

# Die krebserzeugende Wirkung polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe

The Carcinogenic Effect of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

Bodo Contag

Technische Fachhochschule Berlin, Fachbereich Chemie

Z. Naturforsch. **33 c**, 651 – 659 (1978) ; eingegangen am 23. März/31. Juli 1978

Carcinogens, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Specific Adsorption, Carcinogenic Effect

The two most important theories on the mode of action of carcinogenic hydrocarbons are juxtaposed by a new theory. This theory refers to ideas which have been discussed for a rather long time in silicone research and describes a mechanism whose principle will possibly be important for the specific effect of some pharmaceuticals.

## 1. Einleitung

Erstmalig 1915 und 1918 gelang es den Japanern K. Yamagiwa und K. Ichikawa [1, 2] bei Kaninchen u. Mäusen mit Steinkohlenteer Hautkrebs zu erzeugen. In den darauf folgenden Jahren beschäftigten sich dann englische Arbeitsgruppen um Kennaway, Cook, Hewett, Hieger u. a. mit der Isolierung der im Steinkohlenteer vorhandenen krebserzeugenden Verbindungen. Als wirksame Bestandteile wurden polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe erkannt. Benzo[a]pyren und Dibenz[a, h]anthracen waren die ersten reinen Verbindungen dieses Typs, mit denen im Tierexperiment bösartige Tumoren erzeugt werden konnten [3 – 5]. Die Reindarstellung weiterer polycyclischer Kohlenwasserstoffe erlaubte es dann, systematische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und krebserzeugender Wirkung durchzuführen [6]. Eine größere Anzahl dieser Verbindungen mit 4, 5 u. 6 kondensierten Benzolringen erwies sich im Tierversuch, d. h. bei Hauttropfung oder -pinselung bzw. Injektion einer Lösung mehr oder weniger stark krebserzeugend. Die carcinogene Wirkung konnte durch die Einführung eines oder mehrerer Substituenten in den aromatischen Grundkörper je nach Art und Stellung des Substituenten verstärkt oder aber auch abgeschwächt bzw. ganz aufgehoben werden.

Bei den heterocyclischen Kohlenwasserstoffen mit einem oder mehreren Stickstoffatomen wurden ganz ähnliche Verhältnisse gefunden [7]. Völlig unklar war dagegen zunächst der Wirkungsmechanismus der

carcinogenen Kohlenwasserstoffe, bis O. Schmidt [8] im Jahre 1939 die Aufmerksamkeit auf die Mesoregion der sich vom Phenanthren ableitenden Verbindungen lenkte. Diese reaktionsfähigste Doppelbindung des Phenanthrens – später als „K-Region“ bezeichnet – wurde als entscheidend für die Wirkung angesehen.

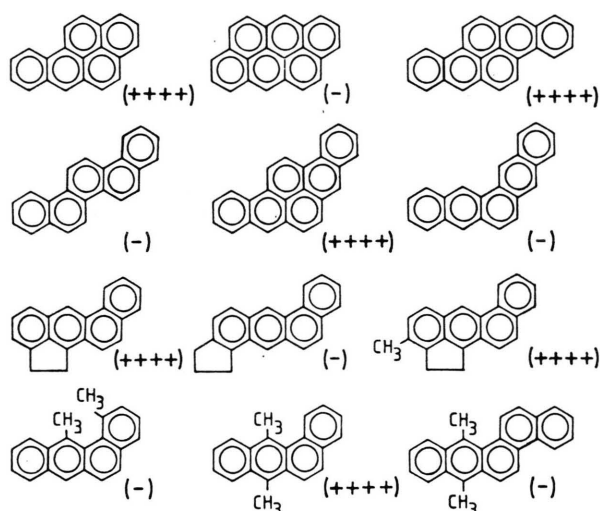


Abb. 1. Polycyclische Kohlenwasserstoffe mit sehr unterschiedlicher carcinogener Wirkungsstärke. (–) Inaktiv; (+ + + +) sehr stark carcinogen.

## 2. „Elektronen-Theorie“

Erscheint in der Tat sehr naheliegend, die reaktionsfähigste Doppelbindung der Moleküle für den Ort der Wirkung zu halten. Eine Übereinstimmung der carcinogenen Wirksamkeit sowohl mit der  $\pi$ -Elektronendichte der „K-Region“, als auch mit der Reaktivität dieser Region [9] war für viele

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Bodo Contag, Technische Fachhochschule Berlin, Fachbereich Chemie, Limburger Straße 20, D-1000 Berlin 65.



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

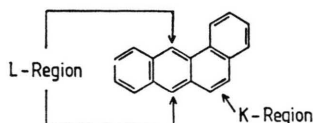
Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition “no derivative works”). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

Verbindungen auch augenscheinlich. Eine große Zahl von Ausnahmen stand jedoch einer allgemeinen Anerkennung dieser Theorie im Wege.

B. u. A. Pullman [10] stellten später die These auf, daß zu den Voraussetzungen für eine carcinogene Wirkung außer einer sehr aktiven „K-Region“ auch eine möglichst wenig aktive „L-Region“ gehören müsse.



An Hand von HMO-Lokalisierungsenergien wurden für eine carcinogene Wirksamkeit folgende Kriterien angegeben:

„K-Region“ mit  $OLE + CLE_{\min} \leq 3,31 \beta$

„L-Region“ mit  $PLE + CLE_{\min} \geq 5,66 \beta$

(OLE bzw. PLE ist die *ortho*- bzw. *para*-Lokalisierungsenergie;  $CLE_{\min}$  die niedrigere der Kohlenstoff-Lokalisierungsenergien der beiden Atome der Region,  $\beta$  das HMO-Resonanzintegral).

Wenn auch zunächst die Zahl der Ausnahmen durch diese These reduziert werden konnte, so vergrößerte sie sich jedoch wieder zusehends mit der Zahl neu untersuchter Verbindungen dieser Stoffgruppe. Wie wenig überzeugend die These der Pullman's sich heute darstellt, ist aus der Abb. 2 zu sehen.

Nur diejenigen Verbindungen, die sich in dem umrandeten Feld rechts unten der Abb. 2 befinden,

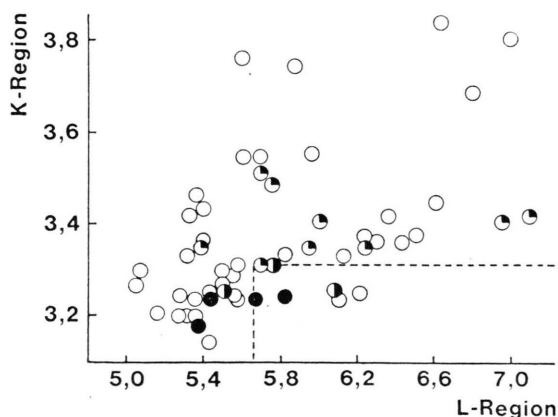


Abb. 2. Lokalisierungsenergien der „K“ und „L-Region“ von 55 polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen [11]. Carcinogene Aktivität: ● stark; ◐ mittel; ◑ schwach; ○ inaktiv.

sollten nach dieser These carcinogen aktiv sein. Eine derartige Abhängigkeit ist nicht erkennbar. Betrachtet man die carcinogenen Kohlenwasserstoffe jedoch für sich allein und läßt dabei die nichtcarcinogenen außer acht, so wird eine Abhängigkeit der Wirkungsstärke allein von der Höhe der HMO-Lokalisierungsenergie der „K-Region“ deutlich:

OLE + $CLE_{\min}$ (K-Region)	Aktivität
$< 3,25 \beta$	stark
$3,25 \beta - 3,31 \beta$	mittel
$3,31 \beta - 3,51 \beta$	schwach
$> 3,51 \beta$	inaktiv

Zur Erklärung des spezifischen Unterschiedes zwischen einem *Carcinogen* und einem *Nichtcarcinogen* ist aber mindestens noch ein weiteres, bisher unbekanntes Kriterium notwendig. Wir werden im Kapitel „Matrizentheorie“ sehen, daß es sich hierbei offensichtlich um einen spezifischen geometrischen Faktor handelt.

### 3. „Metaboliten-Theorie“

E. Boyland [12] stellte bereits 1950 die These auf, daß bestimmte Stoffwechselprodukte der Kohlenwasserstoffe die eigentlichen Carcinogene seien. Es wurde die Vorstellung entwickelt, daß die polycyclischen Kohlenwasserstoffe in der Zelle durch Enzyme in die eigentliche Wirkform = „ultimate carcinogen“ [13, 14] überführt werden.

Im Mittelpunkt des Interesses standen zunächst die sehr reaktionsfähigen Epoxide der „K-Region“ [15–19], die sowohl mit DNS, RNS und Proteinen kovalente Bindungen eingehen können [20–24], als auch *mutagene* Eigenschaften besitzen [25–30].

In den Zelltransformationsstudien und Tierversuchen korrelieren ihre carcinogenen Eigenschaften [31–39] jedoch nicht immer mit denen der unveränderten polycyclischen Kohlenwasserstoffe. Da die „K-Region“-Epoxide bei weitem nicht die einzigen Stoffwechselprodukte darstellen, wird daher auch an eine carcinogene Wirkung anderer Oxydationsprodukte gedacht. So wird beispielsweise angenommen [40], daß das 7.12-Dimethylbenz[a]anthracen erst

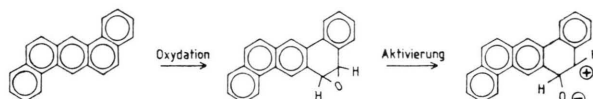


Abb. 4. Metabolische Umwandlung eines Kohlenwasserstoffs in eine mutmaßliche Wirkform („K-Region“-Epoxid).

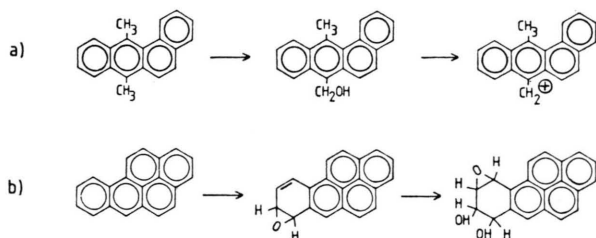


Abb. 5. a) Aktivierung des 7,12-Dimethylbenz[a]anthracens durch Oxidation zum 7-Hydroxymethyl-12-methylbenz[a]anthracen. b) Aktivierung des Benzo[a]pyrens durch Oxidation zu einem Diol-Epoxid.

durch die Oxidation einer Methylgruppe zum Carcinogen aktiviert wird (Abb. 5 a).

In jüngster Zeit interessieren sich die Krebsforscher besonders für bestimmte Diol-Epoxide der polycyclischen Kohlenwasserstoffe. So z. B. entsteht aus dem Benzo[a]pyren im Stoffwechsel u. a. ein sehr reaktionsfähiges 7,8-Dihydroxy-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyren (Abb. 5 b), dessen carcinogene Eigenschaften [41–43], mutagene Eigenschaften [44–48] und dessen Bindung an Nukleinsäuren [44, 49–57] die These stützen, daß es sich hierbei tatsächlich um das „ultimate carcinogen“ des Benzo[a]pyrens handelt. Die Entdeckung reaktionsfähiger Diol-Epoxide einer Reihe weiterer Kohlenwasserstoffe, z. B. des 3,4-Diol-1,2-epoxids von Benz[a]anthracen mit carcinogenen [58, 59] und mutagenen Eigenschaften [60, 61], führte bereits zur Begründung einer neuen Theorie („Bay-Region“-Theorie) [59, 60]. Nach dieser Theorie ist das im Stoffwechsel gebildete mutmaßliche „ultimate carcinogen“ an einer Doppelbindung epoxidiert, die mit einem Kohlenstoffatom Teil einer bestimmten Region („Bay-Region“) des polycyclischen Moleküls ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die zahlreichen Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre über die Metaboliten der Kohlenwasserstoffe und deren kovalente Bindung an Nukleinsäuren zumindest die *mutagenen* Eigenschaften befriedigend erklären können. Sie geben jedoch noch keine klare Antwort auf die seit langem diskutierte entscheidende Frage, ob *mutagene* und *carcinogene* Eigenschaften der Kohlenwasserstoffe einander gleichzusetzen sind.

#### 4. „Matrizen-Theorie“

Die jüngste Theorie über den Wirkungsmechanismus carcinogener Kohlenwasserstoffe geht von

der Annahme aus, daß zwischen einem bestimmten Gewebsbestandteil und den Kohlenwasserstoffmolekülen eine *spezifische Adsorption* erfolgt. Durch die Adsorption des Carcinogens kann der Gewebsanteil – z. B. ein Enzym – in seiner Funktion inhibiert werden. Eine *spezifische Adsorption* setzt voraus, daß sich beide Reaktionspartner sowohl *geometrisch*, als auch *energetisch* hinreichend entsprechen. Die Oberflächenstruktur des einen Partners wirkt als eine Art „Matrize“, auf der der andere Partner strukturgelenkt orientiert, d. h. *spezifisch* adsorbiert wird [62].

Die carcinogene Wirkung eines Kohlenwasserstoffes sollte daher von zwei Faktoren abhängig sein, nämlich von einem *geometrischen* und von einem *energetischen* Faktor. Der erstgenannte wird für die Spezifität, der zweite für die Wirkungsstärke verantwortlich zu machen sein.

##### 4.1 Der geometrische Faktor

Die adsorptive Bindung der Reaktionspartner kann – nach steigender Spezifität geordnet – a) *punktförmig* b) *linear* mit mindestens 2 Haftpunkten c) *flächenmäßig* mit mindestens 3 Haftpunkten oder d) *räumlich* erfolgen. Die Spezifität ist von der geometrischen Verteilung der Haftpunkte abhängig, da die bindungsfähigen Gruppen oder Atome des Adsorbates zu dem Strukturmuster der „Matrize“ wie „Knopf und Knopfloch“ geometrisch zueinander passen müssen. Von größter Bedeutung ist daher die Feststellung [63], daß sich die carcinogenen von den nichtcarcinogenen Kohlenwasserstoffen durch ein *zweidimensionales* spezifisches Strukturmuster einfachster indizierter Gitterebenen ihrer Kristalle unterscheiden. Die Kristalle carcinogener Kohlenwas-

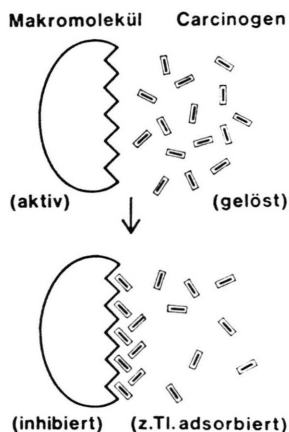


Abb. 6. Inhibierung eines Makromoleküls durch die Adsorption carcinogener Kohlenwasserstoffmoleküle.

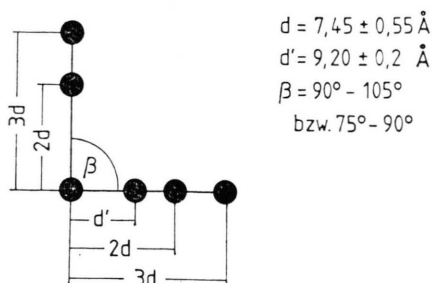


Abb. 7. Zweidimensionales spezifisches Strukturmuster von Kristallflächen carcinogener Kohlenwasserstoffe. (Aufgrund neuer Strukturanalysen mußte das Muster gegenüber dem der 1. Veröffentlichung [63] geringfügig geändert werden.)

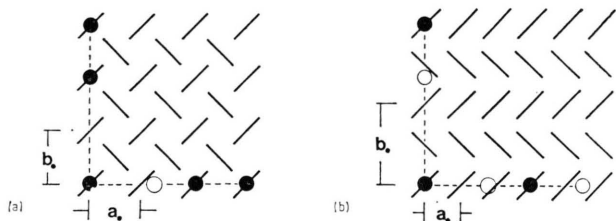


Abb. 8. Beispiele für die zweidimensionale Korrespondenz des spezifischen Strukturmusters mit der Anordnung der Moleküle einer Kristallfläche carcinogener Kohlenwasserstoffe. a) Benzo[a]pyren,  $a_0 = 7,59 \text{ Å}$ ;  $b_0 = 7,69 \text{ Å}$ ; b) 3-Methylcholanthren,  $a_0 = 4,90 \text{ Å}$ ;  $b_0 = 11,34 \text{ Å}$ .

serstoffe besitzen Gitterebenen, in denen die Anordnung der Moleküle mit dem in der Abb. 7 dargestellten Strukturmuster *zweidimensional* in mindestens 3 Punkten korrespondiert (vergl. Abb. 8). Nichtcarcinogene Kohlenwasserstoffe dagegen zeigen diese Korrespondenz nur in der weit weniger spezifischen *eindimensionalen* Form.

Ein biogenes Makromolekül (z. B. ein Enzym) mit einer diesem zweidimensionalen Strukturmuster entsprechenden geometrischen Verteilung adsorptionsfähiger Gruppen oder Atome kann daher sehr spezifisch, d. h. zweidimensional mit mindestens 3 Haftpunkten, eine Schar Kohlenwasserstoffmoleküle adsorbieren. Eine monomolekulare Schicht adsorbierter Kohlenwasserstoffmoleküle entspricht dann der Gitterebene einer realen Kristallstruktur.

Bei allen bisher untersuchten Kristallen der carcinogenen Kohlenwasserstoffe befindet sich das spezifische Strukturmuster in den niedrigst indizierten Gitterebenen (100), (010) oder (001) im orthorhombischen oder monoklinen System. Die Kenntnis der röntgenographisch ermittelten Gitterkonstanten  $a_0$ ,  $b_0$  und  $c_0$  reicht daher aus, um das evtl.

Vorhandensein dieses spezifischen Strukturmusters zu erkennen. Das Strukturmuster liegt dann vor, wenn

- mindestens zwei der drei Gitterkonstanten mit der Periode  $n \cdot 7,45 \pm 0,55 \text{ Å}$  ( $n = 2$  oder  $3$ ) korrespondieren oder
- eine Gitterkonstante mit dem Abstand  $9,2 \pm 0,2 \text{ Å}$  und eine weitere Gitterkonstante mit der unter a) genannten Periode korrespondiert.

Alle bisher bekannten Gitterkonstanten der im Tierversuch geprüften polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe sind in der Tab. II zusammengestellt. Eine Korrelation der carcinogenen Wirkung mit dem Vorhandensein des zweidimensionalen spezifischen Strukturmusters ist offensichtlich. Nur diejenigen Kohlenwasserstoffe erweisen sich im Tierversuch mehr oder weniger stark krebserzeugend, bei denen mindestens zwei der drei Gitterkonstanten mit den Werten der Tab. I korrespondieren.

Bei den polymorphen Verbindungen, d. h. den Verbindungen, von denen mehrere Kristallmodifikationen bekannt sind – in der Tab. II sind diese Modifikationen nach steigender Packungsdichte geordnet und mit den Buchstaben a, b, c ... gekennzeichnet – erweist sich ausnahmslos die energiereichste Modifikation (z. B. **22 a**, **24 a**, **25 a**, **31 a**, etc.) wirkungsbestimmend. Dieser Umstand und die Tatsache, daß stets nur die niedrigst indizierten Netzebenen (100), (010) und (001) für das carcinogene Verhalten einer Substanz bedeutungsvoll sind, berechtigen zu der Annahme, daß die Struktur der mutmaßlichen Adsorptionsschicht der Struktur der Kristallkeime in einer Lösung entspricht. Die Keime könnten in der Lösung des Kohlenwasserstoffs schon vorgebildet und als solche adsorbiert

Tab. I. Korrespondenz bestimmter Gitterkonstanten mit der Periode  $n \cdot 7,45 \text{ Å}$  bzw.  $9,2 \text{ Å}$ .

Gitterkonstanten [Å]	Korrespondenz mit $n \cdot 7,45 \text{ Å}$ ( $\pm 0,55$ ) bzw. $9,2 \text{ Å}$ ( $\pm 0,2$ )
$3,73 (\pm 0,27)$	$4 \cdot 3,73 = 2 \cdot 7,45$
$4,47 (\pm 0,33)$	$5 \cdot 4,47 = 3 \cdot 7,45$
$4,97 (\pm 0,37)$	$3 \cdot 4,97 = 2 \cdot 7,45$
$5,59 (\pm 0,41)$	$4 \cdot 5,59 = 3 \cdot 7,45$
$7,45 (\pm 0,55)$	$2 \cdot 7,45 = 2 \cdot 7,45$
$11,18 (\pm 0,82)$	$2 \cdot 11,18 = 3 \cdot 7,45$
$14,90 (\pm 1,10)$	$14,90 = 2 \cdot 7,45$
$22,35 (\pm 1,65)$	$22,35 = 3 \cdot 7,45$
$4,6 (\pm 0,1)$	$2 \cdot 4,6 = 9,2$
$9,2 (\pm 0,2)$	$9,2 = 9,2$

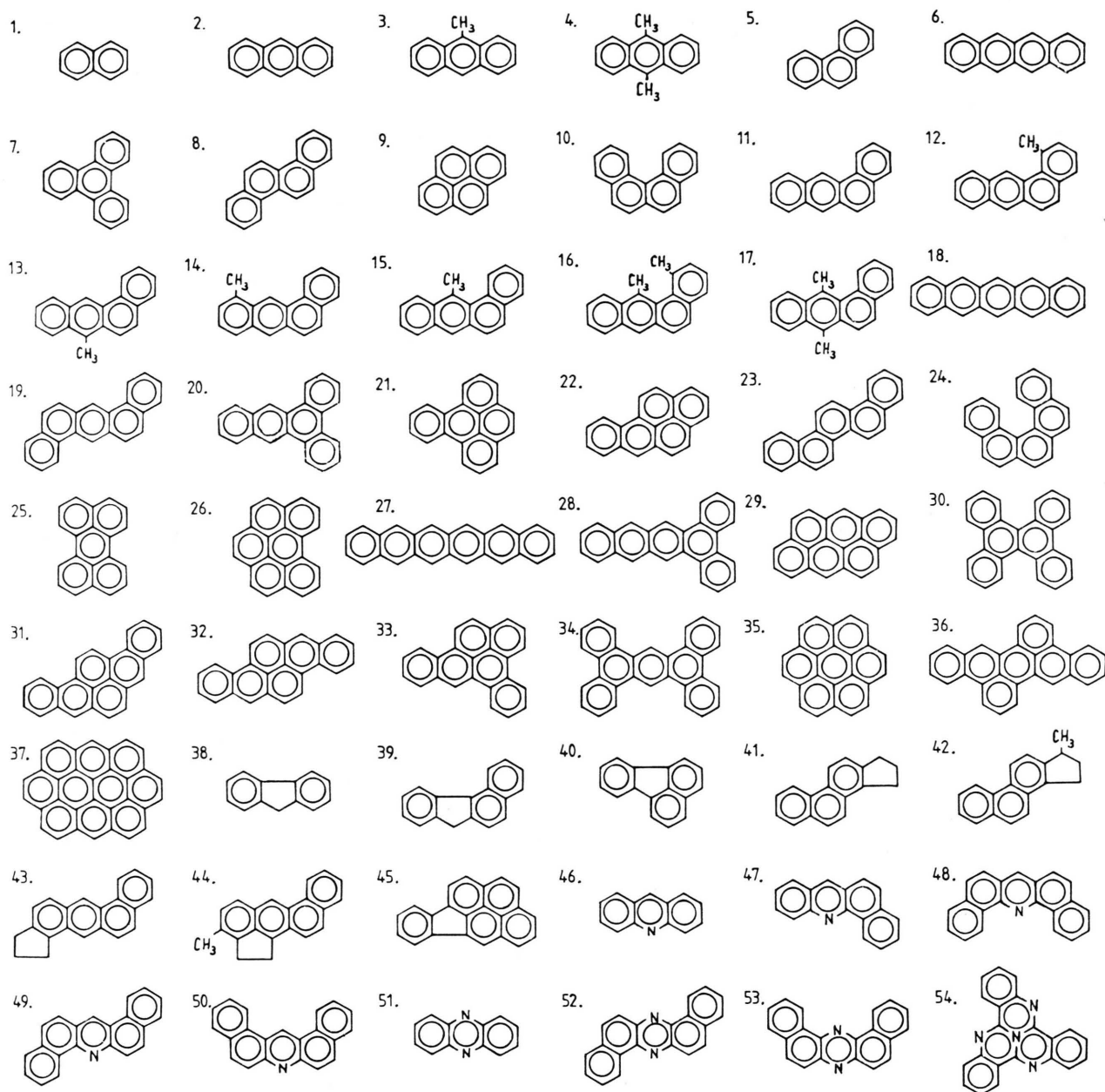


Abb. 9. Strukturformeln der in der Tab. II genannten Verbindungen.

werden, oder aber auf der Oberfläche des Rezeptormoleküls während der Adsorption entstehen. Bereits zweidimensionale Keimstrukturen sind möglicherweise für die carcinogene Wirkung ausreichend.

#### 4.2 Der energetische Faktor

Die Stärke der Bindung und damit auch die Stärke der carcinogenen Wirkung eines Kohlenwas-

serstoffes sollte abhängig sein von der Reaktivität der Molekülregion, deren Atome zur Adsorption kommen. Es ist nun bemerkenswert, daß sich in allen bisher von uns untersuchten Kristallstrukturen polycyclischer Kohlenwasserstoffe Atome der „K-Region“ in der adsorptionsfähigen Gitterebene des spezifischen Strukturmusters befinden. Es sind demnach wohl die Orte höherer  $\pi$ -Elektronendichte auf



Tab. II. Gitterkonstanten der Kristalle polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe. Konstanten, die mit den in der Tab. I genannten Werten korrespondieren, sind durch Kursivdruck hervorgehoben. Außerdem enthält die Tabelle die Gitterebenen (hkl) mit zweidimensionaler Strukturkorrespondenz (vergl. Abb. 7 u. 8), sowie Angaben über carcinogene Aktivitäten der Verbindungen (— inaktiv bis + + + + sehr stark carcinogen) [6, 7, 10, 79].

		(Lit.)	Syst.	$a_0$	$b_0$	$c_0$	$\beta$	(hkl)	Aktivität
1	Naphthalin	[64]	mkl.	8,23	6,00	8,66	122,9 °	—	—
2	Anthracen	[64]	mkl.	8,56	6,04	11,16	124,7 °	—	—
3	9-Methylantracen	[64]	mkl.	8,91	14,63	8,06	96,6 °	—	—
4	9,10-Dimethylantracen	[65]	mkl.	7,82	5,29	13,46	93,9 °	(001)	+
5 a	Phenanthren	[64]	mkl.	8,46	6,16	9,47	97,7 °	—	] —
b	Phenanthren	[64]	mkl.	8,45	6,15	11,78	127,4 °	—	
6	Naphthacen	[64]	trkl. **	7,98	6,14	13,57	113,2 °	—	—
7	Triphenylen	[64]	o.rh.	13,17	16,73	5,26	—	—	—
8	Chrysen	[64]	mkl.	8,34	6,18	25,0	115,8 °	—	—
9	Pyren	[64]	mkl.	13,65	9,26	8,47	108,5 °	—	—
10	Benzo[c]phenanthren	[64]	o.rh.	14,67	14,16	5,78	—	(100) *	+
11	Benz[a]anthracen	[64]	mkl.	7,95	6,50	12,12	100,5 °	—	—/+
12	1-Methylbenz[a]anthracen	[66]	mkl.	8,49	7,14	10,50	95 °	(100)	+
13	7-Methylbenz[a]anthracen	[67]	mkl.	23,60	5,77	19,00	97,5 °	(001)	+ + + +
14	11-Methylbenz[a]anthracen	[64]	o.rh.	14,28	14,14	12,26	—	(001)	+
15	12-Methylbenz[a]anthracen	[66]	mkl.	9,27	7,44	9,18	91,8 °	(100) *	+ +
16	1,12-Dimethylbenz[a]anthracen	[66]	mkl.	8,44	8,34	9,95	96,4 °	—	—
17	7,12-Dimethylbenz[a]anthracen	[64]	o.rh.	7,62	8,62	21,11	—	(010)	+ + + +
18	Pentacen	[64]	trkl. **	7,93	6,14	16,03	112,6 °	—	—
19 a	Dibenz[a, h]anthracen	[64]	o.rh.	8,22	11,39	15,14	—	(100)	] + +
b	Dibenz[a, h]anthracen	[64]	mkl.	6,59	7,84	14,17	103,5 °	(100)	
20	Dibenz[a, c]anthracen	[68]	mkl.	15,67	5,09	18,33	103,9 °	(001)	—/+
21	Benzo[e]pyren	[68]	trkl. **	11,85	12,15	18,67	106,9 °	—	—
22 a	Benzo[a]pyren	[64]	o.rh.	7,59	7,69	22,38	—	(100) *	] + + + +
b	Benzo[a]pyren	[69]	o.rh.	9,22	9,96	13,9	—	(010)	
c	Benzo[a]pyren	[70]	mkl.	4,54	20,40	13,49	97,0 °	—	
23	Benzo[a]chrysen (Picen)	[67]	o.rh.	8,21	6,16	28,8	—	—	—
24 a	Dibenzo[c, g]phenanthren	[64]	mkl.	26,17	8,94	19,57	105,1 °	—	] —
b	Dibenzo[c, g]phenanthren	[64]	mkl.	17,46	14,24	5,83	94,0 °	(100)	
25 a	Perylen	[67]	mkl.	10,3	10,8	13,6	126,5 °	—	] —
b	Perylen	[64]	mkl.	11,28	10,83	10,26	100,5 °	(001)	
c	Perylen	[67]	mkl.	9,78	5,90	10,59	96,7 °	(100)	
d	Perylen	[67]	mkl.	9,65	5,88	11,27	92,1 °	(100)	
26	Benzo[g h i]perylene	[64]	mkl.	11,72	11,88	9,89	98,5 °	(001)	+
27	Hexacen	[64]	trkl. **	7,9	6,1	18,4	112,3 °	—	—
28	Dibenzo[a, c]naphthacen	[68]	mkl.	12,17	3,88	16,83	93,6 °	—	—
29	Dibenzo[def, mno]chrysen	[71]	mkl.	12,10	10,34	10,72	92,2 °	—	—/+
30	Dibenzo[g, p]chrysen	[64]	mkl.	20,45	7,74	12,18	119,5 °	—	—
31 a	Dibenzo[a, i]pyren	[68]	o.rh.	15,58	8,64	23,88	—	(010)	] + + + +
b	Dibenzo[a, i]pyren	[68]	o.rh.	16,88	6,87	13,27	—	—	
32	Dibenzo[a, h]pyren	[68]	mkl.	15,07	9,79	10,71	103,5 °	(010)	+ + + +
33 a	Dibenzo[a, e]pyren	[68]	o.rh.	11,42	5,50	24,94	—	(001)	] +
b	Dibenzo[a, e]pyren	[68]	o.rh.	16,20	5,27	17,44	—	—	
34	Tetrabenzo[a, c, h, j]anthracen	[64]	mkl.	9,48	15,2	6,53	100,8 °	—	—
35 a	Coronen	[64]	mkl.	16,10	4,69	10,15	110,8 °	—	] —
b	Coronen	[67]	mkl.	15,67	4,70	10,10	106,1 °	(001)	
36	Dibenzo[fg, qr]pentacen	[64]	mkl.	16,51	5,23	20,52	107,8 °	—	—
37	Ovalin	[64]	mkl.	19,47	4,70	10,12	105,0 °	—	—
38	Fluoren	[64]	o.rh.	8,49	5,72	18,97	—	—	—
39	Benzo[a]fluoren	[68]	o.rh.	8,41	6,11	23,36	—	—	—
40	Fluoranthren	[64]	mkl.	18,46	6,20	22,11	121,7 °	—	—
41 a	Cyclopenta[a]phenanthren	[64]	o.rh.	8,10	6,4	22,8	—	—	] —
b	Cyclopenta[a]phenanthren	[64]	mkl.	18,35	5,87	11,61	111,6 °	(100)	
42	17-Methylcyclopenta[a]phenanthren	[64]	o.rh.	8,50	6,25	24,3	—	—	—
43	Benzo[a]cyclopenta[h]anthracen	[64]	mkl.	12,02	8,61	13,78	103,0 °	—	—
44	3-Methylcholanthren	[73]	mkl.	4,90	11,36	25,16	95,3 °	(001)	+ + + +
45	Indeno[1,2,3-cd]pyren	[68]	o.rh.	23,4	4,91	23,4	—	(100) *	+ +
46 a	Acridin	[64]	mkl.	16,29	18,83	6,07	95,1 °	—	] —
b	Acridin	[74]	mkl.	11,37	5,99	13,65	99,0 °	(001)	
c	Acridin	[67]	mkl.	16,37	5,95	20,04	110,6 °	—	
d	Acridin	[67]	mkl.	16,37	5,95	30,01	141,3 °	—	
47	Benzo[c]acridin	[68]	o.rh.	12,27	5,19	18,52	—	—	—

		(Lit.)	Syst.	$a_0$	$b_0$	$c_0$	$\beta$	(hkl)	Aktivität
48	Dibenz[c, h]acridin	[64]	o.rh.	4,14	11,83	28,61	—	(001)	+
49	Dibenz[a, h]acridin	[64]	mkl.	12,87	3,86	13,91	105,5 °	(100)	++
50	Dibenz[a, j]acridin	[64]	o.rh.	5,00	18,10	15,25	—	(010)	++
51 a	Phenazin	[64]	mkl.	11,64	11,58	6,88	99,3 °	(001)	+ ]
b	Phenazin	[64]	mkl.	5,06	7,09	13,22	109,2 °	(001)	
52	Dibenzo[a, h]phenazin	[64]	mkl.	10,97	4,71	14,10	113,9 °	(100)*	+
53	Dibenzo[a, j]phenazin	[64]	o.rh.	29,41	11,61	3,88	—	(100)	+
54	Tricycloquinazolin	[72]	mkl.	16,51	3,87	23,50	105,7 °	(100)	++++

Bemerk.: \* außerdem die Ebenen (010) und (001). \*\*  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Werte der triklinen Kristalle: (Nr. 6) 101,3 °/87,5 °; (Nr. 18) 101,9 °/85,8 ° (Nr. 21) 92,2 °/90 °; (Nr. 27) 102,7 °/83,6 °.

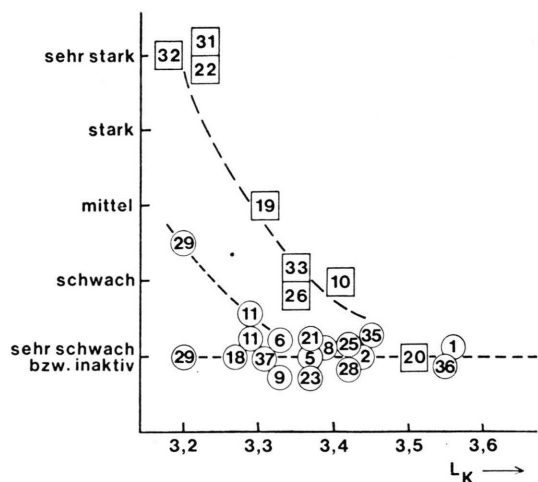


Abb. 10. Abhängigkeit der carcinogenen Wirkungsstärke von der Höhe der HMO-Lokalisierungsenergie der „K-Region“ [10, 11]. □, Mit zweidimensionaler Strukturkorrespondenz; ○, mit eindimensionaler Strukturkorrespondenz; (Nummerierung der Verbindungen nach Tab. II bzw. Abb. 9).

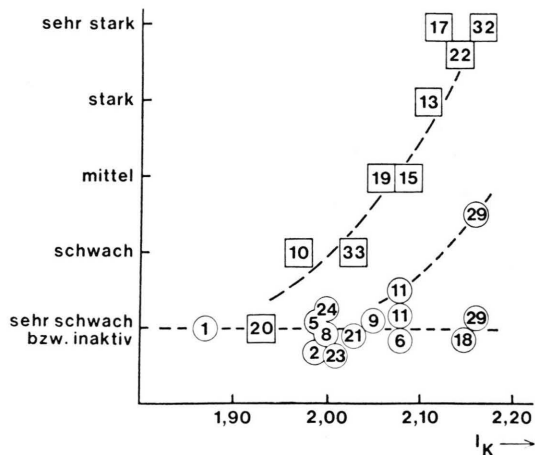


Abb. 11. Abhängigkeit der carcinogenen Wirkungsstärke von der Höhe der Superdelokalisierungsenergie ( $I_K$ ) der „K-Region“ [75, 76]. □, Mit zweidimensionaler Strukturkorrespondenz; ○, mit eindimensionaler Strukturkorrespondenz. (Nummerierung der Verbindungen nach Tab. II bzw. Abb. 9).

der Kristallkeimoberfläche, die für die Adsorption und damit auch für die carcinogene Wirkung von Bedeutung sind. Die Abhängigkeit der carcinogenen Wirkungsstärke von der Reaktivität der „K-Region“ (Abb. 10 u. 11) stützt diese These. Während bei den Verbindungen mit einer zweidimensionalen Strukturkorrespondenz diese Abhängigkeit eindeutig ist, ist dies bei den Verbindungen mit einer nur eindimensionalen Strukturkorrespondenz nicht der Fall, d. h. diese Verbindungen sind im allgemeinen wirkungslos. Eine nur eindimensionale Bindung der Kristallkeime polycyclischer Kohlenwasserstoffe ist bei der großen Zahl möglicher Adsorptionspartner in dem sehr heterogenen Milieu der Gewebe relativ unspezifisch. Bei stark reaktiver „K-Region“ und möglicherweise einer örtlich nur geringen Konzentration konkurrierender Adsorbate im Gewebe kann jedoch auch bei diesen Verbindungen eine carcinogene Wirkung beobachtet werden. Beispiele hierfür bieten die z. T. geringe Wirksamkeit von Benz[a]-anthracen (11) und die erst vor kurzem entdeckte [77] deutliche Aktivität von Anthanthren (29). Letztgenannte Verbindung wurde bisher für inaktiv gehalten.

Eine geringe Veränderung der Molekülform, z. B. durch Substitution einer Methylgruppe, kann – und dies entspricht der Erfahrung [6, 78, 79] – sehr entscheidend für die carcinogene Wirksamkeit sein, denn sie beeinflusst nicht nur den energetischen Faktor, sondern in noch viel stärkerem Maße die kristalline Struktur.

## 5. Schlußbetrachtung

Die hier besprochenen Theorien haben verschiedene Reaktionsmöglichkeiten der carcinogenen Kohlenwasserstoffe mit einem Rezeptor der Zelle zum Thema. Der Rezeptor selbst ist noch unbekannt. Man kann davon ausgehen, daß die Beeinflussung des Rezeptormoleküls durch das Carcinogen direkt

oder indirekt zu einer irreversiblen und auf die Tochterzellen vererbaren Zellschädigung führt. Es könnte sich demnach um genetisches Material handeln, also um Nukleinsäuren, oder aber auch um ein Protein das den Genstoffwechsel reguliert.

Die augenblickliche Lehrmeinung geht davon aus, daß die DNS des Zellkerns das Rezeptormolekül darstellt. Diese Anschauung erscheint recht plausibel, da die kovalente Bindung der Kohlenwasserstoffmoleküle an Basen der DNS eine somatische Mutation bedeutet, und auch die Wirkungsweise einer ganzen Reihe anderer Carcinogene (z. B. aromatische Amine, Azofarbstoffe, alkylierende Verbindungen) auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird. Jedoch abgesehen davon, daß nicht alle Untersuchungsergebnisse für einen derartigen Mechanismus sprechen, darf nicht übersehen

werden, daß die elektrophilen Metaboliten der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe gleichzeitig mit einer Vielzahl anderer Makromoleküle (z. B. Proteine) reagieren. Die Wahl der Reaktionspartner scheint sehr unspezifisch zu sein.

Dagegen sei nach den Aussagen der „Matrizen-Theorie“ die *adsorptive* Bindung des noch unbekannten Rezeptormoleküls an die Kohlenwasserstoffmoleküle sehr *spezifisch*, d. h. *bevorzugt* im Vergleich zur Adsorption anderer konkurrierender Adsorbate der verschiedensten Art. Wenn das der Fall sein sollte, dann müßte es wegen der Spezifität dieser Adsorption möglich sein, den spezifischen Rezeptor der Zelle mit Hilfe kristalliner Carcinogene chromatographisch von seinen Begleitstoffen zu trennen, um ihn auf diesem Wege der Analyse zugänglich zu machen.

- [1] K. Yamagiwa u. K. Ichikawa, Mitt. Med. Fak. Tokio **15**, 295–344 (1915).
- [2] K. Yamagiwa u. K. Ichikawa, J. Cancer Res. **3**, 1–29 (1918).
- [3] E. L. Kennaway, Biochem. J. **24**, 497 (1930).
- [4] E. L. Kennaway u. I. Hieger, Brit. Med. J. **1**, 1044–1046 (1930).
- [5] J. W. Cook, C. L. Hewett u. I. Hieger, J. Chem. Soc. **1933**, 395–405.
- [6] G. M. Badger, Brit. J. Cancer **2**, 344–347 (1948).
- [7] N. P. Buu-Hoi, Cancer Res. **24**, 1511–1523 (1964).
- [8] O. Schmidt, Z. physik. Chem. Abt. B, Bd. **42**, 83–110 (1939).
- [9] G. M. Badger, J. Chem. Soc. **1949**, 456–463; J. Chem. Soc. **1950**, 1809–1814; J. Chem. Soc. **1950**, 1726–1729.
- [10] B. Pullman u. A. Pullman, Adv. Cancer Res. **3**, 117–167 (1955).
- [11] S. S. Sung, C. R. Acad. Sci. Paris **274 D**, 1597–1600 (1972).
- [12] E. Boyland, Symp. Biochem. Soc. **5**, 40–54 (1950).
- [13] E. C. Miller u. J. A. Miller, Pharmacol. Rev. **18**, 805–838 (1966).
- [14] J. A. Miller, Cancer Res. **30**, 559–576 (1970).
- [15] D. M. Jerina, I. W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nierenberg u. S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophys. **128**, 176–183 (1968).
- [16] D. M. Jerina, I. W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nierenberg u. S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophys. (1970).
- [17] P. L. Grover, A. Hewer u. P. Sims, Federation European Biochem. Soc. Letters **18**, 76–79 (1971).
- [18] P. L. Grover, A. Hewer u. P. Sims, Biochem. Pharmacol. **21**, 2713–2726 (1972).
- [19] G. R. Keysell, J. Booth, P. L. Grover, A. Hewer u. P. Sims, Biochem. Pharmacol. **22**, 2853–2867 (1973).
- [20] P. L. Grover u. P. Sims, Biochem. Pharmacol. **19**, 2251–2259 (1970).
- [21] P. L. Grover, J. A. Forrester u. P. Sims, Biochem. Pharmacol. **20**, 1297–1302 (1971).
- [22] S. H. Blobstein, B. Weinstein, P. Dansette, H. Yagi u. D. M. Jerina, Cancer Res. **36**, 1293–1298 (1976).
- [23] C. B. Wigley u. A. W. Carbonell, Eur. J. Cancer **12**, 737–741 (1976).
- [24] M. R. Osborne, M. H. Thompson, E. M. Tarmy, F. A. Beland, R. G. Harvey u. P. Brookes, Chem. Biol. Interact. **13**, 343 (1976).
- [25] E. Hubermann, L. Aspiras, C. Heidelberger, P. L. Grover u. P. Sims, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **68**, 3195–3199 (1971).
- [26] M. J. Cookson, P. Sims u. P. L. Grover, Nature New Biol. **234**, 186–187 (1971).
- [27] B. Ames, P. Sims u. P. L. Grover, Science **176**, 47–49 (1972).
- [28] A. W. Wood, R. L. Goode, R. L. Chang, W. Levin, A. H. Conney, H. Yagi, P. M. Dansette u. D. M. Jerina, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **72**, 3176–3180 (1975).
- [29] C. Malaveille, H. Bartsch, P. L. Grover u. P. Sims, Biochem. Biophys. Res. Commun. **66**, 693–700 (1975).
- [30] J. McCann, E. Choi, E. Yamasaki u. B. N. Ames, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **72**, 5135–5139 (1975).
- [31] P. L. Grover, P. Sims, E. Huberman, H. Marquardt, T. Kuroki u. C. Heidelberger, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **68**, 1098–1101 (1971).
- [32] H. Marquardt, T. Kuroki, E. Huberman, J. K. Selkirk, C. Heidelberger, P. L. Grover u. P. Sims, Cancer Res. **32**, 716–720 (1972).
- [33] E. Huberman, T. Kuroki, H. Marquardt, J. K. Selkirk, C. Heidelberger, P. L. Grover u. P. Sims, Cancer Res. **32**, 1391–1396 (1972).
- [34] E. C. Miller u. J. A. Miller, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **124**, 915–919 (1967).
- [35] P. Sims, Int. J. Cancer **3**, 505–508 (1967).
- [36] P. Sims u. P. L. Grover, Adv. Cancer Res. **20**, 165–274 (1974).
- [37] P. L. Grover, P. Sims, B. C. V. Mitchley u. F. J. C. Roe, Brit. J. Cancer **31**, 182–188 (1975).
- [38] J. W. Flesher, R. G. Harvey u. K. L. Sydnor, Int. J. Cancer **18**, 351–353 (1976).
- [39] H. Marquardt, J. E. Sodergren, P. Sims u. P. L. Grover, Int. J. Cancer **13**, 304–310 (1974).
- [40] J. W. Flesher u. K. L. Sydnor, Cancer Res. **31**, 1951–1954 (1971).
- [41] T. J. Slaga, A. Viaje, W. M. Bracken, D. L. Berry, S. M. Fisher, D. R. Miller u. S. M. Leclerc, Cancer Letts. **3**, 23 (1977).



- [42] J. Kapitulnik, W. Levin, A. H. Conney, H. Yagi u. D. M. Jerina, *Nature* **266**, 378–380 (1977).
- [43] J. Kapitulnik, P. G. Wislocki, W. Levin, H. Yagi, D. M. Jerina u. A. M. Conney, *Cancer Res.* **38**, 354–358 (1978).
- [44] E. Huberman, L. Sachs, S. K. Yang u. H. V. Gelboin, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **73**, 607–612 (1976).
- [45] R. F. Newbold u. P. Brookes, *Nature* **261**, 52–54 (1976).
- [46] P. G. Wislocki, A. W. Wood, R. L. Chang, W. Levin, H. Yagi, O. Hernandez, D. M. Jerina u. A. H. Conney, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **68**, 1006–1012 (1976).
- [47] A. W. Wood, P. G. Wislocki, R. L. Chang, W. Levin, A. Y. H. Lu, H. Yagi, O. Hernandez, D. M. Jerina u. A. H. Conney, *Cancer Res.* **36**, 3358–3366 (1976).
- [48] R. F. Newbold, C. B. Wigley, M. H. Thompson u. P. Brookes, *Mutation Res.* **43**, 101 (1977).
- [49] S. K. Yang, H. V. Gelboin, B. F. Trump, H. Autrup u. C. C. Harris, *Cancer Res.* **37**, 1210–1215 (1977).
- [50] J. B. Weinstein, A. M. Jeffrey, K. W. Jennette, S. H. Blobstein, R. G. Harvey, C. Harris, H. Autrup, H. Kasai u. K. Nakanishi, *Science* **193**, 592–594 (1976).
- [51] P. L. Grover, K. P. Hewer, P. Sims u. K. Pal, *Int. J. Cancer* **18**, 1–6 (1976).
- [52] H. W. S. King, M. R. Osborne, F. A. Beland, R. G. Harvey u. P. Brookes, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **73**, 2679–2681 (1976).
- [53] P. Sims, P. L. Grover, A. Swaisland, K. Pal u. A. Hewer, *Nature* **252**, 326–328 (1974).
- [54] M. R. Osborne, M. H. Thompson, E. M. Tarmy, F. A. Beland, R. G. Harvey u. P. Brookes, *Chem. Biol. Interact.* **13**, 343 (1976).
- [55] M. R. Osborne, F. A. Beland, R. G. Harvey u. P. Brookes, *Int. J. Cancer* **18**, 362 (1976).
- [56] A. M. Jeffrey, K. W. Jennette, S. H. Blobstein, I. B. Weinstein, F. A. Beland, R. G. Harvey, H. Kasai, I. Miura u. K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5714–5715 (1976).
- [57] T. Meehan, K. Straub u. M. Calvin, *Nature* **269**, 725–727 (1977).
- [58] T. J. Slaga, E. Hubermann, J. K. Selkirk, R. G. Harvey u. W. M. Bracken, *Cancer Res.* **38**, 1699–1704 (1978).
- [59] W. Levin, D. R. Thakker, A. W. Wood, R. L. Chang, R. E. Lehr, D. M. Jerina u. A. H. Conney, *Cancer Res.* **38**, 1705–1710 (1978).
- [60] A. W. Wood, W. Levin, A. Y. M. Lu, D. Rayn, S. B. West, R. E. Lehr, M. Schäfer-Ridder, D. M. Jerina u. A. H. Conney, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **72**, 680–686 (1976).
- [61] A. W. Wood, D. M. Chang, W. Levin, R. E. Lehr, M. Schäfer-Ridder, J. M. Karle, D. M. Jerina u. A. H. Conney, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 2746–2750 (1977).
- [62] H. Seifert, *Beitr. Silikose-Forsch.* **H 82**, 1–91 (1964).
- [63] B. Contag, *Naturwiss.* **62**, 434–435 (1975).
- [64] ■. Landolt-Börnstein, *Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften u. Technik Bd. 5*, Springer-Verlag, Heidelberg-Berlin 1971.
- [65] J. Iball u. J. N. Low, *Acta Cryst. B* **30**, 2203 (1974).
- [66] D. W. Jones u. J. M. Sowden, *Acta Cryst. (Supplement)* **126** (1975).
- [67] J. D. H. Donney u. H. M. Ondik, *Crystal Data; Determinative Tables Vol. I, Organic Compounds*, National Bureau of Standards, NSRDS, USA (1972).
- [68] B. Contag, *Unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [69] B. Contag, *Naturwissenschaften* **65**, 108 (1978).
- [70] J. Iball u. D. W. Young, *Nature* **177**, 985–986 (1965).
- [71] G. W. Smith u. J. C. Stalley, *Acta Cryst. A* **31**, (Supplement), 122 (1975).
- [72] J. Iball u. W. D. S. Motherwell, *Acta Cryst. B* **25**, 882–888 (1969).
- [73] J. Iball u. S. N. Scrimgeour, *Acta Cryst. B* **31**, 2517–2519 (1975).
- [74] D. C. Phillips, *Acta Cryst.* **9**, 237 (1956).
- [75] M. A. Mainster u. J. D. Memory, *Biochem. Biophys. Acta* **148**, 605–608 (1967).
- [76] J. D. Memory, *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symp.* **2**, 179–180 (1975).
- [77] E. Cavaliere, P. Mailander u. A. Pelfrene, *Z. Krebsforsch.* **89**, 113–118 (1977).
- [78] D. W. Jones u. R. S. Matthews, *Prog. Med. Chem.* **10**, 159–201 (1974).
- [79] J. C. Arcos u. M. F. Argus, *Adv. Cancer Res.* **11**, 305–471 (1968).