

## Polarisierende Wirkung krebshemmender Stoffe auf carcinogene Substanzen

Von

Hermann Schmid

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 29. April 1957)

Es werden einige Möglichkeiten für die krebshemmende Wirkung von Stoffen erörtert. Der polarisierenden Wirkung solcher Stoffe auf die krebserregenden Substanzen wird eine ausschlaggebende Bedeutung beigemessen. Die Eignung des N-Oxyd-Lost für die Rezidivprophylaxe des Karzinoms wird von diesem Gesichtspunkte aus diskutiert. Die Aminosäuren im Körper werden wegen ihres hohen Dipolmoments als Inhibitoren der Krebserregung angesehen und für die Latenzzeit des Krebses verantwortlich gemacht.

Der Verfasser<sup>1</sup> hat gezeigt, daß die leichte Polarisierung des Stickstoffatoms aromatischer Amine bei der Annäherung der positiv geladenen NO<sup>+</sup>-Gruppe des Dipols einer Nitrosylverbindung an den Aminostickstoff zur Anlagerung des positiv geladenen Nitrosyliions an den nun negativ geladenen Aminostickstoff führt. Da die leichte Polarisierbarkeit der Mesophenanthrengruppe von Krebskohlenwasserstoffen ein Charakteristikum für deren cancerogene Wirksamkeit ist<sup>2</sup>, folgert der Autor<sup>3</sup>, daß das leicht polarisierbare Stickstoffatom aromatischer Amine die aktive Stelle krebserregender Amine ist. Werden bei der Annäherung der positiven Ladung des Dipols außer der cancerogen aktiven Stelle auch noch andere Bezirke des Moleküls gleichzeitig polarisiert, so ist es möglich, daß die an der cancerogen aktiven Stelle erzeugte  $\pi$ -Elektronendichte den Schwellenwert für die carcinogene Wirksamkeit nicht

<sup>1</sup> H. Schmid, Mh. Chem. 86, 668 (1955). — H. Schmid und A. F. Sami, ibid. 86, 904 (1955). — H. Schmid und E. Hallaba, ibid. 87, 560 (1956).

<sup>2</sup> A. und B. Pullman, Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire. Paris: Masson et Cie. 1955.

mehr erreicht. Diese Erklärung wird vom Verfasser für eine Anzahl bisher unverständlicher Ergebnisse der Krebsforschung gegeben<sup>3</sup>.

Diese Anschauung über die Wirkungsweise krebserregender Stoffe zeigt auch Möglichkeiten für Krebshemmung von Stoffen auf. Offenbar machen Dipole mit einem entsprechend hohen permanenten Dipolmoment — wie beispielsweise die Aminosäuren<sup>4</sup> — krebserregende Stoffe durch Polarisierung und Anlagerung unwirksam. Wenn diese Dipole außerdem leicht polarisierbare Stellen haben, so kann bei Annäherung des Dipols an die cancerogene Substanz durch Rückwirkung der polarisierten krebssaktiven Stelle des carcinogenen Stoffes auf die polare Substanz die Polarität des Dipols noch weiter aufgeschaukelt werden. Die an diesen leicht polarisierbaren Stellen erzeugte  $\pi$ -Elektronendichte darf natürlich den Schwellenwert für die carcinogene Wirksamkeit nicht erreichen, sonst würden diese Dipole selbst zum Krebserreger werden. Es sind daher nach den obigen Ausführungen mehrere leicht polarisierbare Stellen im Molekül vorteilhaft. Besitzt das Molekül leicht polarisierbare Stellen, so kann das permanente Dipolmoment entsprechend niedriger sein. An Stelle von Dipolen können auch Ionen als Polarisierungsmittel wirken. Es müssen solche polare Stoffe in Anwendung kommen, deren Verbindungen mit den carcinogenen Stoffen vom Körper leicht ausgeschieden werden.

In die Kategorie krebshemmender Substanzen, die auf die carcinogenen Stoffe polarisierend wirken, gehört das von *W. Denk* und *K. Karrer*<sup>5</sup> zur Rezidivprophylaxe des Karzinoms mit Erfolg angewendete N-Oxyd-Lost (Bis-( $\beta$ -Chloräthyl)-methylamin-N-oxyd), das von *M. Ishidate* und *T. Yoshida*<sup>6</sup> in die klinische Therapie maligner Neoplasmen eingeführt wurde und von *H. Druckrey*<sup>7</sup> einem eingehenden pharmakologischen Studium unterzogen wurde. Es gibt (analog dem Stickstofflost) ein positiv geladenes cyclisches Äthylenimoniumion<sup>8</sup>, das nach der vorliegenden Theorie polarisierend und damit bindend auf die krebserregenden Stoffe wirkt. Das elektronenanziehende Chloratom in der Chloräthylgruppe erhöht dabei noch die positive Ladung des Äthylenimoniumstickstoffs und damit die polarisierende Wirkung desselben auf die carcinogene Substanz.

<sup>3</sup> *H. Schmid*, Mh. Chem. 88, 161 (1957).

<sup>4</sup> *J. Wyman jr.*, J. Amer. Chem. Soc. 56, 536 (1934).

<sup>5</sup> *W. Denk* und *K. Karrer*, Wien. klin. Wschr. 68, 977 (1956).

<sup>6</sup> *M. Ishidate*, *K. Kobayashi*, *Y. Sakurai* und *T. Yoshida*, Proc. Jap. Acad. 27, 493 (1951).

<sup>7</sup> *D. Schmähl* und *H. Druckrey*, Naturwiss. 43, 199 (1956).

<sup>8</sup> *H. Druckrey*, *D. Schmähl*, *P. Danneberg*, *K. Kaiser*, *H. A. Nieper*, *H. W. Lo*, *R. Mecke jr.*, *J. v. Einem* und *W. Dischler*, Arzneimittelforsch. 6, 539 (1956).

Die im Körper vorhandenen polaren Stoffe — wie die Aminosäuren — sind entsprechend den hier entwickelten Anschauungen als Inhibitoren der Krebserregung anzusehen. Je nach dem Gehalte dieser Stoffe ist der Körper mehr oder weniger krebsanfällig. Eine Reaktion kann erst anlaufen, wenn die vorhandenen Inhibitoren unwirksam gemacht worden sind; das gilt natürlich auch für den Krebs. Während der „Latenzzeit des Krebses“ verschwinden die Inhibitoren durch Anlagerung an die carcinogenen Stoffe. Diese Theorie findet eine Stütze in der Erklärung von *A. Haddow*<sup>9</sup>, daß die erhebliche Minderung der Tumorquote von Mäusen mit Teer — beziehungsweise Benzpyrenhautkrebs bei Fütterung mit Hefe — und Leberextrakten auf die Zufuhr von Aminosäuren zurückzuführen ist.

<sup>9</sup> *A. Haddow*, Brit. Med. Bull. 4, 331, 417 (1947). — Siehe *K. H. Bauer*, Das Krebsproblem, S. 444. Berlin: Springer-Verlag. 1949.