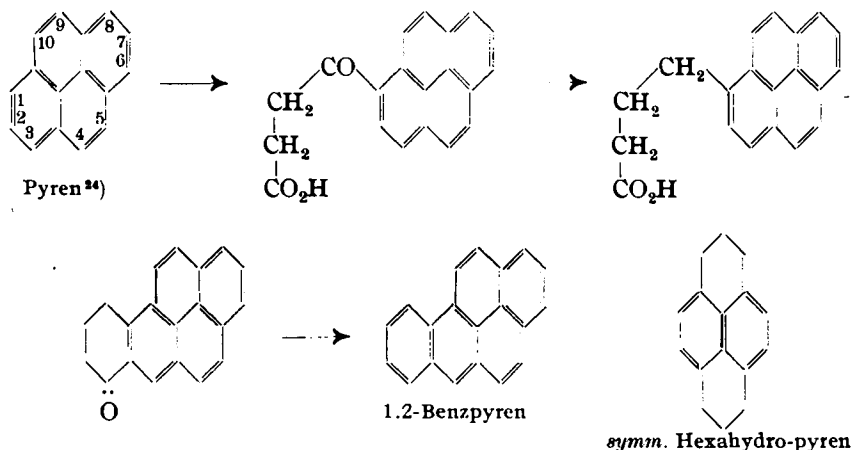
¹⁹⁾ Morton, Clapp u. Branch, Science **82**, 134 [1935].

²⁰⁾ Browning, Cohen, Cooper, Ellingworth u. Gulbransen, Proceed. Roy. Soc. London (B) **118**, 300 [1933].

²¹⁾ Hieger, Journ. chem. Soc. London **1933**, 395.



Durch die Konzentrations-Methoden — fraktionierte Destillation, Extraktion und Krystallisation der Pikrate — erhielt er das aktive Material schließlich als bereits krystallinisches Rohprodukt, aus dem Hewett und ich einen reinen Kohlenwasserstoff isolieren konnten²²⁾. Eine von Glück begünstigte, orientierende chemische Untersuchung führte zu der Vermutung, daß der Kohlenwasserstoff 1,2-Benzpyren sei, was durch die folgende Synthese bestätigt wurde²³⁾:



Die noch mögliche Struktur des 4,5-Benzpyrens wurde durch die Synthese dieses Kohlenwasserstoffes aus *symm.* Hexahydro-pyren nach einer analogen Reaktionsfolge ausgeschlossen. Die Konstitution des *symm.* Hexahydro-pyrens wurde durch Oxydation zu Naphthalin-tetracarbonsäure-(1.4.5.8) bewiesen. Beide, das 1,2-Benzpyren und das aus Steinkohlenteer isolierte, ergaben sogar in sehr starker Verdünnung das charakteristische Fluoreszenz-Spektrum, auf das wir hingewiesen haben, und beide riefen in der Hälfte der Zeit, die unter gleichen Bedingungen beim 1,2, 5,6-Dibenzanthracen erforderlich war, Tumoren auf der Haut von Mäusen hervor¹⁶⁾. Das heißt, mit einer 0,3-proz. Lösung in Benzol entwickelten sich die Tumoren nach etwa 90—100 Tagen. Die starke krebs-erregende Wirkung des 1,2-Benzpyrens ist in verschiedenen Laboratorien bestätigt worden, und dieser Kohlenwasserstoff, der auch zu Bindegewebs-Tumoren führt, wenn er Mäusen oder Ratten injiziert wird, ist ein schnelles und zuverlässiges Mittel zur Bildung von Tumoren für experimentelle Zwecke. Bei der strukturellen Verwandtschaft mit dem 1,2-Benzanthracen ist es beachtenswert, daß die Anel-

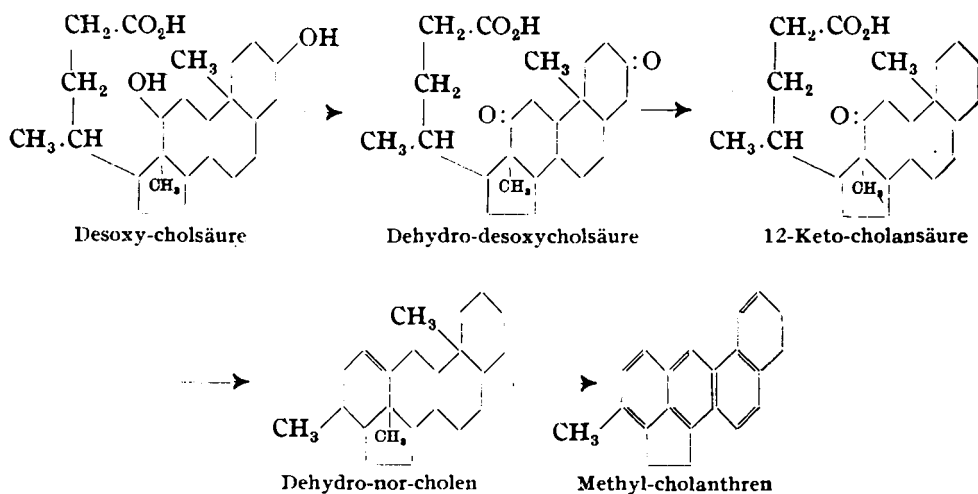
²²⁾ Cook, Hewett u. Hieger, Journ. chem. Soc. London 1933, 396.

²³⁾ Cook u. Hewett, Journ. chem. Soc. London 1933, 398.

²⁴⁾ Bei Benutzung dieses Bezifferungs-Systems des Pyren-Ringes, das von dem Internationalen Komitee für organische Nomenklatur vorgeschrieben ist, hatten wir die Tatsache übersehen, daß es von dem in diesen Berichten üblichen Bezifferungs-System abweicht. Nach diesem letzteren System sollte der krebs-erregende Kohlenwasserstoff aus Steinkohlenteer 3,4-Benzpyren benannt werden.

lierung entgegen den bisherigen Befunden bei den Benzanthracen-Homologen an einer anderen Stelle als an der 5.6-Stellung erfolgt ist.

Eine noch kräftiger krebs-erregende Verbindung als 1.2-Benzpyren ist Methyl-cholanthren, dessen krebs-erregende Aktivität wegen seiner Konstitution als 5.6-substituiertes Benzanthracen-Derivat schon vorauszusehen war, bevor man diesen Kohlenwasserstoff dargestellt hatte²⁵). Die besondere Bedeutung des Methyl-cholanthrens liegt nicht so sehr in seiner großen Aktivität, als in der Tatsache, daß es ein Umwandlungs-Produkt von Verbindungen ist, die normalerweise im Körper vorkommen, nämlich der Cholsäure und Desoxy-cholsäure. Methyl-cholanthren²⁶) erhält man durch Dehydrierung und gleichzeitige Eliminierung von 2 quaternären Methylgruppen aus Dehydro-nor-cholen, einem zuerst von Wieland²⁷) 1925 durch thermische Dehydrierung und Kohlensäure-Abspaltung aus 12-Keto-cholansäure dargestellten Kohlenwasserstoff. Da man diese Keton-säure durch Oxydation und nachfolgende Reduktion von Desoxy-cholsäure gewinnen kann, so haben wir in den folgenden Formeln eine Reihe von interessanten Umwandlungen vor uns, die zeigen, wie ein normaler Bestandteil des Körpers durch Reaktionen rein biochemischer Art in eine stark krebs-erregende Verbindung umgewandelt werden kann:



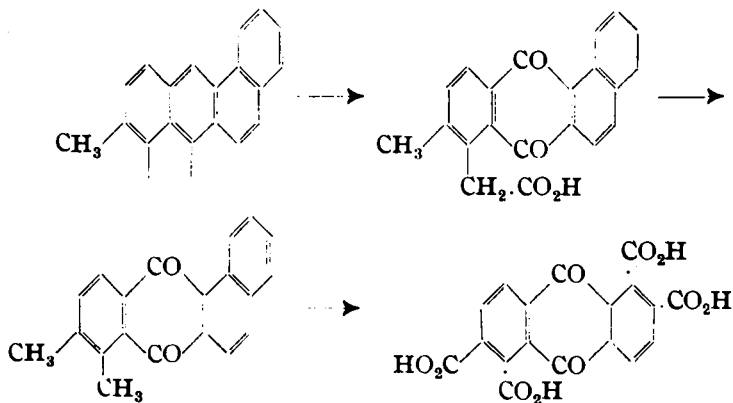
Die Konstitution des Methyl-cholanthrens wurde durch seinen Abbau zum 5.6-Dimethyl-1.2-benzanthrachinon und zur Anthrachinon-tetracarbonsäure-(1.2. 5.6) bewiesen, die sich mit den synthetischen Proben identisch erwiesen²⁸):

²⁵) Cook, *Proceed. Roy. Soc. London (B)* **118**, 277 [1933].

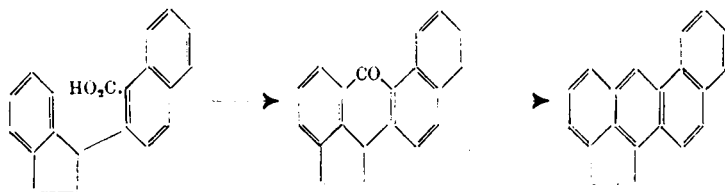
²⁶) Wieland u. Dane, *Ztschr. physiol. Chem.* **219**, 240 [1933]; Cook u. Haslewood, *Chemistry and Industry*, **88**, 758 [1933].

²⁷) Wieland u. Schlichting, *Ztschr. physiol. Chem.* **150**, 273 [1925].

²⁸) Cook u. Haslewood, *Journ. chem. Soc. London* **1934**, 428.



Die Synthese des Methyl-cholanthrens durch Fieser und Seligman²⁹⁾ wurde anfangs 1935 bekannt gegeben; die Synthese der Muttersubstanz Cholanthren ist durch meine Mitarbeiter Haslewood und Mrs. Robinson nach drei verschiedenen Methoden³⁰⁾ ausgeführt worden, von denen zwei auf das Methyl-cholanthren ausgedehnt werden könnten. Die einfachste dieser Methoden beruht im Prinzip auf der Tatsache, daß 2-Alkyl-naphthaline hauptsächlich in 1-Stellung bromiert werden. Wir fanden, daß das Bromierungs-Produkt von 1-[2'-Naphthyl]-hydrinden mit Magnesium unter Bildung einer Grignardschen Lösung reagiert, die Kohlendioxyd absorbierte unter Bildung einer Säure, aus der durch Wasser-Abspaltung und nachfolgende Reduktion Cholanthren leicht erhalten werden konnte:



Die beiden anderen synthetischen Methoden bestätigten die Struktur des Produktes mit größerer Sicherheit, aber sie waren für den praktischen Gebrauch zu mühsam.

Cholanthren ist ebenfalls ein stark aktiver krebs-erregender Kohlenwasserstoff; er ergab, in 0.3-proz. Benzol-Lösung auf die Haut von 50 Mäusen appliziert, 28 Tumoren, von denen die meisten bösartig waren. Der erste dieser Tumoren trat nach 52 Tagen auf, 11 von ihnen etwa nach 110 Tagen³¹⁾.

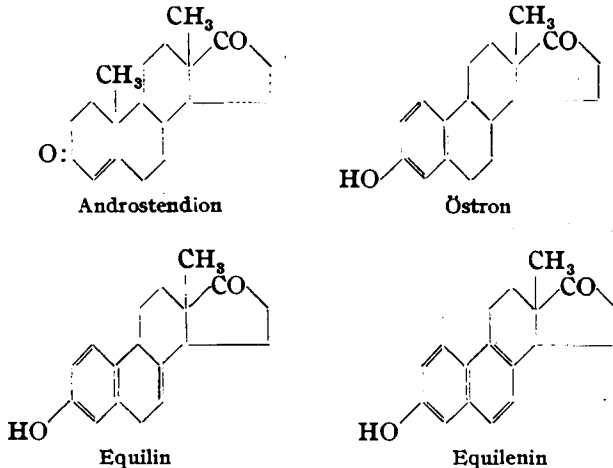
Die strukturelle Beziehung des Methyl-cholanthrens zu den Gallensäuren bietet eine gewisse Stütze für die Anschauung, daß das Auftreten des Krebses nicht nur bei den niederen Tieren, sondern auch beim Menschen in manchen Fällen durch den abnormen Abbau einer Gallensäure

²⁹⁾ Fieser u. Seligman, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 228, 942 [1935].

³⁰⁾ Cook, Haslewood u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **1935**, 667; Cook u. Haslewood, Journ. chem. Soc. London **1935**, 767, 770.

³¹⁾ Unveröffentlichte Versuche (mit E. L. Kennaway).

oder verwandter Verbindungen zu einer krebs-erregenden Verbindung vom Typus des Methyl-cholanthrens verursacht wird. Es ist sicher von Bedeutung, daß die beiden wichtigsten Gallensäuren, Cholsäure und Desoxy-cholsäure eine Hydroxylgruppe in einer für den Ringschluß der Seitenkette günstigen Stellung enthalten, so daß ein hydriertes Cholanthren entstehen kann. Wenn solche Umwandlungen, wie ich sie angedeutet habe, tatsächlich im Körper erfolgen, so müssen sich zwei grundlegende Reaktionen abspielen: Ringschluß der Seitenkette und Dehydrierung des Ring-Systems. Die erste Umwandlungs-Art ist *in vivo* noch nicht bewiesen. Es sind indessen Anzeichen vorhanden, daß der Organismus irgendeinen Faktor enthält, der ein Molekül vom Sterin-Typ dehydrieren kann, denn höchstwahrscheinlich sind die natürlichen Sexual-Hormone (sowohl männliche wie weibliche) Abbauprodukte des Cholesterins. Die Bildung des aromatischen Ringes im Östron muß durch vielleicht indirekte und stufenweise Dehydrierung erfolgen. So liegt es zum Beispiel nach den neueren Untersuchungen von Butenandt³²⁾ und Ruzicka³³⁾ über das männliche Hormon Testosteron und verwandte Verbindungen im Bereich der Möglichkeit, daß Androstendion durch Wegnahme eines Methan-Moleküls in Östron umgewandelt werden kann. Eine weitere Stütze für die Theorie der Dehydrierung *in vivo* liefert die vollständige strukturelle Übereinstimmung des Östrons mit den östrogenen Hormonen Equilin und Equilenin, die von Girard aus Stuten-Harn isoliert wurden. Die Struktur dieser östrogenen Hormone ist durch Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit Cohen und Hewett³⁴⁾ ausgeführt habe, vollständig aufgeklärt.



Wenn sich die Hypothese, daß eine Gallensäure *in vivo* in eine krebs-erregende Verbindung umgewandelt werden kann, auch bestätigen sollte, so ist es doch unwahrscheinlich, daß sie die Entdeckung irgend einer sensationellen

³²⁾ Butenandt u. Hanisch, B. **68**, 1859 [1935]. Butenandt u. Kudszus, Ztschr. physiol. Chem. **237**, 75 [1935].

³³⁾ Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 990, 1264 [1935].

³⁴⁾ Cohen, Cook, Hewett u. Girard, Journ. chem. Soc. London **1934**, 653; Cohen, Cook u. Hewett, Journ. chem. Soc. London **1935**, 445.

„Krebs-Heilmethode“ zur Folge haben wird. Nichtsdestoweniger darf man hoffen, daß die Arbeit in dieser Richtung uns vielleicht die verborgenen Triebkräfte dieser bösartigen Krankheit besser erkennen lehrt und so die Verhütung des Krebses ermöglichen wird.

Wir wollen uns jetzt einer anderen Seite des Krebs-Problems zuwenden, die durch Anwendung chemischer Methoden zum Teil schon aufgeklärt ist. Die schnelle Entwirrung der Hauptumrisse der Struktur des wichtigsten östrus-erregenden Hormons, das jetzt als Östron bekannt ist, durch die Pionier-Arbeit von Butenandt und Marrian in den Jahren 1931/32 zeigte, daß Östron eine kondensierte carbocyclische Struktur besitzt; deshalb interessierten wir uns besonders für dieses Hormon. Die übliche Allen-Doisy-Probe für die Auswertung von Östrin und östrogenen Substanzen besteht in der Untersuchung der Vaginal-Sekrete nach der Injektion der Verbindung in ovariectomierte Ratten oder Mäuse. Die vaginalen Veränderungen, die den natürlichen östralen Cyclus kennzeichnen, und die durch Östron bei kastrierten Tieren hervorgerufen werden können, bestehen in einer schnellen Zell-Wucherung, die in gewisser Hinsicht an das Frühstadium einer bösartigen Neubildung erinnert. Obwohl diese Wirkung nur vorübergehend ist und nachläßt, wenn die Anregung abgeklungen ist, so rechtfertigt doch die Tatsache, daß eine solche Hyperplasie durch ein Hormon bewirkt wird, und daß die bekannten krebs-erregenden Agenzien ebenfalls eine kondensierte carbocyclische Struktur besitzen, eine Untersuchung der möglichen Beziehungen zwischen diesem Hormon und den synthetischen krebs-erregenden Kohlenwasserstoffen.

Aus Tierversuchen wissen wir, daß Östron und die anderen östrogenen Hormone keine mit den schon besprochenen Stoffen vergleichbare krebs-erregende Wirkung haben. Immerhin haben die biologischen Forschungen von Lacassagne³⁵⁾, Burrows³⁶⁾ und anderen gezeigt, daß die Behandlung mit Östron bei männlichen Mäusen gelegentlich Brustdrüsen-Tumoren hervorruft, was unter normalen Verhältnissen äußerst selten ist. Unabhängig hiervon fand Burrows³⁷⁾ bei seinen umfassenden Untersuchungen im Krebs-Hospital, daß große Dosen der östrogenen Hormone zu einer ganzen Anzahl von pathologischen Veränderungen der Geschlechts-Organen von männlichen und weiblichen Mäusen Veranlassung geben können. Obwohl das auf diese Weise hervorgerufene Zustandsbild nicht als krebs-artig beschrieben werden kann, so sind doch die Veränderungen, die beispielsweise in den Brust-Drüsen vor sich gehen, genau die gleichen, die bei Frauen von einigen Autoritäten als Vorläufer einer Tumor-Bildung angesehen werden. Die Möglichkeit, daß eine anomale Östron-Sekretion als mitwirkender Faktor bei der Entstehung des Krebses eine Rolle spielt, darf also nicht übersehen werden.

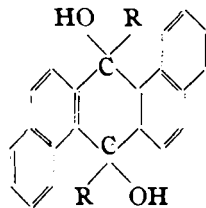
Im Zusammenhang mit diesen Betrachtungen sind die Beziehungen des krebs-erregenden Kohlenwasserstoffs 1.2, 5.6-Dibenzanthracen zu einigen der synthetischen östrus-erregenden Stoffe von Interesse. Hewett und ich haben

³⁵⁾ Lacassagne, *Compt. rend. Acad. Sciences* **195**, 630 [1932].

³⁶⁾ Burrows, *Amer. Journ. Cancer* **24**, 613 [1935].

³⁷⁾ Burrows u. N. M. Kennaway, *Amer. Journ. Cancer* **20**, 48 [1934]; *Brit. Journ. Surgery* **21**, 507 [1934]; **28**, 191 [1935]; 658 [1936]; *Amer. Journ. Cancer* **28**, 490 [1935]; *Proceed. Roy. Soc. London (B)* **118**, 485 [1935]; *Journ. Path. Bact.* **41**, 43, 218, 423 [1935].

in Gemeinschaft mit Prof. Dodds vom Middlesex Hospital gezeigt, daß gewisse synthetische polycyclische Verbindungen, qualitativ zahlreiche biologische Wirkungen des Östrons ausüben können³⁸⁾. Die am stärksten aktiven Verbindungen, denen wir begegnet sind, stammen aus einer Reihe von Diolen, die in Beziehung zum 9.10-Dihydro-1.2, 5.6-dibenzanthracen stehen; sie haben die allgemeine Konstitution:



R ist eine Alkylgruppe (Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *n*-Hexyl, Allyl, Cyclopentyl). Diese Arbeit, die in Gemeinschaft mit Lawson³⁹⁾ ausgeführt wurde, ergab, daß die Propyl-Verbindung das aktivste Glied der Reihe ist; sie besitzt annähernd denselben Grad von Aktivität, wie das natürliche Hormon Östriol. Große Aktivität zeigten auch die Diäthyl-, Diisopropyl-, *n*-Butyl- und Cyclopentyl-Verbindungen, während die übrigen angeführten Verbindungen inaktiv waren. Eine eingehende Untersuchung des Di-*n*-propyl-diols lehrte, daß es die verschiedenen physiologischen Wirkungen des Östrons auslösen konnte, wie die Vaginalveränderungen, Vergrößerung des Uterus und vorzeitige Geschlechtsreife bei Ratten und Mäusen, Gefiederwechsel bei Kapaunen und andere Anzeichen, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist. Ferner hat Burrows⁴⁰⁾ festgestellt, daß die durch Östron hervorgerufenen pathologischen Veränderungen in den Hoden, den Brustdrüsen und der Prostata ebenfalls durch dieses Dibenzanthracen-Derivat bewirkt werden. Wir sind also in der Lage, durch geeignete Veränderung des Moleküls den krebserregenden Kohlenwasserstoff 1.2, 5.6-Dibenzanthracen in eine Verbindung umzuwandeln, die als ein künstliches östrogenes Hormon angesehen werden kann.

Die erzielten Ergebnisse machen uns Hoffnung, daß es einmal gelingen könnte, die normale Funktion des natürlichen Hormons zu unterdrücken und die ihm innewohnende „neubildende Wirkung“ durch Einführung geringfügiger struktureller Veränderungen in das Molekül des Östrons zu verstärken. Das gehört aber vorläufig noch in das Reich der Phantasie. Ich erwähne es hier nur, um die vielen Möglichkeiten für weitere Forschungen aufzuzeigen, die durch die Untersuchungen der letzten Jahre geschaffen worden sind. Sie haben bemerkenswerte und mannigfaltige biologische Wirkungen einer ziemlich kleinen Gruppe von verhältnismäßig einfachen kondensierten carbocyclischen Verbindungen ans Licht gebracht.

³⁸⁾ Cook, Dodds, Hewett u. Lawson, *Proceed. Roy. Soc. London (B)* **114**, 272 [1934]; Cook, Dodds u. Greenwood, *ibid.*, p. 286.

³⁹⁾ Unveröffentlichte Versuche.

⁴⁰⁾ Burrows, *Brit. Journ. Surgery* **23**, 191 [1935]; 658 [1936]; *Journ. Path. Bact.* **41**, 423 [1935]; **42**, 161 [1936].