

## NEUE REAKTIONEN DER CARCINOGENEN KOHLENWASSERSTOFFE 3,4-BENZOPYREN, 9,10-DIMETHYL-1,2-BENZANTHRACEN UND 20-METHYLCHOLANTHREN\*

M. WILK, W. BEZ und J. ROCHLITZ

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Received 24 February 1966)

**Zusammenfassung**—Im Zuge einer monovalenten Oxydation bilden sich aus den Jodkomplexen carcinogener, polycyclischer Kohlenwasserstoffe über die Stufe ihrer Radikalkationen leicht die entsprechenden dimeren oder tetrameren Aromaten in atropisomeren, racemischen Formen. Bei diesem neuen Reaktionstyp, einer elektrophilen Substitution durch Radikalkationen, wird die Ausbeute maximal, wenn das Oxydationspotential des Einelektronen-prozesses unter einem bestimmten Maximalwert liegt und die Potentiale zu höheren Oxydationsstufen deutlich von diesem abgesetzt sind. Bei nicht carcinogenen Kohlenwasserstoffen führt die Oxydation im Schwerpunkt weiter zu Chinonen und höheren Oxydationsprodukten.

Es wird versucht, bisher isolierte Hypothesen zum Mechanismus der chemischen Carcinogenese mit Hilfe dieser neuen Befunde zusammenzuführen.

**Abstract**—Carcinogenic polynuclear hydrocarbons may be oxidized by a one-electron-process to dimer or tetramer hydrocarbons with radical-cations as intermediates. The oligomers obtained are atropisomers. The best yields of this new reaction (an electrophilic substitution by radical-cations) are found, if the oxidation-potential of the one-electron-step has a low value, well separated from higher oxidation-potentials. Under similar conditions, the noncarcinogenic hydrocarbons are oxidized to quinones or other oxidation-products.

The present results are discussed in relation to the mechanism of carcinogenic action, trying to correlate other, hitherto isolated hypotheses, with these new findings.

Die seit langem bekannten Jod-Komplexe besonders der carcinogenen, polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe beruhen nach Untersuchungen von Szent-Györgyi<sup>1</sup> auf der Bildung von "charge transfer" Komplexen. Dabei gibt das aromatische System aufgrund seiner starken Donoreigenschaft ein Elektron an das als Akzeptor wirkende Jod ab, und die Komplexe zeigen somit ein deutliches Elektronenspinresonanzsignal. Allison and Nash<sup>2</sup> weisen auf eine Korrelation zwischen Carcinogenität und Donoreigenschaften carcinogener Substanzen hin. Bei den bisherigen Arbeiten von Szent-Györgyi<sup>1</sup> sowie von Eppstein<sup>3</sup> wurden die Jod-Komplexe durch Auftragen der Lösungen der Aromaten auf Whatman-Nr. 1 Papier und anschließender Behandlung mit Joddampf gebildet. Lässt man das Jod verdampfen, so zerfallen die Komplexe nach Angaben der Autoren<sup>1,2</sup> wieder in ihre Ausgangskomponenten.

Wir haben bei einigen carcinogenen Kohlenwasserstoffen (3,4-Benzopyren, 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen und 20-Methylcholanthren) diese Jod-Komplexe auf Kieselgel G beschichteten und anschließend getrockneten Glasplatten hergestellt. Nach dem Verdampfen des Jods konnten wir beobachten, dass keine Dissoziation der

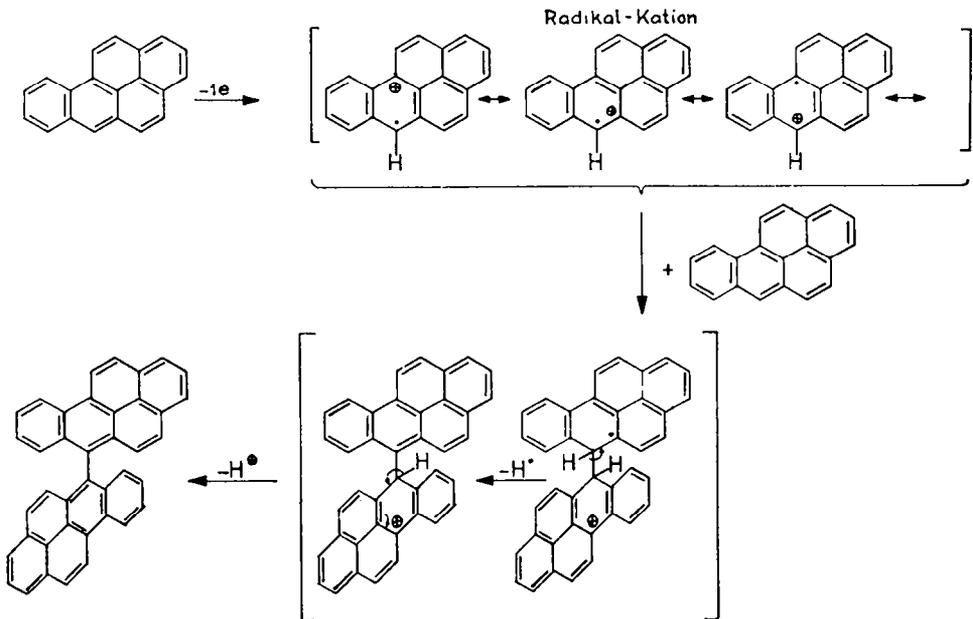
\* Teil der Dissertation von W. Bez, Frankfurt, Main (1966).

<sup>1</sup> A. Szent-Györgyi, I. Isenberg and S. L. Baird, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **46**, 1444 (1960).

<sup>2</sup> A. C. Allison and T. Nash, *Nature, Lond.* **197**, 758 (1963).

<sup>3</sup> S. Eppstein, I. Bular, J. Kaplan, M. Small and N. Mantel, *Nature, Lond.* **204**, 750 (1964).

Jodkomplexe in ihre Ausgangsstoffe aufgetreten war. Es verblieben vielmehr nach Verdampfen des überschüssigen Jods auf der Kieselgelschicht hellgrün bis dunkelrot gefärbte Stellen. In Falle des 3,4-Benzpyrens fanden wir nach Entwickeln der Platten neben geringen Mengen des Ausgangsproduktes und geringen Mengen von 3,4-Benzpyren-5,8-chinon und 3,4-Benzpyren-5,10-chinon eine neue, bisher nicht bekannte stark grüngelb fluoreszierende Verbindung. Da diese Substanz in den gewöhnlichen Laufmitteln der Dünnschicht-chromatographie nahezu den gleichen  $R_f$ -Wert wie 3,4-Benzpyren besitzt, war zur Trennung mehrmaliges Entwickeln notwendig. Die Isolierung gelang schliesslich bei etwa 25% iger Ausbeute mit Hilfe der präparativen Dünnschicht-chromatographie. Die Substanz, die sich nach Analyse, Molekulargewichtsbestimmung und Massenspektrum als ein Bis-3,4-benzpyrenyl erwies, hat gegenüber 3,4-Benzpyren ein um etwa  $10\text{ m}\mu$  nach längeren Wellen verschobenes, fast identisches Absorptionsspektrum, wobei lediglich die Feinstrukturen der  $\alpha$ -Banden verändert sind (Abb. 1). Anders ist es bei dem Fluoreszenzspektrum; hier ist die typische Feinstruktur im Vergleich zum 3,4-Benzpyren aufgehoben und das strukturlose Maximum stärker nach längeren Wellen verschoben. Dadurch wird das Fluoreszenzspektrum des Bis-3,4-benzpyrenyls der Festkörperemission des 3,4-Benzpyrens sehr ähnlich. Die aufgenommenen IR- und NMR-Spektren deuten ebenfalls auf einen gegenüber dem 3,4-Benzpyren veränderten Kohlenwasserstoff hin. Als Verknüpfungsstelle nehmen wir die reaktive 5-Position an. Die resultierende Substanz muss, wie auch bei beliebig anderer Verknüpfung, in atropisomeren, optisch aktiven Formen auftreten (Abb. 2). Wir erhielten offenbar ein Racemat. Die Reaktion verläuft unserer Meinung nach über einen Radikalionenmechanismus mit einem Radikal-kation als Zwischenstufe:



Ein Grund für die Annahme des obigen Mechanismus ist auch die von uns beobachtete Bildung geringer Mengen des Bis-3,4-benzpyrenyls bei der Reaktion von 3,4-Benzpyren mit konz. Schwefelsäure und anschliessendem Verdünnen mit Wasser. Nach

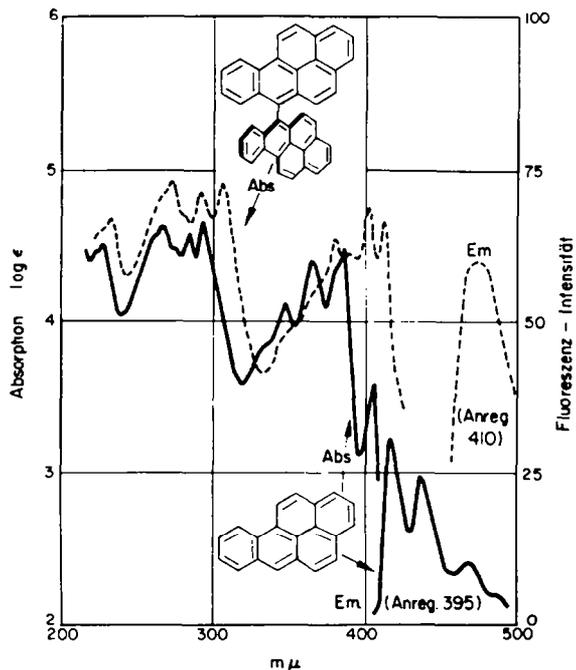


ABB. 1. Absorptions- und Fluoreszenzspektren von 3,4-Benzpyren (ausgezogene Kurven) und Bis-3,4-benzopyrenyl (gestrichelte Kurven).

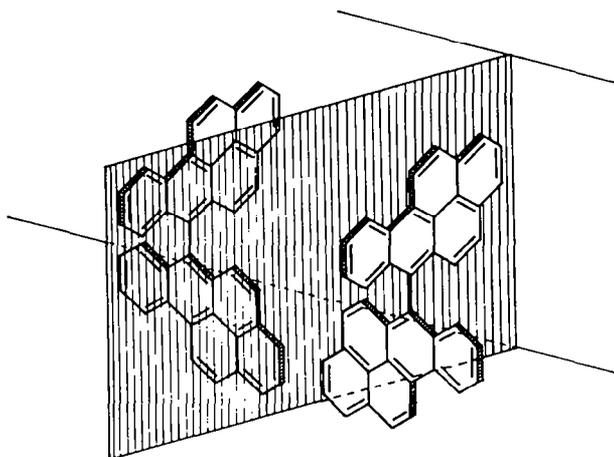


ABB. 2. Beispiel der Spiegelbildisomerie eines 5,5'-verknüpften, dimeren 3,4-Benzpyrens ( $\chi' = 5'$ ).

Carrington<sup>4</sup> entstehen höhere Konzentrationen der Radikalkationen, wenn die Kohlenwasserstoffe in kristalliner Form in die konzentrierte Schwefelsäure eingetragen werden. Die starke Dunkelfärbung der "Jod-Komplexe" auf Kieselgel beruht wohl zu einem Grossteil auf der Beimischung des ebenfalls dunkel gefärbten Jod-Jodid-Komplexes.

Im Falle des 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracens verläuft die Reaktion ähnlich.

<sup>4</sup> A. Carrington, F. Dravnieks and M. C. R. Symons, *J. Chem. Soc.* 947 (1959).

Nach dem Entwickeln der oben beschriebenen Platten fanden wir neben nur noch sehr geringen Mengen des Ausgangsproduktes eine auf dem Gel hellgrün fluoreszierende Verbindung, die ebenfalls bisher noch nicht beschrieben war. Die Ausbeute ist hier grösser als beim, 3,4-Benzpyrem und erreicht etwa 35%. Wegen der ähnlichen  $R_f$ -Werte vom Ausgangskohlenwasserstoff und dem erhaltenen Produkt war eine Trennung auch diesmal nur über mehrfache Entwicklungen möglich. Die Isolierung wurde wieder mit Hilfe der Dünnschicht-chromatographie im mikropräparativen Massstab bewerkstelligt. Nach den Ergebnissen von Analyse und Molekulargewichtsbestimmung handelt es sich bei dieser Substanz um ein tetrameres 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (= Tetra-DMBA). Auch hier ist das Absorptionsspektrum des Tetrameren gegenüber dem des DMBA um etwa  $10\text{ m}\mu$  nach längeren Wellen verschoben, während die Konturen des Spektralverlaufes erhalten bleiben (Abb. 3).

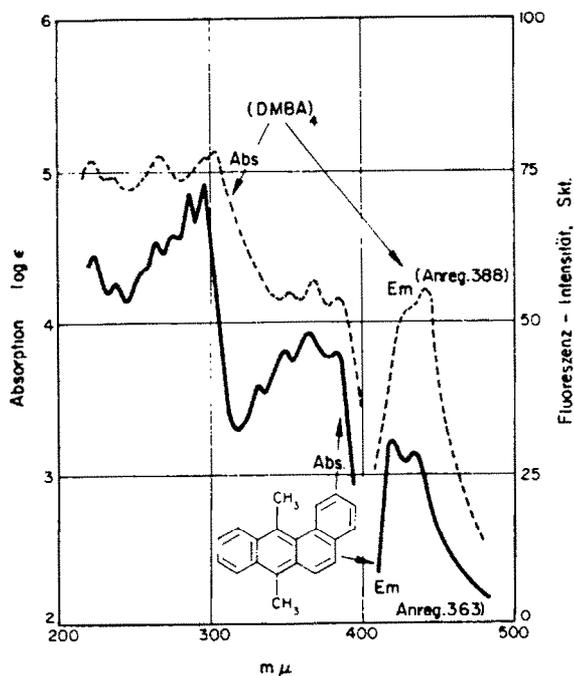


ABB. 3. Absorptions- und Fluoreszenzspektren von DMBA (ausgezogene Kurven) und dem tetrameren DMBA (gestrichelte Kurven).

Bei der Aufnahme des Fluoreszenzspektrums fanden wir in entsprechender Weise beim Tetrameren die Feinstruktur aufgehoben und das Maximum ebenfalls nach längeren Wellen verschoben. Auch die IR- und NMR-Spektren weisen auf einen gegenüber der Ausgangssubstanz abgewandelten Kohlenwasserstoff hin. Bei dem Tetrameren scheint die Annahme einer linearen Verknüpfung aufgrund der Spektren und auch des  $R_f$ -Wertes nicht berechtigt. Energetisch begünstigt ist eher die Ringverknüpfung von vier Molekülen DMBA jeweils an den beiden C-Atomen der K-Region. Ein derartiges Molekül mit einem zentralen Cyclooctatetraen-ring dürfte weitestgehend spannungsfrei sein (Abb. 4). Sein NMR-Spektrum zeigt im Vergleich zum DMBA

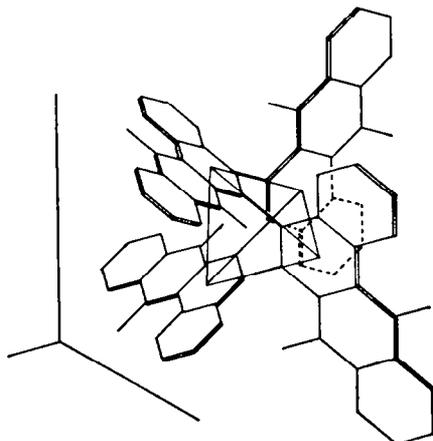


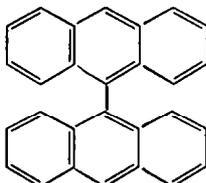
Abb. 4. Modell der einzig möglichen symmetrischen Form des Tetra-DMBA (alle übrigen Verknüpfungsarten in der K-Region ergeben Molekülasymmetrie).

eine ausserordentlich starke Verschmierung der Feinstrukturen (wie etwa bei Kristallpulveraufnahmen), was durch enge Nachbarschaft der Molekülteile mit zahlreichen Kopplungsmöglichkeiten hervorgerufen wird.

Beim 20-Methylcholanthren entsteht unter den gleichen Bedingungen eine bisher unbekannte, rot fluoreszierende Verbindung. Ihr  $R_f$ -Wert liegt ebenfalls sehr nahe bei dem der Ausgangssubstanz, wodurch die Isolierung auch hier nur über mehrmaliges Entwickeln der Dünnschichtplatten möglich wurde. Nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung liegt hier, wie beim DMBA, ein Tetrameres vor, dessen Absorptionsspektrum unter Erhaltung der Bandenmerkmale nach längeren Wellen verschoben ist. Ähnlich den UV-Absorptionsspektren der Paracyclophane, die von Cram *et al.*<sup>5</sup> untersucht wurden, sind bei den auch hier dicht gepackten Molekülen die Minima des tetrameren 20-Methylcholanthrens (350  $m\mu$ ) und des Tetra-DMBA (345  $m\mu$ ) stark "aufgefüllt" in Übereinstimmung zu unserem Strukturvorschlag. Beim Fluoreszenzspektrum des tetrameren 20-Methylcholanthrens ist die Feinstruktur wieder verschwunden und das in diesem Falle sehr stark in der Intensität verminderte Maximum nur wenig nach längeren Wellen verschoben (Abb. 5†).

Als Reaktionstyp nehmen wir hier, wie auch beim 3,4-Benzpyren und DMBA einen analogen Radikationenmechanismus mit den entsprechenden Radikalkationen als Zwischenstufen an.

Das *Bianthranyl*, eine von Barnett and Matthews<sup>6</sup> aus Anthron durch Reduktion erhaltene Verbindung ist in seiner Struktur analog dem von uns dargestellten Bis-3,4-



† Die rote Fluoreszenz wird durch eine noch längerwellige, in Abb. 4 nicht eingezeichneten Bande bei 577  $m\mu$  hervorgerufen, die sich besonders gut bei 480  $m\mu$  anregen lässt.

<sup>5</sup> D. J. Cram u. H. Steinberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 5691 (1951); D. J. Cram, N. L. Allinger, u. H. Steinberg, *ibid.* **76**, 6132 (1954); vgl. auch D. J. Cram, *ibid.* **80**, 3094, 3109, 3115 (1958).

<sup>6</sup> E. d. B. Barnett, u. Matthews, *J. Chem. Soc.* **123**, 380 (1923).

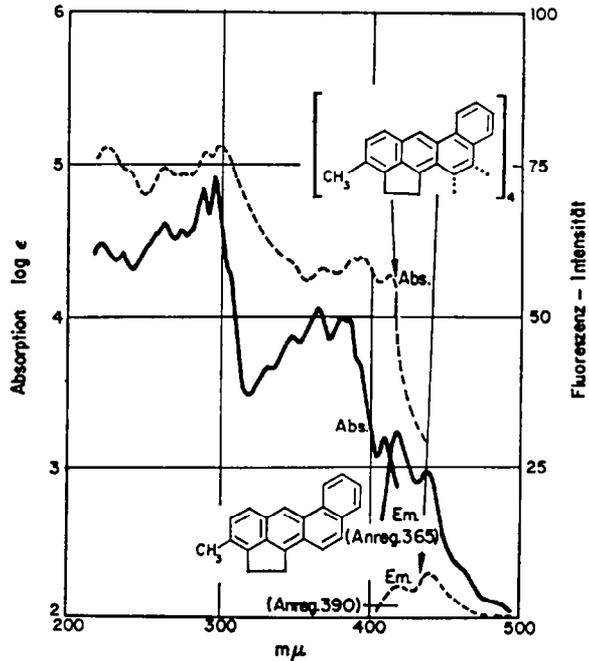


ABB. 5. Absorptions- und Fluoreszenzspektren von 20-Methylcholanthren (ausgezogene Kurven) und dem tetrameren 20-Methylcholanthren (gestrichelte Kurven).

benzpyrenyl. Wir konnten das Bianthranyl auch aus Anthracen über die Jod-Reaktion erhalten. Die Ausbeute war allerdings sehr gering, weil eine grosse Zahl von Nebenreaktionen auftritt. An der Identität beider Produkte besteht jedoch kein Zweifel. Das UV-Absorptionsspektrum des Bianthranyls ist im Kurvenverlauf identisch mit dem des Anthracens<sup>7</sup> bis auf eine auch hier feststellbare Verschiebung um etwa 10 mμ nach längeren Wellen (Abb. 6). Bei der Aufnahme seines Fluoreszenzspektrums fanden wir die gleichen Merkmale wie bei den drei vorher beschriebenen Verbindungen: Die Feinstruktur der Anthracenemission ist aufgehoben und das Maximum nach längeren Wellen verschoben. In der Tabelle sind die Wellenzahlen der Absorptionsmaxima der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Banden, sowie der Maxima der Fluoreszenz aufgeführt. Die ausserdem angegebenen Stokes' schen Verschiebungen und die mittleren Halbwertsbreiten der Fluoreszenzbanden sind charakteristisch gross für die sterisch stark an der Planarität gehinderten Dimeren bzw. Tetrameren. Diese Werte, das kaum veränderte UV-Spektrum und die Blockierung der reaktiven Zentren—unsere Dimeren und Tetrameren sind gegen Photooxydation stabil und werden nicht mehr protonisiert—veranlassten uns die in den Abb. 2 und 4 dargestellten Strukturvorschläge zu machen.

Die höchsten Ausbeuten an Oligomeren erhielten wir an Kieselgel G, etwas geringere an Aluminiumoxyd. Jedoch scheint prinzipiell für die Reaktion keine aktive Oberfläche notwendig zu sein, denn ausser in konz. Schwefelsäure entstehen die neuen Kohlenwasserstoffe auch in Benzol- oder Eisessig-lösung, wenn grosse Mengen Jod eingetragen werden. Auch in wässriger Suspension bildet sich das Bis-3,4-benzpyrenyl unter der Einwirkung einer Jod-jodkalium-lösung. Unsere Annahme,

<sup>7</sup> E. Clar, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **65**, 503 (1932).

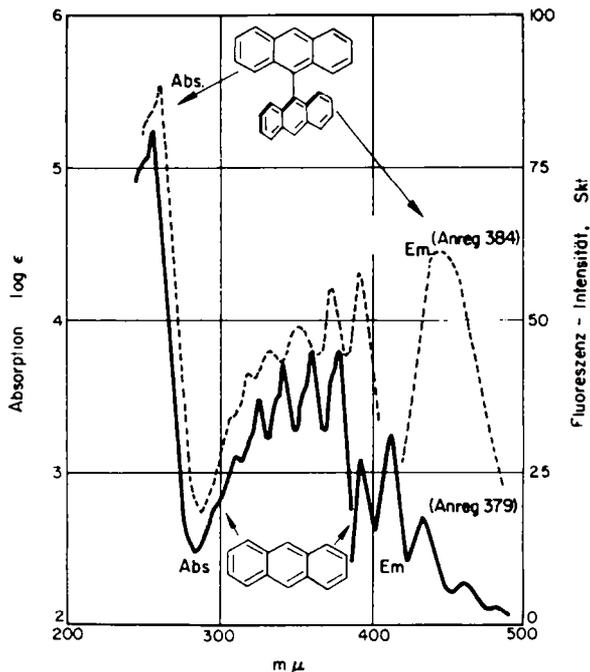


Abb. 6. Absorptions- und Fluoreszenzspektren von Anthracen (ausgezogene Kurven) und Bianthranil (gestrichelte Kurven).

TABELLE. WELLENZAHLEN ( $\bar{\nu}_A$ ) DER LÄNGSTWELLIEN ABSORPTION ( $\alpha$ - UND  $\beta$ -BANDE), DER FLUORESZENZ ( $\bar{\nu}_F$ ), SOWIE DIE WELLENZAHLDIFFERENZEN DER STOKES' SCHEN VERSCHIEBUNG ( $\Delta\bar{\nu}$ ) UND DER HALBWERTSBREITEN DER FLUORESZENZBANDEN ( $\Delta\bar{\nu}_1$ ) DER UNTERSUCHTEN KOHLENWASSERSTOFFE:

Verbindung:	$\bar{\nu}_A (10^4 \text{ cm}^{-1})$		$(10^4 \text{ cm}^{-1})$		
	$\alpha$ -Bande	$\beta$ -Bande	$\bar{\nu}_F$	$\Delta\bar{\nu}$	$\Delta\bar{\nu}_1$
Anthracen	26.45	39.10	25.75	0.70	2.30
Bianthranil	25.45	38.78	22.65	2.80	3.40
3,4-Benzpyren	26.0	33.70	24.10	1.9	2.40
Bis-3,4-benzpyrenyl	24.95	33.0	21.35	3.60	2.95
20-Methylcholanthren	26.0	33.56	24.10	1.90	2.35
Tetrameres 20-Methylcholanthren	25.50	33.56	22.75	2.75	3.40
9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen	27.55	33.80	24.10	3.45	3.20
Tetra-DMBA	27.25	33.32	22.75	4.50	3.25

der primäre Reaktionsschritt sei der Eielektronenentzug zum Radikalion, wurde dadurch bestätigt, dass sich das dimere Benzpyren und das tetramere DMBA auch mit Eisen (III) chlorid oder Luftsauerstoff bei Zimmertemperatur als Oxydationsmittel an Kieselgel gewinnen liessen. Das tetramere DMBA entsteht auch in Eisessiglösung hoher Konzentration mit  $\text{FeCl}_3$  ohne Kieselgel.

DISKUSSION

Der von uns gefundene neue Reaktionstyp des elektrophilen Angriffs der Radikalkationen aromatischer Kohlenwasserstoffe kann durchaus mit deren carcinogener

Wirksamkeit in Zusammenhang stehen; besonders wenn man sich vorstellt, dass diese Umsetzung an Grenzflächen innerhalb der Zellen stattfindet, in die zwar die monomeren Kohlenwasserstoffe hineingelangen können, es aber für die entstehenden grossen Moleküle keine Möglichkeit gibt, die Zelle wieder zu verlassen. Dies wäre eine indirekte Bestätigung der Druckrey'schen Theorie<sup>8</sup> über die streng additive Wirkung kleinster Dosen über lange Zeiträume. Die Vorstellung eines solchen "Käfigmodells" setzt 1. voraus, dass die entstehenden Verbindungen biologisch nicht abbaubar sind und 2. dürften diese Oligomere keine carcinogene Wirksamkeit bei Hautpinselungen haben, da sie nach unseren Vorstellungen nicht durch die Zellwand eindringen können. Die Möglichkeit eines biologischen Abbaus z.B. beim Bis-3,4-benzpyrenyl dürfte kaum gegeben sein, da diese Substanz unter Normalbedingungen hohe Stabilität aufweist. So erleidet z.B. das Bis-3,4-benzpyrenyl ebenso wie das Bisanthranil keinerlei Photoxydation und keinen Angriff durch molekularen Sauerstoff und die Dimeren bilden mit konz. Schwefelsäure keine gefärbten Lösungen mehr. Biologische Untersuchungen eventueller carcinogener Eigenschaften der Oligomeren sind im Gange.

Als Hinweise für ein mögliches Auftreten von dimerem Benzpyren in der Zelle können die Arbeiten von Graffi<sup>9</sup> aufgefasst werden. Er untersuchte fluoreszenzmikroskopisch die intercelluläre Verteilung, vornehmlich des 3,4-Benzpyrens, auf der Epidermis von Mäusen. Er stellte dabei fest, dass einen Tag nach der Pinselung die blaue Fluoreszenz im Cytoplasma der Zelle, die eindeutig vom gelösten 3,4-Benzpyren herrührt, abnahm und sich ein grün fluoreszierender, fast geschlossener Ring um den Zellkern gebildet hatte. Es kann sich bei dieser grün fluoreszierenden Substanz um gebildetes Bis-3,4-benzpyrenyl handeln. Natürlich wäre auch das Auftreten kristallinen 3,4-Benzpyrens möglich, welches die gleiche grüne Fluoreszenz aufweist (Wilk und Schwab<sup>10</sup>).

Ein völlig neuer Gesichtspunkt für die chemische Carcinogenese ergibt sich ferner aus der Tatsache, dass die von uns synthetisierten Verbindungen in optisch aktive Antipoden zerlegbar sein müssen (Ausnahme: die in Abb. 4 gezeigte symmetrische Form aller möglichen Tetrameren des DMBA bzw. 20-Methylcholanthrens). Bei der Oligomerisierung der carcinogenen Aromaten (Kohlenwasserstoffe, Heterocyclen und Amine) entstehen immer Atropisomere. Damit scheint der Hinweis von Lettré<sup>11</sup> plausibel, dass die meisten carcinogenen Kohlenwasserstoffe "planare Asymmetrien" aufweisen. Sowohl bei der Dimerisierungsreaktion als auch bei einer Reaktion des Radikalkations mit Zellstrukturen beliebiger (auch planarer) Asymmetrie, müssen stets Atropisomeriefälle auftreten, die biologische Konsequenzen haben. Ob in der Zelle die Dimerisierung oder die Reaktion des Radikalkations mit Zellstrukturen stattfindet, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten werden. Das Oxydationspotential des Einelektronenprozesses liegt mit  $\sim +0,4$  Volt bei dem des freien Sauerstoffs.

Bei qualitativen Untersuchungen konnten wir inzwischen noch feststellen,<sup>12</sup> dass diese Jodreaktion an einer grösseren Reihe von carcinogenen und nichtcarcinogenen

<sup>8</sup> H. Druckrey, H. Hamperl und Brock, *Z. Krebsforsch.* **50**, 431 (1940).

<sup>9</sup> A. Graffi, *Z. Krebsforsch.* **52**, 165 (1942).

<sup>10</sup> M. Wilk u. H. Schwab, *Angew. Chem.* **75**, 1128 (1963).

<sup>11</sup> H. Lettré, *Z. Physiol. Chem.* **280**, 28 (1944).

Verbindungen möglich ist. Im Unterschied zu den carcinogenen Kohlenwasserstoffen wird die Reaktion bei den nicht carcinogenen Kohlenwasserstoffen von einer grossen Zahl Konkurrenzreaktionen begleitet, und die Ausbeute an den Oligomeren ist hier um Zehnerpotenzen geringer. Wir haben auch erste experimentelle Hinweise dafür, dass diese Reaktion nicht nur auf die aromatischen Kohlenwasserstoffe beschränkt ist<sup>12</sup>, sondern dass sie auch bei den aromatischen Aminen und Azoverbindungen<sup>13</sup> möglich ist. Die Konsequenzen sind wieder die gleichen, nur bei den Carcinogenen können atropisomere Oligomere auftreten (Beispiel  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin). Doch ist der sterische Faktor nicht das einzige Kriterium für die Carcinogenität, entscheidend ist, dass das Oxydationspotential unter einem bestimmten Schwellenwert liegt. So gehen Kohlenwasserstoffe etc. mit hohem Oxydationspotential die beschriebene Reaktion nicht ein und sind nicht carcinogenen.<sup>14</sup> Andererseits kann bei Aromaten mit zu niedrigem Oxydationspotential (z.B.  $\alpha$ -Naphthylamin) die Weiteroxydation schneller verlaufen, wodurch nach unserem Modell die Carcinogenität ausbleibt. Im Falle der Carcinogenen liegt die Aktivierungsenergie der Weiteroxydation höher (z.B.  $\beta$ -Naphthylamin: *o*-Chinonbildung!). Arbeiten, die diese Zusammenhänge weiter aufklären sollen, sind im Gange.

Die aufgeführten Vorstellungen sind sicher nicht ausreichend, das komplexe Gebiet der chemischen Carcinogenese zu klären. Wir sind aber überzeugt, dass die von uns gefundene Reaktion das Problem der carcinogenen Wirksamkeit aromatischer Verbindungen durch Neuordnung und Zusammenfassung bisher isolierter Hypothesen fester zu umreissen hilft und Anregungen für weitere gezielte Arbeiten gibt.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

*Bis-3,4-benzpyrenyl* ( $C_{40}H_{28}$ ). Aus einer Lösung von 500 mg 3,4-Benzpyren in 250 ml Benzol wurden jeweils 4 ml mit einer fein ausgezogenen Kapillare auf eine mit Kieselgel G (Merck) beschichtete, 20 × 20 cm grosse Glasplatte aufgetragen (Schichtdicke 0.5 mm). Die Platten (ca. 60) wurden 24 Stunden in einer geschlossenen Glaskammer, vor Licht geschützt, Joddämpfen ausgesetzt. Nach dem Herausnehmen und Verdampfen des Jods entwickelten wir die Platten zuerst mit *n*-Hexan, sodann mit einem Gemisch aus Benzol-Methanol 95:5. Hierbei liessen wir das Laufmittel nur bis zur Hälfte der Platte aufsteigen, um anschliessend noch zweimal mit *n*-Hexan zu entwickeln. Die grün fluoreszierende Zone (UV-Lampe!), die sich direkt unterhalb des noch nicht umgesetzten, blau fluoreszierenden 3,4-Benzpyrens befindet, wurde abgeschabt. Mit Benzol wurde die Substanz vom Kieselgel gelöst und abfiltriert. Das vom gesamten Ansatz gesammelte Filtrat wurde noch über Aktivkohle gereinigt und bis auf wenige ml im Rotationsverdampfer eingeeengt. Beim Zusatz von etwa 20 ml *n*-Hexan fällt das gelbe Produkt (120 mg), aus und kann abfiltriert werden, Schmelzpunkt: 356° (unkorr. unter Zersetzung). (Analyse: Gef: C, 95.5; H, 4.5 für  $C_{40}H_{28}$  Ber: C, 95.6; H, 4.4%. Molekulargewicht: Gef: 522 (nach Rast), 502 (Massenspektrum). Ber: 502.)

*Tetrameres 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen* ( $C_{30}H_{26}$ ). Die Darstellung gelang auf dem gleichen Wege, wie vorher für das Bis-3,4-benzpyrenyl beschrieben wurde. Aus 500 mg DMBA erhielten wir 170 mg; Schmelzpunkt 245° (unkorr. unter Zers.) (Analyse: Gef: C, 94.0; H, 6.0 für  $C_{30}H_{26}$ ; Ber: C, 94.5; H, 5.5%. Molekulargewicht: Gef: 1.007 (Osmometer), Ber: 1.016.)

*Tetrameres 20-Methylcholanthren* ( $C_{34}H_{26}$ ). Darstellung und Isolierung wurden wie oben beschrieben ausgeführt. Aus 500 mg 20-Methylcholanthren, Ausbeute, 60 mg; Schmelzpunkt, Zers. bei 360°. (Analyse: Gef: C, 94.6; H, 5.4 für  $C_{34}H_{26}$  Ber: C, 94.6; H, 5.4%. Molekulargewicht: Gef: 1.074 (Osmometer), Ber: 1.064.)

<sup>12</sup> U. Hoppe, Diplomarbeit Frankfurt, M. (unveröffentlicht)

<sup>13</sup> M. Matsumoto, *Seikagaku* 37, 181 (1965); *Chem. Abstr.* 63, 10234a (1965).

<sup>14</sup> E. S. Pysh u. N. C. Yang, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 2124 (1963).

**Anschrift:** Doz. Dr. Manfred Wilk, Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/Main, Robert-Mayer-Str. 7-9.

Für die Bereitstellung von Mitteln zur Durchführung dieser Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft, für die Vergabe eines Stipendiums an Herrn W. Bez der Stiftung Volkswagenwerk. Weiterhin danken wir: Herrn Dr. E. L. Wynder, Sloan-Kettering-Institute for Cancer Research, New York, für seine Bereitwilligkeit, die biologischen Versuche auszuführen, der Firma MAT Bremen für die kostenlose Ausführung der Massenspektrogramme und Frl. I. Walter für die osmometrische Bestimmung der Molekulargewichte.