

Strukturanaloga krebserzeugender Verbindungen.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von
Adolf Müller.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 12. Juli 1948. Vorzulegen in der Sitzung am 7. Okt. 1948.)

Wie aus zahlreichen Arbeiten bekannt, zeigt eine Reihe von Verbindungen, die mehr oder weniger strukturelle Ähnlichkeit mit krebserzeugenden Kohlenwasserstoffen aufweisen, im Tierversuch meist eine im Vergleich zu diesen schwächere oder keine Wirksamkeit. Bei Anwendung eines Gemisches eines stark wirksamen Carcinogens und eines schwach wirksamen strukturell ähnlichen konnte man in manchen Fällen verzögerte Krebsbildung und Lebensverlängerung gegenüber der Wirkung des ersteren allein beobachten. Zur Erklärung wird eine Konkurrenz der beiden Agenzien um Plätze an Rezeptoren in den Zellen angenommen.¹

In folgender Betrachtung soll versucht werden, Gesichtspunkte für die Suche nach eventuellen *Antagonisten krebserzeugender Verbindungen* zu gewinnen.

Die sehr schwache krebserzeugende Wirkung des 1,2-Benzanthracens wird durch den Eintritt von Methylgruppen in das Molekül verstärkt. Bei Monomethylderivaten besteht eine Bevorzugung der Stellungen 6, 5, 9 und 10 (nach zunehmender Wirksamkeit). Sehr wirksam sind die Dimethylsubstitutionen 5,6, 5,9, 5,10 und 9,10, noch wirksamer ist die Trimethylsubstitution 5, 9, 10, während Tetramethylsubstitution die Wirksamkeit wieder absinken läßt. 6,7-Dimethyl-1,2-benzanthracen ist jedoch schwächer wirksam als 6-Methyl-1,2-benzanthracen und 1',10-Dimethyl-1,2-benzanthracen ist unwirksam. Der Ersatz der 5,10-ständigen Methylgruppen durch die Dimethylengruppe ergibt das stark krebserzeugende Cholanthren.²

In ähnlicher Weise sind die Methylgruppen im Molekül des Lactoflavins für seine Vitamin-B₂-Wirkung von wesentlicher Bedeutung. Fehlen beide Methylgruppen, so ist die Verbindung unwirksam,³ während 6-Methyl-9-d-riboflavin und 7-Methyl-9-d-riboflavin noch gute Wachstumswirkung zeigen.⁴ Die Umstellung der Methylgruppen von 6,7 nach 5,7 oder 6,8 läßt die biologische Wirksamkeit verschwinden, die Fähigkeit zur Bildung einer katalytisch wirksamen Eiweißverbindung bleibt noch erhalten, wenn man

¹ N. P. *Buu-Hoï*, P. *Cagniant*, R. *Daudel*, A. *Lacassagne*, J. *Lecocq*, G. *Rudali*, C. R. Soc. Biol. **138**, 16, 282 (1944); **139**, 485, 955 (1945); **140**, 234 (1946); C. R. Acad. Sci. Paris **218**, 648, 792 (1944); Brit. J. exp. Pathol. **26**, 5 (1945). — Die hier angeführte Literatur ist nicht vollständig.

² Siehe hierzu etwa H. v. *Euler* und B. *Skarzynski*, Biochemie der Tumoren, Stuttgart 1942. S. 90ff; A. *Haddow*, Endeavour **2**, 30f. (1943).

³ R. *Kuhn* und H. *Rudy*, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2562 (1936).

⁴ P. *Karrer* und Mitarbeiter (nach Versuchen von H. v. *Euler* und M. *Malmberg*), Helv. chim. Acta **18**, 1344, 1144 (1935).

die 6,7-ständigen Methylgruppen durch die Tetramethylen- oder Trimethylenkette ersetzt.⁵

Ferner ist es bekannt, daß die Vitamin-K-Wirkung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon und 2-Oxy-3-methyl-1,4-naphthochinon (Phthiocol) beträchtlich absinkt, wenn man Methyl durch Wasserstoff ersetzt.⁶

Somit scheint sich eine Parallele hinsichtlich der Bedeutung der Methylgruppen für die biologische Wirksamkeit der obigen Verbindungen zu ergeben.

Nach *R. Kuhn* und Mitarbeitern⁷ ist 6,7-Dichlor-9-*d*-riboflavin ein Antagonist des Lactoflavins. Nach *P. Meunier* und Mitarbeitern⁸ hemmt 3-Chlor- und 3-Brom-4-oxycumarin, nach *K. P. Link* und Mitarbeitern⁹ auch 4-Oxy-3-phenylcumarin die Blutgerinnung, wogegen 4-Oxy-3-methylcumarin sich ähnlich wie ein Vitamin K verhält. Die gleiche gegensätzliche Beziehung besteht anscheinend im wesentlichen zwischen 2-Chlor-1,4-naphthochinon und 2-Methyl-1,4-naphthochinon und ebenso zwischen 2-Oxy-3-chlor-1,4-naphthochinon und 2-Oxy-3-methyl-1,4-naphthochinon.¹⁰

Danach erscheint eine systematische, möglichst umfassende Prüfung wünschenswert, wie sich die Einführung gewisser Substituenten statt Methyl in die für die krebserzeugende Wirksamkeit des 1,2-Benzanthracens und verwandter Verbindungen wichtigen Stellungen auswirken würde (Erhaltung der krebserzeugenden Wirksamkeit, relative Unwirksamkeit, eventuelle antagonistische Wirkung). Außer oder neben Halogen kommen als Substituenten mit Rücksicht auf verschiedentlich beobachtete isomorphe Vertretbarkeit^{10, 11} nach dem Hydridverschiebungssatz von *Grimm* insbesondere Hydroxyl und die Aminogruppe und vielleicht auch Phenyl in Betracht. Von den einfachsten Körpern dieser Art scheinen 10-Amino-¹² und 10-Chlor-1,2-benzanthracen¹³ krebserzeugend, 10-Oxy-¹² und 10-Brom-1,2-benzanthracen¹³ nicht krebserzeugend zu wirken.

⁵ *R. Kuhn* und Mitarbeiter, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1302 (1937).

⁶ Siehe hierzu *H. Dam*, *J. Glavind* und *P. Karrer*, Helv. chim. Acta **23**, 224 (1940) und etwa die Übersicht von *W. Weidel*, Naturwiss. **28**, 137 (1940).

⁷ *R. Kuhn*, *F. Weygand* und *E. F. Möller*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1044 (1943).

⁸ *P. Meunier* und Mitarbeiter, Helv. chim. Acta **29**, 1291 (1946); C. R. Acad. Sci. Paris **224**, 1666 (1947).

⁹ *K. P. Link* und Mitarbeiter, J. biol. Chem. **153**, 10 (1944).

¹⁰ *P. Meunier*, *Ch. Mentzer* und *N. P. Buu-Hoï*, Bull. Soc. chim. biol. **27**, 191 (1945). Bezüglich 2-Oxy-3-chlor-1,4-naphthochinon und Phthiocol siehe auch *W. Alcalay* und *M. Odier*, Schweiz. Z. Pathol. Bakteriologie. **10**, 238f. (1947).

¹¹ Siehe u. a. *P. Meunier*, Bull. Soc. chim. France **12**, 517 (1945).

¹² *M. J. Shear*, *J. Leiter* und *A. Perault*, J. Natl. Cancer Inst. **1**, 303 (1940).

¹³ *A. Lacassagne*, *N. P. Buu-Hoï*, *N. Hoan* und *G. Rudati*, C. R. Acad. Sci. Paris **226**, 1853 (1948).

Auf eine andere Möglichkeit, zu eventuellen Antagonisten krebs-erzeugender Verbindungen zu gelangen, kann vielleicht auf Grund folgender Beobachtungen über die Umkehrung der physiologischen Wirkung durch „Verdopplung“ des Moleküls geschlossen werden.

Nach *R. Kuhn* und Mitarbeitern¹⁴ ist 4,4'-Diaminobenzil ein Antagonist der *p*-Aminobenzoesäure in bezug auf das Wachstum von Milchsäurebakterien. Nach *P. Meunier* und Mitarbeitern⁸ vermindert 4-Oxy-3-methylcumarin die hämorrhagische Wirkung des 3,3'-Methylen-bis-(4-oxy-cumarins) und wirkt 3,3'-Methylen-bis-(2-oxy-1,4-naphthochinon) wie ein Antivitamin K im Gegensatz zu dem Vitamin-K-aktiven Phthiocol. Nach *J. Lévy* und Mitarbeitern¹⁵ zeigt 2,2'-(Di-*p*-methylphenoxy)-diäthylamin, (*p*-CH₃-C₆H₄OCH₂CH₂)₂NH, eine antagonistische Wirkung gegenüber 2-(*p*-Methylphenoxy)-äthylamin, *p*-CH₃C₆H₄OCH₂-CH₂NH₂, im Bereich des autonomen Nervensystems.

Im hiesigen Zusammenhang dürfte daher z. B. das (anscheinend) bereits bekannte 10,10'-Methylen-bis-(1,2-benzanthracen) [10,10'-Di-(1,2-benzanthranyl)-methan]¹⁶ Interesse beanspruchen oder etwa das bis jetzt unbekannte 10,10'-Methylen-bis-(9-methylanthracen) [10,10'-Di-(9-methylanthranyl)-methan].

Im hiesigen Laboratorium wurden bis jetzt in Gemeinschaft mit *F. G. Hanke* und *W. Konar* unter anderen folgende noch nicht bekannte Verbindungen hergestellt (Schmelzpunkte korrigiert):

9,10-Dichlor-1,2-benzanthracen, Schmp. 132—132,5°, (Oxydation mit CrO₃ in Eisessig gibt 1,2-Benzanthrachinon-(9,10); 9,9,10,10-Tetrachlor-9,10-dihydro-1,2-benzanthracen, Schmp. 190° u. Zers.: 9,10,10-Tribrom-9,10-dihydro-1,2-benzanthracen, Schmp. 150° u. Zers.

¹⁴ *R. Kuhn, E. F. Möller* und *G. Wendt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 405 (1943).

¹⁵ *L. Buchel, D. Kohler* und *J. Lévy*, C. R. Acad. Sci. Paris **224**, 299 (1947), Bull. Soc. chim. biol. **29**, 343, 788 (1947).

¹⁶ *G. M. Badger* und *J. W. Cook*, J. chem. Soc. London **1939**, 804.